

Klinik, diagnostik og behandling af Lyme-borreliose

Lukas Frans Ocias¹, Bo Bødker Jensen^{2,3}, Fredrikke Christie Knudtzen⁴, Sigurdur Skarphedinsson⁴ & Ram Benny Dessau⁵



KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe, Statens Serum Institut
- 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Center Sønderjylland, Syddansk Universitet
- 3) Enhed for Molekylær-diagnostik og Klinisk Forskning, Sygehus Sønderjylland
- 4) Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital
- 5) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Slagelse Sygehus

Ugeskr Læger
2017;179:V01170026

Lyme-borreliose (LB) er den hyppigste flåtbårne infektion i Danmark. Den forårsages af spirokæter i *Borrelia burgdorferi* sensu lato-gruppen. De tre hyppigste humanpatogene arter af *B. burgdorferi* er *B. afzelii*, *B. garinii* og *B. burgdorferi* sensu stricto, som alle forekommer i Europa [1, 2]. *B. afzelii* er primært associeret med dermatoborreliose, mens *B. garinii* er den hyppigste årsag til neuroborreliose. LB i Nordamerika er associeret med *B. burgdorferi* sensu stricto som oftere forårsager *Borrelia*-arthritis, en manifestation, der kun sjældent findes i Danmark [3]. *B. burgdorferi* kan ikke eksistere frit i naturen og kræver derfor værtsdyr for at overleve. Gnavere og fugle kan blive inficeret, uden at det fremkalder symptomgivende sygdom, og de fungerer som reservoir for disse bakterier. De forskellige *Borrelia*-arter findes i forskellige reservoirværdere. *B. burgdorferi* overføres til mennesker via flåter, som fungerer som vektorer.

I Danmark og i Nordeuropa er den primære vektor skovflåten, *Ixodes ricinus*. Flåten skal som regel suge blod i mere end 16 timer for at *B. burgdorferi* overføres til værten [4]. Incidensen af LB stiger mellem maj og oktober, hvor der er størst risiko for kontakt mellem skovflåter og mennesker [5]. Flåter bliver dog aktive og søger føde, så snart temperaturen er over 5 °C, og infektionen kan ses på alle tidspunkter af året. Kun et fåtal af flåtbiddene medfører dog borreliose. En svensk undersøgelse har vist, at kun omkring 2% af dem, der blev bidt af en *B. burgdorferi*-inficeret flåt fik klinisk borreliose, mens 6% serokonverterede. Asymptomatiske infektioner er således hyppige [6]. Mange flåtbid bliver ikke bemærket [7]. *B. burgdorferi* kan invadere forskellige typer af væv, danner ingen toksiner, men er kraftigt immunogen, hvorfor de kliniske manifestationer skyldes inflammation [8]. LB beskrives klassisk i tre

stadier (**Figur 1**). Stadiet 1, erythema migrans (EM), er et udslæt, som spreder sig lokaliseret i huden ud fra bidstedet (**Figur 2**). Spredning til andre organsystemer ses ved stadiet 2, som er den tidlige infektion, og stadiet 3, som er den sene infektion. Den sene form er defineret ved en varighed på over seks måneder. Denne inddeling er nok ikke en helt god beskrivelse, da der snarere er to typer af sygdomsforløb: de korterevarende infektioner (op til få måneder) og de sjældne længerevarende og progredierende sygdomsbilleder, hvor der ikke er tendens til spontan helbredelse. Stadiet 2 og 3 betegnes ofte som dissemineret infektion, men de kliniske fund er oftest lokaliserede, som beskrevet nedenfor. Ved nye flåtbid er der risiko for reinfektion, også selvom patienterne kan have et vedvarende antistofrespons [9]. Der eksisterer p.t. ingen godkendte vacciner imod LB. I Danmark er EM og neuroborreliose (LNB) de to hyppigste sygdomsmanifestationer. For en mere udførlig gennemgang henvises der i øvrigt til den danske klaringsrapport fra 2014 [5].

KLINIK

Stadium 1

Erythema migrans

EM er den hyppigste form for LB [10]. Infektionen er her lokaliseret med afgrænset opformering af bakterier i huden og ses som et langsomt progredierende makulært erytem, nogle gange med en central opklaring omkring det oprindelige bidsted. EM-udseendet varierer efter *Borrelia*-art [11]. EM kan variere i størrelse fra 5 cm til > 1 meter i diameter [5]. Typisk lokalisation hos voksne er ved strømpekanterne, i knæhaserne og i lyske-regionen, hos børn er det hoved/hals.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Borrelia*-infektion viser sig ved karakteristiske kliniske symptomer, som er velbeskrevet også i de almindelige lærebøger.
- ▶ Elektronisk overvågning af neuroborreliose baseret på indhentelse af data fra den danske mikrobiologiske database har muliggjort et mere komplet billede af sygdomsforekomsten i Danmark.
- ▶ Med en incidens på 3/100.000 er neuroborreliose en af de hyppigst forekommende bakterielle neuroinfektioner i Danmark og bør overvejes hos patienter, der har karakteristiske neurologiske symptomer og relevant eksposition.

Stadium 2

Multipel erythema migrans

Multipel EM er et udtryk for hæmatogen spredning [12].

Neuroborreliose

I Danmark er LNB den hyppigste manifestation af stadium 2 med en incidens på 3/100.000 [13]. I klinikken ses LNB ofte som Bannwarths syndrom, der består af triaden: 1) radikulære smerter, 2) perifere motoriske pareser og 3) lymfocytær pleocytose i cerebrospinalvæsken [14]. De radikulære smerter kan være kraftige og resistente over for morfikapreparater. Smerterne er typisk lokaliserede til skulderregionen og/eller sakralt og beskrives ofte som jagende og brændende med udstråling til ekstremiteterne. Der kan ses natlig forværring, der medfører søvnproblemer. Perifer facialispærese er den almindeligste form for motorisk parese ved LNB, nogle gange med bilateral affektion. Hos børn ses LNB ofte i form af en isoleret serøs meningitis med subakut hovedpine, febrilia og nakke-ryg-stivhed [14]. Hos børn kan lidelsen også debutere med en monosymptomatisk facialispærese.

Karditis

Karditis viser sig ved bradyarytmi og evt. AV-blok grad 1-3 [15]. Man bør få mistanke om *Borrelia*-karditis ved nyopståede overledningsforstyrrelser hos en person, der har været udsat for relevant flåteeksponering, og hos yngre personer med AV-blok.

Lymfocytom

Lymfocytom er en meget sjælden manifestation, som viser sig ved en smertefri, blåviolet udvækst på huden [2]. Den ses især på mammae eller scrotum hos voksne og på øret hos børn.

Arthritis

Arthritis ses som mono-/oligoarthritis med involvering af de store led, hyppigst knæledet, og der er oftest udtalt ledansamling [2].

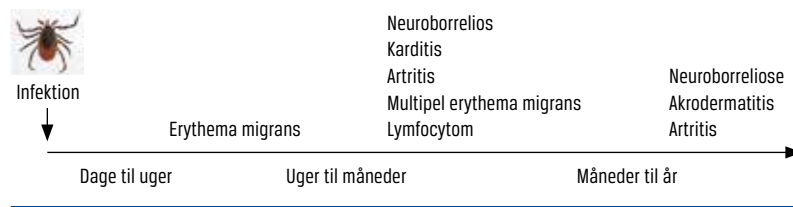
Stadium 3

Sen neuroborreliose

B. burgdorferi kan i sjældne tilfælde (2-4 danske tilfælde pr. år) forårsage kronisk meningitis og/eller centralnervesystem (CNS)-infektion i form af progredierende encefalitis eller encefalomyelitis. I nogle få tilfælde kan dette udvikle sig til en tilstand, der ligner cerebral vaskulitis med spredning af inflammationen fra subaraknoidalrummet over i de små blodkar i hjernen, som kan obliterere og føre til lakunære infarkter [16].

FIGUR 1

Borrelia-infektion kan manifestere sig i forskellige organsystemer over tid.



FIGUR 2

Erythema migrans kan variere i udseende og størrelse. **A.** Homogent erytem. **B.** Erytem med central opklaring (*bull's eye*-tegning). **C.** Multipel erythema migrans. (Foto: A: R.B. Dessau, B: F.C. Knudtzen, C: S. Ellermann-Eriksen).



Acrodermatitis chronica atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans er en blålig, inflammatorisk betinget misfarvning, som oftest ses på ekstensorsiden af ekstremiteterne nogle gange med ledsagende neuropati. Lidelsen overgår ubehandlet til en atrofisk fase [2, 10].

Arthritis

Arthritis manifesterer sig som ved stadium 2.

DIAGNOSTIK

Diagnostikken af LB hviler på et kendskab til de kliniske manifestationer. Laboratorieundersøgelser benyttes for at bekræfte eller bestyrke en klinisk mistanke om LB. EM er en klinisk diagnose. Kun ca. 60% af alle patienter med EM har udviklet *B. burgdorferi*-specifikke antistoffer på diagnosetidspunktet [17]. Der foretages overraskende mange *B. burgdorferi*-antistofbestemmelser ved mistanke om EM i almen praksis [18]. Blandt patienter, som har uspecifikke symptomer og er blevet undersøgt for *Borrelia*-antistoffer, var prævalensen af immunglobulin (Ig) G-positive på niveau med prævalensen hos raske bloddonorer [18]. Ydermere var 9,5% af praksispatienter, der ikke havde kliniske symptomer på LB, IgM-positive, hvorfor den positive prædiktive værdi af disse analyser er meget lav [18]. Positiv IgG i serum kan være udtryk for tidligere eksponering for *Borrelia*-spirokæten, mens positiv serum-IgM kan være udtryk for uspecifik krydsreaktion med virus eller andre mikroorganismer.

Ved mistanke om LNB skal der for at stille diagno-

TABEL 1

Behandlingsrekommendationer for infektion med *Borrelia burgdorferi* [5].

Infektion	Behandling	Alternativ
Erythema migrans	T. penicillin V 1,5 MIE × 3 i 10 dage	T. doxycyclin 100 mg × 2 i 10 dage T. cefuroximaxetil 500 mg × 2 i 10 dage
Multipel erythema migrans	T. doxycyclin 100 mg × 2 i 10 dage	T. penicillin 1,5 MIE × 3 i 10 dage
Neuroborreliose	Inj. penicillin G 5 MIE × 4 i 10-14 dage	T. doxycyclin 200 mg × 2 1. døgn, herefter 100 mg × 2 i alt 10-14 dage Inj. ceftriaxon 2 g × 1 i 10-14 dage Inj. cefotaxim 2 g × 3 i 10-14 dage
<i>Borrelia</i> -arthritis	T. penicillin V 1,5 MIE × 3 i 21 dage	T. doxycyclin 100 mg × 2 i 21 dage
<i>Borrelia</i> -karditis	Som neuroborreliose	-
Lymfocytom og acrodermatitis chronica atrophicans	Som <i>Borrelia</i> -arthritis	-

Inj. = injektion; MIE = mio. internationale enheder; T. = tablet.

sen foretages lumbalpunktur med påvisning af intratekal *B. burgdorferi*-specifik antistofsyntese, hvilket typisk ses 2-3 uger efter symptomstart, men kan tage op til 6-8 uger at verificere. Herefter er den negative prædiktive værdi af intratekaltesten tæt på 100% [19]. Eftersom de kliniske symptomer ved LNB er inflammatorisk betinget, taler en spinalvæske uden pleocytose imod diagnosen. Ca. 20% af patienterne med tidlig LNB vil ikke have påviselige *B. burgdorferi*-specifikke antistoffer i serum på diagnosetidspunktet, hvorfor negativ serum-IgM/-IgG ikke kan bruges til udelukkelse af LNB.

Øvrige manifestationer som *Borrelia*-karditis, *Borrelia*-arthritis, akrodermatitis samt lymfocytom støttes alle af positive *B. burgdorferi*-specifikke IgG-antistoffer i serum. Ved lang sygdomsvarighed (over tre måneder) har negativ serum-IgG en høj negativ prædiktiv værdi.

Sensitiviteten ved direkte påvisning af *Borrelia*-DNA er lav, da koncentrationen af spirokæter i væv er lav. Polymerasekædereaktion (PCR) bruges derfor ikke rutinemæssigt, men kan i tvivlstilfælde udføres på hudbiopsier til diagnostik af dermatoborreliose (sensitivitet ca. 70%), eftersom bakterierne opnår højere koncentration i huden ved disse manifestationer [20]. Ved *Borrelia*-arthritis kan ledvæsken også sendes til PCR-undersøgelse, men dette har vist varierende sensitivitet [21]. Dyrkning af *B. burgdorferi* har ingen rolle i den kliniske hverdag. Undersøgelser som ELISpot, lymfocyttransformationsstest, CD-57-analyse og mikroskopi bliver sommetider brugt, men er ikke validerede. Disse undersøgelser kan ikke tolkes meningsfuldt i den diagnostiske sammenhæng. Immunblot (Western blot) bli-

ver i bl.a. USA brugt i et såkaldt *two-step approach* til at øge specificiteten hos ELISA-positive patienter, men er ikke egnet som den primære metode til diagnostik af LB. Supplerende immunblotmetoder forbedrer ikke den diagnostiske nøjagtighed i en europæisk sammenhæng [22].

BEHANDLING

Behandling af EM består af peroral phenoxymethylpenicillin og bør påbegyndes alene på klinisk mistanke [23]. Formålet med behandlingen er at standse udbredelsen af erytemet og at forhindre yderligere progression af sygdommen. Ved klinisk mistanke om LNB og fund af pleocytose bør behandlingen iværksættes med det samme, og der skal ikke afventes svar på en intratekaltest. Ved LNB benyttes der antibiotika, der sikrer tilstrækkeligt høje koncentrationer i CNS, enten intravenøst givet benzylpenicillin, intravenøst givet ceftriaxon eller peroralt givet doxycyclin [24, 25]. Valg af behandling afhænger af patientens kliniske tilstand. Klinisk upåvirkede patienter kan behandles med peroralt givet doxycyclin. Intravenøs behandling er ikke mere effektiv og giver ikke hurtigere symptomlindring, end peroralt givet antibiotika ved europæisk LNB [25]. *Borrelia*-karditis behandles som LNB. Symptomatiske patienter bør indlægges til elektrokardiografisk monitorering og evt. få anlagt temporær pacemaker (indiceret hos ca. 30%). Se i øvrigt Tabel 1 for oversigt over behandling af LB.

SENFØLGER EFTER BEHANDLING

En del patienter får senfølger efter færdigbehandlet LNB i form af vedvarende pareser, hovedpine, koncentrationsbesvær, paræstesier, træthed, myalgier eller artralgi [26, 27]. Forsinket behandling og diagnostik af LNB øger risikoen for senfølger [26]. De er ikke udtryk for persisterende infektion og bør ses som sequelae til overstået neuroinfektion.

Hos patienter med vedvarende symptomer efter behandlet borreliose har kontrollerede undersøgelser vist, at yderligere antibiotisk behandling ikke har nogen gavnlig effekt [28-30].

KONKLUSION

B. burgdorferi er årsag til flere klinisk veldefinerede sygdomsbilleder. Diagnostikken støttes i dag primært af serologiske analyser, som sjældent er relevante i almen praksis. Da serologiske analyser af serum har lav prædiktiv værdi ved både EM og LNB, er de uden diagnostisk betydning i udredningen af disse tilstande. Ved mistanke om LB ud over EM skal patienter henvises til en specialafdeling på et sygehus med henblik på udredning og behandling.

SUMMARY

Lukas Frans Ocias, Bo Bødker Jensen, Fredrikke Christie Knudtzen, Sigurdur Skarphedinsson & Ram Benny Dessau:
Clinical manifestations, diagnosis and treatment of Lyme borreliosis
Ugeskr Læger 2017;179:V01170026

Lyme borreliosis is an infection caused by the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex and transmitted by *Ixodes ricinus* ticks in Denmark. It can manifest itself in several different forms of which erythema migrans is the most common and is diagnosed by clinical assessment of the characteristic erythema. Laboratory support for the clinical diagnosis of other manifestations rests on the measurement of *Borrelia*-specific antibodies. Treatment is straightforward with antibiotics such as penicillin. This paper reviews the clinical manifestations, diagnosis and treatment of this infection.

KORRESPONDANCE: Lukas Frans Ocias. E-mail: luoc@ssi.dk

ANTAGET: 17. marts 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. maj 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Svend Ellermand-Eriksen for tilladelse til at bruge billede C i Figur 2. ScandTick Innovation for økonomisk støtte til Lukas Frans Ocias og Ram Benny Dessau. Region Syddanmark og Sygehus Sønderjylland for økonomisk støtte til Bo Bødker Jensen.

LITTERATUR

1. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect Dis* 2011;17:487-93.
2. Stanek G, Wormser GP, Gray J et al. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461-73.
3. Baranton G, Seinost G, Theodore G et al. Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity. *Res Microbiol* 2001;152:149-56.
4. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS et al. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralblatt Bakteriologie* 1998;287:41-52.
5. *Borrelia*. Klaringsrapport 2. udgave 2014. <http://dskm.dk/oneweb-media/Borrelia%20klaringsrapport%202.udgave%202014.pdf> (23. okt 2016).
6. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren P-E et al. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis* 2011;15:e174-e181.
7. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.
8. Radolf JD, Salazar JC, Dattwyler RJ. *Borrelia*: molecular biology, host interaction and pathogenesis. Caister Academic Press, 2010:487-533.
9. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 2012;367:1883-90.
10. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:4-15.
11. Carlsson S-A, Granlund H, Jansson C et al. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis* 2003;35:31-3.
12. Wormser GP. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:634-7.
13. Dessau RB, Espenhain L, Mølbak K et al. Improving national surveillance of Lyme neuroborreliosis in Denmark through electronic reporting of specific antibody index testing from 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2015;20:pii 21184.
14. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain J Neurol* 1992;115:399-423.
15. van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:81-4.
16. Lebas A, Toulgoat F, Saliou G et al. Stroke due to Lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *J Neuroimaging* 2012;22:210-2.
17. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989;27:545-51.
18. Dessau RB, Bangsborg JM, Ejlertsen T et al. Utilization of serology for the diagnosis of suspected Lyme borreliosis in Denmark: survey of patients seen in general practice. *BMC Infect Dis* 2010;10:317.
19. 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.
20. Cerar T, Ruzić-Sabljic E, Glinsek U et al. Comparison of PCR methods and culture for the detection of *Borrelia* spp. in patients with erythema migrans. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:653-8.
21. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I et al. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484-509.
22. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:140.
23. Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:355-68.
24. Müllegger RR, Millner MM, Stanek G et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – a prospective study. *Infection* 1991;19:279-83.
25. 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;7:690-5.
26. 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.
27. 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.
28. Klempner MS, Hu LT, Evans J et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
29. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
30. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20.