

Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Patogenes, smittsamhet, epidemiologi, prevention och vaccination

Leif Dotevall

Etiologi

Fästingöverförda borreliainfektioner i Europa orsakas av åtminstone fyra olika genotyper av borreliaspiroketer, varav *Borrelia afzelii* och *B. garinii* är de vanligaste humanpatogena genotyperna i Sverige (1,2,3). Mer ovanlig etiologi i Skandinavien är *B. burgdorferi sensu stricto*, som är den enda kända etiologin till borreliainfektioner i Nordamerika. Ytterligare en genotyp som beskrivits under senare år, *B. spielmannii*, räknas som humanpatogen (4). Alla dessa genotyper av spiralformade och mikroaerofila bakterier tillhör gruppen *Borrelia burgdorferi sensu lato*, som även innehåller fler subtyper vars betydelse för klinisk infektion ännu inte är klarlagd (5).

De olika genotyperna av borrelia ger upphov till olika kliniska manifestationer vid infektion (6). Det finns dock en betydande överlappning och de tre förstnämnda genotyperna har alla påvisats från såväl hudbiopsier som cerebrospinalvätska. Olika genotyper av borrelia kan variera avsevärt även inom begränsade geografiska områden. Även inom de olika genotyperna förefaller det finnas skillnader i infektionsframkallande egenskaper, sannolikt på grund av skillnader i spiroketernas ytprotein OspC (7).

B. afzelii har främst beskrivits i samband med hudborrelios och är en vanlig etiologi till erythema migrans (EM) med långsamt kliniskt förlopp samt till acrodermatit (ACA). Den vanligaste genotypen som påvisats i cerebrospinalvätska är *B. garinii* som främst är associerad till neurologiska manifestationer av borrelios. *B. burgdorferi sensu stricto* är den främsta orsaken till ledmanifestationer vid borrelios. Skillnader avseende etiologiska agens och kliniska manifestationer mellan borreliainfektioner i Europa och Nordamerika innebär att information på amerikanska webbsidor om Lyme borrelios inte direkt är tillämpbara för infektioner i Europa.

Smittsamhet

Borrelia överförs till människor och djur via bitt av fästingar av arten *Ixodes*. I Sverige är den i särklass vanligaste fästingen *Ixodes ricinus* ("färfästingen"). Mellan 1,4–42 % av insamlade fästingar från olika studier i Skandinavien har rapporterats vara infesterade av borreliabakterier. Främst är det fästingar i nymfstadiet som överför borrelia till människa, men

även bitt av adulta fästingar kan orsaka infektion. Fästingarna har en uttalad årstidsvariation och blir aktiva vid lufttemperaturer över 4–5 °C. Under perioden mars till november är fästingarna värdsökande i de sydliga delarna av Sverige, men vid varmare väderlek kan man även finna enstaka fästingar som söker en blodmåltid under vintermånaderna. I de norra delarna av Sverige är säsongen avsevärt kortare och kan vid kalla somrar utebli helt. Fästingnymfen är aktiv något tidigare på våren än den adulta fästingen. Vid en klimatförändring med mildare vintrar och varma fuktiga somrar ökar risken för fästingbett och fästingöverförda infektioner under en allt större del av året och inom geografiska områden längre norrut (8,9).

Borreliabakterierna överförs oftast inte omedelbart efter fästingen borrar ner mun delen i huden. Risken att borrelia överförs ökar med durationen av fästingbetet (10). I undantagsfall kan spiroketer överföras efter endast några timmar, men risken anses betydligt mindre om fästingen tas bort inom 24 timmar (11). Om fästingen inte avlägsnats inom 72 timmar från bittet närmar sig infektionsfrekvensen bärarfrekvensen av borreliabakterier i fästingen. En fästing kan vara inficerad med mer än en borreliagenotyp eller vara bärare av andra infektionsagens som TBE-virus, *Anaplasma sp.* och *Francisella tularensis*.

Flera longitudinella studier tidigare har visat en begränsad risk att insjukna i en borreliaorsakad infektion efter fästingbett (0,7–4 %). Avgörande är andelen borreliainficerade fästingar i det geografiska området samt vilka preventiva åtgärder som vidtagits (11,12). Risken att drabbas av klinisk borrelios i södra Sverige beräknas bara till 1 per 150 observerade fästingbett. Anatomisk lokalisering av bittet har betydelse för risken att utveckla symtom. Fästingbett i huvudhalsområdet leder till att neurologiska symtom uppstår oftare än vid bitt på andra delar av kroppen (13). Barn drabbas betydligt oftare av bitt på huvud och hals än vuxna och har en större risk att utveckla facialisparens vid neuroborrelios.

Enzootisk cykel

Reservoaren för borreliabakterier är ett stort antal små och medelstora däggdjur som gnagare, skogshare samt flertal fågelarter. Gnagare som näbbmus och skogssork är ofta re-

servoarer för *B. afzelii*, medan *B. garinii* har olika fågelarter som reservoar.

Länk till bild från EUCALB (Fästingens livscykel och värdjur): http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=53&Itemid=87

Fåglarna är genom förflyttning betydelsefulla för att sprida infektionen till nya geografiska områden genom att de både är reservoar för spiroketer och dessutom bärare av fästingar som parasiterar på fågeln (14). Nyligen har rapporterats förekomst av *B. garinii* hos fästingar på sjöfågel så långt norrut som i arktiska områden i norra Norge. Även icke-reservoarkompetenta däggdjur som rådjur är effektiva spridare av borreliainfektion genom att de ofta är bärare av borreliainfesterade fästingar som genom rådjurens förflyttningar överförs till trädgårdar och andra grönområden där människor vistas.

Patogenes

Borreliainfektionen startar på platsen för fästingbettet varifrån spiroketerna sprider sig lokalt i dermis, genom vävnader och sannolikt även hematogent (15). Patogenesen för spiroketinvasion och vävnadsskada är ännu ofullständigt känd. Hur kan ett fåtal borreliaspiroketter med låg metabolisk kapacitet orsaka så uttalad skada i kroppen? Vilka överlevnadsmekanismer använder bakterien för att undvika kroppens immunförsvar? Är vävnadsskadan i nervsystemet, hud- och ledstrukturer främst orsakade av bakteriernas cytotoxiska effekt eller av en infektionsutlöst autoimmun inflammation? Aktuell forskning beskriver en komplicerad patogenes vid invasiv borreliainfektion där flera parallella skademekanismer sannolikt bidrar, men mycket återstår att klarlägga (16).

De tre huvudsakliga mekanismerna som borrelia använder för att undkomma kroppens immunförsvar förefaller vara:

- 1) nedreglering av immunogena ytprotein på spiroketen,
- 2) immunsuppression genom inaktivering av kroppens egna effekormekanismer, och
- 3) spiroketerna invaderar strukturer i kroppen där de är skyddade för immunförsvaret (15).

Redan under de första 24–48 timmarna efter att fästingen bitit sig fast i huden och innan borreliaspiroketerna injicerats in i kroppen undviker borrelia immunsvaret genom att med ytproteinets OspA binda sig till fästingreceptorer och börjar multipliceras. När borrelia kommer in i kroppen genom fästingens mundel nedregleras snabbt OspA och blir ”osynlig” under denna första fas av infektionen. Detta till skillnad mot ytproteinets OspC som uppregleras vid överföringen från fästingen, och som binder till en komplementinaktiverande protein i fästingsaliven (Salp15) vilket bidrar till att skydda borreliaspiroketerna mot den nya främmande miljön. Senare under infektionen nedregleras även OspC vilket bidrar till att borrelia ibland endast orsakar en relativt låggradig immunreaktion.

Borrelia uttrycker dock andra ytprotein (bland annat CRASPs och protectin) som förhindrar ett komplementmedierat avdödande av spiroketen. En annan skyddsmekanism är att borrelia inducerar åtminstone en av kroppens egna immunhämmande cytokiner, IL-10 vilket minskar immunreaktionen. Dessutom söker borreliaspiroketerna upp immunologiskt privilegierade lokaler som extracellulärt matrix

där de kan binda till plasminogen och fibronectin via ytproteinets OspA.

Borrelia invaderar centrala nervsystemet och ledstrukturer antingen via direktspridning genom vävnader och längs perifera nerver eller via blodbanan. *B. burgdorferi sensu stricto* förefaller oftare vara hematogent spridd än övriga genospecies. När borrelia passerat blod-hjärnbarriären produceras en kaskad av proinflammatoriska cytokiner i cerebrospinalvätskan (CSF) som attraherar fler immunceller. Särskilt har det under senare år fokuserats på kemokinen CXCL13 som påvisas i höga nivåer i CSF tidigt i förloppet vid neuroborrelios. CXCL13 bildas av monocytter och dendritceller efter induktion av borreliaspiroketter och attraherar särskilt B-lymfocyter till CSF. OspA förefaller kunna inducera en polyklonal B-cellaktivering och B-cellerna mognar till antikroppsproducerande plasmaceller. Nivån av CXCL13 i CSF vid neuroborrelios kan mätas och har visats vara förhöjd under flera dygn före de intratekalt producerande antikropparna mot borrelia uppträder. Kemokinen CXCL13 tycks vara en lovande markör i CSF för att påvisa aktiv neuroborrelios (15,17).

Det förefaller finnas flera mekanismer som orsakar skada i centrala nervsystemet vid borreliainfektion. Rupprecht och medarbetare betonar främst tre:

- 1) spiroketinducerad direkt cytotoxicitet,
- 2) neurotoxiska mediatorer, och
- 3) infektionstriggade autoimmuna reaktioner (15).

Bakteriens cytotoxicitet är medierad via ytproteinets OspA som binder till nervceller eller gliaceller och inducerar apoptos och astroglios (18). Borrelia kan även inducera kroppens egna celler att producera substanser som kan skada nervcellerna. I interaktion med borrelia induceras makrofagerna till att producera en celltoxisk substans, quinolonacid. Gliaceller induceras genom infektionen att tillverka inflammatoriska cytokiner som IL-6 och TNF- α . En ytterligare skademekanism är korsreagerade antikroppar vid borreliainfektion, exempelvis mot flagellin vilket korsreagerar mot neuronal vävnad. Antikroppar mot OspA förefaller också spela en betydande roll vid utvecklingen av en infektionsutlöst autoimmun borreliartrit.

Adekvat antibiotikabehandling ger en effektiv utläkning även vid invasiv borreliainfektion. Vävnadsskadan kan dock efter att infektionen behandlats ge upphov till kvarvarande besvär från centrala nervsystemet eller från ledvävnad. Dessa symtom är i många fall självläkande under månader till år men kan i en del fall vara bestående under ännu längre tid. Tecken på av klingande inflammatorisk aktivitet i cerebrospinalvätska efter adekvat behandling samt avsaknad av behandlingseffekt vid upprepade antibiotikakurer i kontrollerade studier visar att symtom vid ”post-Lyme disease” inte orsakas av en aktiv persisterande infektion (19).

Epidemiologi

Borreliainfektion förekommer allmänt i tempererade zoner på norra halvklotet i Europa, Nordamerika och delar av norra Asien. I flera andra länder i Europa är borrelios en anmälningspliktig sjukdom, dock inte i Sverige. Incidensen varierar stort mellan 1,1 fall per 100 000 invånare i England till 206 fall per 100 000 i Slovenien. Tendensen är att borreliainfektionen ökar, vilket delvis kan bero på en ökad

uppmärksamhet hos allmänheten och inom vården (20). Incidensen i olika delar av Europa är dock inte helt jämförbar på grund av skillnader i sjukdomsdefinition och anmälnings-sätt samt avsaknad av nämnardata. Uppgifter om förekomst av borreliainfektion som enbart är baserade på förhöjda antikroppstitrar mot borrelia är otillräckliga och ibland missvisande, eftersom seroprevalensen bland friska blodgi-vare i olika delar av Sverige är upp mot 15–20 %.

I Sverige förekommer borreliainfektioner numera i hela landet men främst i landets södra och mellersta delar och längs Östersjö- och Bottenhavskusten. Den årliga incidensen i södra Sverige rapporterades i en stor studie från 1995 till 69 fall per 100 000 med en variation mellan 26–160/100 000 (13). Uppskattningsvis insjuknar mellan 5 000 till 10 000 svenskar årligen i kliniska symtom av borrelios, vanligen i perioden april till november men med betydande variation i incidens från år till år. Neurologiska manifestationer av borreliainfektion diagnostiseras oftare senare på säsongen än hudborrelios. Ungefär en sjuandedel av alla som insjuknar med borreliainfektion i Sverige har en neuroborrelios, vilket innebär att borrelia är den vanligaste bakteriella orsaken till hjärnhinneinflammation hos såväl barn som vuxna i Sverige (13). Generellt för alla manifestationer är att kvinnor ofta är mer drabbade än män, men i de yngre barnaåldrarna är ofta pojkar överrepresenterade delvis sannolikt beroende på skillnader i utomhusaktiviteter.

Prevention

Fästingar kan ofta hittas på något fuktigare och solskyddade lokaler som i högt gräs eller tätare vegetation. Bästa preventionen mot bitt är att undvika fästingens favoritterräng, framför allt utan täckande klädsel. Tidigare ansågs ljus klädsel vara att föredra för att kunna se fästingarna på kläderna, men en publicerad studie antyder att fästingar möjligen attraheras mer av ljusa kläder än mörka.

Vid vistelse i område med förekomst av fästingar rekommenderas en daglig inspektion av hela kroppen för förekomst av fästingar samt tidigt avlägsnande av fästingar från huden innan överföring av borreliabakterier har skett, helst inom 24 timmar. Risken att drabbas av borreliainfektion kan reduceras ytterligare genom att använda insektsrepellerter innehållande N,N-diethyl-3-metylbenzamid (DEET), vilket bör appliceras var fjärde till sjätte timme. Medlet kan även användas till barn äldre än två månaders ålder men föreskrifterna på förpackningen om dos och intervall får inte överskridas då toxiska reaktioner vid överdosering till barn har beskrivits. Applikation av DEET behövs inte på händer och ansikte och medlet skall inte användas på skadad eller irriterad hud. Utöver detta skydd kan även permethrinimpregnering av klädsel användas för att minska risken för fästingexposition. Permethrin skall endast användas på kläder eftersom det inaktiveras av hudfetter (11).

Flertal försök att minska fästingförekomsten har studerats, bland annat genom att använda permethrininnehållande bomullstussar placerade utomhus för att minska fästingförekomsten på gnagare. Resultaten har dock varit motstridiga. Strategier att reducera populationen av rådjur inom ett område har även prövats. För att uppnå en reduktion av fästingförekomsten krävs att i stort sett samtliga rådjur inom ett

område avlivs (21). För europeiska förhållanden där fästingar även överförs via fåglar torde framgången bli än mer begränsad.

Postexpositionsprofylax och vaccination

Flera studier av effekten av postexpositionsprofylax med antibiotika efter fästingbett har publicerats och visat motstridiga resultat. I en randomiserad, kontrollerad studie i USA visades att 200 mg doxycyklin som engångsdos inom tre dagar efter att fästingen avlägsnats reducerar risken för erythema migrans från 3,2 till 0,4 % (22). Förutsättningen var dock vistelse i ett högendemiskt område för borreliainfektioner. Bedömningen av hur länge en fästing sugit blod var dessutom svår och beräkningar inom ett högendemiskt område i södra Sverige visar att fler än 200 fästingbett skulle behöva behandlas för att undvika ett erythema migrans om postexpositionsprofylax användes rutinmässigt. Ur biverkningsvinkel och på grund av risk för resistensökning mot andra bakterier vid överanvändning skall postexpositionsprofylax med antibiotika efter fästingbett inte användas.

Det finns för närvarande inget tillgängligt vaccin mot borreliainfektioner i Europa. Kliniska försök pågår med vaccin mot olika ytprotein (OspA) hos de tre mest frekventa genotyperna av *B. burgdorferi*-komplexet. Vaccinet har en unik verkningsmekanism. När fästingen suger blod kan den immuniserade individens antikroppar mot OspA binda till borreliapiroketer redan inne i fästingen och blockera transmissionen till fästingens spottkörtlar, vilket bidrar till att förhindra överföring av borrelia till människa. Tidigare marknadsfördes ett vaccin med liknande verkningsmekanism i USA och Kanada mot infektioner orsakade av endast *B. burgdorferi sensu stricto*. Vaccinet drogs tillbaka av tillverkaren år 2002 av ekonomiska skäl.

Referenser

1. Ornstein K, Berglund J, Nilsson I, et al. Characterization of Lyme borreliosis isolates from patients with erythema migrans and neuroborreliosis in southern Sweden. *J Clin Microbiol* 2001;39(4):1294–8.
2. Ornstein K, Berglund J, Bergström S, et al. Three major Lyme Borrelia genospecies (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified by PCR in cerebrospinal fluid from patients with neuroborreliosis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):341–6.
3. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49:13–21.
4. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanni* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 2008;298(3–4):279–90.
5. Fraenkel CJ, Garpmo U, Berglund J. Determination of Novel *Borrelia* Genospecies in Swedish *Ixodes ricinus* Ticks. *J Clin Microbiol* 2002;40:3308–12.
6. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, et al. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):704–10.
7. Wormser GP, Brisson D, Liveris D, et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease. *J Infect Dis* 2008;198:1358–64.
8. Gray JS. *Ixodes ricinus* seasonal activity: Implications of global warming indicated by revisiting tick and weather data *International Journal of Medical Microbiology* 2008;298(1):19–24.
9. Bennet L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:426–32.
10. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia atzeli* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2(1):3–9.

11. Wormser GP, Dattwyler R, Shaiporo E, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic, Anaplasmosis and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–134.
12. Christen HJ, Hanefeld F, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993;386:1–75.
13. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333(20):1319–27.
14. Comstedt P, Bergström S, Olsen B, et al. Migratory passerine birds as reservoirs of Lyme borreliosis in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006;12(7):1087–95.
15. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle, et al The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation. *Mol Med* 2008;14(3–4):205–12.
16. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity and inflammation. *Lancet Neurol* 2007;6(6):544–52.
17. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, et al. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005;65(3):448–50.
18. Ramesh G, Borda JT, Dufour J, et al. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators from glial cells as well as glial and neuronal apoptosis. *Am J Pathol* 2008;173(5):1415–27.
19. Feder HM Jr, Johnson BJ, O’Connell S, et al A critical appraisal of “chronic Lyme disease”. *N Engl J Med* 2007;357(14):1422–30.
20. Smith, J Takkinen, J. Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed?, *Eurosurveillance* 2006;11(25):22.
21. Hayes E, Piesman J. How Can We Prevent Lyme Disease? *N Engl J Med* 2003;348:2424–30.
22. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. 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.

Lyme borrelios – klinisk bild, differentialdiagnostik och primär behandling

Johan Berglund

Borreliainfektion är en vektorburen zoonos överförd via fästingbett av arten *Ixodes*, i Sverige uteslutande *Ixodes ricinus*, och orsakad av spiroketer tillhörande *Borrelia burgdorferi sensu lato* komplexet, i Sverige huvudsakligen *B. afzelii*, *B. garinii* och mer sällsynt *B. burgdorferi sensu stricto*.

Flera studier har visat att ungefär 1 % av observerade fästingbett leder till en klinisk infektion. Infektionen orsakar ett sjukdomskomplex, där man kan se symtom från bland annat hud, leder och centrala nervsystemet. De olika borreliagenotyperna och varianter inom genotyperna har betydelse för infektionens kliniska manifestationer vilket tydligast framträder mellan Europa och Nordamerika, något som bör beaktas vid jämförelse av studieresultat och behandlingsrekommendationer. Den vanligaste manifestationen av borreliainfektion i Skandinavien är erythema migrans och hudmanifestationer representerar över 70 % av sjukdomsfallen. Även mellan barn och vuxna framträder skillnader i klinisk presentation, tydligast vad gäller neuroborrelios. Såväl borrelia hos barn som neuroborrelios är aktuella för egna manuskript och berörs därför bara översiktligt här.

Traditionellt har borreliainfektion delats in i tre stadier; tidig lokaliserad infektion (erythema migrans och borrelialymfocytom), tidig disseminerad infektion, och sen/persisterade infektion. Med tidig disseminerad borreliainfektion avses symtom som uppträder efter att borreliapiroketen via blod- och lymfbänor spritts till andra hudområden (multipla erythema migrans), nervsystemet (neuroborrelios), muskeltur/leder och hjärta. Till sen/persisterande borreliainfektion räknas mer ovanliga sent framträdande sjukdomsbilder engagerande leder (Lyme arthrit), hud (acrodermatitis chronica atrophicans) och nervsystem. Indelningen har på senare år ifrågasatts eftersom sjukdomspresentationen mer sällan går från stadium till stadium och det finns tecken till sprid-

ning utanför hematogena banor direkt till t.ex. nervsystem och leder. I denna presentation har jag därför valt att utgå utifrån engagerade organsystem; hudborrelios, neuroborrelios, borreliartrit och borreliakardit.

Mer ovanliga manifestationer vilka bara beskrivits i enstaka publikationer såsom till exempel uveit, kardiomyopati, myosit, osteomyelit, orkit berörs ej och komplikationer/persisterande symtom efter primär behandling berörs i särskilt manus.

Tabell I. Procentuell fördelning av kliniska borreliamanifestationer.

	Sverige %	Tyskland %	Slovenien %	USA %
EM	72	89	82	25
Lymfocytom	3	2	1	–
ACA	3	2	5	–
NB	16	3	9	29
Borreliartrit	6	4	3	41
Borreliakardit	< 1	< 1	< 1	5

Den skillnad i klinisk sjukdomspresentation som verkar förekomma mellan de olika genotyperna framgår med avsaknaden av hudmanifestationerna acrodermatitis chronica atrophicans och borrelialymfocytom respektive den höga andelen borreliartrit i Nordamerika där *Borrelia burgdorferi sensu stricto* är den enda kända etiologin till borreliainfektion.

Jämförande studier mellan patienter som insjuknat med erythema migrans i USA och Europa visar också att de amerikanska patienterna har en mer aggressiv sjukdomsbild, till exempel en högre andel av associerade allmänsymtom (huvudvärk, feber, led/muskelvärk) och ett snabbare expanderande erytem än de som orsakas av de i Sverige vanligast förekommande genotyperna.

Erythema migrans

Erythema migrans är den vanligaste manifestationen av borreliainfektion. Typiskt uppträder det som en hudrodnad vilken under dagar till veckor expanderar i storlek utifrån platsen för det föregående fästingbettet. Vanligaste tidpunkten för diagnos är 14 dagar efter bittet då erythemet nått en storlek om minst fem centimeter i diameter men inkubationstiden varierar mellan 1–90 dagar. Den erythematösa hudlesionen kan variera i utseende; ”klassiskt ringformad”, rund, oval, flat eller lätt upphöjd, homogen eller skiftande rodnad från ljusrosa till blårod. Även ulcerös och vesikulärt inslag kan förekomma men är ovanligare. Variationen i utseende beror delvis på den infekterande borreliagenotypen men också på värdfaktorer såsom till exempel patientens kön. Den i Sverige idag vanligaste förekommande formen är en homogen oval hudrodnad med ett centralt bittmärke om fästingen avlägsnats.

Lokal klåda från platsen för fästingbettet är inte ovanligt och hos 10–15 % av erythema migrans-fallen i skandinaviska studier förekommer associerade allmänsymtom (led- och muskelsmärta, trötthet, huvudvärk, feber) vilka kan vara tecken på tidig hematogen spridning av borreliaspiroketerna.

Obehandlat försvinner erythema migrans spontant inom en mediantid om fyra veckor men kan i enstaka fall fortsätta att expandera i storlek och kvarstå i månader. Multipla erythema migrans förekommer hos några få procent med en variation från ett par upp till ett hundratal erythem.

Diagnosen är klinisk utifrån anamnes på fästingexposition och hudmanifestationens utseende. Differentialdiagnostiska överväganden kan till exempel bettreaktion, erysipelas, kontaktallergisk reaktion och svampdermatoser vara.

Ett flertal randomiserade kontrollerade studier för behandling av erythema migrans med flera olika antibiotika finns publicerade, majoriteten dock med ett lågt antal patienter i studierna, varför den statistiska styrkan i undersökningarna generellt är låg. Sammanfattningsvis finns flera studier som demonstrerar att fenoxymetylpenicillin, amoxicillin, doxycyklin, cefuroxim, azitromycin med flera är lämpliga för behandling av erythema migrans utan att några data talat för fördelaktigare behandlingsresultat av något av dessa preparat. Makrolider och första generationens cefalosporiner visar däremot på sämre resultat. I Sverige, Danmark och Norge och på andra håll i Europa finns sedan tidigare konsensus och en lång terapitradition för behandling av okomplicerade erythema migrans med fenoxymetylpenicillin utan att man i klinisk praxis upplevt några tecken till terapivikt. Amerikanska rekommendationer förordar amoxicillin eller doxycyklin och från finländska borreliaforskare har amoxicillin förordats att utifrån teoretisk grund bättre kunna förebygga komplikationer från centrala nervsystemet. Några data som styrker detta finns ännu ej och i USA finns fenoxymetylpenicillin inte kommersiellt tillgängligt varför detta inte studeras. I två svenska uppföljande studier om 231 respektive 570 patienter behandlade för erythema migrans med fenoxymetylpenicillin har inga kliniska tecken till terapivikt eller CNS-engagemang observerats. Vad avser behandlingens längd vid erythema migrans finns få jämförande studier. Wormser med flera har i en amerikansk studie om 180 patienter med erythema migrans visat att tio dagars behandling med per oralt doxycyklin är lika effektivt som 20

dagars behandling. Aberer med flera har visat motsvarande vid jämförelse av 102 österrikiska patienter behandlade i två respektive tre veckor med fenoxymetylpenicillin.

Lymfocytom

Borrelia-lymfocytom är en mer ovanlig form av lokaliserad hudborrelios i tidigt skede. Oftast finns denna hudmanifestation med proliferation av lymfoida celler lokaliserad till örsnibben eller bröstvårtan. Enstaka fall med lymfocytom på nästippen eller scrotum finns beskrivna. Barn drabbas oftare än vuxna. Lymfocytom ter sig som en blårod tumörlik papulös förändring, cirka en till fem centimeter stor. Den kan vara värmeökad men ger inte upphov till smärta. Vid lokalisering till mamillen är malignitet en viktig differentialdiagnos och vid andra lokaliseringer kutana lymfom. Vid behandling läker borrelia-lymfocytom utan ärrbildning men försvinner långsammare än erythema migrans. Kontrollerade studier av antibiotikabehandling vid lymfocytom saknas helt, men klinisk erfarenhet och fallrapporter där peroral doxycyklin, fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin givits under 14 dagar har visat god utläkning.

Akrodermatit

Acrodermatitis chronica atrophicans är en kronisk hudförändring som vanligen orsakas av en infektion med *Borrelia afzelii* som varit obehandlad under flera månader eller år. Denna ofta utbredda hudmanifestation är främst beskriven hos europeiska patienter. Akrodermatit kan debutera som en blåaktig missfärgning distalt på extremitetens extensorsida, oftast på benen eller fötterna. Förändringen är initialt inflammatorisk men atrofierar efterhand och huden blir pappers tunn, blårodaktig och ”potatisskallig”. Ofta kan även noteras en lokal sensorisk neuropati i området och en ledpåverkan i det affekterade området. Förändringen ses ofta under senare delen av livet och är överrepresenterad hos kvinnor. Differentialdiagnostik cirkulatoriskt betingade hudförändringar. Förloppet modifieras av antibiotikabehandling och idag ses mindre ofta utbredda förändringar med uttalad hudatrofi. Randomiserade kontrollerade terapistudier saknas helt och behandlingsrekommendation bygger på mindre fallserier och klinisk erfarenhet. Durationen av antibiotikabehandling rekommenderas till tre veckor på grund av kliniska observationer med peroral doxycyklin. Amoxicillin eller parenteral bensylpenicillin har även rapporterats ha god behandlingseffekt men utan att det verifierats i kontrollerade studier. Vid adekvat antibiotikabehandling läker akrodermatit mycket långsamt och ofta kvarstår en atrofi och viss missfärgning av det tidigare infekterade hudområdet.

Neuroborrelios

Efter EM är neuroborrelios den vanligaste manifestationen vid borreliainfektion i Sverige. I typfallet debuterar symptomen fyra till åtta veckor efter fästingbettet. Det sammantaget vanligaste symtomet vid neuroborrelios är facialispares men den kliniska bilden är mycket varierande mellan barn och vuxna. Hos vuxna ses klassiskt den karaktäristiska triaden av lymfocytär meningit, kranialnervsneurit och radiculoneurit medan symtombilden oftast är mer diffus hos barn. Se vidare särskilt manuskript.

Borreliartrit

Borreliartrit är en av de kliniska manifestationer som vad avser förekomst tydligast skiljer sig mellan den amerikanska och europeiska kontinenten och diagnostiseras betydligt oftare i Nordamerika än i Europa.

Ofta förekommer myalgi/artralgi associerat till andra borreliamanifestationer såsom vid erythema migrans och neuroborrelios vilket kan vara tecken på hematogen spridning av infektionen.

Tillståndet borreliartrit uppträder veckor till månader (medel sex månader) efter fästingbettet och karaktäriseras av en intermitterent eller kronisk mono- eller oligoartrit engagerande stora leder. Vanligast drabbas knäleden. Har ett fästingbett eller föregående erythema migrans observerats debuterar symtomen i regel i den till detta närmast belägna leden. Artritepisoden är oftast kortvarig och ungefär hälften av patienterna upplever bara en episod med ledsvullnad medan den hos andra kan recidivera i ett intermitterent mönster. Attackerna avtar med tiden och även utan behandling tycks de flesta borreliaritriter spontanläka men en mindre grupp fortsätter att ha ledinflammationer trots adekvat antibiotikabehandling förmodligen relaterat till trigging av intrasynovial autoimmunitet. Flera differentialdiagnostiska överväganden förekommer i såväl det akuta (t.ex. reaktiv artrit, kristallartrit) som det kroniska skedet (t.ex. reumatoid artrit) varför andra orsaker till artrit bör exkluderas innan diagnos. Behandlingserfarenheter bygger huvudsakligen på kohortstudier och ett par randomiserade kontrollerade studier, doxycyklin, amoxicillin samt ceftriaxone har visat god effekt medan perenteralt penicillin har sämre resultat. Optimal behandlingstid är ej utvärderad men givet under minst 14 dagar i aktuella studier.

Borreliakardit

Manifestationen kan uppträda parallellt med erythema migrans eller neuroborrelios liksom som isolerad företeelse från en vecka till flera månader (medel fyra till sex veckor) efter det infekterande fästingbettet. Borreliakardit är i Europa ovanlig även om den sanna incidensen av tillståndet är okänd då EKG sällan ingår i undersökningen och tillståndet ofta är subkliniskt. Det vanligaste symtomet på borreliakardit är atroventrikulära ledningshinder/blockeringar ibland med snabba växlingar mellan AV-block I, II och III. Kontrollerade behandlingsstudier saknas och självläkningsfrekvensen förefaller hög, men klinisk erfarenhet och fallserier där peroralt doxycyklin såväl som intravenöst bensylpenicillin eller ceftriaxon givits under 14 dagar har visat god effekt och prognos, ofta med ett mycket prompt svar vid insatt behandling.

Referenser

Aberer E, Kahofer P, Binder B, et al. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology* 2006;212:160–7.

Agger WA, Callister SM, Jobe DA. In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to five oral cephalosporins and ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1788–90.

Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):498–504.

Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22–23):916–22.

Barsic B, Maretic T, Majerus L, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153–6.

Bateman H, Sigal L. Update on Lyme Carditis. *Curr Inf Dis Rep* 2000;2:299–301.

Bennet L. Erythema migrans in primary health care. *Lunds universitet*;2005. *Lund University Medical Dissertations* no 113.

Bennet L, Danell S, Berglund J. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethylpenicillin. *Scand J Infect Dis* 2003;35:129–31.

Bennet L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:426–32.

Bennet L, Fraenkel CJ, Garpmo U, et al. Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*—effect of the patient's sex. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(17-18):5317.

Breier F, Kunz G, Klade H, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24(1):69–72.

Dattwyler RJ, Volkman DJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis – randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;1:1191–4.

Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002;109(6):1173–7.

Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 1992;72:297–300.

Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003;348:2424–30.

Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease *Drugs* 1999;57:157–73.

Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – effect of treatment. *Acta Neurol Scand* 2002;106: 253–7.

Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785–91.

Luger SW, Papparoni P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661–7.

Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Solitary borreliolymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:515–23.

Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117(4):273–80.

Nardelli DT, Callister SM, Schell RF. Lyme arthritis: Current Concepts and a Change in Paradigm. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(1): 21–34.

Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB, et al. Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease. *Arch Fam Med* 2000;9:563–7.

Skogman Hedin B, Neuroborreliosis in childhood. Linköpings universitet;2008. Linköping University Medical Dissertations no 1048.

Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725–31.

Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21(2):83–8.

Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543–50.

Strle F, NAdelman RB, Cimperman J, et al. Comparison of culture confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 2000;132(1):32–6.

Van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis* 1991;77(Suppl):81–4.

Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:324–45.

Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, et al. A randomized trial of ceftriaxone versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18(2):91–6.

Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, et al. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367–72.

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(9):697–704.

Wormser GP. Early Lyme Disease. *N Engl J Med* 2006;354:2794–2801.

Åsbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study of 231 patients. *Zbl Bakt Hyg* 1986;A236:229–36.

Laboratoriediagnostik vid borrelios

Bengt Wretling, Karin Jung

Sammanfattning

Laboratoriediagnostiken vid infektioner orsakade av *Borrelia burgdorferi* sker framför allt med kommersiella ELISA-kit med flagell eller C6-peptid som antigen. Problemen är sent uppträdande antikroppssvar, ospecifika IgM-reaktioner och kvarstående IgG-antikroppar hos patienter som tidigare haft borrelios. Bestämning av intratekala antikroppar bör göras för alla patienter med misstänkt neuroborrelios. Immunoblot har begränsad användning i Sverige, men kan användas där ELISA-kit gett osäkra resultat. Odlingsmetoder har låg sensitivitet och har därför ingen plats i klinisk diagnostik. Flera olika PCR-metoder har utvecklats, men ingen av dem har tillräcklig sensitivitet för att vara kliniskt användbar, utom möjligen för diagnostik av borreliaartrit.

Direktpåvisning

Borrelia burgdorferi kan odlas i Barbour-Stoenner-Kelly medium från kliniska prover eller fästingar (1,2). Störst känslighet har odlingen från hudbiopsier, men odling från likvor eller blod har låg sensitivitet. Odlingsmetoder har därför ingen plats i den kliniska diagnostiken. Antigenpåvisning eller histologiskt påvisande i vävnadsbiopsier har inte heller varit användbara metoder.

Flera olika PCR-metoder att påvisa borrelia har beskrivits. Känsligheten vid hudbiopsier från patienter med erythema migrans (EM) är cirka 70 %, men betydligt lägre vid analys av likvor från patienter med neuroborrelios. Metoden kan användas för analys av ledvätska vid misstänkt borreliaartrit (3).

Indirekta metoder

De indirekta metoder som används nu är olika varianter av ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) och immu-

noblot. De tidigaste ELISA-metoderna använde ett sonikat av bakterieceller som antigen. Korsreaktioner med andra bakterier gjorde att specificiteten blev låg. De nyare ELISA-metoderna (4–8) innebär en förbättring därför att de använder renade antigener, antingen bakterieextrakt där korsreagerande produkter tagits bort eller renade eller rekombinanta proteiner som flagell, OspC, VlsE alternativt dess peptid C6 eller olika kombinationer av dessa. Med ELISA bestäms både IgM och IgG-antikroppar. De vanligaste kommersiella ELISA-kiten i Sverige har flagell respektive VlsE/C6 som antigen. Det finns ett kit för diagnostik av neuroborrelios baserat på capture-ELISA mot flagellprotein där man jämför andelen borrelia-specifika antikroppar i likvor och serum för att påvisa intratekalt producerade antikroppar (9).

I Western blot (immunoblot) används helcellsantigen. Antigenerna separeras genom elektrofores, och överförs till ett nitrocellulosamembran. Membranet behandlas sedan med patientserum och de antikroppar som bundits detekteras med sekundära antikroppar. CDC har fastställt kriterier för tolkningen, som bygger på påvisande av vissa, specifika proteinband. De amerikanska kriterierna är inte tillämpliga i Europa, eftersom andra borrelia varianter finns i Europa (vanligast *B. afzelii* och *B. garinii*) än i USA (*B. burgdorferi sensu stricto*). Mer specifik immunoblot med rekombinanta proteiner och peptider finns nu tillgänglig kommersiellt. Dessa kit kan användas för vissa utvalda fall där den vanliga diagnostiken gett osäkra resultat (10).

Serologi

Diagnostiken vid misstänkt borreliainfektion bygger på klinisk bedömning och serologi. För laboratoriets bedömning är det absolut nödvändigt att remissen innehåller informa-

tion om sjukdomsduration och viktigaste symtom. Antikroppssvaret vid borrelios följer det vid andra infektionsjukdomar. Först kommer IgM-svaret som följs av IgG-svar. IgM-svaret kan stå kvar i mer än ett år, och IgG-antikroppar kan ofta påvisas under flera år efter infektion. Diagnostiken kan i tidiga fall förbättras med ett konvalescentprov taget två veckor eller mer efter det första provet.

Det finns begränsningar i den serologiska diagnostiken, som kan leda till falskt positiva eller negativa resultat:

1. Erytema migrans ger positiv serologi i endast hälften av fallen. Infektionen drabbar huvudsakligen huden, och det behövs bara ett fåtal bakterieceller för att ge symtom. Hos patienter med IgM-positiv erytema migrans ses inte heller alltid en övergång till IgG.
2. Patienter med neuroborrelios blir seropositiva inom fyra till sex veckor i 85 % av fallen och hos samtliga inom åtta veckor (1). Isolerad IgM-aktivitet kan vara ospecifik på grund polyklonal B-cellsstimulering. Om IgM-reaktionen är oförändrad i flera månader utan IgG-svar rör det sig sannolikt om ospecifik reaktion.
3. IgG-antikroppar utan IgM i serumprover kan bero antingen på tidigare exposition eller på aktuell infektion hos en patient som tidigare haft borrelios, då testerna inte skiljer mellan aktuell eller tidigare genomgången infektion. Tidig antibiotikabehandling kan avbryta eller fördröja antikropsutvecklingen.
4. Det förekommer korsreaktioner mellan treponema pallidum och borrelia. Där misstankar finns att IgG-positiv borreliaserologi kan bero på syfilis ska relevanta tester utföras. Vid borrelios är de ospecifika syfilistesterna (VDRL, RPR och WR) alltid negativa (1).

Intratekal antikropsproduktion utvecklas hos patienter med neuroborrelios. Vid misstänkt neuroborrelios är bestämning av antikroppar i likvor nödvändig för diagnos. De intratekala antikropparna kan ofta påvisas tidigare än serumantikroppar. Patienter, som inte lider av neuroborrelios, men som är seropositiva på grund av kvarstående antikroppar efter tidigare infektion, saknar intratekal antikropsproduktion. Intratekal antikropsproduktion efter tidigare neuroborrelios står kvar under flera år efter behandling. Testen kan därför inte användas som terapikontroll och kvarstående antikropsproduktion måste beaktas vid misstanke om eventuellt nyinsjuknande i neuroborrelios.

Tabell I. Förväntad sensitivitet vid olika manifestationer.

Klinik	Sensitivitet för borreliaserologi
Erytema migrans	Provtagning rekommenderas inte då sensitiviteten endast är 20–50 %.
Lymfocytom	IgM och IgG, sensitivitet 70–100 %.
Meningit	Intratekal antikropsproduktion (positivt likvor/serumindex)
Meningoradikulit	vid neuroborrelios, sensitivitet 70–90 %, efter 6–8 veckor
Myeloencefalit	100 %.
Kardit	
Akrodermatit	Ofta bara IgG, sensitivitet ≈ 100 %
Artrit	Höga titrar, många band, inklusive "sena" antigen i Western Blot vid artrit och akrodermatit

Indikation för borreliaserologi

För diagnostik av neuroborrelios behövs serum och likvorprov för bestämning av intratekal antikropsproduktion. Serumantikroppar kan ofta påvisas två veckor efter symptomdebut men först efter sex till åtta veckor blir 100 % seropositiva.

Akrodermatit och borreliaartrit har alltid påvisbara IgG-antikroppar i serum.

Borreliaserologi bör inte utföras

Förekomst av ospecifika IgM-reaktioner eller kvarstående IgG- eller IgM-antikroppar efter tidigare infektioner gör att serologin har lågt prediktivt värde hos patienter med allmänna symtom som trötthet. Eftersom serologin blir positiv först efter symptomdebut är undersökning inte meningsfull för patienter som haft fästingbett men inte har symtom förenliga med borrelios. Vid erytema migrans är sensitiviteten cirka 50 % och diagnosen blir därför klinisk i normalfallet. Serologi som behandlingskontroll är heller inte meningsfull därför att antikroppar ofta kan påvisas lång tid efter behandlingen.

Alternativa strategier för borreliaserologi

Idag finns i princip två olika strategier för borreliaserologi i bruk i Sverige.

1. ELISA-baserad diagnostik med IgM och IgG. Semi-kvantitativ test som ger möjlighet att påvisa serokonversion vid parade prover (akutprov + konvalescentprov) samt i viss mån titerförändringar över tid. Enstaka positivt prov är inte diagnostiskt men kan vid relevant frågeställning ge gott stöd för diagnos.
2. Tvåstegsstrategi, baserad på ett känsligt screentest ("rule-out-test") och ett konfirmerande test, baserat på Western Blot eller Line Blot. Positivt screentest konfirmeras om frågeställningen är relevant. Fördelen med tvåstegsförfarandet är att Western Blot ger en mera högupplösande information om det serologiska svaret och kan sortera bort ospecifik reaktivitet i IgM. Man kan också få bättre stöd för diagnoserna borreliaartrit och akrodermatit. Western blot utförs inte vid alla laboratorier.

Referenser

1. Dessau RB, Bangsberg JM, Ejlertsen Jensen TP, et al. Laboratoriediagnostik af infektion forårsaget af Borrelia burgdorferi Ugeskr Læger 2006;168:2805–9.
2. Coulter P, Lema C, Flayhart D, et al. Two-year evaluation of Borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. J Clin Microbiol 2005;43:5080–4.
3. Lebech AM. Polymerase chain reaction in diagnosis of Borrelia burgdorferi infections and studies on taxonomic classification. APMIS 2002;105(Suppl):1–40.
4. Hansen K, Hindersson P, Pedersen NS. Measurement of antibodies to the Borrelia burgdorferi flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. J Clin Microbiol 1998;26:338–46.
5. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borrelios. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;49:13–21.
6. Stanek G, Strle F. Lyme disease – European perspective. Infect Dis Clin N Am 2008;22:327–9.
7. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of bacterial tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:1108–32.
8. Tjernberg I, Krüger G, Eliasson I. C6 peptide ELISA test in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Sweden. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:37–42.
9. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi-specific immunoglobulin G, A, and M. Ann Neurol 1991;30:197–205.
10. Robertson J, Guy E, Andrews NA, et al. European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. J Clin Microbiol 2000;38:2097–102.

Neuroborrelios hos vuxna och behandling

Eva Kindstrand

Diagnoskriterier och klinisk bild

Diagnostiska kriterier för definitiv neuroborrelios är enligt europeisk konsensus; symtom talande för neuroborrelios + lymfocytär liquorpleocytos + intratekal ak-produktion mot *Borrelia burgdorferi* (1). För att bekräfta en misstänkt neuroborrelios krävs således likvoranalys.

Den kliniska bilden ansågs initialt vara lika skiftande som den vid syfilis. En stor dansk studie där enbart patienter med definitiv neuroborrelios inkluderades visade dock att neuroborrelios ger några få karakteristiska neurologiska sjukdomsbilder (2). En fördel med denna studie som omfattade 187 konsekutiva patienter med definitiv neuroborrelios är att samtliga serologiska analyser utfördes på samma laboratorium. En möjlig begränsning är att en del patienter med mycket tidig neuroborrelios sannolikt inte inkluderades i studien.

Den vanligaste neurologiska manifestationen är:

- Lymfocytär meningoradikulit med radikulit smärtor som distinkt symtom. Smärtorna är typiskt migrerande, accentueras nattetid och påverkas ej av analgetika. Perifera pareser kan förekomma, mest frekvent facialispares som inte sällan är bilateral.

I detta sammanhang skall poängteras att ensidig, isolerad facialispares hos vuxna – utan associerade borreliosusppekta hudförändringar eller meningoradikulitssymtom – mycket sällan är uttryck för neuroborrelios.

Mer ovanliga kliniska manifestationer av neuroborrelios är:

- Lymfocytär meningit utan radikulit smärtor med trötthet, viktneigung, ibland kräkningar som dominerande symtom.
- CNS-påverkan med myelitsymtom till exempel parapares eller tetrapares, eller sällsynt encefalit/encefalomyelit med neuropsykiatriska symtom och progredierande neurologiska bortfall.

Behandling

Tidiga svenska studier visade att såväl intravenös behandling med bensylpenicillin (3) som peroral doxycyklinbehandling (4) är effektiva vid neuroborrelios. Ingen skillnad i behandlingseffekt kunde ses i en jämförande studie mellan 14 dagars behandling med bensylpenicillin 3 g × 4 intravenöst och doxycyklin 200 mg × 1 peroralt (5). Peroral doxycyklinbehandling har även visat likvärdig effekt på liquorparametrar och klinisk förbättring, jämfört med intravenös ceftriaxonbehandling (6). Doxycyklin gavs i denna studie i dosen 200 mg × 2, medianbehandlingstid tio dagar. Ceftriaxondosen var 2 g × 1 med medianbehandlingstid 14 dagar.

För att ta fram evidensbaserade riktlinjer för behandling analyserade en internationell expertpanel 122 studier om behandling av neuroborrelios och behandling av kvarstående besvär efter given standardbehandling, så kallad ”post-Lyme syndrome” (7). Rekommendationerna, publicerade 2007, grundas på de 37 studier som ansågs ge relevant information

och resultat som gick att utvärdera. Studierna graderades i klass I–IV, efter evidensstyrkt. Klass I-studie innebar randomisering och dubbelblindförfarande vid värdering av behandlingseffekt. Rekommendationerna graderades i fyra nivåer där det för rekommendationsgrad A krävdes minst två samstämmiga klass I-studier.

Beträffande neuroborrelios enligt de europeiska diagnoskriterierna gavs följande behandlingsrekommendationer:

- Parenteral behandling med bensylpenicillin, ceftriaxon och cefotaxim är sannolikt säkra och effektiva behandlingar för neuroborrelios utan och med CNS-engagemang (Rekommendationsgrad B).
 - Peroral doxycyklinbehandling är sannolikt en säker och effektiv behandling för neuroborrelios utan CNS-engagemang (Rekommendationsgrad B).
- Beträffande ”post-Lyme syndrome”:
- Långvarig antibiotikabehandling leder inte till förbättring vid kvarstående besvär efter behandlad neuroborrelios utan medför potentiell risk för biverkningar och rekommenderas därför ej (Rekommendationsgrad A).

Orsaken till att någon grad A-rekommendation för behandling ej kunde ges, var avsaknaden av behandlingsstudier klass I. En sådan studie har nu publicerats, i vilken 14 dagars behandling med doxycyklin peroralt 200 mg × 1 har jämförts med ceftriaxon intravenöst 2 g × 1 (8). Av de 102 patienter som fullföljde studien uppfyllde 71 kriterierna för definitiv neuroborrelios. Övriga patienter bedömdes ha möjlig neuroborrelios. Ingen skillnad i behandlingseffekt vad gäller likvorkontroller och klinisk förbättring kunde ses mellan behandlingarna. Detta gällde även för undergruppen patienter med definitiv neuroborrelios.

Inget fall av terapivikt finns rapporterat vid behandling med bensylpenicillin, ceftriaxon eller doxycyklin vid de doser och behandlingstider som använts i studierna. Doxycyklin har använts i dosen 200 mg/dag eller 400 mg/dag i olika studier, båda med god effekt. Ingen jämförande studie mellan de båda doserna finns publicerad.

Sammanfattning

Neuroborrelios ger några få definierade neurologiska sjukdomsbilder, med smärtsam meningoradikulit som den vanligaste manifestationen. För att säkerställa diagnosen krävs likvorundersökning.

Studier har visat att såväl doxycyklin peroralt som bensylpenicillin och ceftriaxon intravenöst är effektiva behandlingar.

Det finns inget vetenskapligt stöd för långvarig antibiotikabehandling av patienter med kvarstående besvär efter sedvanlig antibiotikaterapi.

Referenser

1. Stanek G, O’Connell S, Cimmino M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 1996;108(23):741–7.

2. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985–1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399–423.
3. Stiernstedt G. Tick-borne *Borrelia* infection in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1985;45(Suppl):1–70.
4. Dotevall L, Alestig K, Hanner P, et al. The use of doxycycline in nervous system *Borrelia burgdorferi* infection. *Scand J Infect Dis* 1988;53(Suppl):74–9.
5. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44(7):1203–7.
6. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6–7):449–54.
7. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69(1):91–102.
8. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(8):690–5.

Borreliainfektion hos barn

Barbro Hedin Skogman, Rutger Bennet, Margareta Eriksson

Afzelius beskrev i början av 1900-talet hudmanifestationerna, och Arvid Wallgren på 20-talet en symtombild som påminner om neuroborrelios. Wallgren föreslog också att sjukdomen, som förekom sommartid, kunde spridas med insekter. Snart efter introduktionen av penicillin i Sverige började man på försök behandla erythema migrans med gott resultat.

Vissa delar av Sverige är högendemiska för borrelios. I en studie från södra Sverige fann man en total årlig frekvens på 60–80/100 000 med en topp mellan 5–14 års ålder. I en studie av neuroborrelios från Stockholmsområdet fann man en frekvens på 20/100 000 barn (1,2).

Om man vill få en överblick över litteraturen avseende borrelios (amerikansk benämning: Lyme borreliosis) är det viktigt att vara medveten om skillnader i sjukdomsmanifestationer mellan de båda sidorna av Atlanten. Det gäller såväl symtom (t.ex. utseende och duration av erythema migrans) som fördelning av symtomkomplex (mer ledbesvär i USA, mer neuroborrelios i Europa). Vad gäller diagnostik finns också en skillnad liksom troligtvis vad gäller prognos. När så är möjligt refereras i första hand i denna översikt till europeiska studier på barn (3,4).

Diagnosen bygger på anamnes och statusfynd, kompletterade med serologi. Svar på behandling är också en pusselbit, men det är viktigt att vara medveten om att spontanläkning av ett annat tillstånd kan ske då man behandlar vad man tror vara en borreliainfektion.

Den serologiska diagnostiken skiljer sig inte mellan barn och vuxna, men några synpunkter gällande barn är värda att nämna. Antikroppssvar kan ta upp till sex veckor att utveckla. Barn har ofta sin primärinfektion och kan behöva längre tid än vuxna för ett påvisbart svar. Samtidigt kommer barn till undersökning tidigare efter symtomdebuten, vilket kan bidra till negativt svar eller ett svårtolkat IgM-svar. Tidigt insatt behandling hindrar ett serologiskt svar i senare taget blodprov. För att bekräfta diagnosen neuroborrelios krävs samtidigt tagna blod- och likvorprov. Att enbart ta ett blodprov betyder ofta att barnet sticks en gång i onödan.

Borreliainfektion kan ge symtom från hud, leder och nervsystem.

Hud

Erythema migrans är den vanligaste manifestationen. Multipla erytem förekommer hos 3 % (södra Sverige), och är vanligast hos yngre barn, som samtidigt kan få lindriga generella symtom som feber, trötthet och värk. Diagnosen är klinisk och behöver ej bekräftas med serologi.

Lymfocytom 7 % (i södra Sverige) som huvudsakligen ses hos yngre barn är ovanligt, debuterar senare och kan vara svårt att kliniskt diagnostisera. Vid serologisk undersökning finner man en IgG-stegring med eller utan samtidig IgM-stegring.

Behandling (se Appendix II, sid 16)

Vanligtvis ges penicillin V (pcV) vid enstaka erythema migrans. Det finns ingen placebokontrollerad studie hos barn, men i tre barnstudier från Slovenien jämförs pcV, amoxicillin, azitromycin och cefuroximeaxetil. Patientgrupperna omfattade 40 barn, totalt ingick 296 barn. De doser som användes var: pcV 62 mg/kg/d och amoxicillin 50 mg/kg/d fördelat på tre doseringstillfällen i 14 dagar; samt azitromycin 20–10 mg/kg/d en gång per dag i fem dagar. Ingen skillnad mellan grupperna kunde påvisas. Goda erfarenheter av tio dagars behandling av EM beskrivs ibland annat i en studie från södra Sverige och därför har vi i Sverige valt en behandlingsrekommendation med pcV 20–25 mg/kg × 3 i 10 dagar. Multipla erythema migrans och lymfocytom kräver intensivare antibiotikabehandling med högre koncentrationer under något längre tid (14 dagar), varför amoxicillin, som har bättre farmakokinetiska egenskaper än pcV, rekommenderas (5).

Prognos

Prognosen är god men en viss procent progredierar eller har redan progredierat till artrit respektive neuroborrelios trots behandling. I rapporterade material över neuroborrelios respektive artrit om cirka 100 barn uppges två till tre barn vara behandlade för EM.

Leder

Artrit är mera sällsynt i Europa än i USA. I en tysk multicenterstudie fann man en årsfrekvens på 4/100 000 barn som där var obetydligt lägre än frekvensen av neuroborrelios (6). Då tillståndet vanligtvis behandlas i öppen vård i Sverige är det svårt att få en uppfattning om frekvensen här. I den sydsvenska studien fann man 2/100 000.

I motsats till hudförändringar och neurologiska symtom som varit kända i Europa under sedan början av 1900-talet, tycks artrit för första gången uppmärksammas i USA omkring 1970. Steere beskriver då 39 barn, varav många haft föregående erythema migrans och upprepade episoder av ledsvullnad, hos majoriteten monoartikulära i knäled. Attackerna av ledsvullnad varar högst fyra veckor men skiljer sig i övrigt inte ifrån JCA. Bland dessa 39 barn kan man notera att fyra hade positiv RA-faktor och att flera var syskon, varför genetiska faktorer kan ha haft betydelse (7). I en senare studie av 49 barn (som troligen innehåller vissa av de tidigare beskrivna) beskrevs naturalförloppet under ett till åtta år efter insjuknandet utan behandling. De regelbundna attackerna av ledsvullnad avtog successivt efter fyra år men fortsatte hos en tredjedel upp till tio år (8).

Tre olika typer av ledbesvär finns beskrivna hos barn, akut insjuknande, skovvis ledsvullnad av kort duration och mer kroniska besvär med en duration på minst tre månader. Fördelningen av typerna anses skilja sig mellan Europa och USA. Med all sannolikhet beror dock dessa skillnader också på hur man samlat patientmaterial, till exempel om det gjordes pro- eller retrospektivt, på en allmän mottagning eller på en barnreumatologmottagning. Alla har serologiskt påvisbara IgG-antikroppar för borrelia.

Från USA har också Gerber beskrivit 90 barn med upprepade episoder men bedömer att bara 2 % utvecklar kronisk artrit (9).

I en europeisk multicenterstudie av 62 prospektivt inkluderade barn med episodisk artrit upplevde sig 18 % redan vid inklusionen ha kronisk artrit. (13 % hade positiv ANA). Trots antibiotikabehandling förblev 30 % symtomatiska (6).

Behandling (se Appendix II, sid 16)

När det gäller behandling av artrit finns placebokontrollerad studie på vuxna som visar en 50-procentig utläkning med aktiv behandling, ingen utläkning sågs hos placebobehandlade (10). Hos barn finns endast en studie där de flesta fick parenterala betalaktamantibiotika, enstaka barn en stor samling olika antibiotika. Man fann utläkning hos 76 %, man angav ingen skillnad mellan olika behandlingstyper (11). Det finns ingen studie som har jämfört intravenös och peroral behandling, det finns heller ingen studie av behandlingstidens längd. Den allmänt vedertagna tiden på tre veckor sammanfaller med den som rekommenderas för behandling av annan septisk artrit hos barn. Påfallande ofta anger man att barnen tillfrisknat först efter mer än en behandlingsomgång. Erfarenhetsmässigt rekommenderas i Sverige amoxicillin alternativt doxycyklin i tre veckor.

Prognos

När det gäller bedömning av prognosen i de ovan refererade studierna har man inriktat sig på kroniska kvarstående besvär som då förekommer i varierande frekvens från 2–30 %. I den

första studien har man dock troligtvis inte brytt sig om temporärt återkommande besvär medan man eventuellt i den senare studien har räknat med de som sekvele.

Neurologiska symtom

Neuroborrelios är betydligt vanligare i Europa än i USA. I Stockholmsområdet fann vi under en tvåårsperiod en frekvens på 20/100 000 och år och i studien från Sydsverige rapporteras 15/100 000 (1,2).

Symtom

Många av symtomen vid neuroborrelios är ospecifika, och i prospektiva studier visar sig mer än hälften av patienterna som initialt inkluderas ej uppfylla diagnoskriterierna. Det mest specifika symtomet är facialis pares, och ett barn i borreliaendemiskt område som utvecklar symtomet under sommarhalvåret har sannolikt neuroborrelios. Facialis pares förekommer med eller utan andra symtom. Andra symtom kan förekomma i veckor innan debuten av facialis pares. I Stockholmsområdet fann vi att cirka 50 % av barnen med neuroborrelios hade facialis pares varav 25 % som enda symtom. Barn med isolerad facialis pares har trots avsaknad av öriga symtom ofta en lymfocytär meningit (det vill säga $\geq 5 \times 10^6/L$ varav poly $< 15\%$).

Bland mer ospecifika neurologiska symtom dominerar trötthet, dålig aptit, viktnedgång, nacksmärtor, huvudvärk. Nackstelhet är ovanlig. Andra ofta ej lika omskrivna symtom är sömnsvårigheter, irritabilitet, yrsel, ögonmuskelpares. Sällsynt är ataxi, pseudotumor, stroke, hörselnedsättning.

Ytterligare en sjukdomsbild är mer lik en akut febril infektion och kan vara svår att skilja från en virusmeningit. Symtomdurationen innan man söker sjukvård är emellertid oftast längre, och i CSF finner man cellstegring med en mononukleär övervikt av en grad som är ovanlig vid virusetiologier (med undantag för varicella).

Laboratorieundersökningar

Vid lumbalpunktion finner man ökat antal mononukleära celler (det vill säga $\geq 5 \times 10^6/L$ varav mono $> 85\%$), oftast normala socker och laktat samt ett protein som kan vara normalt vid kort anamnes men förhöjt vid lång anamnes. Diagnosen bekräftas med positiv serologi och påvisande av intratekal antikroppsproduktion.

Under ett år undersöktes vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus 267 barn med misstanke om neuroborrelios. Hos samtliga togs samtidigt blod- och likvorprov. Som synes i Tabell I var IgG-stegring sällsynt vid andra tillstånd än neuroborrelios. En isolerad IgM-stegring var däremot vanlig även utan borreliainfektion, och förekom hos 25 % av alla undersökta barn. Hos dem som uppfyllde övriga kriterier på neuroborrelios förekom en isolerad IgM-stegring i blodet hos 23 %. Dessa barn hade kort anamnes och insjuknade under sommaren. Isolerad IgM-stegring hade en specificitet på 80 % och ett positivt prediktivt värde på endast 50 %. Avsaknad av alla serologiska markörer hade däremot ett negativt prediktivt värde på 97 % (12).

Behandling (se Appendix II, sid 16)

Betalaktamantibiotika (penicillin, cefalosporin) och doxycyklin är effektiva vid neuroborrelios. I praktiken har ceftri-

axon blivit det intravenösa preparat som används då det kan ges i ambulans behandling en gång per dygn.

Doxycyklin är effektivt mot NB och dokumentation finns för barn äldre än åtta år. I FASS anges att doxycyklin ej ska ges till barn yngre än åtta år på grund av att det inlagras i skelettet och kan ge missfärgning av tänder. Alla varningar av denna typ är just nu föremål för översyn inom EMEA och kan komma att ändras. I avvaktan på detta lämnas en kort sammanfattning av litteraturen och nuvarande kunskapsläge.

Tetracyklin upptäcktes i slutet av 1940-talet, det vill säga strax efter att penicillin hade börjat användas mer allmänt. Då preparatet hade ett bredare spektrum kom det snabbt att användas vid flera olika tillstånd hos nyfödda liksom under graviditet (13). Snart rapporterades om biverkningar i form av inlagringar i skelett, dentin och emalj. Då kalcium hela tiden omlagras i skelettet var skelettmissfärgningen en övergående biverkan. Samma omsättning sker ej i tänder varför förändringen kom att bli permanent med först en guldfärgning som vid inverkan av solljus förvandlades till en brun/grå färg. Omfattningen av förändringen berodde på tidpunkten för exponering liksom kumulerad dos. När det gäller synlig missfärgning av permanenta tänder rör det sig om åldersspannet fyra månader till fem år (14).

Doxycyklin, det tetracyklinpreparat som används i dag, har ansetts ha färre biverkningar, bland annat på grund av lägre bindningsaffinitet till kalcium. Vid genomgång av litteraturen visar det sig att minst två tidiga studier ej är relevanta, då barnen undersöktes innan exponerade tänder hade brutit fram. Senare studier omfattar tio respektive 31 barn behandlade med normaldos under fem till tio dagar, och man fann där ingen statistiskt signifikant skillnad vad gäller tandmissfärgning. Medelåldern för barnen vid behandlingsstart var fyra till fem år (15,16). Troligtvis kan man från dessa två studier dra slutsatsen att behandling ned till fyra till fem års ålder innebär en mycket liten risk för tandmissfärgning. Hos barn yngre än fyra år bör man dock tills vidare väga risk mot nytta. I en metaanalys drar man slutsatsen att behandling inte behöver utsträckas längre tid än 14 dagar (17). I Stockholmsområdet och i sydöstra Sverige har vi med god effekt använt tio dagar (1,18).

Prognos

Som antytts i inledningen är naturförloppet vid borreliainfektion i allmänhet gynnsamt. Detta har också beskrivits i några tidiga studier där diagnosen dock ej verifierats utan förmodats (facialis pares sommartid). Symtom efter en genomgången borrelia (liksom många andra CNS-infektioner) har dock rapporterats förekomma i olika omfattning, särskilt vad gäller facialis pares.

Antibiotikabehandling ger en snabb symtomlindring men förändrar inte långtidsprognosen hos barn. Läkningen fortsätter även efter det att den etiologiska behandlingen avslutats. I en studie avseende 203 barn kunde vi sålunda visa att vid behandlingens slut 58 % och efter två månader 92 % upplevde sig som botade. I en prospektiv studie med telefonintervju från Linköping fann man att endast 21 % upplevde sig botade inom en vecka men 75 % efter ytterligare en till två veckor (1,18).

Vid studier av den mer långsiktiga prognosen har ofta subjektiva symtom och objektiva fynd blandats. De objektiva fynden vid facialis pares utgör en stor del av rapporterade kvarstående besvär (19,20). I studien ovan med 58 % läkning var andelen hos dem med facialis pares endast 24–42 %. Man har vid långtidsundersökningar funnit att cirka 10–20 % har kvarstående besvär vilket dessutom kunnat bekräftas med neurofysiologi (19,20). I en studie kunde vi visa att subjektiv symtomlindring inte alltid korrelerade till neurofysiologiska fynd. Patienter och föräldrar har varierande tolerans vad gäller en sned mungipa, och en kvarstående lätt facialis pares syns bättre då barnet är trött eller infekterat. Detta kan vara bidragande orsaker till de motsägande läkningssiffrorna (19).

Andra kvarstående symtom som nämnts är huvudvärk, trötthet och koncentrationssvårigheter efter behandlad neuroborrelios. Man har i USA talat om ”post-Lyme syndrome” men helt tagit avstånd från benämningen kronisk borrelios. Inga vetenskapliga belägg finns för att dessa symtom blir förbättrade av längre eller upprepade antibiotikakurer.

I ovan nämnda studie från Linköping omfattande 117 barn, fann man efter sex månader kvarstående problem (såsom huvudvärk och trötthet) hos 20 %, vilket var lägre än de 38 % som man fann hos en slumpvis vald kontrollgrupp. I en studie från Blekinge omfattande 40 barn fann man besvär hos cirka 15 % efter fem år (21). I Stockholmsområdet har vi med frågeformulär följt dels 240 barn med CNS-symtom (varav 70 med borreliainfektion och 170 med andra infektioner) efter två år, dels 203 barn efter fem år. I den första studien uppgav mer än hälften oberoende av grunddiagnos att man haft symtom i över en månad där huvudvärk förekom hos 1/4 och trötthet hos knappt 1/3. Ingen skillnad förelåg mellan de som haft borreliainfektion, sökt för huvudvärk eller haft en verifierad virusmeningit. I den andra studien upplevde sig 85 % som friska men endast 66 % som helt symtomfria. Förutom 8 % med rest efter facialis pares förekom huvudvärk hos 10 %, koncentrationssvårigheter eller andra neurologiska symtom hos 6 %.

Från USA, där kliniska symtom som tidigare framgått skiljer sig från de i Europa, har man rapporterat liknade siffror två till fyra år efter genomgången borreliainfektion med olika symtom. I dessa studier ville man i första hand studera tillkomst av senare symtom. I en studie lät man 20 barn med matchade kontroller genomgå neuropsykologisk testning och fann då ingen skillnad mellan de båda grupperna.

Tabell I. Resultat av serologisk undersökning, Astrid Lindgrens Barnsjukhus 2000–2001.

Klinisk diagnos	Positiv serum och CSF (pos index)	Positiv IgM serum, negativ CSF	Positiv IgG serum, negativ CSF	Negativ serum och CSF
Neuroborrelios 64	45	14	1	4
Viral meningit entero 57 annat 10		10	1	46 10
CNS-infektion Encefalit ADEM GB 14	1	3		10
Akut infektion Normal CSF 37		7	1	29
Huvudvärk normal CSF 40		12	1	27
Annan neurologi 19		2		17

Referenser

1. Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, et al. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1142–5.
2. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319–24.
3. Sood Sunil K. What we have learned about Lyme borreliosis from studies in children. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:638–42.
4. Feder HM Jr. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:315–26.
5. Strle F, Maraspin D, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection* 1996;24:82–6.
6. Huppertz H-I, Karch H, Suschke H-J, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. *Arthritis Rheum* 1995;38:361–8.
7. Steere A, Malawista S, Snyderman D, et al. Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7–17.
8. Szer I, Taylor E, Steere A. The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 1991;325:159–63.
9. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: Clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102:905–8.
10. Stere AC, Green J, Schoen RT, et al. Successful parental penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:869–74.
11. Bentas W, Karch H, Huppertz H-I. Lyme arthritis in children and adolescents: Outcome 12 month after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000;27:2025–30.
12. Bennet R, Lindgren B, Zwycberg Wirgart. Borrelia antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2008;36:463–6.
13. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition: A report by the nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Canad Med Ass J* 1968;99:849.
14. Grossman ER, Walchek A, Freedman H. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics* 1971;47(3):567–70.
15. ME, Lockhary P, Williams WT. Doxycycline and staining of permanent teeth. *Lochary Pediatr Infect Dis* 1998;17:429–31.
16. Volovitz B, Shkap R, Amir J, et al. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Petriatr* 2007;46:121.
17. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidenced-based review). *Neurology* 2007;69:1–1.
18. Hedin Skogman B, Croner S, Nordwall M, et al. Lyme neuroborreliosis in children. A prospective study of clinical features, prognosis and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1089–94.
19. Bagger-Sjöbäck D, Remahl S, Ericsson M. Long-term outcome of facial palsy in neuroborreliosis. *Otol Neurotol* 2005;26:790–5.
20. Skogman BH, Croner S, Ödkvist L. Acute facial palsy in children – a 2-year follow-up study with focus on Lyme Neuroborreliosis. *Int J Ped Oto-Rhino-Laryngology* 2003;67:597–602.
21. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, et al. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421–5.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2009 finns på
www.lakemedelsverket.se



Förekommer kronisk borreliainfektion?

Susanne Stiernstedt, Mats Karlsson

Väldefinierad sjukdomsbild

Studier på väldokumenterade fall av borreliainfektion i form av erythema migrans, neuroborrelios, borreliartrit och akrodermatit visar god effekt av antibiotikabehandling i tio dagar till tre veckor. Långtidsuppföljning av dessa patientgrupper visar att alla patienter förbättras, en majoritet utan restsymtom, och att återfall efter behandling i regel inte förekommer utom vid borreliartrit (1–10). Det finns dock inte säkra belägg för att detta beror på kvarvarande infektion. Även studier på obehandlade patienter med erythema migrans och neuroborrelios visar hög spontanläkning (11,12). Antikroppssvaret efter genomgången borreliainfektion kan kvarstå under lång tid och betyder inte att smittämnet finns kvar (13–15).

Vid rekommenderad behandling till patienter med säkerställd borreliainfektion är terapivikt mycket ovanligt. I de fall när man givit penicillin till patienter med erythema migrans som dessutom haft symtom på nervsmärtor och huvudvärk kan detta givetvis ge terapivikt. Penicillin per os är inte tillräcklig behandling i dessa fall utan behandling med doxycyklin per os, ceftriaxon eller PcG måste ges.

Kronisk sjukdom, i betydelsen infektion som pågår under månader till år, förekommer vid manifestationer som till exempel neuroborrelios, artrit och akrodermatit. Även hos dessa patientgrupper ger antibiotikabehandling under två till tre veckor mycket god symtomlindring och sjukdomens fortsatta förlopp stoppas upp.

Behövs långvarig antibiotikabehandling av borreliainfektion?

Mot bakgrund av enstaka fall av terapivikt och kvarstående restsymtom har sjukdomsbegreppet kronisk borreliainfektion ("Chronic Lyme Disease") beskrivits och anammats av en del läkare och patienter både i USA och i Europa sedan 1990-talet. Långvarig behandling med antibiotika intravenöst och/eller peroralt har börjat användas. Detta synsätt har fått ökad spridning och speciella kliniker där långvarig antibiotikabehandling ges eller initieras har uppstått. Borreliapiroketen har jämförts med andra mikroorganismer till exempel mykobakterier där långvarig behandling ges. En jämförelse av behandling av andra spiroketorsakade infektionssjukdomar är mer logisk. Som exempel är standardbehandling vid syfilis antibiotikabehandling under två till fyra veckor (16).

Som stöd för långvarig behandling har hänvisats till enstaka studier som visat cystformer av borrelia hos patienter och fallbeskrivningar där man kunnat odla fram spiroketer hos patienter efter behandling (17,18). Det finns även några få publikationer där man sett symtomförbättring efter långvarig antibiotikabehandling hos fall med ospecifik sjukdomsbild och utan kontrollmaterial (19). Dessa och liknade studier har tagits till intäkt för att antibiotikabehandling under två till tre veckor är otillräckligt vid borreliainfektion. Den kliniska betydelsen av enstaka rapporter är svårvärderad

och måste ställas i relation till kontrollerade studier med väl karakteriserade patientmaterial. Några kontrollerade studier med väldokumenterade patientfall, som motiverar långvarig antibiotikabehandling har inte publicerats.

Studier angående långtidsbehandling

Det finns fyra kontrollerade studier från USA, som beskriver långvarig antibiotikabehandling vid kvarstående symtom efter behandlad borreliainfektion, så kallad post-Lyme disease syndrom. I tre av dessa fann man ingen skillnad i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen. I en av studierna påvisades minskad trötthet i behandlingsgruppen, men kognitiva symtom påverkades inte (20–23). I en finsk placebokontrollerad studie såg man inget ytterligare värde av att förlänga antibiotikabehandlingen utöver tre veckor vid spridd borreliainfektion (24).

Borreliainfektion i Sverige

Det är viktigt att notera att i USA förekommer bara *B. burgdorferi sensu stricto* medan i Sverige finns alla tre humanpatogena subspecies. De olika subspecies ger upphov till delvis olika sjukdomsbilder.

I Sverige, där borreliainfektion under säsong är vanlig i stora delar av landet (25), har flera kliniska uppföljningsstudier genomförts (2–10,13–15). Dessa visar god effekt av rekommenderad antibiotikabehandling. Ofta ses en successiv minskning av symtom över veckor till flera månader. Nedan redovisas några av dessa svenska studier som stöd för de svenska behandlingsrekommendationerna.

Svenska uppföljningsstudier

Erythema migrans

Mer än 700 vuxna patienter med erythema migrans, diagnostiserade mellan 1992–1993, följdes upp retrospektivt efter fem år. Alla hade antibiotikabehandlats enligt svenska rekommendationer, 80 % med penicillin V. Majoriteten av patienterna förbättrades helt och hållet. Ingen hade utvecklat tecken på senmanifestation av borreliainfektion såsom neuroborrelios. Vid uppföljningen rapporterade 16 % av patienterna nya symtom, detta utgjordes framför allt av ledvärk (8 %). Detta motsvarade frekvensen av ledvärk i en kontrollpopulation (2).

Neuroborrelios

I en behandlingsstudie, med ettårsuppföljning, jämfördes två veckors behandling med intravenöst penicillin (PcG) med oralt doxycyklin hos vuxna patienter med neuroborrelios inkluderade mellan 1987 och 1990. Totalt inkluderades 23 patienter i PcG-gruppen och 31 patienter i doxycyklin-gruppen. Alla patienter hade kliniska symtom förenliga med neuroborrelios såsom subakut meningit, meningoradikulit, eller encefalomyelit, pleocytos och antikroppar mot *B. burgdorferi* i serum, likvor eller både och eller positiv likvorodling. Alla patienter förbättrades under och efter behand-

lingen. Under uppföljningstiden, som var ett år för 51 av patienterna, sågs en successiv minskning av samtliga symtom. Efter ett år hade sex av 51 patienter sequelae i form av neurologiska restsymtom hos fem patienter och nerv/muskelvärk hos en patient. Ingen försämring eller återfall sågs (3).

I en svensk retrospektiv studie följdes patienter med neuroborrelios upp efter fem år. I studien ingick både vuxna och barn. Patienterna hade behandlats för neuroborrelios mellan 1992–1993. Av 130 patienter med strikta kriterier för neuroborrelios, såsom typiska kliniska symtom, utläkt eller pågående erythema migrans, lymfocytär pleocytos och serokonversion eller intratekal antikroppsproduktion mot *B. burgdorferi*, fullföljde 114 patienter studien med uppföljning efter fem år. Alla patienter förbättrades under och efter behandlingen, som utgjordes av PcG (n = 53), peroralt doxycyklin (n = 41), PcG följt av peroralt doxycyklin (n = 15) eller andra antibiotika (n = 5). Fullständig utläkning sågs hos 86, 75 %, av patienterna varav en majoritet hade tillfrisknat inom sex månader. Hos 28 patienter, 25 %, med sekvele rapporterade endast 14 patienter, 12 %, kvarstående restsymtom som påverkade det dagliga livet. Exempel på sekvele utgjordes av partiell facialispares, parestesier och ataxi. Inga återfall rapporterades under uppföljningstiden på fem år. Studien visade att om behandlingen gavs inom 30 dagar från symtomdebut var frekvensen av restsymtom lägre än om behandlingen sattes in efter mer än 30 dagar (4).

I ytterligare en retrospektiv uppföljningstudie, 1997, studerades det kliniska utfallet hos 69 patienter som hade behandlats med peroralt doxycyklin för neuroborrelios i tio dagar till fyra veckor mellan åren 1988–1995. En majoritet, 56 patienter, hade behandlats i två veckor. Definitionen av neuroborrelios var klinisk bild i form av subakut meningit, meningoradikulit eller encefalomyelit, pleocytos och borreliaantikroppar i blod och/eller likvor eller erythema migrans som föregått de neurologiska symtomen. Endast patienter som ursprungligen hade följts till utläkning eller mer än ett år inkluderades i uppföljningen 1997. Alla patienter förbättrades under och efter antibiotikabehandlingen. Av 69 patienter var 56 patienter besvärsfria efter ett år, majoriteten hade läkt inom sex månader. Sekvele sågs hos de resterande 13 patienterna, 19 %. Restsymtomen utgjordes av partiell facialispares (n = 7), hörselnedsättning (n = 1), partiell oculomotoriuspares (n = 1), lokaliserat känselbortfall (n = 1), partiell peroneuspares (n = 1), ataxi + blindhet (n = 1) och minnessvårigheter (n = 1). Sex av de 69 patienterna erhöll ny antibiotikabehandling på grund av kvarstående symtom under den akuta fasen, men inte i något fall kunde behandlingssvikt påvisas.

Vid uppföljningen 1997, det vill säga två till nio år senare, hade ingen patient utvecklat nya symtom förenliga med borreliainfektion. De 13 patienterna med sekvele efter ett år rapporterade samma restsymtom vid uppföljningen (5).

I en prospektiv uppföljningstudie på barn med säker eller möjlig neuroborrelios diagnostiserade mellan 2000 och 2005 jämfördes det kliniska utfallet sex månader efter behandling med en kontrollgrupp. Hos patienter med säker neuroborrelios sågs typisk klinisk bild, pleocytos och intratekal antikroppsproduktion mot *B. burgdorferi*. Vid möjlig neuroborrelios hade patienterna typisk klinisk bild, pleocytos men inga borreliaantikroppar i likvor. Drygt hälften hade

borreliaantikroppar i serum. Behandlingen som hade getts var ceftriaxon (n = 62), PcG (n = 5) och peroralt doxycyklin (n = 51). Vid uppföljningen hade 105 av 118 patienter, 89 %, läkt ut helt och hållet medan 13 patienter, 11 %, hade sekvele. I nio fall sågs partiell facialispares. Ingen patient rapporterade progress eller återfall. Ospecifika symtom såsom huvudvärk och trötthet var vanligare i kontrollgruppen (6).

Borreliaartrit

När det som vi idag vet är borreliainfektion först beskrevs, var det i form av återkommande korta attacker av ledinflammationer i stora leder framför allt i knäleden. En anhopning av fall, 39 barn och tolv vuxna, sågs i och omkring det lilla samhället Lyme i Connecticut. En fjärdedel av patienterna hade noterat ett föregående utslag, erythema migrans. Artrit som manifestation av borreliainfektion är vanligt i USA, medan det förfaller mindre vanligt i Sverige. I den sydsvenska epidemiologiska studien från början av 1990-talet sågs 7 % av patienterna med borreliainfektion ha artrit (25). I högenomiska områden är siffran högre (8). Få svenska studier om borreliaartrit och uppföljning efter behandling är publicerade (7,8,15).

I en screeningstudie med borreliaserologi på barn med ledinflammation befanns tio av 300 patienter vara seropositiva mot *B. burgdorferi* åren 1986–1988. En majoritet hade mycket höga titrar. Den kliniska bilden stämde väl överens med Lyme arthrit, med symtom i form av recidiverande mono- eller oligoartrit oftast med engagemang av knäleder. Andra orsaker till ledinflammation hade uteslutits. Symtomdurationen före behandling var från en månad till två år. Alla antibiotikabehandlades, nio med PcG i tio dagar och en patient med oralt doxycyklin i 30 dagar. Av de tio patienterna blev åtta patienter symtomfria efter första antibiotikabehandlingen och visade inga återfall under ett till tvåårsuppföljning. De två andra patienterna, som båda hade behandlats med intraartikulära steroider innan korrekt diagnos ställdes, fortsatte ha attackvis återkommande ledsvullnader efter initial antibiotikabehandling. En av dessa två patienter behandlades med oralt doxycyklin följt av oralt penicillin under flera månader utan kliniskt svar. Patienten förbättrades efter två veckors behandling med ceftriaxon, som gavs ett år efter första antibiotikabehandlingen och hade inga återfall under en uppföljningstid av 1,5 år. Den andra patienten erhöll upprepade antibiotikabehandlingar inklusive ceftriaxon, men blev symtomfri först efter synovektomi 15 månader efter första antibiotikabehandlingen (7).

I en serologisk uppföljningsstudie på patienter med bland annat borreliaartrit studerades även det kliniska utfallet efter behandling. I studien inkluderades 20 patienter, elva barn och nio vuxna mellan åren 1986–1991. Alla hade klinisk bild förenlig med Lyme arthrit, positive borreliaserologi oftast med höga titrar och andra orsaker till ledinflammation var exkluderade. Patienterna hade haft symtom mellan 2,5 veckor till tre år före diagnos. Patienterna behandlades med PcG 10–14 dagar (n = 12), med PcG 10–14 dagar följt av oralt doxycyklin i två veckor (n = 3), med i.v. cefuroxim i två veckor följt av oralt doxycyklin i två veckor (n = 1) och med oralt doxycyklin i två till fyra veckor (n = 4). Fyra patienter behandlades med antibiotika mer än en gång på grund av fortsatta symtom. Uppföljningstiden var sex månader till

fem år, median 3,5 år. Alla patienterna förbättrades och efter sist givna behandlingen var 19 av 20 patienter helt symtomfria, medan en patient med den kortaste uppföljningstiden, sex månader, fortfarande hade återkommande ledsvullnad (15).

I en annan svensk studie utfördes borreliaserologi på personer i ett högendemiskt område och samtidigt fick dessa besvara ett frågeformulär om ledbesvär. Av 90 seropositiva personer angav 34 personer ledbesvär och diagnosen borreliaartrit ställdes hos elva på samma grunder som ovanstående studier. Symtomen med återkommande ledsvullnader hade varat mellan 1–16 år innan diagnos och behandling. Alla patienter förbättrades. Hos nio av elva patienter sågs fullständig utläkning. Dessa hade behandlats med oralt doxycyklin i tre veckor och två av dessa patienter erhöll tillägg med PcG. Uppföljningstiden hos dessa nio patienter var sju till tolv månader utan tecken på relaps. De andra två patienterna var förbättrade men hade fortsatta symtom med återkommande ledinflammation som hos en av dessa förbättrades efter synovektomi (8).

Akrodermatit

I en studie följdes patienter med akrodermatit, (n = 47), där majoriteten hade underliggande perifer neuropati. Uppföljningstiden var sex månader till 4,5 år efter behandling. Antibiotikabehandlingen bestod av PcG i två veckor följt av oralt doxycyklin i två veckor (n = 11), cefuroxim intravenöst i två veckor följt av doxycyklin i två veckor (n = 10) eller oralt doxycyklin i tre veckor (n = 26). Sex månader efter behandlingen hade hudförändringarna försvunnit hos 40 av de 47 patienterna, 85 %. De neurologiska symtomen försvann eller minskade. Hos 15 patienter med förbättring fanns kvarvarande symtom i form av smärta (n = 4), parestesi (n = 4) och domningar (n = 7). Studiens design var inte gjord för att jämföra de olika behandlingsregimerna men någon skillnad i grupperna sågs inte (10).

Sammanfattning

Dessa svenska studier stöder aktuella behandlingsrekommendationer. Det är av största vikt att patientmaterialet är väldefinierat när man ska utvärdera behandling eller genomföra behandlingsstudier. Majoriteten av patienter med lokaliserat erythema migrans förblir återställda efter behandling med oralt penicillin i tio dagar. Även de flesta patienter med spridd infektion såsom neuroborrelios eller borreliaartrit läker efter första antibiotikabehandlingen. Det är viktigt att komma ihåg att många symtom vid spridd infektion läker successivt och kan finnas kvar när antibiotikabehandling avslutas efter två till tre veckor. Kvarstående symtom efter behandling kan bero på vävnadsskada eller vara en del av den konvalescens som ses efter många andra infektioner, såsom trötthet och allmän sjukdomskänsla.

Referenser

1. Åsbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden: A study of 321 patients. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A* 1986;263:229–36.
2. Bennet L, Danell S, Berglund J. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis* 2003;35:129–31.
3. Karlsson M, Hammers-Berggren S, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44:1203–7.
4. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, et al. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421–5.
5. Karkkonen K, Hammers Stiernstedt S, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2001;33:259–62.
6. Skogman BH, Croner S, Eknefelt M, et al. Lyme neuroborreliosis in children – a prospective study of clinical outcome and prediction of diagnosis. *Ped Inf Dis J*.
7. Hammers-Berggren S, Andersson U, Stiernstedt G. Borreliaarthritis in Swedish children: clinical manifestations in 10 children. *Acta Paediatr* 1992;81:921–4.
8. Berglund J, Hansen BU, Eitrem R. Lyme arthritis – A common manifestation in a highly endemic area in Sweden. *J Rheumatol* 1995;22:695–701.
9. Olsson I, Åsbrink E, von Stedingk M, et al. Changes in Borrelia burgdorferi serum IgG antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Derm Venereol* 1994;74:424–8.
10. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, et al. peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – effect of treatment. *Acta Neurol Scand* 2002;106:253–7.
11. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725–31.
12. Kruger H, Reuss K, Pulz M. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 1989;236:322–8.
13. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, et al. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis. A follow-up study. *Neurology* 1993;43:169–75.
14. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, et al. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:1519–25.
15. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, et al. Serological follow-up after treatment of borrelia arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis* 1994;339–47.
16. Goldmeier D, Hay P. A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment. *Int J STD AIDS* 1993;4:70–82.
17. Miklosy J, Kasas S, Zurn AD, et al. Persisting atypical and cystic forms of Borrelia burgdorferi and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008;5:40.
18. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotic treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989;17:355–9.
19. Donta S. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *CID* 1997;25(Suppl):52–6.
20. Klempner MS, Linden THu, 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.
21. Krupp LB, Hydman LG, Grimson R. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD). A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923–30.
22. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease Do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916–22.
23. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992–1003.
24. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2007;26:571–81.
25. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiological study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319–24.

Återkommande Lyme borrelios, kronisk borrelios samt kvarstående symtom efter behandling. Långtidsbehandling, övriga aspekter, inklusive övriga komplikationer

Dag Nyman

Begreppsdefinition

Symtom vid Lyme borrelios kan finnas under lång tid och detta leder till att ett ospecifikt begrepp ”kronisk borrelios” har spritts med begreppsförvirring som följd (1).

Ett kroniskt förlopp av en sjukdom, det vill säga ett långdraget förlopp med duration mer än tre månader, motsvarar vid Lyme borrelios de former som beskrivs såsom sena borrelioser. Acrodermatitis atrophicans (ACA), sen artrit, sen neuroborrelios är exempel på sådana kliniska bilder där en aktiv borreliainfektion utgör bakomliggande patogenetiska orsak.

Återkommande symtom med växlande remission och relaps, ses typiskt vid tidig ledinfektion, vid eventuell infektionsrelaps trots behandling, samt vid reinfektion.

Kvarstående symtom efter Lyme borrelios ses inte sällan mer än tre månader efter en behandlad infektion och kan vara tecken på en vävnadsskada som inte läker eller förorsakad av en fortgående inflammatorisk process oberoende av borreliapiroket. Dessa symtom kan tolkas som tecken på en kvarstående infektion, vilket i samband med okritisk värdering av laboratorieprov leder till upprepade ofta långvariga antibiotikabehandlingar.

Kronisk aktiv borrelios

En långvarig, under månader till år, aktiv borreliainfektion ses numera sällan. Detta beror på en hög grad av uppmärksamhet på fästingburna infektioner hos allmänheten och sjukvården, vilket leder till snabbt avlägsnande av fästingar och till tidig behandling. I Europa är 1–5 % av infektionerna sena Lyme borrelioser, vanligast ACA, följt av kronisk artrit och sällan kronisk enkefalomyelit. Vid dessa infektioner ses så gott som alltid en kraftig stegring av antikroppar i serum respektive likvor, förutsatt att ägnade metoder används. Progressen av sjukdomen kan stoppas med antibiotikabehandling men beroende på graden av vävnadsskada försvinner symtomen endast delvis. Behandling med oralt amoxicillin eller doxycyklin under tre till fyra veckor är effektiv. Vid CNS-infektion rekommenderas i.v. behandling med ceftriaxon under två till tre veckor.

Relaps och reinfektion

En genomgången obehandlad eller behandlad borreliainfektion ger inte någon bestående infektionsimmunitet. Ett spontanläkt erytem kan under något års tid återkomma med nya erytem hos cirka 10 %. Trots att erytemet behandlats adekvat kan relaps ändå förekomma hos cirka 3 %. Positiv PCR och positiva borreliadlingar från hudbiopsier kan finnas flera månader efter behandling. Även efter en initialt

lyckad behandling av erytem kan sena disseminerade former av Lyme borrelios uppstå hos 1–3 % (2).

Vid relaps är det inte visat att en förvärvad resistens skulle ha utvecklats, varför byte av läkemedel inte skulle vara nödvändigt. En primär resistens mot vissa antibiotika är dock möjlig, varför ett byte av läkemedelsgrupp kan förordas vid relaps. Skillnader mellan borrelia genospecies samt mellan subspecies i antibiotikakänslighet finns, generellt är *B. garinii* känsligare än de övriga (3). Kännedomen om farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper i relation till klinisk effekt är tillsvidare dock otillräcklig (4).

Reinfektioner förekommer ofta, hos upp till 20–30 %, i hyperendemiska områden i USA (5). I Europa kan sannolikheten för reinfektion vara större då minst fyra genospecies och ett flertal subspecies är sjukdomsframkallande. Erytem i samband med reinfektion har konstaterats hos 4 % i Sverige (6). Reinfektioner behandlas som förstagångsinfektioner.

Kvarstående symtom efter behandling

Kvarstående symtom längre än sex månader efter en vanligen adekvat behandling, vilka inte kan hänföras till infektionsrelaterade skador, förekommer hos 5–15 % av patienter (7). Orsakerna till de fortsatta symtomen är inte helt klarlagda. Det kan vara persisterande infektion, en helt annan sjukdom bekant eller obekant, irreparabla skador eller processer beroende på autoimmunitet eller kvarstående cytokinproduktion, vilka tillsammans med individuella egenskaper hos värd eller borreliapiroket leder till att symtomen fortgår. Symtompersistens har också benämnts ”post-Lyme syndrom” och ”kronisk Lyme borrelios”, uttryck som inte bör användas.

Erythema migrans, som lätt observerbar tidig manifestation av borreliainfektion, anses vara enkelt att behandla med god prognos. Efter behandling kan borrelia-DNA påvisas i huden flera månader efter att behandlingen insatts och i 1–3 % av fallen kan borrelia odlas från hudbiopsier tagna från erytemområdet (8). Kvarstående symtom i form av liknande dem efter neuroborrelios kan finnas hos 5–20 % av EM-patienter mer än sex månader efter infektionen (8,9). Hos symptomatiska patienter har en kvarstående TH1-cell-aktivitet med IFN- γ -produktion påvisats i blod och i huden, som en möjlig indikation på kvarstående inflammation.

Karaktäristiskt för en obehandlad borreliainfektion är efter några månader en ledinflammation hos 60 % av patienterna i USA och hos 15–25 % i Europa (10). Artriten svarar oftast bra på antibiotikabehandling men en persisterande antibiotikaresistent artrit förekommer hos cirka 10 %. Denna komplikation anses vara mindre vanlig i Europa men förekommer dock även hos oss. Efter att infektionen behandlats

adekvat med antibiotika fortsätter inflammationen under månader – år i samma led, ofta en monoartrit i stor led till exempel i knäleden. Upprepade antibiotikabehandlingar är resultatlösa. Histologiskt finner man synovialförtjockning med infiltration av makrofager samt T-lymfocyter huvudsakligen av CD4⁺ av typen TH1 samt CD20⁺ B-celler liknande reumatoid artrit. Hydrops och pleocytos i synovialvätskan med övervikt av polymorfkärniga neutrofila, adhesionsmolekyler uttryckta, CXCL9 och IFN- γ i ledvätskan samt matrix metalloproteaser 8 och 9 ökade är karaktäristiska fynd. Borreliaodling och PCR i synovialvätska eller synovialvävnad är negativa. Antikroppar mot OspA kan påvisas i blodet (11). Upprepade antibiotikabehandlingar är således utan effekt, däremot kan endoskopisk synovektomi vara botande (12).

Orsaken till inflammationen vid artrit kan bero på att låg mängd spiroketalt antigen i ledkapseln skulle underhålla en inflammatorisk process eller att en lågradig persisterande infektion föreligger. Alternativt kan en infektionsutlöst autoimmun reaktion via molekyllärt mimicry, kopplad till T-cellsepitoper eller på grund av en aktivering av autoreaktiva T-celler, uppstå. Ledvätska och synovia är dock nästan alltid PCR-negativa och odling av borrelia utfaller negativt. Därtill sjunker antikropps-nivån efter antibiotikabehandling av infektionen trots persisterande artrit, varför en kvarvarande infektion anses osannolik (13). En autoimmun process har även postulerats som orsak till artritkomplikationer efter försöket med OspA-vaccinet i USA. Noggrann utredning av orsaken till denna komplikation visade att molekyllär mimicry mellan aminosyresekvens i OspA hos borrelia och en delvis identisk sekvens i humant LFA-1-antigen kunde föreligga. OspA-sekvensen hade hög affinitet till DRB1*0401, vilket var den mest drabbade MCHII typen. OspA₁₆₅₋₁₇₅ sensibiliserade celler band också svagt hLFA-1₃₃₂₋₃₄₀ och kunde så vara en möjlig mekanism för autoimmunitet hos individer med rätt MCH II-typ. Denna uppfattning har dock reviderats till att vara ett till artriten associerat fenomen, dock utan att vara den drivande processen bakom inflammationen efter behandlad infektion. Det har även visats att antalet OspA-specifika T-celler i leden är högt vid antibiotikakänslig inflammation och lägre i antibiotikaresistenta fall (14). I Europa där antibiotikaresistent artrit är mer sällsynt än i USA och borrelia genotyperna *B. afzelii* och *B. garinii* förekommer vanligast gäller inte heller resonemanget om molekyllär mimicry mellan OspA och hLFA-1, likväl förekommer antibiotikaresistent artrit.

Symtomen vid tidig neuroborrelios som adekvat behandlats, avklingar i regel snabbt och i de flesta fall försvinner de, enligt vår erfarenhet, helt efter tre till sex månader (15). Kvarstående symtom i form av värk, trötthet, försämrat minne, koncentrationssvårigheter och smärtor rapporteras dock i en litteraturöversikt finnas hos så många som 25–50 % av patienterna efter fem år (16) och en annan studie visade att 12 % av patienterna hade kvarstående symtom som påverkade deras dagliga aktiviteter (17). Odling och PCR av likvor utfaller negativt. Pleocytosen i likvor normaliseras inom veckor efter antibiotikabehandlingen, intratekal specifik antikroppsproduktion, som är ett obligatoriskt fynd vid central neuroborrelios, kan fortsätta under månader till år efter att den akuta sjukdomen har behandlats. Borrelia akti-

verar mikroglia, dendritiska celler och makrofager, vilka producerar signalsubstanter såsom IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 TNF- α , CXCL13 och PGE₂ samt ökar expressionen av TLR och CD14 (18,19). Aktivering av T-lymfocyter sker i samband med borreliainfektion även i CNS. Initialt är T-cells-svaret av typ TH1 med produktion av IFN- γ . Hos patienter med kroniska besvär efter neuroborrelios har ett TH2-dominerat immunsvaret (IL-4 och IL-10) i blodet visats (20).

Autoimmunitet på grund av mot borrelia riktade antikroppar som korsreagerar med nervvävnad har påvisats och skulle kunna förorsaka axonskador, men även tecken på en adaptiv respons riktad primärt mot nervvävnad utan korsreaktivitet med borreliaantigen har beskrivits (21).

Infektionen ger även perivaskulära inflammatoriska infiltrat, som kan påverka blodcirkulationen lokalt vilket kan förorsaka stroke.

Persisterande infektion diskuteras dock fortfarande som en möjlig orsak till kronisk inflammation efter borreliainfektion. Egenskaper hos spiroketen som gör att den kan undvika kroppens försvarssystem genom antigenväxling, resistens mot inaktivering via komplementsystemet, genom att använda värdproteaser för vävnadsinvasion och genom intracellulär lokalisering eller förekomst i vävnader som dåligt penetreras av antibiotika (senor) samt förmåga att övergå i metaboliskt lågaktiva former, ger möjligheter till persistens i organismen även efter antibiotikabehandling (22).

Virulensfaktorer hos borrelia är av betydelse för patogeniciteten. Subtyp RST 1 (rRNA gene spacer restriction fragment length polymorphism genotype) och Osp C typ A framkallar en mer intensiv inflammation och har visats vara förenad med ökad dissemination till vävnader, vilket kan vara en förutsättning för persisterande infektion.

I musexperiment har flera individuella egenskaper hos värden visat sig predisponera till persisterande antibiotikaresistenta infektioner. Särskilt gäller detta komponenter i kedjan av medfödda försvarsmekanismer från antigenpresenterande celler (dendritiska celler, makrofager, mikroglia) till T-cellsaktiveringen vid borreliainfektion. Förändringar i denna reaktionskedja genom TLR2-polymorfism, MyD88 eller CD 28-manipulation, eventuellt i kombination med HLA-DR4, kan alla ge upphov till kroniska antibiotikaresistenta inflammationer (23–26).

En intressant modell för kronisk antibiotikaresistent artrit och reaktivering av antibiotikabehandlad borreliainfektion, med odlings- och PCR-negativitet, hos C3H/He möss med hjälp av antikroppar mot TNF- α har beskrivits (27).

Persisterande borrelia spiroketer efter antibiotikabehandling kan således påvisas i djurexperiment hos normala djur och hos djur med diverse defekter i försvarssystemet. Även hos människor är detta fallet. Spiroketerna verkar dock försvagade och deras förmåga till infektion har visats vara närmast obefintlig. Inte heller har de visats underhålla någon inflammationsprocess eller immunsvaret. Frågan om persisterande borreliainfektion trots behandling hos människa, med eventuell möjlighet till reaktivering, är tillsvidare olöst. Persisterande symtom under lång tid efter en adekvat behandling förekommer och kan vara beroende av virulens-egenskaper hos borrelia och av värdens försvarsmekanismer. Tillsvidare är våra kunskaper om detta intrikata samspel otillräckliga.

Långtidsbehandling med antibiotika

Av ovanstående framgår att en antibiotikabehandling ges vid en konstaterad eller med hög sannolikhet misstänkt infektion. Persisterande symtom är i regel inte någon indikation för upprepad eller förlängd behandling (28,29). Vid kvarstående betydande symtom kan man dock överväga en andra antibiotikabehandling. För alla patienter är det nödvändigt att man ger en god information om bakgrund och orsaker till det valda handlingssättet. Den ospecifika effekten av antibiotika, såväl β -laktamer som tetracykliner på inflammatoriska symtom är det skäl att påpeka liksom risken för bieffekter av upprepade eller långvariga behandlingar.

Antibiotikabehandling i två till tre veckor är oftast tillräckligt och något bevis för att längre behandling skulle vara nödvändig finns inte. Dock finns det endast ett fåtal kontrollerade studier. Dattwyler (30) jämförde ceftriaxon i två veckor respektive fyra veckor intravenöst vid senborrelios utan att finna signifikant skillnad mellan behandlingarna. Dock fanns fler patienter med behandlingssvikt i gruppen med kort behandlingstid. En finsk studie har visat att ingen signifikant skillnad föreligger mellan tre veckor ceftriaxon följt av tre månader amoxicillin eller placebo (31). Även här fanns fler individer med sämre resultat i placebogruppen. De flesta patienter kan framgångsrikt behandlas under kortare tid. Vid CNS-infektion som sannolikt pågått under flera månader och som har betydande konsekvenser för patienten kan en behandling med ceftriaxon i två veckor i.v. följt av amoxicillin p.o. under tre månader dock övervägas beroende på hur den initiala effekten av ceftriaxonbehandlingen blir.

Referenser

- Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al. and the Ad Hoc International Lyme Disease Group: A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422.
- Hunfeldt KP, Ruzić-Sabljčić E, Norris DE, et al. In vitro susceptibility testing of *B. burgdorferi* s.l. isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1294.
- Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol* 2003;41:1791.
- Hunfeldt KP, Ruzić-Sabljčić E, Norris DE, et al. Risk of culture-confirmed borrelial persistence in patients treated for erythema migrans and possible mechanism of resistance. *Inf J Med Microbiol* 2006; 40(Suppl):233.
- Krause P, Foley DT, Burke GS, et al. Reinfection and relapse in early Lyme disease. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1090.
- Bennet L, Berglund J. Reinfection with Lyme borreliosis: A retrospective follow-up study in southern Sweden. *Scand J Inf Dis* 2002;34:183.
- Cairns V, Goodwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome. A meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005;137:775.
- Hunfeldt KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:659.
- 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.
- Steere A C, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.

- Steere AC (a), Klitz W, Drouin E & al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *JEM* 2006;203:961.
- Steere AC (b), Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3079.
- Drouin EE, Glickstein L, Kwok WW & al. Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Mol Immunol* 2008;45:180.
- Kannian P, Drouin E, Glickstein L & al. Decline in frequencies of *Borrelia burgdorferi* OspA161-175 specific T cells after antibiotic therapy in HLA-DRB1*0401-positive patients with antibiotic-responsive or antibiotic refractory Lyme arthritis. *J Immunol* 2007;179:6336.
- Halperin JJ, Shapito ED, Logigian E, et al. Practice Parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 69: 91.
- Ljöstad U, Henriksen T-H. Management of neuroborreliosis in European adult patients. *Acta Neurol Scand* 2008;117:22.
- Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, et al. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.
- Rasley A, Anguita J, Marriott I. *Borrelia burgdorferi* induces inflammatory mediator production by murine microglia. *J Neuroimmunol* 2002;130:22.
- Ramesh G, Borda JT, Dufour J, et al. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators from glial cells as well as glial and neuronal apoptosis. *Am J Pathol* 2008; doi:10.2353/ajpath.2008.080483.
- Ekerfelt C, Forsberg P, Svenvik M, et al. Asymptomatic *Borrelia*-seropositive individuals display the same incidence of *Borrelia*-specific interferon-gamma (IFN-gamma)-secreting cells in blood as patients with clinical *Borrelia* infection. *Clin Exp Immunol* 1999;115:498-502.
- Kuenzle S, von Büdingen H-Ch, Meier M, et al. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis. *Infect Immun* 2007;75:3842.
- Hodczic E, Feng S, Holden K & al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1728.
- Schröder NJW, Diterich I, Zinke A, et al. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TKR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *J Immunol* 2005;175:2534.
- Bockenstedt LK, Liu N, Schwartz I & al. MyD88 deficiency enhances acquisition and transmission of *Borrelia burgdorferi* by *Ixodes scapularis* ticks. *Infect Immun* 2006;74:2154.
- Iliopoulou BP, Alroy J, Huber BT. CD28 deficiency exacerbates joint inflammation upon *Borrelia burgdorferi* infection, resulting in the development of chronic Lyme arthritis. *J Immunol* 2007;179:8076.
- Iliopoulou BP, Alroy J, Huber BT. Persistent arthritis in *Borrelia burgdorferi*-infected HLA-DR4-positive CD28-negative mice post-antibiotic treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:3892.
- Yrjänäinen H, Hytönen J, Song XR & al. Anti tumor-necrosis factor-alpha treatment activates *Borrelia burgdorferi* spirochetes 4 weeks after ceftriaxone treatment in C3H/He mice. *JID* 2007;195:1489.
- Klempner MS, Linden T, 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.
- Kaplan RFR, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease. Do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916.
- Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimes of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr*2005;117:393.
- Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:571.