

Effekt  
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

## Borreliose

Af Court Pedersen\*

I Europa er skovflåten, *Ixodes ricinus*, den vigtigste vektor for flåtbårne sygdomme hos mennesker. *Ixodes ricinus* har en 3-årig livscyklus, hvor der sker en udvikling fra æg til tre stadier: larve, nymfe og den voksne flåt. I hvert af disse stadier skal flåten have et blodmåltid, som varer nogle dage. Imellem blodmåltiderne udvikles flåten.

Larver og nymfer findes i lav vegetation, mens voksne flåter findes i relativt høj vegetation. Det naturlige reservoir for skovflåten er især små gnavere og hjortevildt, men også fugle, husdyr og andre dyr kan bære flåten. Den voksne flåt ses især hos større dyr som fx hjorte.

Flåten er vidt udbredt i Europa med den tætteste forekomst i tempererede områder. Flåten er især aktiv fra april til oktober.

Selvom seroepidemiologiske undersøgelser tyder på, at flere forskellige mikroorganismer kan overføres fra flåter til mennesker, så er *Borrelia burgdorferi* og Tick Borne Encephalitis virus (TBEV), set fra en klinisk synsvinkel, langt de vigtigste i Europa.

### Borreliose

Borreliose (Lyme disease), der er den mest almindelige flåtbårne sygdom i Europa, Nordamerika og dele af Asien, skyldes infektion med spirokæten *Borrelia*. Der findes mindst 15 forskellige genospecies, hvoraf 3 er sikkert humanpatogene, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* og *B. garinii*. Andre species har kasuistisk været forbundet med sygdom hos mennesker.

De 3 humanpatogene species er ikke ligeligt fordelt. I Nordamerika ses udelukkende infektion med *B. burgdorferi sensu stricto*. I Europa ses overvejende infektion med *B. afzelii* og *B. garinii*, mens *B. burgdorferi sensu stricto* forekommer sjældnere og mere sporadisk. Dobbeltinfektioner forekommer.

Vennestrøm et al. undersøgte forekomsten af *Borrelia* sp. i 600 skovflåter indsamlet i Nordsjælland i 2005. De fandt, at 15 % af flåterne var inficerede, og i 64 % af de inficerede flåter var der mere end en genospecies. Hyppigst var *B. afzelii* (64 %) og *B. garinii* (57 %), mens *B. burgdorferi sensu stricto* blev fundet i 3,6 %. Endvidere blev påvist flere species, der ikke anses for humanpatogene. Vennestrøm et al.'s undersøgelse tyder på, at forekomsten af Bor-

relia i flåter er stigende i Nordsjælland, fra 5-10 % i 1990'erne til 15 % i 2005.

Fordelingen af genospecies er vigtig, idet de forskellige typer af *Borrelia*-bakterier har noget forskellig biologi og er årsag til forskellige sygdomsbilleder. Alle species kan forårsage erythema migrans.

- *B. burgdorferi sensu stricto* er blevet associeret med symptomer fra led og nervesystem.
- *B. afzelii* med kroniske hudforandringer.
- *B. garinii* med neurologiske symptomer.

Der er således kliniske forskelle mellem patienter med borreliose i Nordamerika og i Europa, og det betyder, at amerikanske erfaringer vedrørende smitteoverførsel, klinik og behandling ikke ukritisk kan overføres til Europa – og omvendt, at europæiske erfaringer ikke umiddelbart kan overføres til Nordamerika.

### Smitteoverførsel

Under blodmåltidet vandrer bakterien fra flåtens tarmkanal til spytkirtlerne, hvorefter smitteoverførslen kan finde sted. Vandringsen fra tarmkanal til spytkirtlerne tager sædvanligvis et par døgn, hvilket er grunden til, at

\* Infektionsmedicinsk afdeling O., Odense Universitetshospital

smitte sjældent sker, hvis blodmåltidet afbrydes inden 24 timer.

*B. afzelli* overføres relativt tidligt efter biddet, mens *B. burgdorferi sensu stricto* overføres senere, og amerikanske erfaringer viser da også, at smitte er sjælden, hvis flåten fjernes inden for 36 timer efter biddet. Enkelte flåter kan huse bakterien i spytkirtlerne før biddet, hvilket kan forklare, at smitte kan ses, selvom flåten fjernes efter få timer.

Risikoen for smitte stiger med varigheden af blodmåltidet, og risikoen for borreliose er lille, hvis flåten fjernes inden for 24 timer.

Nymfer menes at være ansvarlige for hovedparten af smitteoverførsel til mennesker. Det skyldes, at nymfer er talmæssigt dominerende i forhold til voksne flåter, at deres blodmåltid varer længere og at nymferne er små og let overses, så de ikke bliver opdaget og fjernet. Skønsmæssigt skyldes 80 % af alle flåtbid hos mennesker nymfer.

### Epidemiologi

Der findes ingen sikre data for forekomsten af borreliose i Europa. Incidensraten varierer meget fra land til land og lokalt fra et område til et andet afhængigt af bl.a. klima, dyreliv og vegetation. De højeste incidensrater er rapporteret fra Østrig (130 per 100.000 per år) og Slovenien (155 per 100.000 per år), og de laveste fra Storbritannien (0,7 per 100.000 per år) og Irland (0,6 per 100.000 per år). I det sydlige Sverige er incidensen skønnet til 70-80 tilfælde per 100.000 per år. I Danmark er forekomsten formentlig af samme størrelsesorden eller måske noget lavere end i det sydlige Sverige. De beskrevne incidensrater skal tages med et vist forbehold, da de er af ældre dato og kan være baseret på opgørelser fra særlige højrisikoområder. Incidensen er højest i perioden fra maj til oktober.

### Klinik

De kliniske manifestationer indeles efter, om de skyldes lokal eller dissemineret infektion og den tidsmæssige

optræden i forhold til smitten. Der tales således om symptomer ved

- tidlig lokal infektion
- tidlig dissemineret infektion
- sen dissemineret infektion.

De kliniske manifestationer ved borreliose omfatter især symptomer fra hud, led, hjerte og nervesystem (Tab. 1). Symptomer fra andre organsystemer er mere sporadisk beskrevet. I forbindelse med den tidlige disseminerede infektion kan ses almensymptomer med træthed og feber. Selvom sygdommen omfatter forskellige stadier, vil en smittet, ubehandlet person ikke nødvendigvis udvikle symptomer fra alle stadier. Nogle udvikler alene tidlig lokaliseret infektion (erythema migrans), mens andre debuterer med symptomer på dissemineret infektion (i Europa typisk neuroborreliose). Infektionen kan også forløbe helt uden symptomer.

PLDS (Post-Lyme diseases syndrome) er betegnelsen for et symptomkompleks af mindst 6 måneders varighed hos patienter, der har gennemgået standardbehandling for borreliose og tidligere har haft sikre tegn på *Borrelia*-infektion. Syndromet omfatter bl.a. træthed, paræstesier, søvnforstyrrelser, kognitive forstyrrelser, hovedpine samt led- og muskelsmerter. Årsagen til PLDS er uafklaret, men der er ikke evidens for, at PLDS skyldes persisterende infektion med *Borrelia*-bakterien. Trods dette er emnet genstand for en til tider heftig debat.

### Diagnostik

Ved tidlig lokaliseret infektion (erythema migrans) stilles diagnosen klinisk, idet laboratoriemæssig diagnostik hverken har tilstrækkelig sensitivitet eller specificitet i den tidlige fase.

Ved dissemineret infektion kan laboratoriediagnostik være en hjælp. Det er hidtil ikke lykkedes at udvikle en pålidelig, reproducerbar klinisk anvendelig diagnostisk metode til direkte påvisning af *Borrelia*-bakterien (PCR, dyrkning). Laboratoriediagno-

stikken er derfor baseret på en indirekte påvisning af infektionen ved brug af serologiske metoder.

Ved *Borrelia*-infektion ses primært et IgM-respons, der følges af et IgG-respons. Der kan gå uger eller få måneder inden et sikkert serologisk respons kan ses. Patienter med tidlig neuroborreliose kan således være seronegative i op til 6-8 uger efter debut af neurologiske symptomer.

Hos patienter med neuroborreliose er påvisning af lymfocytær pleocytose og intratekal antistofproduktion af større diagnostiske værdi end måling af antistoffer i blodet. Intratekal antistofproduktion vil kunne påvises hos 85 % af patienterne allerede i slutningen af den anden sygdomsuge.

Ved sen borreliose er sensitiviteten af serologisk diagnostik meget høj, men den positive prædiktive værdi er relativt lav. Pga. muligheden for falsk positive fund (IgM) og positive fund forårsaget af tidligere infektion (IgG) er den positive prædiktive værdi meget lav hos patienter uden symptomer tydende på borreliose. Vedrørende diagnostik kan i øvrigt henvises til oversigtsartikel af Dessau et al. i Ugeskrift for Læger og nyligt debatindlæg i Ugeskrift for Læger.

### Profylakse

Flåtbid kan til dels undgås ved at anvende sko og strømper samt lange bukser ved ophold i områder, hvor skovflåten forekommer. Endvidere er det vigtigt straks at fjerne flåter fra huden.

Effekten af antibiotikaprofylakse med doxycyklin (enkeldosis på 200 mg) er undersøgt i en relativt stor amerikansk, randomiseret undersøgelse omfattende 482 personer, der havde fjernet en skovflåt fra huden inden for 36 timer før behandlingsstart. Doxycyklin havde en statistisk signifikant forebyggende effekt (0,4 % i doxycyklingruppen og 3,2 % i placebogruppen fik borreliose). Udtrykt på en lidt anden måde, så skulle der behandles 40 personer for at forhindre et tilfælde af borreliose. Der var

signifikant flere bivirkninger i doxycyklingruppen. Selvom disse nordamerikanske resultater ikke direkte kan overføres til europæiske forhold, så er resultaterne så klare, at det kan konkluderes, at medikamentel profylakse ikke kan anbefales til alle, der er udsat for et flåtbid.

Medikamentel profylakse vil kun være indiceret i tilfælde, hvor smittemrisikoen anses for særlig høj. Det kan fx være hos personer, der i højendemiske områder for borreliose har væ-

ret udsat for mange, samtidige flåtbid, og personer hvor alle af følgende kriterier er opfyldt:

- Flåten er blodfyldt og skønnes at have bidt i mere end 24-36 timer.
- Forekomsten af Borrelia i flåtbestanden vides at være meget høj.
- Behandling kan påbegyndes inden for 36 timer efter fjernelse af flåten.

Disse kriterier vil sjældent være opfyldt i Danmark. Flere små undersø-

gelser tyder ikke på, at der er effekt af profylakse med amoxicillin.

### Behandling

Der foreligger såvel danske som europæiske og nordamerikanske guidelines for behandling af borreliose, og selvom der er visse forskelle, hvad angår valg af antibiotikum, administrationsvej og behandlingsvarighed, er der enighed om, at valg af behandling afhænger af sygdomsstadie og de kliniske manifestationer (Tabel 2).

**Tabel 1.** Kliniske manifestationer ved borreliose

Manifestation	Karakteristik
Tidlig lokaliseret infektion	Inkubationstid dage til uger
Erythema migrans	Hyppigste kliniske fund ved borreliose. Inkubationstid dage til uger. Velafrgrænset erytem, der langsomt spreder sig fra bidstedet over uger til måneder, efterhånden med central opklaring.
Tidlig dissemineret infektion	Inkubationstid uger til måneder
Multiple erythema migrans	Flere erythema migrans læsioner uden relation til bidstedet. Sjælden i Europa
Lymfocytom	Smertefri, blåviolette, tumorlignende hudforandringer. Ofte lokaliseret svarende til øreflippen (børn) eller brystvorter (voksne). Sjælden.
Carditis	Karakteristisk bradykardi pga. AV-blok. Varighed sædvanligvis få dage til en uge. Observeres under indlæggelse, evt. temporær pacemaker. Spontan helbredelse. Sjælden.
Neuroborreliose begrænset til det perifere nervesystem og meninges	Hyppigst ses meningoradiculitis. Karakteristisk er meningoradiculitis med radikulære smerter og kranienerve pareser (hyppigst N. facialis) og isoleret serøs meningitis (især hos børn). Sjældnere plexus neuritis og mononeuritis multiplex.
Neuroborreliose med CNS-aftektion	Sjælden. Myelitis og encephalitis.
Sen dissemineret infektion	Inkubationstid måneder til flere år
Acrodermatitis chronica atrophicans	Hyppigste manifestation af sen borreliose i Europa. Udslæt som langsomt udvikles til blålig misfarvning. Hyppigst svarende til håndryg, fodryg, underben eller albue. Der kan være ledsagende polyneuropati. I den sidste fase indtræder atrofi.
Kronisk/intermitterende arthritis	Oftest monoarthritis af vekslende intensitet. Hyppigst knæled. Sjælden i Europa
Neuroborreliose begrænset til det perifere nervesystem	Mononeuropati, radiculopati, polyneuropati – sidstnævnte kun i forbindelse med acrodermatitis chronica atrophicans. Sjælden.
Neuroborreliose med CNS-aftektion	Cerebral vasculitis, kronisk progressiv encephalitis, encephalomyelitis. Meget sjælden.

Guidelines er baseret på den bedste foreliggende evidens, men en svaghed er, at mange af de klinisk kontrollerede, randomiserede forsøg er relativt små og uden tilstrækkelig statistisk styrke til at påvise små forskelle i »outcome«. Endvidere er der variationer i behandlingstid og effekt-mål, som gør sammenligning af de forskellige undersøgelser noget vanskeligt.

Forslag til behandling af borreliose ses i Tabel 2.

### Post-Lyme diseases syndrome (PLDS)

Behandling af PLDS er meget omdiskuteret, men samtlige guidelines fra videnskabelige selskaber er enige om, at der ikke er evidens for, at PLDS skyldes kronisk borreliainfektion. Kontrollerede studier har ikke vist effekt af antibiotikabehandling, og antibiotikabehandling må frarådes pga. risikoen for alvorlige bivirkninger.

På trods af dette er der ikke noget, der tyder på, at diskussionen for

og imod langvarig (måneder) antibiotikabehandling er ved at stilne af. Det kan stille såvel patienter som læger i en vanskelig situation at blive mødt af helt modsatte rettede budskaber. Guidelines er imidlertid klare og fraråder antibiotikabehandling ved PLDS.

### Referencer

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

Dine patienter kan læse om borreliose [www.medicinmedfornuft.dk](http://www.medicinmedfornuft.dk)

**Tabel 2.** Forslag til behandling af borreliose. Anbefalingerne er udarbejdet på baggrund af eksisterende guidelines og andre studier.

	Førstevalg	Alternativer
<i>Lokaliseret infektion</i>		
Erythema migrans	Tabl. fenoxymetylpenicillin 1,5 MIE 3 i 10 dage (børn: 0,15 MIE/kg/døgn)	Tabl. doxycyklin 100 mg × 2 i 10 dage (børn over 12 år samme dosis) Tabl. cefuroximaxetil 500 mg × 2 i 10 dage (børn: 30 mg/kg/døgn)
<i>Dissemineret infektion</i>		
Multiple erythema migrans	Tabl. doxycyklin 100 mg × 2 i 10-21 dage (børn over 12 år samme dosis)	Tabl. fenoxymetylpenicillin 1,5 MIE 3 i 10-21 dage (børn: 0,15 MIE/kg/døgn)
Borrelia-lymfocytom		Tabl. cefuroximaxetil 500 mg × 2 i 10-21 dage (børn: 30 mg/kg/døgn)
Arthritis	Tabl. doxycyklin 100 mg × 2 i 21 dage (børn over 12 år samme dosis).	Tabl. fenoxymetylpenicillin 1,5 MIE × 3 i 21 dage (børn: 0,15 MIE/kg/døgn)
Acrodermatitis atrophicans	Ved carditis dog i.v.-regime så længe, indlæggelse er påkrævet.	Inj. ceftriaxon 2 g i.v. i 21 dage (børn: 50 mg/kg/døgn)
Carditis		
Tidlig neuroborreliose begrænset til det perifere nervesystem og meninges	Tabl. doxycyklin 100 mg × 2 i 14 dage (børn over 12 år samme dosis). Ved udtalte radikulære smerter indledes med i.v. regime	Inj. benzylpenicillin 5 MIE × 4 dgl. i 14 dage (børn: 0,4 MIE/kg/døgn) Inj. ceftriaxon 2 g i.v. i 14 dage (børn: 50 mg/kg/døgn)
Tidlig neuroborreliose med CNS affektion	Inj. ceftriaxon 2 g i.v. i 14 dage (børn: 50 mg/kg/døgn)	Inj. benzylpenicillin 5 MIE × 4 dgl. i 14 dage (børn: 0,4 MIE/kg/døgn)
Sen neuroborreliose begrænset til det perifere nervesystem og meninges	Inj. ceftriaxon 2 g i.v. i 21 dage (børn: 50 mg/kg/døgn)	Inj. benzylpenicillin 5 MIE × 4 dgl. i 21 dage (børn: 0,4 MIE/kg/døgn) Tabl. doxycyklin 100 mg × 2 i 21 dage (børn over 12 år samme dosis)
Sen neuroborreliose med CNS affektion	Inj. ceftriaxon 2 g i.v. i 21 dage (børn: 50 mg/kg/døgn)	Inj. benzylpenicillin 5 MIE × 4 dgl. i 21 dage (børn: 0,4 MIE/kg/døgn)