

Lyme-borreliose – den hyppigste vektorbårne infektion i Danmark

1. reservelæge Anne-Mette K. Lebech & overlæge Klaus Hansen

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken og Neurologisk Afdeling

Lyme-borreliose (LB) er den hyppigste vektorbårne infektion i Europa med ca. 60.000 rapporterede tilfælde årligt. Infektionen forårsages af spirokæten *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato, der overføres med skovflåten *Ixodes ricinus*. De kliniske manifestationer af LB kan inddeles i tre stadier (**Tabel 1**) og omfatter tilstande inden for dermatologi, neurologi, reumatologi og kardiologi [1-3]. I mange år har det undret, hvad der betingede, at nogle patienter kun udviklede erythema migrans (EM), hvorimod andre progredierede til stadie-2-manifestationer. Genotypning har muliggjort en opdeling af Bb-isolater i tre humanpatogene genospecies: Bb sensu stricto, *B. garinii* og *B. afzelii*. Mens alle tre genospecies findes i Europa, forekommer der i USA kun Bb sensu stricto. En korrelation mellem klinisk manifestation og genospecies har vist, at *B. garinii* og *B. afzelii* har sammenhæng med henholdsvis neuroborreliose (NB) og dermatoborreliose. Forskellen i forekomst af Bb-genospecies er nok den dominerende årsag til de kliniske variationer af sygdommen, der ses mellem USA og Europa.

De forskellige sygdomsmanifestationer af LB er blevet velkendte, og infektionen er nu en ofte overvejet differentialdiagnose. Korrekt brug af diagnostiske metoder og specielt tolkning af serologiske resultater giver til gengæld jævnligt problemer, hvorfor vægten i denne artikel er lagt på dette område.

Laboratoriediagnostik

Bb kan dyrkes in vitro fra klinisk prøvemateriale. Metoden har dog ingen plads i rutinediagnostikken. Succesraten er lav (hudbiopsier 40-70%, cerebrospinalvæske (CSF) <10% og blod <1%), metoden er vanskelig, og positive kulturer fremkommer først efter 2-6 ugers inkubation.

Talrige polymerasekædereaktion (PCR)-assays til påvisning af Bb-DNA er blevet udviklet. Kun på hudbiopsier fra EM-patienter og acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)-patienter har PCR vist sig at være mere sensitiv end både dyrkning og serologi. I CSF fra patienter med NB er PCR-positiviteten på 20-25% og overgås derfor af påvisning af specifik Bb-intratekale antistofsyntese. På blod, ledvæske og ikke mindst urin har PCR vist en lav og meget varierende sensitivitet. Et negativt PCR-resultat udelukker ikke LB, og metoden egner sig heller ikke til at monitorere et behand-

lingsrespons [4]. I praksis vil Lyme-PCR kun bidrage meget begrænset til diagnostisk afklaring, hvorfor metoden ikke tilbydes i Danmark.

Rutinediagnostikken ved LB beror på detektion af et specifikt antistofrespons mod Bb. *Borrelia*-serologien har begrænsninger pga.: 1) relativ lav testspecificitet, 2) lav diagnostiksensitivitet i de tidlige sygdomsstadier, fordi antistofresponsen udvikles langsomt og er svagt og 3) manglende skelnen mellem aktiv og tidligere infektion pga. ofte årelang persistens af det specifikke antistofsvær.

Western blot (WB) fremhæves ofte i litteraturen som en »konfirmatorisk test«. Mange steder i Europa og USA anvendes der i dag en tottrinsalgoritme med en lavspecifik, men høj sensitiv screenings-ELISA efterfulgt af WB. Der er ingen praktisk evidens for denne teststrategi sammenlignet med brug af en relativt specifik og stadig sensitiv ELISA [5]. Det væsentlige problem ved brug af WB i LB diagnostik har været at definere generelt anvendelige kriterier. Dette skyldes især stammeantigendiversitet. Således har selv en mhp. dette formål nedsat EU-arbejdsgruppe ikke kunnet definere generelt anvendelige diagnostisk sensitive kriterier [6]. Derudover kan man heller ikke med WB skelne mellem aktiv infektion og et persistent antistofsvær efter en tidligere eksposition for Bb [5]. I Danmark udføres WB ikke rutinemæssigt.

Ved tolkning af et serologisk svar for *Borrelia* skal have i mente, at: 1) hos ca. 40% af patienterne med EM udvikles der aldrig *Borrelia*-antistoffer, 2) hos personer, der har haft aktiv systemisk infektion i mere end 6-8 uger, bør der være *Borrelia*-IgG-antistoffer, 3) hos personer, der har haft symptomer i mere end 2-3 måneder, er en alenestående positiv IgM-reaktivitet mest sandsynligt et falsk positivt fund og 4), da antistofproduktionen ofte persisterer i årevis, er serologi ikke anvendelig til at følge et behandlingsrespons.

Antallet af rekvirerede *Borrelia*-antistofanalyser i Danmark er højt, formentligt ca. 75.000 test årlig. Fordi a priori-sandsynligheden for LB blandt patientsera sendt til testning er lav og pga. de skitserede begrænsninger i *Borrelia*-serologien, er den prædiktive værdi af en positiv serumantistof test relativt lav, i Danmark er den formentlig ikke højere end 20%. I IgM-serologien forekommer der falsk positive resultater, især som led i en polyklonal B-celle-aktivering ved forskellige virale infektioner. Reel krydsreaktion forekommer ved syfilis, som kan give en falsk positiv *Borrelia* IgG-test. Serologisk differentiering mellem LB og syfilis kræver en nontreponemal test (WR), som er negativ ved LB. Anbefalet diagnostisk strategi er anført i Tabel 1.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Kliniske manifestationer af Lyme borreliose og anbefalede diagnostiske tiltag.

Stadium	Kliniske manifestationer	Typisk debuttidspunkt	Diagnostiske tiltag
<i>Tidlig</i>			
1. stadium	Erythema migrans	1-2 uger efter flåtbid (3-30 dage)	Klinisk diagnose. Serologi overflødig
2. stadium	Multipel erythema migrans Lymphadenitis benigna cutis Lyme neuroborreliose Artrit Myokardit	3-4 uger efter stadium 1 (1-16 uger)	Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG- og/eller IgM-antistoffer i serum Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG- og/eller IgM-antistoffer i serum Påvisning af centralnervesystem (CSF)-inflammation og intratekal <i>B. burgdorferi</i> antistofsyntese Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG-antistoffer, sjældent IgM-antistoffer i serum Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG- og/eller IgM-antistoffer i serum evt. på konsekutive sera
<i>Sen</i>			
3. stadium	Acrodermatitis chronica atrophicans Kronisk neuroborreliose	Måneder til få år efter flåtbid	Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG-antistoffer i serum, ofte meget høje værdier Påvisning af <i>B. burgdorferi</i> -IgG-antistoffer i serum. Diagnosen sikres med påvisning af CSF-inflammation og intratekal <i>B. burgdorferi</i> -IgG-antistofsyntese

Kliniske manifestationer af Lyme-borreliose

De kliniske manifestationer af LB er velbeskrevne [1-3]. Stadie 1- og stadie 2-manifestationer har pga. en relativ kort inkubationstid en karakteristisk årstidsvariation (maj til december). De remitterer stort set altid selv uden behandling. Kun hos 1-2% af patienterne med NB udvikles der en kronisk og dermed ikke selvlimiterende form for borreliose.

LB debuterer med et EM, der opstår omkring bidstedet og migrerer i løbet af uger til måneder. Størrelsen kan variere fra få cm til over 1 m i diameter. Erytemet kan være smertende og dysæstetisk, og ca. 50% af patienterne har lettere influenza-lignende symptomer. Eftersom der kun hos ca. 60% af patienterne med EM udvikles specifikke Bb-antistoffer, er diagnosen klinisk, og serologi anbefales ikke rutinemæssigt. Lymphadenitis benigna cutis (LABC) ses som en blåviolet hudinfiltration eller tumor. Prædisponeringsstedet hos børn er øret, hos voksne areola mammae. LABC kan være første manifestation, men udvikles oftest efter EM. Differentialdiagnosen er typisk kutant lymfocytom. I Danmark diagnosticeres der årlig ca. 50 nye tilfælde af ACA. Tilstanden kan opstå med glidende overgang fra et EM eller efter måneder til få års latens. ACA er oftest lokaliseret på ekstensorsiden af ekstremiteterne, og debuterer som blå-røde konfluerende områder med subkutant ødem. Uden terapi vil dette inflammatoriske stadie i løbet af år udvikle sig til en atrofisk form. Ca. 60% af patienterne får polyneuropati. ACA-patienter har altid et højt niveau af specifikke Bb-IgG-antistoffer i blodet.

NB opdeles i den tidlige subakutte NB (stadium 2) og den kroniske NB. Den tidlige NB vil langt hyppigst være selvlimiterende i løbet af 3-6 mdr., hvorimod den kroniske NB (symptomer og CSF-inflammation >6 mdr.) uden behandling vil progrediere med parenkymatøs centralnervesystem (CNS)-affektion. I 2002 blev der anmeldt 43 tilfælde af NB. Ud fra opgørelser da *Borrelia*-serologien var centraliseret i Danmark, anses det reelle antal for at være ca. 150 tilfælde årligt. Af kronisk NB ses 1-2 tilfælde om året i Danmark [3].

Kardinalsymptomerne ved NB er radikulære smerter og/eller pareser. Smerterne beskrives som zosterlignende af fluktuerende karakter med radierende præg. Fra dage til få

uger efter smertedebut ses neurologiske udfald hos 60-70% af patienterne. Hyppigst er kranienervepareser, især uni- og bilateral perifer facialispareser. Isoleret pareser af ekstremiteterne ses hos ca. 20%. Ved mistanke om NB skal der foretages lumbalpunktur, da diagnosen sikres ved påvisning af lymfocytær pleocytose i spinalvæsken (typisk 100-400 celler/ μ l) og intratekal Bb-specifik antistofsyntese. Påvisning af specifikke antistoffer i CSF er både mere sensitiv, men især mere specifik end påvisning af antistoffer i blodet. Patienter med NB kan være seronegative op til 6-8 uger efter debut af neurologiske symptomer [3]. Ved klinisk mistanke og fund af pleocytose i CSF bør antibiotisk behandling påbegyndes, også inden et antistofsvar foreligger. Lyme-artrit er karakteriseret ved en mono-oligo artrit, der involverer de store led, især knæet. Det er den dominerende form for systemisk LB i USA. I Europa er den langt sjældnere, og der foreligger ingen større serier, der muliggør konklusion om incidens, forløb eller terapierespons. Det er fortsat uafklaret, om manifestationen opstår på reaktiv eller infektiøs basis. Diagnosen er vanskelig, fordi symptomer og objektive fund ikke adskiller sig fra andre reaktive artritter. Påvisning af forhøjede Bb-IgG-antistoffer i serum understøtter den kliniske mistanke. Der kan sjældent stilles en definitiv diagnose, hvorfor terapi ofte må gives blot på mistanken.

Lyme-myokardit ses hos <1% af patienterne med EM. Pga. fluktuerende atrioventrikulært (AV)-blok ses dyspnø og synkoper. Mistanke bør medføre indlæggelse mhp. elektrokardiogrammonitorering, idet der kan blive behov for temporær pacemaker. Der er ikke belæg for at konkludere, at der er en sammenhæng med kronisk hjertesygdom.

Behandling

Terapirekommandationer er resumeret i **Tabel 2**. Mht. behandlingseffektivitet er regimenerne ligeværdige. Hos patienter med NB er fordelene ved behandling med ceftriaxon den daglige éngangsadministration, der muliggør ambulante behandling. Den kliniske effekt af peroralt givet doxycyclin indtræder noget langsommere end effekten af intravenøst givet antibiotika, hvorfor et intravenøst regimen anbefales hos patienter med udtalte radikulære smerter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Terapirekommandationer ved Lyme-borreliose.

Stadium	Klinisk manifestation	Terapi
<i>Tidlig</i>		
1. stadium	Erythema migrans (EM)	Tbl. penicillin 1,5 mio × 3 dagl. i ti dage Tbl. doxycyclin 200 mg første dag, dernæst 100 mg dagl. i ni dage
2. stadium	Multipel erythema migrans Lymphadenosis benigna cutis Lyme neuroborreliose (LNB)	Som EM Som EM Inj. penicillin 20 MIE dagl. i ti dage (3-4 doser) Inj. ceftriaxon 2 g × 1 dagl. i ti dage Tbl. doxycyclin 200 mg × 2 den første dag, dernæst 100 mg × 2 i 13 dage
	Artrit Myokardit	Som EM dog i 21 dage Som LNB
<i>Sen</i>		
3. stadium	Acrodermatitis chronica atrophicans Kronisk neuroborreliose	Som EM dog i 21 dage Inj. penicillin 20 mio. internationale enheder (IE) dagl. i 14 dage (3-4 doser) Inj. ceftriaxon 2 g × 1 dagl. i 14 dage

Behandlingsrekommendationer, som svarer til de anførte i Lægeforeningens Medicinfortegnelse, adskiller sig fra amerikanske rekommandationer [1] ved at anbefale penicillin som førstevalg, og ved at behandlingstiden er kortere. Baggrunden for at anbefale tetracycliner i USA er dels to arbejder fra 1980/1981, hvor en diskret bedre behandlingseffekt i forhold til penicillin blev beskrevet hos ganske få patienter med EM, dels henvisning til svigtende penicillinfølsomhed i ukorrekt designede dyreforsøg og in vitro-antibiotikafølsomhedsstudier. Korrekt udførte in vitro-forsøg og dyreforsøg viser i overensstemmelse med kontrollerede undersøgelser og klinisk erfaring ingen forskel i de to stoffers behandlingseffekt.

Den rekommanderede varighed af antibiotisk behandling er især i amerikansk litteratur angivet at være 20-30 dage evt. længere, uden at man i kontrollerede kliniske studier har dokumenteret dette. I Europa har behandlingsvarighed ved EM og NB altid været 10-14 dage, som i flere kliniske studier er vist at være effektivt. I et nyligt US-studie fandt man ens behandlingsrespons hos EM-patienter, der fik 10 vs. 20 dages doxycyclinbehandling [7]. Der forligger således ingen dokumentation, der understøtter en behandlingsvarighed længere end 14 dage.

Hos patienter behandlet for LB ses langt overvejende fuld restitution [8]. Efter relevant behandling klager nogle patienter over vedvarende subjektive symptomer især muskuloskeletale smerter, subjektiv kognitiv dysfunktion eller træthed – et syndrom, der i litteraturen refereres til som »post-Lyme-borreliosesyndrom«. Der er ingen evidens for aktiv persisterende infektion, og disse patienter skal behandles symptomatisk. Der er ikke holdepunkter for, at yderligere evt. langvarig antibiotikabehandling har effekt [9].

Vaccination og profylakse

En vaccine (LYMERix) blev godkendt i USA i 1998. Vaccinen var pga. speciesdiversitet ikke effektiv i Europa. Pga. svigtende salg er vaccinen trukket tilbage fra markedet i 2002.

En engangsdosis af doxycyclin givet inden for 72 timer efter et flåtbid er vist at give en beskyttelse på 87% mod at få EM [10]. Da risikoen for at få EM efter flåtbid er på kun 2-3%, skal

der behandles 40-125 personer for at forhindre et tilfælde af EM, hvorfor profylaktisk antibiotisk behandling efter flåtbid ikke er indiceret.

En overstået *Borrelia*-infektion efterlader ikke protektiv immunitet. De vigtigste profylaktiske tiltag er: 1) at afsøge kroppen for flåter samme dag, som man har været eksponeret, så flåten kan fjernes hurtigst muligt. Flåten skal nemlig suge blod i min. 24 timer, før der er betydende risiko for, at den overfører Bb til værtsdyret, 2) at iføre sig tøj/støvler, der dækker arme og ben, og 3) at kende risikoen for LB og søge læge ved kardinalsymptomet EM.

Korrespondance: Anne-Mette K. Lebech, Infektionsmedicinsk Afdeling 144, H:S Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 4, DK-2610 Hvidovre.
E-mail: Lebech@dadlnet.dk

Antaget: 10. maj 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
2. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK et al. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
3. Hansen K. Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985-1990. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994;151:1-44.
4. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn* 2001;6:1-11.
5. Blaauw AA, van Loon AM, Schellekens JF et al. Clinical evaluation of guidelines and two-test approach for Lyme disease. *Rheumatology* 1999;38:1121-6.
6. Smith M, Gettinby G, Granstrom M et al. The European Union concerted action world wide web site for Lyme borreliosis. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:266-9.
7. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA*. 2000;283:609-616.
8. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:697-704.
9. Klemmner MS, Hu LT, Evans J et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
10. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D et al. Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.