
Lyme-borreliosis – det åländska perspektivet på en fästingburen landsplåga

DAG NYMAN

Överföring av sjukdomar genom fästingbett är sedan länge bekant. Lyme-borreliosen är den i vårt land vanligaste fästingburna sjukdomen och har regionalt mycket hög incidens. Åland har visat sig vara ett hyperendemiskt område där incidensen är i lika hög som i Old Lyme, Connecticut, där sjukdomen upptäcktes. Sedan 1984 har man på Åland forskat i infektionens epidemiologi, diagnostik och behandling samt vaccinationsmöjligheterna och några resultat av denna forskning redovisas här.

Den första beskrivningen av fästingar som vektorer för sjukdomsalstrare publicerades i USA av Smith 1889 [1]. Svensken Afzelius beskrev 1910 [Lyme-borreliosis – det åländska perspektivet på en fästingburen landsplåga [2] att fästingar orsakade en hudförändring, erythema migrans. Erytemet studerades i Finland på 1950-talet av dermatologen Carl-Eric Sonck, som kunde visa på erytemets karaktär av infektionssjukdom genom att transplantera hud från en patients erytem till sig själv och observera överväxt av erytemet till sin egen hud [3,4], ett experiment som hade utförts av Binder 1955 [5]. År 1951 konstaterade man att erytemet kunde behandlas med penicillin [6] men ansåg länge att hudförändringen närmast var en kuriositet som inte be-

hövde behandling. En kopernikansk vändning skedde då Steere 1976 beskrev kopplingen mellan fästingorsakat erythema migrans och senare inflammatorisk ledsjukdom [7]. Isoleringen och karaktäriseringen av en borreliaart som orsak till Lyme-sjukan av Burgdorfer 1982 [8] gav impulsen till en snabb expansion av metoder för diagnos och närmare studier.

FÖRFATTAREN

Prof. Dag Nyman är överläkare och basenhetschef vid medicinska enheten vid Ålands centralsjukhus

På Åland, där det vandrande erytemet varit en vanlig förekomst, gav upptäckterna anledning till aktivt sökande efter senmanifestationer av den fästingöverförda borreliainfektionen, och det första serologiskt diagnostiserade fallet upptäcktes 1984. En fas av kunskapsinhämtande och prövning av diagnostiska system samt behandlingsmetoder inleddes. Detta beskrivs nedan i sina sammanhang utan hänsyn till kronologin. Arbetet har skett inom en borreliagrupp bestående av Sten-Anders Carlsson, Hans Granlund, Dag Nyman och Peter Wahlberg. Senare har Christian Jansson, Mogens Lindén och Per-Anton Westberg ytterligare tillkommit. Gruppen leddes 1984–1992 av Peter Wahlberg, därefter av Dag Nyman. Sten-Anders Carlsson har fungerat som koordinator.

VEKTORN

Fästingen, ”skogsflåten”, ”skogsbässen”, *Ixodes ricinus* förekommer allmänt på Åland. Dess förmåga att överföra sjukdomsalstrare var redan tidigt känd här genom Kumlinge-sjukan (TBE) [9]. Incidensen av fästingbett bland befolkningen klarades i en enkätstudie, som visade att 85 procent av 519 tillfrågade hade kända fästingbett. Av dessa angav 33,1 procent över 10 fästingbett. Hos 87 av de tillfrågade, 19,7 procent, förekom erytem eller andra hudmanifestationer i anslutning till betten [10].

Trots ett högt antal fästingbitna personer finns det dock sådana, där ena parten i ett par aldrig haft blivit fästingangripen medan partnern ofta drabbas. I syfte att bekräfta denna uppfattning utfördes därför en studie där 73 par med identiska vanor att röra sig i skog och mark tillfrågades. Hos 30 par var den ena parten signifikant mer utsatt för fästingbett än den andra [11]. Ingen klar orsak till detta fynd kunde påvisas, inte ens vitlökskonsumtion, dock fanns en tendens för mjölkdrickare att oftare bli bitna.

Fästingarna är ofta bärare av spiroketer och andra mikrober. I odlingar av borrelia från fästingar från Åland fann Junttila et al. en genomsnittlig bärarfrekvens av 3,4–9,8 procent [12].

SPIROKETEN

Borrelia burgdorferi sensu lato (Bbsl) förekommer i tre underarter: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. afzelii* (Ba) och *B. garinii* (Bg). De två sistnämnda arterna orsakar störs-

ta delen av infektioner i Europa, den förstnämnda orsakar borrelios i USA. Det är förvånande att fästingarna på Åland uppvisar en relativt hög frekvens B.bss hos nästan 40 procent av isolaten [13], medan det serologiska svaret vid infektioner hos människa visar att endast 19 procent är orsakade av Bbss medan 77 procent orsakats av Ba och 48 procent av Bg. Procentsumman över 100 illustrerar att multipelinfektion är vanlig, dvs. hos 48 procent av patienterna [14]. Odling och PCR-typning av borrelia från hudbiopsier vid erytem visade att 2/3 orsakades av Ba och 1/3 av Bg [15].

SJUKDOMEN

Lyme-borreliosen är en infektion med många sjukdomsbilder. Den förekommer i tre stadier: I – tidig lokaliserad, II – tidig disseminerad och III – sen lokaliserad sjukdom. Det första stadiet motsvaras av erytem och hudlymfomatos, det andra av multipla erytem, meningoradiculit, neurit, kardit, artrit och det tredje av kronisk artrit, akrodermatit eller neuroborrelios [16]. Det är dock möjligt att också andra organ kan vara symtomatiskt infekterade – borrelios är en stor imitator. Även smitta med serokonversion utan sjukdomssymtom förekommer ofta.

Vi har hos 493 friska volontärer funnit en genomsnittlig seropositivitet på 28,4 procent. Dessa följdes upp under ett år och en serokonversion på en procent konstaterades [14]. Andelen seropositiva ökar med åldern och män är seropositiva dubbelt så ofta som kvinnor, vilket sannolikt speglar fritidsvanor [17].

Förekomsten av erythema migrans på Åland har uppskattats till 200–250 fall årligen genom intervjuer med kolleger samt statistiska uppgifter. Erytemets morfologi innebär inte omedelbart diagnosen borrelios, särskilt är den allmänt beskrivna kokardformen inte obligat [15]. Ett expanderande erytem med mer än 50 mm diameter som finns kvar mer än en vecka efter ett fästingbett räcker i praktiken för diagnos.

Tillsammans med symptomfri serokonversion beräknas smittoincidensen på Åland till 250–500, dvs. 1 000 – 2 000/100 000 årligen – en hög siffra typisk för ett hyperendemiskt område. Av de smittade insjuknar årligen ca 50 personer i borrelios stadium II och enstaka patienter diagnostiseras i stadium III. Meningoradikulit och facialispares är de vanligaste manifestationerna.

I samarbete med virologiska institutionen

vid Helsingfors universitet undersöktes patienter med olika former av virusinfektioner i det centrala nervsystemet [18]. Hos våra patienter fann vi 30 procent av vardera TBE och borrelios och hos 40 procent varierande virusetiologier.

BEHANDLINGEN

Antibiotikabehandling prövades tidigt mot erytemet och senare mot borreliosens senmanifestationer. Hos oss dök ju sjukdomen så att säga upp ur intet, och internationella behandlingsnormer saknades, för att inte tala om behandlingsnormer i det aktuella epidemiologiska scenariet. Initialt användes penicillin V och G. Senare har flera andra medicinska preparat prövats med varierande dosering och behandlingstid.

En tidig antibiotikabehandling vid erytem är effektiv och ger sannolikt ett skydd mot senare infektionsmanifestationer. Penicillin V, amoxicillin, doxicyklin och cefuroximaxetil i 14 dagar är sannolikt likvärdiga. Vi föredrar amoxicillin pga. säker absorption och avsaknad av fotosensibilisering.

För behandling av stadium II och III prövades olika regimer; penicillin G 10 g intravenöst 14 dagar, ceftriaxon 2 g intravenöst 14 dagar ensamt eller följt av amoxicillin 1,5 g/probenecid alternativt cefadroxil 1,5 g oralt för 100 dagar samt doxicyklin 300 mg 14 eller 100 dagar [19]. Materialet var litet och heterogent men enligt vår bedömning uppnåddes det bästa resultatet hos patienter med sen borrelios med initial behandling med ceftriaxon intravenöst följt av amoxicillin/probenecid oralt under 100 dagar. Av 62 patienter med denna regim tillfrisknade 50 helt och 6 delvis, vilket utgör 90 procent. En titersänkning av IgG-antikroppar mot borreliaflagellin mer än 30 procent av utgångsvärdet sex månader efter behandlingen var signifikant för en effektiv behandling.

Vi har senare modifierat behandlingen så att probenecid inte ingår, och amoxicillindosen har höjts till 2 g, däremot har vi bibehållit behandlingstiden. Någon kontrollerad studie med kortare behandlingstid och likvärdigt resultat finns än så länge inte. Doxicyklin enbart användes hos endast 5 patienter, och som tillägg efter initialbehandling med ceftriaxon hos 7 patienter. I inget fall var behandlingen framgångsrik.

VACCIN

Effektiv vaccination vore en välkommen lösning för hyperendemiska områden. För utvecklingen av ett skraddarsytt vaccin anpassat för åländska behov startades samarbete med Immuno AG, i Wien, år 1995. Som antigen valdes ett ytlipoprotein (OspC), vilket borrelia Spiroketerna uttrycker i smittade däggdjur. Framställning av rent lipidfritt OspC skedde med rekombinantteknik i odling av *Pichia pastoris*. Eftersom olika serovarianter av OspC förekommer, studerades dessa i åländska fästingar och i det serologiska svaret hos patienter. Fem varianter utvaldes för att täcka mer än 85 procent av de på Åland förekommande varianterna. Vaccinationsstudier med volontärer genomfördes och vi kunde visa att vaccinet saknade negativa effekter, att det var immunogena, och en boosterdos gav starkt svar ett år efter initialimmuniseringen [20,21]. För att förbättra täckningen av europeiska borrelia varianter speciellt i Mellaneuropa utarbetades ett 14-valent rekombinant OspC-vaccin som hos oss gav likvärdiga lovande resultat vid prövning. Dock avbröt tillverkaren en planerad fas III-multicenterstudie för att man önskade utveckla ett vaccin med färre lokala bieffekter.

ÖVRIG PREVENTION

Lyme-sjukan förekommer i en stor del av världen, och är på många håll (U.S.A., Mellan- och Nordeuropa) ett verkligt folkhälsoproblem. Man har självfallet diskuterat hur sjukdomen kan förebyggas också på annat sätt än genom vaccinering. Teoretiskt kunde detta ske genom reducering av värddjurspopulationen, vilket dock låter sig göra bara i mycket begränsade områden. Att utrota fästingarna utan att åstadkomma massiva oönskade förändringar i ekologin förefaller också mycket vanskligt.

Det viktigaste vore att förhindra att människor blir fästingangripna. Det kan göras genom upplysning om fästingarnas uppträdande i naturen, om lämplig klädsel och om hur landskapsvård skall tillämpas för att fästingarna inte skall trivas. Försök med fästingrepellerande medel pågår på många håll, men här finns risk för ekologiska olägenheter. Det står klart att strategin för preventionen av Lyme-sjuka bör ses över i denna riktning; i förlängningen förebyggs då också andra fästingöverförda sjukdomar [22].

I GÅR, I DAG OCH I MORGON

Borreliaforskningen på Åland har hela tiden skett på flera linjer. I starten användes alla krafter till att få en uppfattning av den epidemiologiska situationen och till att klarlägga diagnostiken för samt behandlingen av denna då tidigare helt okända sjukdom. Det visade sig också snart att internationella erfarenheter antingen saknades eller inte var tillämpbara i våra förhållanden.

Under de följande åren har forskningen dominerats av sökande efter en pålitlig objektiv metod att påvisa aktiv borrelios. Metoderna har hela tiden förbättrats, men en idealisk metod som skulle ha både optimal specificitet och optimal sensitivitet har ännu inte upptäckts. Parallellt härmed har behandlingsmetoderna vid sjukdomens senare former utvecklats, varvid paradoxalt nog det internationellt sett goda resultatet med den metod vi använt, har förhindrat mer omfattande experiment med avvikande behandlingsformer. En tredje linje har varit och är att utreda de olika borreliiformernas beteende som infektiöst agens. Slutligen kan nämnas profylaxproblemet, där man först ställde stora förhoppningar på vaccinering, men numera har varit nödsakad att främst söka efter andra metoder.

Under resans gång öppnar sig hela tiden nya fascinerande vägar, nu även till andra fästingburna sjukdomar. Horisonten är fortfarande långt borta.

Understöd för detta arbete har erhållits från Wilhelm och Else Stockmanns Stiftelse.

Ett särskilt tack till professor Peter Wahlberg för konstruktiv kritik.

PROFESSOR DAG NYMAN
MEDICINSKA ENHETEN
ÅLANDS CENTRALSJUKHUS
22100 MARIEHAMN
dag.nyman@ahs.aland.fi

REFERENSER

1. Smith T. Preliminary observations on the microorganism of Texas fever. *Medical News* 1889; 55: 689-693.
2. Afzelius A. *Verh Derm Ges Stockholm. Arch Dermatol Syph* 1910; 101: 104.
3. Sonck CE. Erythem chronicum migrans im Gesicht bei drei Kindern. *Acta Derm Vener* 1954; 54:482-486.
4. Sonck CE. Erythema chonicum migrans with multiple lesions. *Acta Derm Vener* 1965; 45:34-36.
5. Binder E, Doepfmer R, Hornstein O. Experimentelle Übertragung des erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. *Hautarzt* 1955; 6:494-496.
6. Hollström E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 1951; 32: 235-243.
7. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Andiman WA. A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 824.
8. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF et al. Lyme disease- A tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216:1317-1319.
9. Wahlberg P, Salminen A, Weckström P et al. Diphasic tick-borne meningo-encephalitis, Kumlunge disease, in the Åland Islands. *Acta Med Scand* 1964; Suppl.412: 275-286.
10. Wahlberg P. Incidence of tick-bite in Åland islands. Reference to the spread of Lyme borreliosis. *Scand J Inf Dis* 1989; 22: 59-62.
11. Nyman D, Carlsson SA, Wahlberg P. Ticks have preferences in choosing human hosts. Conference on Tick-Borne infections, Kalmar, Sweden 2001; March 28-30. Available at: www.rczee.org/crtbi/proc
12. Junttila J, Tanskanen R, Wahlberg P et al. Abstract, Intl Conf on Zoonoses 1993, Piestany, Slovakien.
13. Tuomi J, Rantamäki LK, Tanskanen R et al. Characterization of Finnish Borrelia burgdorferi sensu lato isolates by sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis and with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1989-1996.
14. Carlsson SA. The Lyme borreliosis in Åland Islands as background for a vaccine trial. Abstract, 4th Baltic Conf on tick-borne Zoonosis, 1997 Tallin, Estland.
15. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C et al. Characteristics of erythema migrans in Borrelia afzelii and Borrelia garinii infections. 2002, submitted.
16. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppälä I. Late Lyme borreliosis. Epidemiology, diagnosis and clinical features. *Ann Med* 1993; 25: 349-52.
17. Carlsson S-A, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of Åland islands in Finland. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 501-3.
18. Koskiniemi M, Rantalaiho T, von Bonsdorff CH et al. Kes-kushermoston virusinfektio Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2000; 22: 2413-2419.
19. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D et al. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994, 29:255-261.
20. Nyman D. Borreliarokotus. *Lääkäripäivät* 1998.
21. Carlsson SA. A clinical phase I study of a pentavalent recombinant OspC Lyme disease vaccine. 7th Baltic-Nordic conf on tick-borne zoonosis. Tallinn 2000, March 17
22. Wahlberg P, Nyman D. Prevention of tick-borne diseases - the need for a new strategy. *Vector Borne and Zoonotic Dis* 2002; 1(4): 251-2.