

Neuroborreliose i Nordjylland

Stud.med. Niels Valdemar Krabbe,
specialeansvarlig overlæge Tove Ejlertsen Jensen &
professor Henrik Ib Nielsen

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Infektionsmedicinsk
Afdeling og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Da infektion med *Borrelia sp.* er almindelig i Danmark, og spredning til centralnervesystemet udvikles i et mindretal af tilfældene med flere mulige sygdomsforløb, ønskede vi at foretage en populationsbaseret gennemgang af neuroborreliose.

Materiale og metoder: Vi identificerede 84 patienter med neuroborreliose i Nordjyllands Amt i perioden 1998-2006 på baggrund af positiv intratekal produktion af antistof imod *Borrelia burgdorferi*, og journaler blev gennemgået med henblik på diagnostik, behandling og resultater.

Resultater: Børn viste facialispærese og feber hyppigere end voksne, mens voksne oftere rapporterede radiculitis og sensitivitetstørrelser. Otte ud af 84 patienter (10%) angav udelukkende ikkeneurologiske symptomer. Alle patienter modtog antibiotisk behandling i mindst ti sammenhængende dage. Seks måneder efter behandlingsstart havde 16 af 76 patienter (19%) persisterende sequelae. Patienter med persisterende sequelae havde lavere leukocytcelletal i spinalvæsken end patienter uden sequelae. Patienter med et *totaldelay*, der var kortere end 28 dage havde færre sequelae end patienter med et *totaldelay* der var større end 28 dage.

Konklusion: Der findes ikke et gennemgående symptombillede hos patienter med neuroborreliose. Dog er der enkelte forskelle på, hvilke symptomer der optræder oftest hos børn og voksne. Tidlig diagnose og behandling viser sig muligvis at have en prognoseforbedrende effekt.

Infektion med *Borrelia sp.* er almindelig i Danmark, og de fleste tilfælde af primær hudinfektion (erythema migrans) helbredes med peroral penicillin. Et mindretal af tilfældene udvikler spredning af infektionen til centralnervesystemet (neuroborreliose) med varierende, eventuelt kroniske, symptomer, såfremt der ikke gives behandling. Neuroborreliose er anmeldelsespligtig i Danmark, og der anmeldes årligt ca. 100 tilfælde [1]. Der foreligger en nylig dansk klinisk retningslinje angående sygdommens diagnose [2] samt en tidligere gennemgang af neuroborreliose fra Danmark på baggrund af indsendte prøver til Statens Serum Institut 1985-1990 [3], men der er ikke siden lavet en populationsbaseret oversigt over sygdommen. Vi har derfor fundet det relevant at foretage en gennemgang af alle tilfælde i Nordjyllands Amt over en afgrænset årrække med henblik på diagnostik, behandling og resultater.

Materiale og metoder

Patientpopulationen

Patienter med neuroborreliose fra Nordjyllands Amt (befolkningsgennemsnit på 494.768 personer i perioden 1998-2006) blev identificeret og inkluderet i denne undersøgelse efter påvisning af intratekal produktion af antistoffer mod *Borrelia burgdorferi* ud fra analyser foretaget af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA) på Aalborg Sygehus over en niårsperiode fra 1. januar 1998 til 31. december 2006. I perioden blev der undersøgt 1.928 spinalvæsker fra 1.768 patienter.

Antistoffer i serum mod *Borrelia burgdorferi* blev påvist med IDEIA *Borrelia burgdorferi*-immunoglobulin M (IgM) og -immunoglobulin G (IgG), og i spinalvæske blev antistoffer påvist med IDEIA Lyme Neuroborreliosis fra Oxoid.

I alt 86 patienter blev identificeret, og alle patientjournaler med undtagelse af to lod sig derefter opspore, idet disse to personer var bosat i udlandet. Studiepopulationen bestod af de resterende 84 patienter, hvoraf enkelte havde modtaget behandling med peroral penicillin forud for indlæggelsen.

Dataindsamling

Studiepopulationens journaler blev gennemgået med hensyn til 1) kliniske symptomer og objektiv undersøgelse, 2) symptomvarighed før henvendelse til læge (*patient delay*), og efterfølgende sygdomsvarighed før diagnosen neuroborreliose blev stillet (*doctor delay*), 3) undersøgelser af spinalvæske og serum, 4) behandling samt 5) eventuelle symptomer seks måneder efter behandling. Informationer om sidstnævnte blev hentet fra journaler eller patientens praktiserende læge.

Statistik

Til bedømmelsen af forskelle i symptombilledet mellem børn (0-15-årige) og voksne (>15 år) blev der udregnet oddsratioer grupperne imellem med dertilhørende p-værdier (z-test).

Til bedømmelsen af forskelle i udfaldet seks måneder efter påbegyndt antibiotisk behandling blev der sammenlignet middelværdier og udregnet p-værdier på differensen (z-test), samt udregnet oddsratioer imellem grupper med langt og kort *totaldelay* med dertilhørende p-værdi (z-test).

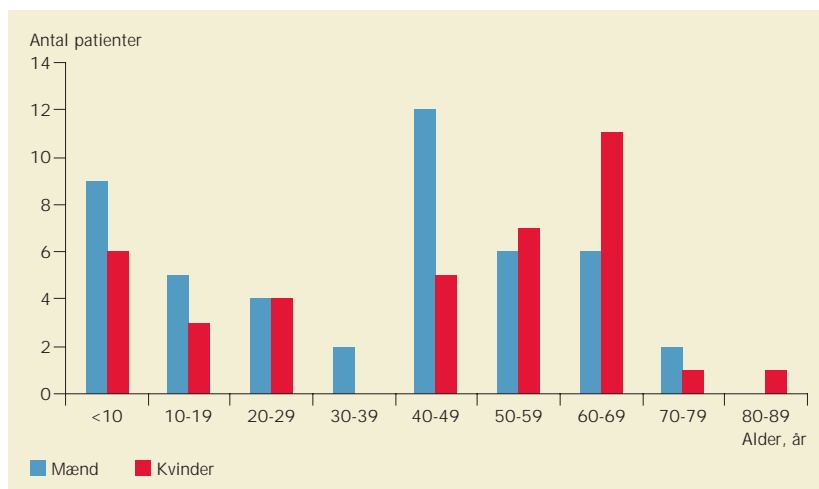
I forbindelse med udregningen af korrelationen mellem celletal og *totaldelay*, blev der benyttet »Spearman Rank-Korrelationen« [4].

Resultater

I Nordjyllands Amt fik mindst 84 patienter stillet diagnosen neuroborreliose i niårsperioden 1998-2006, hvilket svarer til en årlig incidens på 2/100.000 personer. Aldersmæssigt fordelte patienterne sig omkring en middelværdi på 40 år med en kønsfordeling på 46 mænd (12 børn) og 38 kvinder (ni

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Alders- og kønsfordeling blandt patienter med neuroborreliose i Nordjyllands Amt 1998-2006.



børn). Der blev observeret relativt flest tilfælde hos børn samt hos de 40-70-årige (Figur 1). Forekomsten af neuroborreliose udviste stor variation i løbet af årets måneder med klart flest tilfælde om sommeren og efteråret (Figur 2).

De hyppigst angivne subjektive symptomer og objektive fund er angivet i Tabel 1, hvoraf »neurokognitive forstyrrelser« dækker over forskellige tilstande af mental forandring, såsom ændret humør, konfusion, hukommelsesbesvær mm. »Andre kranienervepareser« bestod overvejende af symptomer fra dobbeltsyn forårsaget af hel eller delvis parese af øjenmuskulaturen.

Symptombilledet hos børn og voksne adskilte sig, særligt hvad angik facialisparese (børn 62%; voksne 32%; oddsratio (OR) = 0,29 og $p < 0,02$), feber (børn 57%; voksne 29%; OR = 0,30 og $p < 0,03$), radiculitis (børn 0%; voksne 44%) og sensitibilitetsforstyrrelser (børn 24%; voksne 44%, OR = 2,56 og $p < 0,11$). Hos otte ud af 84 patienter, heraf tre børn, var symptombilledet helt uden neurologiske udfald. De angivne symptomer bestod udelukkende af træthed/udmattelse, hovedpine, led og muskuloskeletale smerter samt feber. I tillæg til diagnosen neuroborreliose, blev der hos to patienter påvist arthrit.

Totaldelay til diagnosticering var gennemsnitligt 42 dage (median: 27 dage). For 23 patienter med IgM-indeks $>$ IgG-indeks fra spinalvæsken var totaldelay gennemsnitligt 33 dage (median: 24 dage), og for 49 patienter med IgM $>$ IgG fra serumprøverne var gennemsnitligt delay 24 dage (median: 21 dage). Forsinkelsen i diagnostik var forklaret med både forsinket henvendelse fra patienten (patient delay) med symptomer samt varierende tid fra lægens første undersøgelse til endelig bekræftet diagnose (doctor delay) (Figur 3). Ni patienter (11%) diagnosticeret med neuroborreliose havde negative serumprøver for antistof imod *Borrelia burgdorferi*, samtidig med at indekssværdierne fra spinalvæsken var positive. Denne gruppe patienter havde et gennemsnitligt delay på 21 dage (median: 15 dage).

Ved undersøgelse af spinalvæske fandt vi i gennemsnit 203 leukocytter/l (median 159 leukocytter/l i et interval fra 1 til

1.044 celler), og heraf udgjorde mononukleære celler middelværdi 91% af leukocytterne. I spinalvæsken var der et forhøjet indhold af protein (gennemsnitligt 1,3 g/l), og i kun to af 87 tilfælde observeredes en spinalvæske/plasmaglukose ratio på under 0,30. I fem tilfælde var celletallet i spinalvæsken inden for normalområdet, hvoraf to patienter også havde normal proteinkoncentration, således at diagnosen kun kunne stilles gennem påvisning af intratekal antistofproduktion.

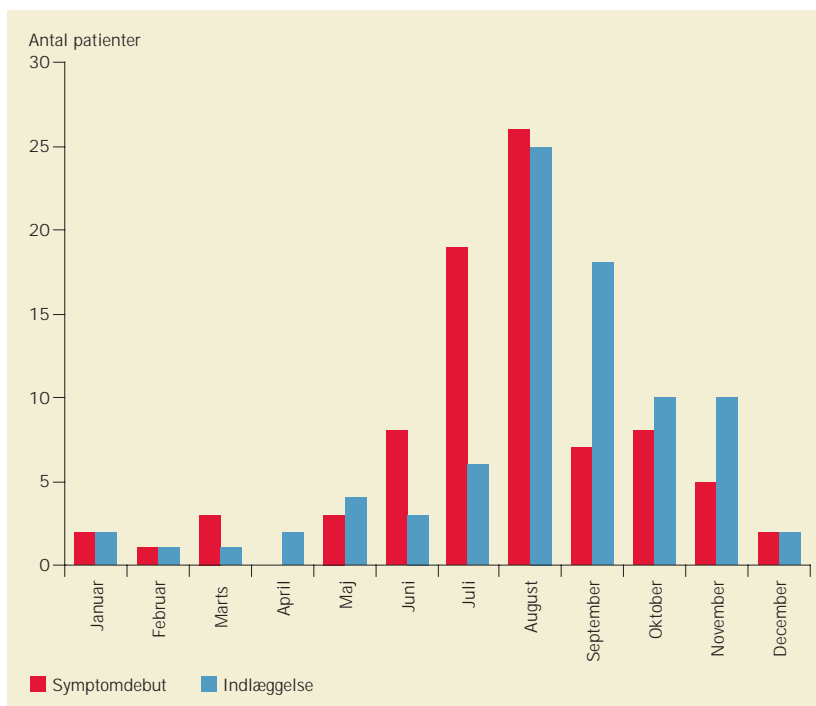
Den enkelte patient modtog den antibiotiske behandling, som var mest hensigtsmæssig i det enkelte sygdomsforløb, og alle patienter undtagen en blev i forløbet behandlet med benzylpenicillin, doxycyclin eller ceftriaxon, alene eller i forlængelse af hinanden i en sammenlagt periode på mindst ti dage. En enkelt patient blev behandlet med penicillin efterfulgt af cefotaxim. Den gennemsnitlige behandlingstid var 14 dage (median: ti dage). De hyppigst benyttede antibiotika og kombinationer af disse fordelte sig som følger (%): penicillin (45),

Tabel 1. Subjektive og objektive symptomer blandt patienter med neuroborreliose i Nordjyllands Amt 1998-2006.

Symptomer	I alt (n = 84) n (%)	Voksne (n = 63) n (%)	Børn (n = 21) n (%)
Hovedpine	44 (52)	33 (52)	11 (52)
Led og muskuloskeletale smerter	43 (51)	34 (54)	9 (43)
Udmattelse/træthed	41 (49)	30 (43)	14 (67)
Sensibilitetsforstyrrelser	33 (39)	28 (44)	5 (24)
Facialisparese	33 (39)	20 (32)	13 (62)
Feber	30 (36)	18 (29)	12 (57)
Sandsynligt observeret			
skovflåtbid	30 (36)	22 (35)	8 (38)
Radiculitis	28 (33)	28 (44)	0 (0)
Erythema migrans	22 (26)	17 (27)	5 (24)
Vægttab	22 (26)	14 (22)	8 (38)
Kvalme eller opkastning	19 (23)	15 (24)	4 (19)
Andre pareser	17 (20)	16 (25)	1 (5)
Neurokognitive forstyrrelser	16 (19)	13 (21)	3 (14)
Svimmelhed	9 (11)	7 (11)	2 (10)
Andre kranienervepareser	8 (10)	6 (10)	2 (10)
Nakkestivhed	4 (5)	1 (2)	3 (14)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 2. Forekomst af symptomdebut og indlæggelse – kønsfordeling blandt patienter med neuroborreliose i Nordjyllands Amt 1998-2006.



ceftriaxon (17), penicillin + ceftriaxon (18), penicillin + doxycyclin (8), ceftriaxon + doxycyclin (7).

Det var muligt at få oplysninger om patienternes tilstand seks måneder efter påbegyndt antibiotisk behandling for 76 af patienterne (90%), hvoraf 60 var raske, mens 16 (19%) havde persisterende sequelae fra borreliainfektionen. De hyppigst rapporterede sequelae bestod i persisterende føleforstyrrelser, neurokognitive forstyrrelser, muskuloskeletale smerter, restpareser, hovedpine og træthed. Valg af antibiotisk behandling havde ingen sikker sammenhæng med risiko for sequelae. Middelværdien for det samlede *delay* var 35 dage hos patienter uden sequelae og 64 dage hos patienter med sequelae (forskul 29 dage, 95% konfidensinterval (KI) [-4,1;62,7], $p < 0,09$). I en gruppe med *totaldelay* mindre end eller lig med 28 dage, og en gruppe med *totaldelay* større end 28 dage, rapporterede hhv. 5/44 (11%) og 11/32 (34%) om sequelae (OR 0,24, 95% KI [0,12;0,30] $p < 0,02$). Middelværdien for leukocytal i spinalvæske var 234 leukocytter/l hos patienter uden sequelae og 129 leukocytter/l hos patienter med sequelae (forskul 104 leukocytter/l, 95% KI [23;186], $p < 0,02$). Der blev ikke vist nogen korrelation mellem celletal og *delay* (Spearman = -0,15).

Diskussion

Vi fandt, at de præsenterende symptomer på neuroborreliose i studiepopulationen varierede meget – fra uspecifikke almene symptomer til fokale neurologiske udfald og forstyrrelser. Med eftersom kun 36% af patienterne berettende anamnetisk om et skovflåtlignende bid og kun 26% om et erythema migrans, er der udredningsmæssigt et behov for et bedre

kendskab til de symptomer, børn og voksne præsenterer i forbindelse med neuroborreliose. Vi kan bekræfte en tidligere undersøgelse, som peger på, at symptomer som feber og radikulære smerter forekommer i forskelligt omfang hos voksne og børn [3]. Herudover fandt vi, at ikke blot feber, men også facialisparese, er hyppigere hos børn, mens der hos voksne hyppigere ses sensibilitetsforstyrrelser i tillæg til radikulære smerter. En af denne undersøgelses styrker er, at den beskrevne studiepopulation stammer fra en afgrænset population, hvori praksis i forbindelse med udredning har været den samme, idet alle patienter med mistanke om neuroborreliose i studieperioden fik foretaget de nødvendige analyser af spinalvæskeprøver mm. på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling ved Aalborg Sygehus. Ved inddragelse af alle patienter i hele Nordjyllands Amt opnås et dækkende billede af symptomvariationen for neuroborreliose, og man undgår selektionsbias i forbindelse med udvælgelse af patienter fra specialafdeling. Hos otte af patienterne (10%) var diagnostikken vanskeliggjort af, at det præsenterende symptombillede udelukkende dækkede almene symptomer i form af træthed/udmattelse, hovedpine, led og muskuloskeletale smerter samt feber. Enkelte af disse patienter havde i tillæg en anamnese med skovflåtbid eller erythema migrans, der som den eneste specifikke ledetråd kunne pege på neuroborreliose som den symptomgivende årsag. Den potentielt vanskeligere diagnostik var dog ikke afspejlet i *totaldelay*, hvor gennemsnitsværdien for disse otte patienter bemærkelsesværdigt nok lå under det samlede gennemsnit for alle patienterne.

Der var en tydelig sæsonvariation for både symptomdebut

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

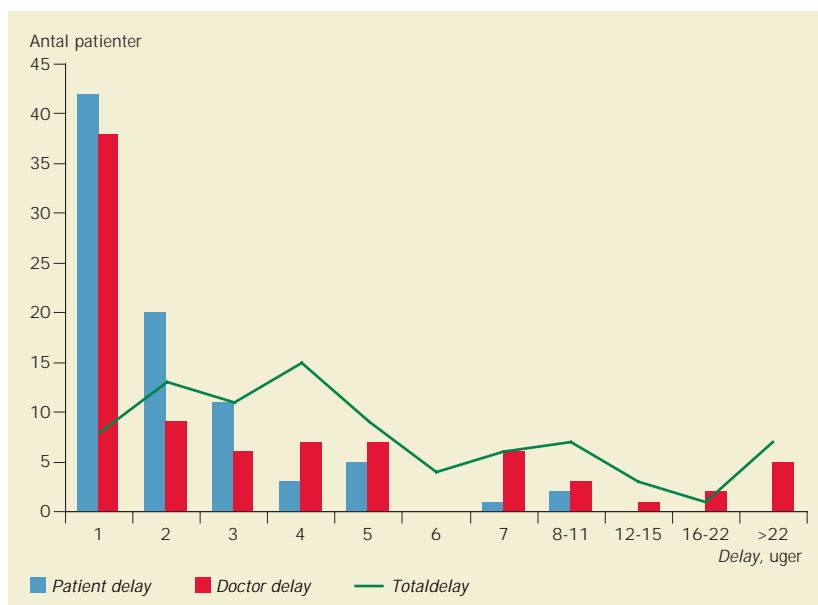
og indlæggelsesårstid, hvilket peger på, at langt hovedparten af patienterne fik symptomdebut i perioden fra juni til november måned med en mindre forskydning til højre i den efterfølgende indlæggelse (Figur 2). Dette er foreneligt med en relativ kort periode fra smittetidspunkt til sygdomssymptomer, og det taler imod en årelang inkubationstid, hvor et jævnt mønster året rundt ville være fremherskende. Aldersfordelingen viste en højere forekomst af neuroborreliose hos børn og ældre end hos de 20-40-årige (Figur 1). En sådan fordeling, som også er vist andetsteds [3, 5], kan skyldes forskelligheder i eksposition for skovflåtbid og muligvis et svagere immunforsvar hos ældre.

Hos patienter med IgM > IgG i spinalvæske (indeksværdier) og/eller serum, var *totaldelay* kortere end det gennemsnitlige totale *delay* hos hele studiepopulationen. Disse resultater stemmer overens med den erfaring, at IgM secerner sig tidligt i immunforsvarets respons på en infektion, hvorimod IgG er et respons, der sætter ind senere og varer længere, og som afløser og supplerer IgM. Tendensen var endnu tydeligere udtrykt hos de 11% af patienter med neuroborreliose, hvor serumundersøgelse ikke kunne påvise nogen antistofproduktion. Disse tilfælde må antages at repræsentere nyligt smittede patienter, hvor en undersøgelse af spinalvæsken vil være eneste mulighed for at stille diagnosen. Dette understreger den diagnostiske nødvendighed af at detektere en specifik intratekal antistofproduktion.

Der var en statistisk signifikant forskel på det gennemsnitlige celletal i spinalvæsken mellem de to grupper, som hhv. var raske eller syge seks måneder efter påbegyndt antibiotisk behandling. Dette kan tolkes som et udtryk for, at iværksættelsen af den antibiotiske behandling på sigt fører til en bedre prognose hos patienter, der havde et højt celletal ved behand-

lingens start. Hos patientgruppen med vedvarende sequelae var det gennemsnitlige totale *delay* tillige længere, end hos den patientgruppe der blev fri for sequelae. Forskellen i *totaldelay* var dog ikke statistisk signifikant. Blandt patienter med et totalt *delay*, der var kortere end 28 dage, var der statistisk signifikant færre med sequelae end blandt patienter med et totalt *delay*, der varede længere end 28 dage, hvilket taler for, at en hurtig diagnosticering og efterfølgende iværksættelse af relevant antibiotisk behandling vil kunne nedbringe antallet af patienter med sequelae, hvilket også er vist andetsteds [6, 7].

Antibiotisk behandling med penicillin blev foretrukket i langt de fleste tilfælde. Enkeltbehandling med ceftriaxon eller indledende behandling med penicillin fulgt op af ceftriaxon viste sig også ofte at blive benyttet. Vi fandt, at 19% af patienterne havde sequelae, hvilket nogenlunde svarer til, hvad der tidligere er rapporteret [3, 7]. Sequelaesymptomerne var i overensstemmelse med en metaanalyse, hvor udmattelse, muskuloskeletale smerter og neurokognitive forstyrrelser var signifikant hyppigere blandt patienter med end blandt kontrolpersoner uden Lyme borreliose [8, 9]. Det diskuteres fortsat, om de persisterende symptomer kan skyldes en vedvarende infektion med *Borrelia burgdorferi* efter relevant antibiotisk behandling, inflammatoriske skader fra infektionen, eller om de er af mere subjektiv karakter [10, 11]. En randomiseret dobbeltblindet undersøgelse af 55 patienter med symptomer ud over seks måneder, kunne ikke anbefale yderligere 28 dages behandling med ceftriaxone, da behandling var forbundet med komplikationer, og den eneste signifikante forbedring var at finde på det subjektive symptom »udmattelse« [12]. To randomiserede forsøg nåede frem til samme konklusion og frarådede supplerende brug af antibiotika [13]. Det fremgår af en dansk klaringsrapport, at længerevarende antibiotisk be-



Figur 3. Doctor, patient og totaldelay blandt patienter med neuroborreliose i Nordjyllands Amt 1998-2006.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

handling ikke er indikeret hos patienter med vedvarende symptomer efter relevant antibiotisk behandling af neuroborreliose, såkaldt *post Lyme syndrome* [14]. En nærmere udredning af patienter med *post Lyme syndrome*-lignende symptomer vil muligvis kunne afsløre alternative diagnoser og årsager til de persisterende sequelae, som en nyere tysk undersøgelse blandt patienter med vedvarende symptomer synes at åbne mulighed for kan skyldes en diagnosticeret eller mistænkt Lyme borreliose [15].

Korrespondance: Henrik Ib Nielsen, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: henrik.nielsen@rn.dk

Antaget: 16. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Epi-Nyt, uge 33, 2005. Statens Serum Institut.
2. Dessau RB, Bangsborg JM, Jensen TP et al. Laboratoriediagnose af infektion med *Borrelia burgdorferi*. Ugeskr Læg 2006;168:2805-7.
3. 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.
4. Wessa P. Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.22-r4, 2007. www.wessa.net.
5. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-27.
6. Cameron DJ. Consequences of treatment delay in Lyme disease. J Eval Clin Pract 2007;13:470-2.
7. 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.
8. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol 2005;34:1340-5.
9. Vrethem M., Hellblom L, Widlund M et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study. Acta Neurol Scand 2002;106:205-8.
10. Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to Lyme disease. Clin Infect Dis 2007;15:143-8.
11. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. Clin Infect Dis 2007;15:149-57.
12. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD). Neurology 2003;60:1923-30.
13. Klempner MS, Linden TH, 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.
14. Dessau RB, Bangsborg JM, Ejlertsen T et al. Lyme Borreliose, klinik, diagnostik og behandling. www.ugeskriftet.dk/portal/page?_dad=portal&_schema=PORTAL&_pageid=33,11020309&ancestor=0 (1. november 2007).
15. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:611-7.

Venøse tromboser hos børn

Afdelingslæge Ruta Tuckuviene,
forskningsoverlæge Søren Paaske Johnsen,
overlæge Jon Helgestad, professor Jørgen Ingerslev &
ledende overlæge Søren Risom Kristensen

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Børneafdelingen,
Klinisk Biokemisk Afdeling og Kardiovaskulært Forskningscenter,
og Århus Universitetshospital, Skejby, Klinisk Epidemiologisk
Afdeling, og Center for Hæmofili og Trombose

Resume

Venøs tromboembolisme hos børn forekommer sjældent, men incidensen synes at være stigende. Tilstanden ses hyppigere hos nyfødte og teenagere og oftest i forbindelse med en eller flere risikofaktorer herunder særligt infektion, centralt venekateter eller cancerbehandling. Det er ikke tilstrækkeligt belyst, hvilken rolle de gængse trombofili-risikofaktorer spiller. Undersøgelse for protrombotiske defekter anbefales som en del af udredningen af børn med tromboser. Behandling af venøse tromboser med lavmolekylært heparin synes sikker, men effektiviteten er fortsat utilstrækkeligt belyst.

Venøs trombose ses hyppigt hos voksne (ca. 1 tilfælde pr. 1.000 personår), men sjældent i barnealderen. Pædiatriske venøse tromboser i eller uden for centralnervesystemet dia-

gnosticeres dog med stigende hyppighed. Dette sker i takt med implementering af mere sensitiv billeddiagnostik og mere intensiv behandling af kritisk syge børn, især børn med tidligere uhelbredelige sygdomme som kræft og medfødte hjertesygdomme. Nye behandlingsmetoder og udbredt brug af centrale venekatetre (CVK) har markant forbedret overlevelsen af kritisk syge børn, men har samtidig øget opmærksomheden omkring behandlingsrelateret morbiditet eksempelvis i form af tromboser. I de seneste år er der publiceret en række observationelle studier, der beskriver følgerne af og en ikke ubetydelig mortalitet hos børn med tromboser.

Der foreligger kun få randomiserede, kontrollerede studier vedrørende behandlingen af børn med tromboser. Den aktuelle anbefalede behandling af børn er derfor overvejende baseret på studier af voksne.

Oversigtens formål er at give en kort gennemgang af 1) forekomst af symptomatiske venøse tromboser hos børn, 2) risikofaktorer med fokus på trombofili og 3) behandling af venøse tromboser hos børn med lavmolekylært heparin (LMWH).

Metode

Engelsksproget litteratur, der omhandler tromboser hos børn, er fundet på MEDLINE og Cochrane Library ved søgning foretaget med søgeordene: *venous thrombosis, thromboembolism,*