



Professionelle serologische Borrelien-Diagnostik

mit rekombinanten und nativen Antigenen



Lyme-Borreliose

Borrelien sind die Erreger der Lyme-Borreliose, einer durch Zecken der Gattung Ixodes übertragenen bakteriellen Erkrankung. Die wichtigsten humanpathogenen Borrelien-Genospezies werden unter dem Überbegriff „*Borrelia burgdorferi sensu lato*“ zusammengefasst. Es sind im einzelnen: *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* und *Borrelia garinii*. Die Borrelieninfektion kann sich mit dermatologischen, neurologischen und internistischen Krankheitsbildern manifestieren. Das klinische Erscheinungsbild der Borreliose wird in drei Stadien eingeteilt:

Stadium I: Im Vordergrund steht das charakteristische **Erythema migrans**, ein zentrifugal wachsendes und zentral verblassendes Erythem, das wenige Tage bis mehrere Wochen nach Infektion auftritt. Es wird oft begleitet von grippeähnlichen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Erbrechen. In seltenen Fällen bilden sich knotenförmige, prall-elastische Hautinfiltrate, die vorwiegend aus Lymphozyten bestehen (Lymphadenosis cutis benigna). Serologisch werden Antikörper der Immunglobulinklassen IgM und IgG gegen Borrelien nachgewiesen. Das Stadium I kann spontan ausheilen oder in eine generalisierte Borreliose (Stadien II und III) übergehen.

Stadium II: Mehrere Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich entwickelt sich das Stadium II der Erkrankung. Es ist durch **neurologische, kardiale** (z. B. Myokarditis) **und rheumatologische** (z. B. Arthritis) **Manifestationen** gekennzeichnet. Der Befall des Nervensystems äußert sich häufig als Radikulitis (Bannwarth-Syndrom) und Mono- oder Plexusneuritis mit motorischen (Fazialisparese) und sensorischen Störungen. Meningitis, Myelitis, Enzephalitis oder zerebrale Vaskulitis kommen seltener vor. Im Stadium II sind bei über 90% der Patienten Antikörper der Klasse IgG gegen Borrelien-Antigene nachweisbar.

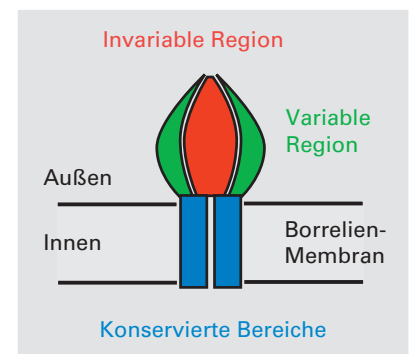
Stadium III: Charakteristisch für das Spätstadium der Erkrankung ist eine chronische Beteiligung der Gelenke, der Epidermis und des ZNS, Monate bis Jahre nach dem Beginn der Borrelien-Infektion. In vielen Fällen entwickelt sich eine destruierende Arthritis vor allem der großen Gelenke, meist der Kniegelenke. An den Extremitäten bildet die Epidermis eine typische Acrodermatitis chronica atrophicans aus. Antikörper der Klasse IgG sind im Stadium III bei 90% bis 100% der Patienten nachweisbar, Antikörper der Klasse IgM spielen keine Rolle mehr.

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose basiert auf der Anamnese, klinischen Befunden und dem Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien-Antigene. Die Serologie hat maßgeblich zur Entdeckung der Borreliose beigetragen und verhilft auch heute noch vielen Patienten zum diagnostischen Durchbruch. In Deutschland liegt die Prävalenz der Antikörper gegen Borrelien bei Waldarbeitern in der Größenordnung von 20%, bei der städtischen Normalbevölkerung unter 5%. Nach einem Zeckenstich sollte man einen serologischen Ausgangsbefund erheben und in den nachfolgenden

den Wochen die Borrelien-Antikörper kontrollieren. Für die Diagnostik einer Neuroborreliose ist die Bestimmung intrathekal synthetisierter Antikörper von entscheidender Bedeutung.

VlsE: Das Hauptantigen für die Borrelien-Serologie

VlsE (variable major protein-like sequence, expressed) ist ein **Oberflächenprotein von *Borrelia burgdorferi***, das eine Schlüsselrolle in der Überlebensstrategie der Borrelien spielt: Nach dem Eindringen in den Wirtsorganismus verändern die Borrelien ständig das auf der Oberfläche exprimierte VlsE und versuchen so, der Erkennung und Eliminierung durch das Immunsystem zu entgehen. Borrelien exprimieren VlsE nicht, wenn sie in Kultur gehalten werden, sondern nur in vivo unter immunologischem Stress. Dieses Antigen lässt sich deshalb nur mittels rekombinanter Techniken herstellen.

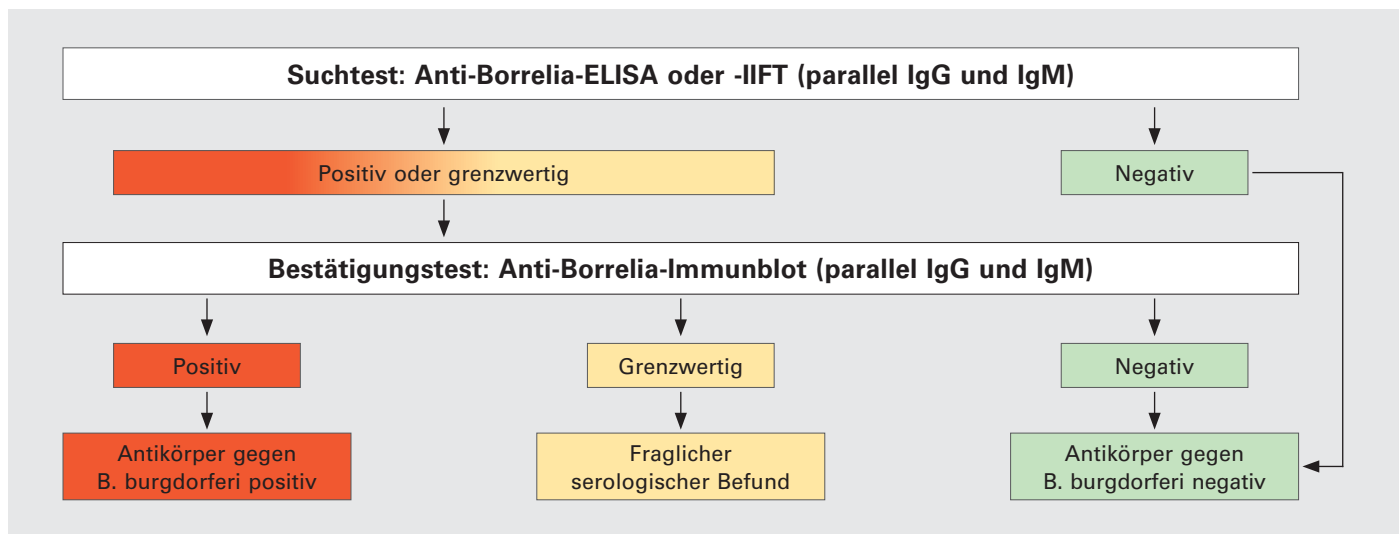


VlsE auf der Borrelien-Oberfläche

Das VlsE-Protein unterteilt sich in mehrere Abschnitte: Konservierte Bereiche, die als Transmembran-Domänen das VlsE in der Borrelienmembran verankern, sowie variable und invariable Regionen. Die nach außen gerichteten variablen Regionen des VlsE werden durch Rekombination ständig variiert, wodurch das angreifende Immunsystem immer wieder auf neue, veränderte Antigenepitope trifft. Die invariablen Regionen werden durch die variablen Regionen verdeckt und sind bei lebenden Borrelien dem direkten Zugriff des Immunsystems entzogen. Werden abgestorbene Borrelien von Antigen-präsentierenden Zellen prozessiert und somit das ganze VlsE in Kontakt mit dem Immunsystem gebracht, bildet der Wirtsorganismus auch **Antikörper gegen invariable und konservierte Bereiche des VlsE**. Diese eignen sich **auf Grund der hohen Konservierung ihrer Zielantigene hervorragend zur Diagnostik der Borreliose**: Mit monospezifischen Testsystemen (IIFT, ELISA, EUROLINE-WB, EUROLINE) kann man eine Lyme-Borreliose allein schon durch den Nachweis der IgG-Antikörper gegen VlsE in über 85% der Fälle Spezies-übergreifend diagnostizieren.



Serologische Stufendiagnostik bei Infektionen mit *Borrelia burgdorferi*



EUROIMMUN gehört zu den führenden Herstellern von Reagenzien für die Diagnostik von Infektionen mit *Borrelia burgdorferi*. Von EUROIMMUN bekommen Sie die zur Bestimmung der entsprechenden Antikörper erforderlichen Such- und Bestätigungstests, mit denen Sie gemäß den **Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, des Robert-Koch-Instituts und der Centers for Disease Control and Prevention (USA)** eine qualifizierte **zweistufige Diagnostik** durchführen können.

Zunächst wird ein möglichst **sensitiver Suchtest (ELISA oder IIFT)** durchgeführt, der auch Antikörper gegen das Borrelien-Hauptantigen VlsE erfasst. Im Frühstadium der Borreliose kann das Ergebnis noch negativ ausfallen, deshalb ist eine weitere Untersuchung bei gegebener Indikation nach ein bis zwei Wochen angebracht. Bei Verdacht auf eine Neuroborreliose werden Borrelien-spezifische Antikörper parallel in Liquor und Serum untersucht.

Wenn im Suchtest ein Ergebnis positiv oder grenzwertig ausfällt, wird ein **Bestätigungstest** angeschlossen. Der **Immunblot** ist hierbei die **Methode der Wahl**, da er eine sichere Differenzierung von

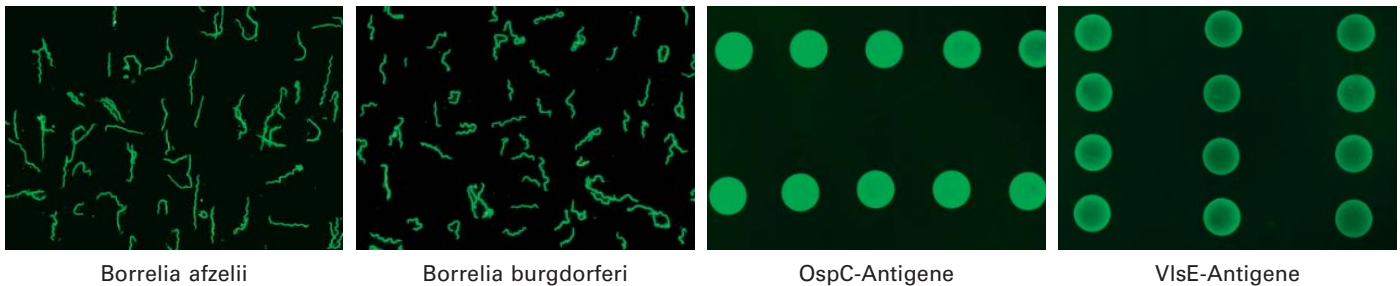
Antikörpern gegen die einzelnen spezifischen und unspezifischen Antigene ermöglicht. Eine zusätzlich aufgebrachte Antigenbande mit VlsE erhöht die Sensitivität des IgG-Tests, z. B. bei Erythema migrans von 40% auf 62%. Für den Nachweis einer Borreliose und die Einschätzung des Infektionsstadiums ist das Reaktionsmuster mit den verschiedenen Antigenbanden maßgebend. Positive Reaktionen spezifischer Antigenbanden werden bei entsprechender Klinik als Beweis für eine aktuell vorliegende oder abgelaufene Infektion angesehen. Zeigt der Immunblot (bei positivem Suchtest) sowohl für IgG als auch für IgM ein negatives Resultat, kann man im allgemeinen eine Infektion ausschließen. Bei weiter bestehendem klinischen Verdacht auf eine Borreliose werden im Einzelfall Bestandteile alternativer Borrelienstämmen als Testsubstrate eingesetzt. Bei grenzwertigen Immunblotergebnissen und entsprechendem klinischen Verdacht werden Verlaufskontrollen durchgeführt. Zur computergestützten Auswertung der inkubierten Immunblots und zur Archivierung stellt EUROIMMUN die Computerprogramme EUROLinScan und EUROLabOffice zur Verfügung. Die folgende Tabelle zeigt die Möglichkeiten der Befundinterpretation bei Anti-Borrelia-Immunblots.

Serologisches Ergebnis		Befundtext
IgG	IgM	
Grenzwertig oder negativ	Grenzwertig oder negativ	Kein sicherer Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper. Bei weiter bestehendem klinischen Verdacht ggf. Kontrolle nach ein und zwei Wochen (verzögerte Antikörperbildung möglich).
Grenzwertig oder negativ	Positiv	Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper, Verdacht auf ein frühes Infektionsstadium. Chronische Borreliose eher unwahrscheinlich. Bei erfolgreicher Therapie ist auch ein Residualbefund mit persistierenden IgM-Antikörpern denkbar.
Positiv (1-2 spezifische Banden)	Grenzwertig oder negativ	Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper, Verdacht auf ein frühes Infektionsstadium. Zum Ausschluss einer Serumnarbe ggf. Verlaufskontrolle. Klinische Symptomatik verfolgen!
Positiv (1-2 spezifische Banden)	Positiv	Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper, Verdacht auf ein frühes Infektionsstadium. Befund für späte Manifestationsformen weniger typisch, aber möglich. Serumnarbe mit persistierendem IgM nur in Ausnahmefällen denkbar, insbesondere nach zurückliegender Therapie. Entscheidend sind klinische Symptomatik und Verlauf. Ggf. serologische Verlaufskontrolle.
Positiv (>2 spezifische Banden)	Grenzwertig oder negativ	Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper, Verdacht auf eine chronische Borreliose (klinische Spätmanifestation). Frühes Infektionsstadium weniger wahrscheinlich. Eine endgültige Differenzierung zwischen florider Infektion und Residualbefund ist nicht möglich. Ggf. serologische Verlaufskontrolle.
Positiv (>2 spezifische Banden)	Positiv	Nachweis spezifischer Borrelien-Antikörper, Verdacht auf eine chronische Borreliose (klinische Spätmanifestation). Frühes Infektionsstadium im Falle einer Sekundärinfektion nicht auszuschließen. Serumnarbe nach vor kurzem ausgeheilter Borreliose möglich (persistierendes IgM).

Hinweis: Antikörper gegen mehrere unterschiedliche Varianten eines Antigens (z. B. VlsE, Lipide) werden als eine Bande gewertet.



Suchtest I: Anti-Borrelia-IIFT plus VlsE und OspC (EUROPLUS®)



Durch die Kombination der Bakterienausstriche (B. afzelii und B. burgdorferi) mit dem rekombinanten VlsE und dem aufgereinigten OspC wird die serologische Trefferquote gegenüber herkömmlichen Immunfluoreszenztests gesteigert. Da Borrelien VlsE nur in vivo, jedoch nicht in Zellkultur exprimieren, fehlt dieses Antigen bei den Zellausstrichen. Der EUROPLUS®: Anti-Borrelia-IIFT plus VlsE und OspC erreicht mit seinem breiten Antigenspektrum eine sehr hohe Sensitivität und ist deshalb hervorragend als Suchtest einsetzbar.

Klinische Daten: In einer Studie wurden 577 polnische Waldarbeiter und 100 gesund erscheinende Blutspender auf Antikörper gegen Borrelienantigene untersucht. Für die Substratkombination Borrelia afzelii und Borrelia burgdorferi wurde eine Sensitivität von 94 % (IgG) bzw. 77 % (IgM) ermittelt (Referenz: 137 (IgG) bzw. 34 (IgM) Seren mit positiven ELISA- und Westernblotergebnissen). Durch die Hinzunahme der VlsE- bzw. OspC-beschichteten BIOCHIPS erhöhen sich diese Werte auf 98 % bzw. 91 %. Die Einzelantigene zeigten eine Spezifität von 100 % (VlsE) bzw. 98 % (OspC) (Referenz: 234 (IgG) bzw. 181 (IgM) Seren mit negativen ELISA- und Westernblotergebnissen).

Referenzbereich: Bei gesund erscheinenden Blutspendern (Herkunft der Proben: Deutschland) wurden die nebenstehend aufgeführten Antikörperprävalenzen ermittelt (Titer: IgG \geq 1:100, IgM \geq 1:10).

Technische Daten

Probenverdünnung

IgG

Qualitative Untersuchungen: 1 : 100; **Quantitative Untersuchungen:** 1 : 100, 1 : 1000 etc.

Bzüglich des Messbereiches gibt es keine Obergrenze.

IgM

Qualitative Untersuchungen: 1 : 10; **Quantitative Untersuchungen:** 1 : 10, 1 : 100 etc.

Bzüglich des Messbereiches gibt es keine Obergrenze.

Testablauf

30 min/30 min (Raumtemperatur). Voll automatisierbar.

Reagenzien

Gebrauchsfertig, mit Ausnahme des PBS-Tween-Puffers (für Verdünnungen und Waschschrte).

Anti-Borrelia-Antigene	Sensitivität (vorcharakt. Kollektiv)		Prävalenz Blutspender	
	IgG n=137	IgM n=34	IgG n=87	IgM n=92
Borrelia afzelii	94 %	77 %	28 %	3 %
Borrelia burgdorferi	93 %	71 %	28 %	3 %
VlsE	89 %	–	5 %	–
OspC	–	85 %	–	4 %
B. afzelii + B. burgd.	94 %	77 %	28 %	3 %
B. afzelii + B. burgd. + VlsE	98 %	–	29 %	–
B. afzelii + B. garinii + OspC	–	91 %	–	7 %

Anti-Borrelia-Antigene	Prävalenz IgG		Prävalenz IgM	
VlsE	5,0 %	n=201	–	–
OspC	–	–	1,5 %	n=68
Borrelia afzelii	17,0 %	n=150	3,0 %	n=159
Borrelia burgdorferi	18,0 %	n=150	4,0 %	n=159

EUROIMMUN-IIF-Testsysteme für die Borrelien-Diagnostik

Bestellnummer	IIF-Testsystem	Antigene
FI 2131-1 G	EUROPLUS®: Anti-Borrelia-afzelii-IIFT plus VlsE (IgG)	Ausstriche von B. afzelii sowie EUROPLUS®-BIOCHIPS mit dem Antigen VlsE
FI 2131-2 M	EUROPLUS®: Anti-Borrelia-afzelii-IIFT plus OspC (IgM)	Ausstriche von B. afzelii sowie EUROPLUS®-BIOCHIPS mit dem Antigen OspC
FI 2132 G/M	Anti-Borrelia-burgdorferi-IIFT (IgG/IgM)	Ausstriche von B. burgdorferi (CH)
FI 2133 G/M	Anti-Borrelia-burgdorferi-IIFT (IgG/IgM)	Ausstriche von B. burgdorferi (USA)
FI 2134 G/M	Anti-Borrelia-garinii-IIFT (IgG/IgM)	Ausstriche von B. garinii
FI 2136-1 G/M	EUROPLUS®: Anti-Borrelia-afzelii und -burgdorferi-IIFT plus VlsE und OspC (IgG/IgM)	Ausstriche von B. afzelii, B. burgdorferi (USA) sowie EUROPLUS®-BIOCHIPS mit den Antigenen VlsE und OspC
FI 2138-2 G/M	Anti-Borrelia-afzelii, -burgdorferi- und -garinii-IIFT (IgG/IgM)	Ausstriche von B. afzelii, B. burgdorferi (CH), B. burgdorferi (USA) und B. garinii



Suchtest II: Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG) und Anti-Borrelia-ELISA (IgM)



Referenzbereiche: Die Spiegel der Anti-Borrelia-Antikörper wurden bei einem Kollektiv aus 500 gesunden Blutspendern (Medizinische Universität zu Lübeck) mit dem EUROIMMUN-ELISA ermittelt. Bei einem Cut-Off von 20RE/ml waren 5% (IgG) bzw. 2% (IgM) der Blutspender anti-Borrelia-positiv, dies entspricht der bekannten Durchseuchung Erwachsener.

Reproduzierbarkeit: Die Variationskoeffizienten (VK) wurden mit 3 Seren in verschiedenen Bereichen der Standardkurve ermittelt. Die Intra-Assay-VK (jeweils 20 Bestimmungen) liegen zwischen 3,5 und 3,6%, (IgG) bzw. zwischen 2,9 und 4,3% (IgM). Die Inter-Assay-VK (4 Bestimmungen an 6 verschiedenen Tagen) liegen zwischen 3,6 und 3,8% (IgG) bzw. zwischen 4,7 und 6,9% (IgM).

Klinische Daten: 364 Seren von Patienten mit klinisch charakterisierter Borreliose in verschiedenen Erkrankungsstadien und 573 Kontrollseren (53 andere Infektionserkrankungen, 20 rheumatische Erkrankungen, 500 gesunde Blutspender) wurden mit dem EUROIMMUN Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG) und dem EUROIMMUN Anti-Borrelia-ELISA (IgM) untersucht. Bei paralleler Bestimmung der IgG- und IgM-Antikörper erreicht man mit den Testsystemen je nach Patientenkollektiv eine Sensitivität von 91% bis 100%.

Kollektiv	n	EUROIMMUN Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG) Anti-Borrelia-ELISA (IgM)		
		IgG [%]	IgM [%]	IgG/IgM [%]
Erythema migrans	205	76	68	91
Neuroborreliose	80	90	49	96
Borreliose-Arthritis	49	84	43	94
Acrodermatitis chron. atrop.	14	93	21	93
Fazialisparese	16	100	50	100

Technische Daten

Probenverdünnung

Serum oder Plasma; 1:101 in Probenpuffer.

Kalibrierung

Quantitativ, in relativen Einheiten pro Milliliter (RE/ml).

Kalibrationsserum 1: 200 RE/ml, **Kalibrationsserum 2:** 20 RE/ml, **Kalibrationsserum 3:** 2 RE/ml

Befundung (IgG, IgM)

<16 RE/ml: negativ, ≥16 bis <22 RE/ml: grenzwertig, ≥22 RE/ml: positiv.

Optional semiquantitative Auswertung.

Testablauf

30 min/30 min/15 min (Raumtemperatur). Voll automatisierbar.

Prävalenz: Die Prävalenz der Anti-Borrelia-Antikörper in den Kontrollkollektiven (andere Infektionserkrankungen: anti-CMV-positiv n=18, anti-EBV-positiv n=28, anti-Toxoplasma-positiv n=7; rheumatische Erkrankungen: APF-positiv n=10, RF-(IgM)-positiv n=10) entspricht den in der Literatur angegebenen Werten (Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 14/98).

Kollektiv	n	EUROIMMUN Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG) Anti-Borrelia-ELISA (IgM)	
		IgG [%]	IgM [%]
Andere Infekt.-Erkrankungen	53	13	11
Rheumatische Erkrankungen	20	15	0
Blutspender	500	5	2
Gesamt	573	6	2

Übereinstimmung mit Ringversuchergebnissen: 181 (IgG) bzw. 195 (IgM) klinisch charakterisierte Patientenproben (Ringversuche: EQUALIS, Schweden; INSTAND und IQS, Deutschland; LABQUALITY, Finnland) wurden mit den EUROIMMUN Anti-Borrelia-ELISA (IgG und IgM) untersucht. Die Resultate beider ELISA stimmten jeweils zu 99% mit den Vorgaben der Ringversuchsveranstalter überein (grenzwertige Seren ausgenommen).

n = 181		Vorgaben (IgG) EQUALIS, INSTAND, IQS, LABQUALITY		
		positiv	grenzw.	negativ
EUROIMMUN Anti-Borrelia-plus- VlsE-ELISA (IgG)	positiv	101	1	1
	grenzw.	1	2	1
	negativ	0	0	74

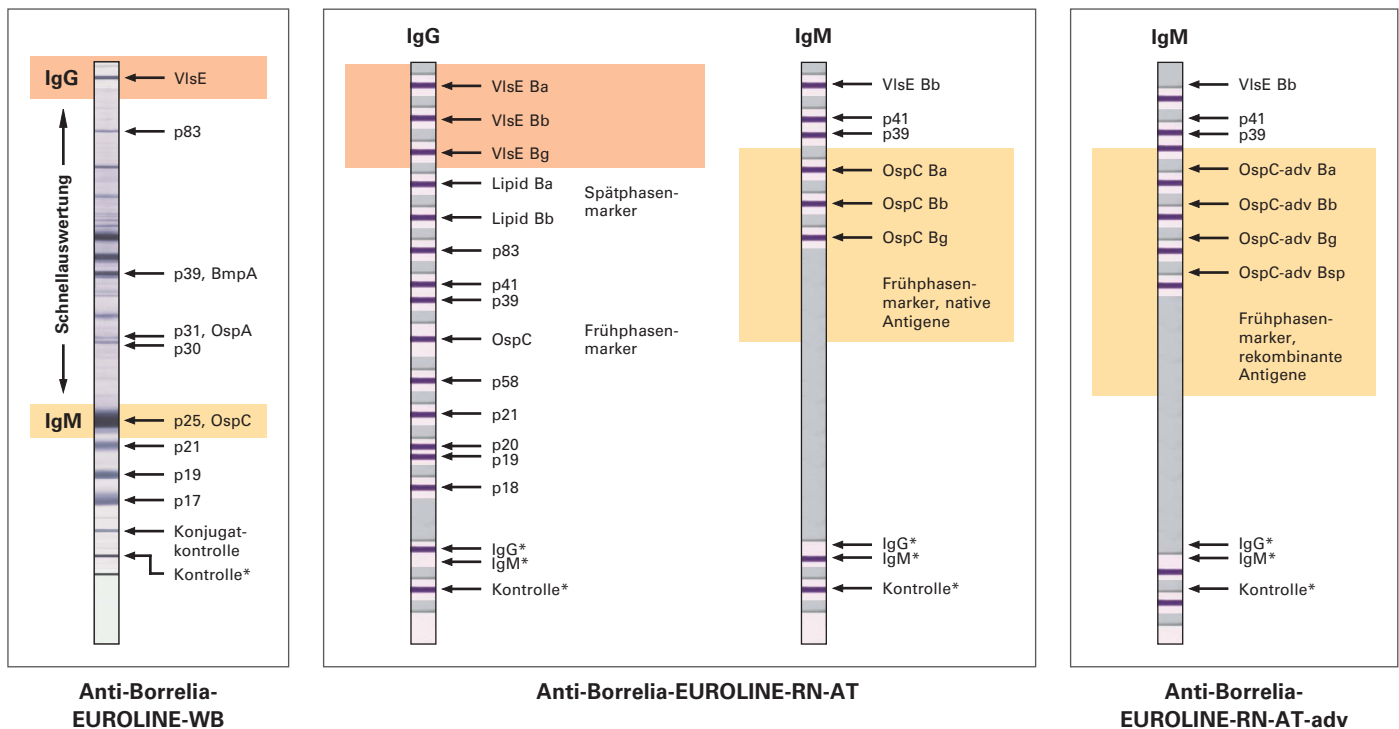
n = 195		Vorgaben (IgM) EQUALIS, INSTAND, IQS, LABQUALITY		
		positiv	grenzw.	negativ
EUROIMMUN Anti-Borrelia-ELISA (IgM)	positiv	45	1	1
	grenzw.	1	1	3
	negativ	0	2	141

EUROIMMUN-ELISA- Testsysteme für die Borrelien-Diagnostik

Bestellnummer	ELISA-Testsystem	Antigene
EI 2132-9601 M	Anti-Borrelia-ELISA (IgM)	Vollantigen, SDS-Extrakt von B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii und B. afzelii
EI 2132-9601-2 G	Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG)	Vollantigen, SDS-Extrakt von B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii und B. afzelii plus rekombinantes VlsE aus B. burgdorferi sensu stricto
EI 2132-9601-10 G	Lyme Trace ELISA (IgG)	Rekombinantes VlsE aus B. burgdorferi sensu stricto und B. afzelii



Bestätigungstests: Anti-Borrelia-Immunblots EUROLINE-WB, EUROLINE-RN-AT und EUROLINE-RN-AT-adv



Bb *Borrelia burgdorferi*, Ba *Borrelia afzelii*, Bg *Borrelia garinii*, Bsp *Borrelia spielmanii*, * Kontrollbänder aller Inkubationsschritte

I. EUROLINE-WB: Eine Kombination aus Linienblot und Westernblot

Der **Anti-Borrelia-EUROLINE-WB** kombiniert die Vorteile beider Methoden **EUROLINE** und **Westernblot** miteinander: Vollantigenextrakt von *Borrelia afzelii* und ein Membranchip mit rekombinantem *VisE* als spezieübergreifender Frühphasenmarker ermöglichen die Identifizierung atypischer Reaktionen und gewährleisten eine hohe Sensitivität. Bei positiver *VisE*- (IgG) bzw. p25/OspC-Antigenbänder (IgM) ist eine Schnellauswertung auf einen Blick möglich.

Klinische Daten: Ein Kollektiv aus 115 klinisch definierten Patientenproben wurde mit dem EUROIMMUN Anti-Borrelia-EUROLINE-WB (IgG, IgM) untersucht. Dabei ergaben sich folgende Prävalenzen (nur positive Ergebnisse wurden berücksichtigt):

Kollektiv	n	EUROIMMUN Anti-Borrelia-EUROLINE-WB (IgG, IgM)		
		IgG [%]	IgM [%]	IgG/IgM [%]
Erythema migrans	47	51	57	83
Neuroborreliose	27	78	33	81
Borreliose-Arthritis	33	94	6	94
Acrodermatitis chronica atrophicans	8	100	13	100

Technische Daten

Probenverdünnung

Serum oder Plasma; 1:51 in Universalpuffer.

Testablauf

30 min/30 min/10 min (Raumtemperatur).

Automatisierung

Der Test kann mit allen kommerziell erhältlichen Blotautomaten durchgeführt werden, z.B. mit dem EUROBlotOne oder EUROBlotMaster von EUROIMMUN. Computergestützte Auswertung und Verwaltung der Ergebnisse mit dem EUROLineScan-Programm.



II. EUROLINE-RN-AT: Einmalige Zusammenstellung Borrelien-spezifischer Antigene

Der Anti-Borreliä-EUROLINE-RN-AT bietet eine umfassende Zusammenstellung diagnostisch relevanter Borrelien-Antigene in einem anwenderfreundlichen Linienblot-Format. Neben den wichtigsten serologischen Frühphasenmarkern OspC und VlsE verschiedener Genospezies sind hochspezifisches p39 (Bmp) sowie der Spätphasenmarker p83 enthalten. Weiterhin umfasst der Test immunogene Lipide, die nativ aus Borrelien extrahiert und linienförmig auf Membranen beschichtet wurden. Mithilfe einer bioinformatischen Analyse des Borreliengenoms und molekularer Designs wurden zudem immunreaktive Antigene hergestellt, welche Anti-Borreliä-Antikörper mit hoher Spezifität nachweisen.

Anti-Borreliä-Antigene	EUROLINE-RN-AT, IgG (n=617*)	
	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
VlsE <i>B. afzelii</i>	65,5	98,6
VlsE <i>B. burgdorferi</i>	88,5	98,6
VlsE <i>B. garinii</i>	67,6	95,3
Lipid <i>B. afzelii</i>	25,1	100,0
Lipid <i>B. burgdorferi</i>	25,1	99,6
p83	53,7	95,3
p39	61,3	98,6
OspC	48,7	95,7
p58	20,7	97,5
p21	8,9	99,3
p20	7,1	100,0
p19	9,1	99,3
p18	22,4	99,3

Anti-Borreliä-Antigene	EUROLINE-RN-AT, IgM (n=644*)	
	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
VlsE <i>B. burgdorferi</i>	4,9	99,4
p39	15,9	99,0
OspC nativ <i>B. afzelii</i>	88,2	99,0
OspC nativ <i>B. burgdorferi</i>	77,1	99,2
OspC nativ <i>B. garinii</i>	84,1	96,8

*Untersuchte Seren (IgG/IgM): 274/236 Patienten mit aktiver Borreliose, 198/204 Patienten mit Verdacht auf Borreliose, 28/45 Patienten mit anderen Infektionen, 117/159 gesunde Blutspender.

Technische Daten

Probenverdünnung

Serum oder Plasma; 1:51 in Universalpuffer.

Testablauf

Liquor / Serum-Paare; in Universalpuffer: Liquor 1:4, Serum-Verdünnung berechnet über $LSQ_{ges.}$ bzw. $LSQ_{lim.}$

Automatisierung

Serum oder Plasma: 30 min/30 min/10 min; **Liquor / Serum-Paare:** 180 min/60 min/20 min; Raumtemperatur. Der Test kann mit allen kommerziell erhältlichen Blotautomaten durchgeführt werden, z.B. mit dem EUROBlotOne oder EUROBlotMaster von EUROIMMUN. Computergestützte Auswertung und Verwaltung der Ergebnisse mit dem EUROLineScan-Programm.

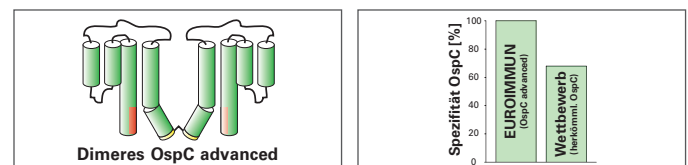
EUROIMMUN-Immunblots für die Borrelien-Diagnostik

Bestellnummer	Immunblot	Antigene
DN 2131 G	Anti-Borreliä-EUROLINE-RN-AT (IgG)*	p18, p19, p20, p21, p58, OspC, p39, p41, p83, LBb, LBa, VlsE Bg, VlsE Bb, VlsE Ba
DN 2131 M	Anti-Borreliä-EUROLINE-RN-AT (IgM)*	OspC Bg, OspC Bb, OspC Ba, p39, p41, VlsE Bb
DN 2131-2 M	Anti-Borreliä-EUROLINE-RN-AT-adv (IgM)*	OspC-adv Bsp, OspC-adv Bg, OspC-adv Bb, OspC-adv Ba, p39, p41, VlsE Bb
DY 2131-1 G/M	Anti-Borreliä-EUROLINE-WB (IgG/IgM)	Vollantigen, SDS-Extrakt von <i>B. afzelii</i> plus rekombinantes VlsE
DY 2131 G/M	Anti-Borreliä-afzelii-Westernblot (IgG/IgM)	Vollantigen, SDS-Extrakt von <i>B. afzelii</i>
DY 2132 G/M	Anti-Borreliä-burgdorferi-Westernblot (IgG/IgM)	Vollantigen, SDS-Extrakt von <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>
DY 2134 G/M	Anti-Borreliä-garinii-Westernblot (IgG/IgM)	Vollantigen, SDS-Extrakt von <i>B. garinii</i>

* Auch geeignet für die Untersuchung von Liquor/Serum-Paaren.

III. EUROLINE-RN-AT-adv: 30% spezifischer durch OspC advanced

Für den Nachweis einer frischen Borrelien-Infektion sind Antikörper gegen OspC der wichtigste serologische Marker (Sensitivität: bis zu 90%). Zahlreiche Forschungsergebnisse zeigen, dass natives, aus Borrelien aufgereinigtes, OspC (dimere Form) das optimale Antigensubstrat darstellt. Die standardisierte Produktion nativer OspC-Dimere ist allerdings kompliziert, weshalb häufig rekombinantes, monomeres OspC verwendet wird. Da dieses aber in normalen Mengen nicht alle Borrelien-Infektionen zuverlässig erfasst, muss es in hohen Konzentrationen eingesetzt werden. So erreicht man zwar eine akzeptable Trefferquote, nimmt aber auch eine erhebliche Zahl unspezifischer Reaktionen in Kauf. Wissenschaftlern der EUROIMMUN AG ist es gelungen, kovalent verbundenes, dimeres OspC (Europäisches Patent EP 2 199 303 B1) mit Hilfe gentechnischer Methoden rekombinant herzustellen. Dieses **OspC advanced** weist eine **über 30% höhere Spezifität auf als herkömmliches rekombinantes OspC** (Probst et al., ICLB, 2010, s. Abb.) bei gleicher Sensitivität wie natives OspC (Ott et al., ECCMID/ICC, 2011). OspC advanced wird im **EUROIMMUN Anti-Borreliä-EUROLINE-RN-AT-adv (IgM)** eingesetzt. Mit diesem Linienblot können Antikörper gegen alle relevanten humanpathogenen Borrelien-Genospezies sicher nachgewiesen werden, da auch OspC advanced von *B. spielmanii* enthalten ist.



Kollektiv	n	Prävalenz der Anti-OspC-Antikörper (IgM) [%]					
		<i>B. afzelii</i>		<i>B. burgdorferi</i>		<i>B. garinii</i>	
		adv	nativ	adv	nativ	adv	nativ
Aktive Borreliose	150	65	61	69	54	66	64
Abgelaufene Borr.-Infektion (persist. IgM)	16	13	13	13	13	13	19
Akute EBV-Infektion	10	0	0	0	0	0	0
Schwangere	50	2	2	2	2	2	2
Blutspender	50	4	4	6	4	4	2



Neuroborreliose-Diagnostik

Borrelia-spezifische intrathekale Antikörper

I. EUROIMMUN-Liquor-ELISA

- Einheitliches Verdünnungs- und Inkubationsschema ermöglicht eine effiziente, standardisierte Automatisierung
- 4-Punkt-Standardkurve für höchste Genauigkeit; erweiterter Messbereich durch optional verwendbare, zusätzliche Kalibratoren (bereits im Kit enthalten)
- Sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse über den gesamten Messbereich
- Hohe klinische Sensitivität und Spezifität (Sensitivität >95 % bei klinisch bestätigten Neuroborreliose-Patienten; Spezifität >95 % bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen)
- Exzellente Übereinstimmung mit Ringversuchsergebnissen (INSTAND e. V.)
- Automatische Berechnung der Ergebnisse (Auswertesoftware EUROLabCSF)
- Liquor/Serum-Kontrollpaare verfügbar

II. Anti-Borrelia-EUROLINE-RN-AT (IgG oder IgM) Anti-Borrelia-EUROLINE-RN-AT-adv (IgM)

- Hohe Spezifität (100 %) und Sensitivität (>97 %), ermittelt anhand klinisch vorcharakterisierter Liquor/Serum-Paare
- Breites Antigenspektrum
- Fester Verdünnungsfaktor für Liquor (1:4) – ohne komplizierte Berechnungen
- Kurze Inkubationszeiten (Testergebnis nach ca. 300 min)
- Niedriges Probenvolumen für Liquor (250 µl)
- Automatische Abarbeitung mit dem EUROBlotMaster oder EUROBlotOne (angepasste Inkubationen für Liquor/Serum-Paare)
- Computergestützte Auswertung mittels EUROLineScan (erhältlich bei EUROIMMUN)

Aktivitäts- und Therapiemarker

Nachweis des Antigens CXCL13: EUROIMMUN CXCL13-ELISA

- Erster CE-gekennzeichneter Test
- Frühphasenmarker bei akuter Neuroborreliose: Schon zu Beginn der Erkrankung können häufig hohe Konzentrationen an CXCL13 nachgewiesen werden – oft, bevor Antikörper gegen Borrelien messbar sind
- Therapieverlaufsmarker: Die CXCL13-Konzentration im Liquor sinkt unter erfolgreicher Antibiotika-Behandlung schnell ab
- Unterscheidung zwischen akuter und zurückliegender Neuroborreliose: Ein pathologischer ASI/LSQrel bedeutet zusammen mit
 - einer geringen CXCL13-Konzentration im Liquor – akute Neuroborreliose eher unwahrscheinlich
 - einer hohen CXCL13-Konzentration im Liquor – akute Neuroborreliose sehr wahrscheinlich
- 6 Kalibratoren und 2 Kontrollen im Test enthalten

CE-gekennzeichnet

EUROIMMUN-Testsysteme für die Liquor-Diagnostik bei Neuroborreliose

Bestellnummer	Testsystem	Substrat
EI 2132-L G	Anti-Borrelia-plus-VlsE-ELISA (IgG) Antikörper-Nachweis im Liquor	Vollantigen, SDS-Extrakt von B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii und B. afzelii plus rekombinantes VlsE aus B. burgdorferi sensu stricto
EI 2132-L M	Anti-Borrelia-ELISA (IgM) Antikörper-Nachweis im Liquor	Vollantigen, SDS-Extrakt von B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii und B. afzelii
DN 2131 G	Anti-Borrelia-EUROLINE-RN-AT (IgG)	p18, p19, p20, p21, p58, OspC, p39, p41, p83, LBb, LBa, VlsE Bg, VlsE Bb, VlsE Ba
DN 2131 M	Anti-Borrelia-EUROLINE-RN-AT (IgM)	OspC Bg nativ, OspC Bb nativ, OspC Ba nativ, p39, p41 und VlsE Bb
DN 2131-2 M	Anti-Borrelia-EUROLINE-RN-AT-adv (IgM)	OspC-adv Bsp, OspC-adv Bg, OspC-adv Bb, OspC-adv Ba, p39, p41 und VlsE Bb
EQ 6811-L	CXCL13-ELISA	Anti-CXCL13-Antikörper