

Flåttoverførte infeksjoner i Norge
- en oversikt over epidemiologi og klinikk,
samt en retrospektiv studie av klinisk materiale kodet med
flåttrelaterte ICD-9/10-diagnoser ved Ullevål Universitetssykehus
2000-2005

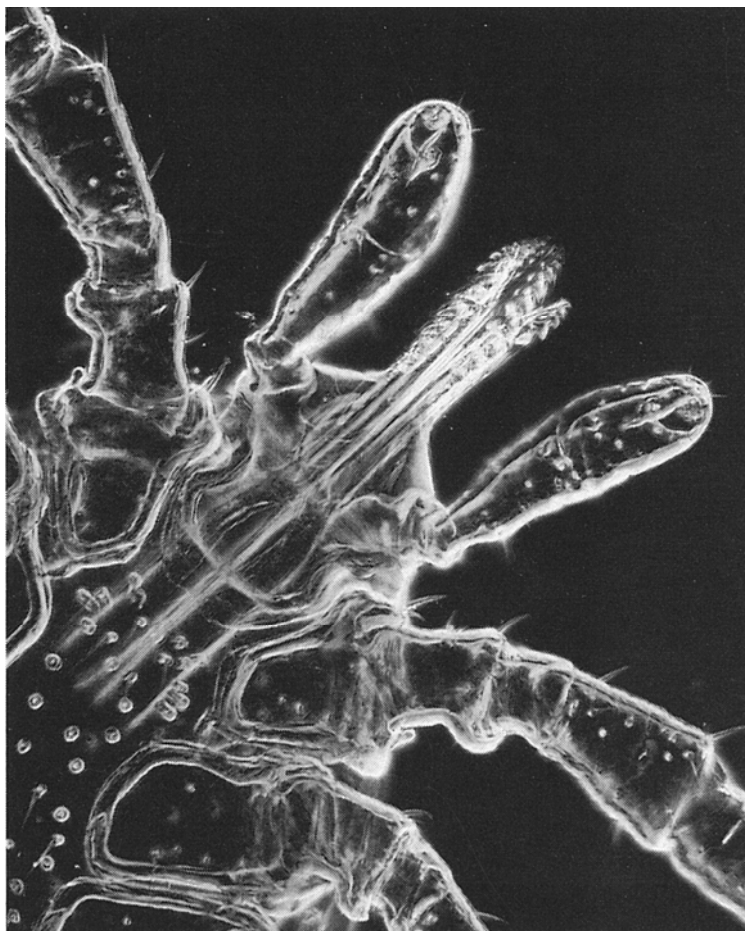
Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, våren 2007

av

stud.med. Rigmor E.A. Salvesen

Veileder:

Professor Johan N. Bruun



INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| Abstract..... | 4 |
| Introduksjon..... | 5 |
| Del 1. Bakgrunn | |
| <hr/> | |
| 1.1 Skogflåtten Ixodes ricinus..... | 6 |
| 1.2 Lyme borreliose..... | 8 |
| 1.2.1 Historikk..... | 8 |
| 1.2.2 Epidemiologi..... | 8 |
| 1.2.3 Mikrobiologi..... | 10 |
| 1.2.4 Histopatologi/patogenese..... | 11 |
| 1.2.5 Klinikk..... | 12 |
| 1.2.6 Diagnostikk..... | 15 |
| 1.2.7 Behandling..... | 16 |
| 1.2.8 Prognose..... | 17 |
| 1.2.9 Vaksine..... | 17 |
| 1.3 TBE – tick-borne encephalitis..... | 18 |
| 1.4 Tularemi – harepest, på folkemunne..... | 20 |
| 1.5 Human granulocytær anaplasrose – HGA..... | 21 |
| 1.6 Afrikansk flekkfeber - ATBF..... | 21 |
| 1.7 Rickettsia helvetica og Babesia divergens – andre flåttoverførte infeksjoner i Skandinavia..... | 22 |
| 1.8 Koinfeksjoner..... | 23 |

Del 2. Flåttoverførte infeksjoner ved Ullevål universitetssykehus, 2000-2005

| | |
|---|-----------|
| 2.1 Materiale og metode..... | 24 |
| 2.2 Resultater..... | 25 |
| 2.2.1 Lyme borreliose, UUS, 2000-2005..... | 27 |
| 2.2.1.1 Registreringer for hele materialet..... | 27 |
| 2.2.1.2 Stadium 1. Lokalisert..... | 29 |
| 2.2.1.3 Stadium 2a. Disseminert..... | 30 |
| 2.2.1.4 Stadium 2b. Akutt nevroborreliose..... | 32 |
| 2.2.1.5 Stadium 3. Kronisk borreliose..... | 36 |
| 2.2.1.6 Differensialdiagnoser for pasienter i stadium 2 og 3..... | 37 |
| 2.2.1.7 Oppsummering..... | 38 |
| 2.2.2 Afrikansk flekkfeber..... | 39 |
| 2.3 Diskusjon..... | 41 |
| 2.3.1 Materialet og dets betydning..... | 41 |
| 2.3.2 Forhold ved studien..... | 42 |
| 2.3.3 De enkelte stadiene..... | 43 |
| Sammendrag og konklusjon..... | 44 |
| Litteraturhenvisninger..... | 46 |
| Appendiks..... | 50 |

Abstract

Background

Tick-borne infections transmitted by the sheep tick, *Ixodes ricinus*, are emerging diseases in Norway. Today both physicians and the general population are more and more aware of the consequences that may follow a tick bite, mainly because of the increasing incidence, the media, and the experience that almost all Norwegians know of someone who fell “dramatically” ill due to a tick bite. This assignment has emphasized on both an epidemiological and a clinical aspect to assess a wide perspective on these challenging zoonoses.

Material and methods

The epidemiological data were collected from the registers of the Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS) and from relevant literature.

189 medical records with tick-related infections at Ullevaal University Hospital (UUS), 2000-2005, were retrospectively studied.

Results

In Norway, Lyme borreliosis is the most common tick-transmitted infection. 311 cases were registered in Norway, 2006. However, tick-borne encephalitis, human granulocytic anaplasmosis and tularemia may also be possible outcomes from a Norwegian tick bite.

The UUS-review resulted in an investigation of 19 cases of African tick bite fever (ATBF) caused by *Rickettsia africae*, endemic in rural sub-Saharan Africa, and 153 cases of Lyme borreliosis. 48 % of the patients infected with *Borrelia burgdorferi* had recognized a tick bite, and 38 % had observed the characteristic rash of early infection, namely erythema migrans (EM).

Interpretation

Several microorganisms may be transmitted by *I. ricinus*, and coinfections could be clinically relevant.

With regards to Lyme borreliosis, clinicians should all year around think of the possibility of disseminated or chronic Lyme borreliosis in patients living in endemic regions presenting with neurological, dermatological or rheumatic complaints compatible with the infection, even if the patient has not noticed any tick bites or EMs. To prevent chronic manifestations early treatment is crucial.

All cases of ATBF were successfully treated with ciprofloxacin or doxycycline.

Introduksjon - Ikke flott med flått når ansiktet blir skrått.¹

Flåttoverførte infeksjoner er et aktuelt tema. Både media og erfaringen med at svært mange selv har hatt, eller vet om noen som fikk ”dramatiske” symptomer på grunn av et flåttbitt, gjør at oppmerksomheten rundt flåtten øker(1). Ved hjelp av aktuell litteratur er det derfor interessant å kartlegge hvilke infeksjoner flåtten i Norge kan gi, herunder insidensen av dem og deres geografiske forekomst.

I tillegg til den epidemiologiske oversikten, ønskes det å finne ut av hvor ofte flåttbittet har blitt lagt merke til av pasientene, og hvor ofte borreliosepasientene har registrert hudmanifestasjonen erythema migrans. I det store og det hele tas det sikte på å få et så bredt bilde av flåttinfeksjonenes karakter, med hensyn til klinikk, diagnose, behandling og prognose, som mulig. Dette er gjennomført ved retrospektivt å studere klinisk materiale ved Ullevål Universitetssykehus, fra perioden 2000-2005.

Dermed er dette en oppgave i både samfunnsmedisinsk og klinisk perspektiv.

Lyme borreliose vil nok være den infeksjonen folk flest forbinder med flåtten, men man kan i Norge også pådra seg TBE – tick borne encephalitis (2), human granulocytær anaplasmose (3) og tularemi (4) via denne vektoren.

I tillegg viser seroprevalensundersøkelser forekomst av *Rickettsia helvetica* i både den svenske og danske befolkningen(5, 6), og 2 kliniske tilfeller forårsaket av *Babesia divergens* er dokumentert i Sverige(7). Studier angående disse agensene er så vidt man vet ikke gjort på mennesker i Norge, men det er naturlig å tenke seg at infeksjonene allerede er aktuelle også her, eller vil kunne komme til å bli det. Ut i fra dagens kunnskap er det betimelig å spørre seg hvordan eventuelle koinfeksjoner overført via flåtten vil kunne prege det kliniske forløpet av for eksempel borreliose i tiden framover.

Siden det er gjort en studie av journaler ved UUS, vil det også bli en omtale av afrikansk flekkfeber, som man kan få overført fra amblyommaflåtten i utlandet, spesielt Sør-Afrika(8).

Alt i alt springer dette oppgavevalget ut av en generell nysgjerrighet på flåttbittet og dets konsekvenser, og målet med utredningen er å tilegne seg kunnskap nok til at interessante flåttrelaterte problemstillinger skal kunne identifiseres også i fremtiden.

¹Diktet av oppgavens forfatter, og henspiller på den klassiske facialisparesen forårsaket av bakterien *Borrelia burgdorferi*.

1. Bakgrunn

1.1 Skogflått *Ixodes ricinus*

Flått er blodsugende midd og hører dermed til blant edderkoppdyrene. Det finnes tre flåttfamilier(9), og de harde flåttene (Ixodidae), med arten *Ixodes ricinus* i spissen, er den familien i Norge som overfører infeksjoner til mennesket. *Ixodes ricinus* har fire utviklingsstadier: Egg, larve, nymfe og voksen, og har en treverts livssyklus (10). De voksne flåttene parrer seg på den første verten. Hunnen faller så av verten, legger eggene sine på bakken og dør. Disse eggene blir til larver, som, i likhet med nymfene, foretrekker små dyr som verter, gjerne fugler eller smågnagere, som mus og rotter, men også mennesker. Når de er forsynt med blod, faller de av verten og blir til nymfer. Disse blir så til voksne flått etter å ha forsynt seg av en ny vert. Både larver, nymfer og voksen flått kan altså bruke mennesket som vert, ellers foretrekker den voksne flått større pattedyr enn nymfen, som hare, rådyr, elg, storfe eller hunder. Hele syklusen tar omtrent tre år. Larver og nymfer er små (se figur 2) og faller lett av når man klør seg. Dermed blir man gjerne ikke klar over at de hadde bitt seg fast i det hele tatt(10). Nymfene er den største trusselen for å overføre borreliose til mennesker, fordi de overfører bakterier fra vertene de satt på som larve, og fordi de finnes i et mye større antall enn voksne flått(11).

Ixodes ricinus er en vektor for bakterielle, virale og parasittære infeksjoner. Globalt sett er bare myggen en vanligere vektor for infeksjoner (9). Trekkfugler har en rolle i å spre flått til nye steder. I Sverige ble 1120 flått fjernet fra 13260 spurvefugler, og borreliaspiroketere ble funnet i 1,4 % av flåttene(12). *Borrelia garinii* var den vanligste typen. Dette viser at fugler er verter for epidemiologisk viktige vektorflått. Det er naturlig å tenke at flått overført på denne måten også gjør det mulig å importere flere mikroorganismer til Norge fra andre land og kontinenter.



Figur 2. *Ixodes ricinus* larve(nede til venstre), nymfe (oppe til høyre), voksen hann(nede til høyre) og voksen hunn(over til venstre). En liten firkant tilsvare 1 mm². Fra K.Weber, W.Burgdorferi (Eds), Aspects of Lyme Borreliosis, fig.1, Chapter 5(13).

Dersom flått er infisert av *Borrelia burgdorferi* bakterien, vil den som regel ikke overføre smitte til mennesket før etter 24 timer. Dette har bakgrunn blant annet i at bakterien befinner seg i tarmkanalen til flått og må overføres til spyttkjertlene før den kan entre blodstrømmen til verten(14), se også avsnittet *mikrobiologi*. Sjansen for overføring øker derimot betraktelig etter 48 timer, og etter 72 timer er 13 av 14 gnagerverter smittet med bakterien(15).

Det varierer hvor mange flått som er infisert med borreliabakterien, men i Norge er de fleste steder 20-30 % av nymfene og 40-60% av voksne flått infisert, med forskjeller fra 0-40 % på få kilometers avstand(16). Larver er sjelden smittet med bakterien, fordi overføring fra voksen hunn via eggene til larvene ikke er vanlig(16). Kunnskap om prevalens av infiserte flått er viktig for å kunne vurdere smitterisiko. Man regner at 1:150 bitt gir smitte i høyendemiske områder(17), og at av disse vil ca 5 % få symptomer(18). Mengden bakterier som overføres fra flått vil være med på å avgjøre om verten får en symptomatisk infeksjon.

Aller mest aktiv er flått i sommermånedene, men den er også på tokt fra tidlig vår til sen høst. *Ixodes* trenger tre faktorer for å eksistere:

1. Aktuelle verter. Dersom det ikke finnes store pattedyr som kan være verter for den voksne hunnflått, eksempelvis hare og rådyr, vil ikke formering kunne inntreffe og flåttbestanden vil dø ut. Dette er særlig tydelig på øyer(16).
2. Temperatur mellom minus 10° C og pluss 35° C. Kun kort varighet av mer ekstreme temperaturer tolereres. Færre dager med temperatur under minus tolv grader kan være årsak til økningen av *Ixodes*bestanden i Sverige i 1990-årene(19).
3. Mer enn 80 % fuktighet i lufta(13). *Ixodes* trives altså best på fuktige steder med gress, små busker og kratt, og i åpen skog, der den med sitt taggete munnparti sitter klar på gresstråene for å bore seg fast i en forbipasserende vert.

De fleste bitt er asymptomatiske, men et kløende papuløst erytem kan persistere 1-2 uker etter fjerning av flått. Eksantemet kan vedvare som et fast granulom, og man tror årsaken er en reaksjon på gjenværende materiale fra flått (9).

1.2 Lyme borreliose

”And he (Proteus) will try you by taking the form of all creatures that come forth and move on the earth, he will be water and magical fire. First he turned into a great bearded lion, and then to a serpent, then to a leopard, then to a great bore, and he turned into fluid water...”
The Odyssey of Homer (20)

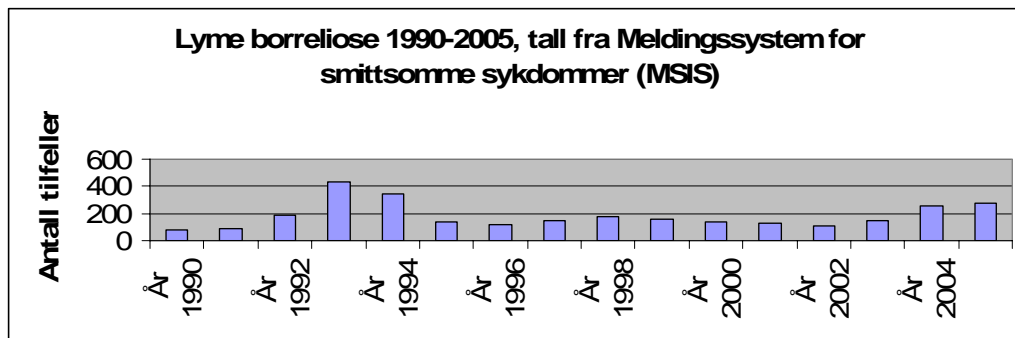
I likhet med syfilis er borreliose en spiroketinfeksjon med flere stadier og symptomer, og kan illudere andre sykdommer. Et mystisk preg har blitt den til del(21), i likhet med den synske havguden Protevs, som skapte seg om til ulike dyr for å slippe å fortelle det han visste(22). Betegnelsen ”problematisk imitator” blir også brukt om borreliainfeksjonen(23). Rasjonalisten vil imidlertid si at det har gått inflasjon i dette begrepet, og at det vanligste ved infeksjonen er objektive funn og gjenkjennelige tegn i et velbeskrevet spektrum. Dermed bør man ikke hos en pasient med uspesifikke plager (feber, myalgier, artralgi) og negativ serologi ty til borreliose, bare fordi personen har vært i et endemisk flåttområde(24).

1.2.1 Historikk

Steere og kolleger reagerte i 1975 på at en gruppe barn som levde i Old Lyme, Connecticut, USA, fikk diagnosen juvenil revmatoid artritt. Det geografiske klusteret, sesongdistribusjonen og en forutgående hudlesjon, erythema chronicum migrans(EM), ga hypotesen om at Lymesykdommen skyldtes en infeksjon overført via flått. Sommeren 1981 ble spiroketen identifisert i spyttkjertlene til flåtten *Ixodes scapularis* av Willy Burgdorfer, Shelter Island, New York. Pasientene med klassisk Lymesykdom hadde spesifikke immunfluorescerende antistoffer mot denne nye organismen. Det medvirket til konklusjonen om at bakterien var det infeksjøs agens, og den fikk navnet *Borrelia burgdorferi* (25). EM ble først oppdaget i Sverige i 1909 av Afzelius (26). Borreliose ble også omtalt i Norge første gang i 1955(27).

1.2.2 Epidemiologi

Det er ulike melderutiner for borreliose i Europa, og det er foreløpig ingen planer om å inkludere denne i infeksjonslisten til European Community-Coordinated Disease Surveillance (28,29). *B. burgdorferi* har ikke blitt isolert fra pasienter i Australia, Sør-Amerika, Afrika eller sørlige deler av USA, selv om borrelioselignende sykdomsbilder har vært rapportert(21). Forekomsten er høy i Sentral-Europa, og høyest i Slovenia og Østerrike(29).

Tabell 1. Forekomst av Lyme borreliose i Norge, 1990-2005

I Norge har melderutinene variert, men per i dag er kun systemisk sykdom og senmanifestasjoner meldingspliktig, og slik har det vært siden 1995(30). Den patognomiske hudmanifestasjonen EM er altså ikke meldingspliktig. I perioden 1983-1990 ble infeksjonen meldt under sekkeposten ”annen alvorlig infeksjonssykdom”. Fra 1991 ble Lyme borreliose derimot en egen meldingspliktig sykdom. Kun disseminert og kronisk sykdom var meldingspliktig 1991-1992. 1993-1994, derimot, var **alle** manifestasjoner meldepliktige, og EM utgjorde da 43-59 % av meldte tilfeller der klinisk informasjon var tilgjengelig(31), og vi ser en økning av meldte tilfeller til mer enn det dobbelte disse to årene.

1993 ble det meldt 434 tilfeller, og i 1994 347 tilfeller. 1995-2005 har det vært stabilt, med gjennomsnittlig 162 tilfeller årlig. Man ser likevel en økning fra og med 2004, med 251 tilfeller.

For å beregne insidensen av EM per år, kunne man utføre et regnestykke. Dersom man regner med ca 2 000 000 flåttbitt årlig i Norge(32), og bruker tallene fra avsnittet *Skogflåtten Ixodes ricinus* (1:150 bitt gir smitte, 5 % av smittede får symptomer) og ((60+90)/2) % av symptomatiske pasienter får EM(33)), vil man kunne regne med ca 500 EM i Norge per år. Diagnosen av EM er kun avhengig av klinikk, og dette kan medføre underdiagnostisering(31).

Endrede reisevaner, flere flåttverter (hjortedyr og smågnagere), klimaendringer (milde vintre) og dermed flere flått, er medvirkende til flere tilfeller av flåttoverført sykdom (34), samtidig gir økt informasjon om flått som vektor og økt interesse for borreliose bedre forebygging og overvåking (35). Smågnagere og fugler er smittereservoar for bakterien, blant annet fordi de har lengrevarende bakteremi, som øker sannsynligheten for smitteoverføring til flåtten(36).

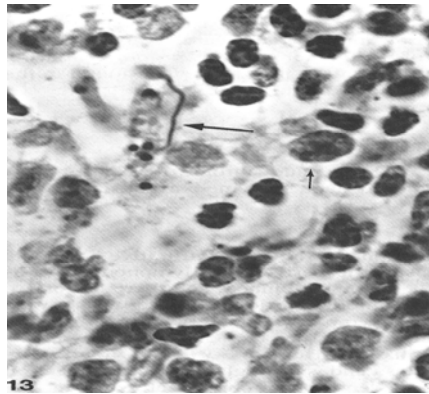
Tabell 2. Oversikt over antall borreliosetilfeller, 2000-2005

| Tabell 2. Tall fra MSIS. Forekomst av Lyme borreliose i Norge fra 2000-2005, med tall oppdatert 02.02.07. | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Årstall | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
| Totalt i Norge | 141 | 125 | 111 | 144 | 251 | 280 |

Vest-Agder var fylket med flest (37 stk) meldte tilfeller 2005, og man ser av oversikten at 2005 var toppåret på landsbasis. Kyststrøk, fra Vestfold til Agderfylkene er høyendemiske, men også Møre og Romsdal (14 tilfeller) og Sogn og Fjordane (15 tilfeller) hadde en nokså betydelig forekomst. Størst økning hadde helt klart Hordaland, med 6 tilfeller i 2004 og 23 tilfeller i 2005. I 2005 ble de nordligste tilfellene meldt i Nordland (3 stk), mens i 2004 så man 2 tilfeller i Troms, og ett tilfelle ble også meldt i vårt aller nordligste fylke, Finnmark, senest 2003. Man antar at flått så langt nord er spredt via fugler eller husdyr(16). I 2005 var det flest tilfeller blant barn (0-9 år) og middelaldrende (50-59 år), og 62,5 % var menn. De vanligste tilfellene var nevrologisk sykdom, med 195 tilfeller, hvorav 74 tilfeller var facialispause. Borreliaartritt utgjorde 40 tilfeller, og 45 tilfeller var ukjent(38). Enkelte pasienter hadde flere manifestasjoner samtidig, og totalt ble 199 pasienter innlagt. 1994-1999 ble totalt 110 voksne pasienter fra Vest-Agder behandlet for mistenkt nevroborreliose ved Sentralsykehuset i Vest-Agder (39).

Tilfeller blir oppdaget hele året. Dette kan forklares med uspesifikke symptomer, lang inkubasjonstid for noen kliniske manifestasjoner, og dermed ”doctor and patient’s delay”.

1.2.3 Mikrobiologi



Figur 3. Lymfeknute i venstre lyske hos en 16-årig gutt med artralgi i venstre kne noen uker etter er flåttbitt og erythema migrans på venstre bein. En spiroket (lang pil) sees like ved en makrofag. Den lille pila viser en blastliknende lymfoid celle, modifisert Steinermetode, x 1250.

Fra K. Weber, W. Burgdorfer(Eds): Aspects of Lyme Borreliosis, fig 13, kapittel 6(13).

Borrelia burgdorferi sensu lato er en spiroket, og omfatter tre genotyper med ulik organotropisme: *Borrelia afzelii*, skandinavisk type og spesielt relatert til hudsymptomer, *Borrelia garinii*, utbredt i hele Europa og assosiert med nevrologisk sykdom, og *Borrelia sensu stricto*, som lever i Nord-Amerika, men også i Europa, og gir leddsykdom(23). I Europa er både bakterietypen (*B.garinii*, *B.sensu stricto* og *B.afzelii*) og vektoren, *Ixodes ricinus*, forskjellig fra den i USA, der man finner *Ixodes scapularis* og kun *Borrelia sensu stricto*.

Dette fører til ulik dynamikk bak transmisjonen av Lyme borreliose, og man bør derfor være varsom med å tolke for mye ut av studier gjennomført i USA(40).

Ved undersøkelser av flått på ulike vertsdyr viser det seg at *B. garinii* hovedsakelig finnes på fugler, og *B. afzelii* hos smågnagere. Dermed vil forekomsten av nevrologisk sykdom kunne være større i områder der fugler er de viktigste vertene(16).

Den gramnegative borreliabakterien er en svært bevegelig og invasiv mikroorganisme som kan penetrere endotel og kolonisere ekstracellulære rom i mange vev. Den kan også invadere bindevevsceller som fibroblaster og dermed unngå immunsystemet(41). Den har en indre og ytre membran og en periplasmatiske flagell. Den ytre membranen inneholder flere lipoproteiner, og disse varierer antagelig mellom typer og undergår faseforandringer for å tilpasse seg livet i de ulike vertene. Når en infisert nymfe inntar et blodmåltid, begynner borreliabakterien å uttrykke outer surface protein(OSP)-C framfor OSP-A (OSP finnes fra A-F)(9). OSP-A er et yttermembranprotein som griper en reseptor i tarmlumen til flåtten, slik at bakterien kan persistere akkurat her(14). Endringen fra OSP-A til OSP-C blir induert blant annet på grunn av temperaturøkningen som er assosiert med et blodmåltid. Ved et blodmåltid begynner organismene å proliferere. Cirka 48 timer etter starten av et måltid, begynner OSP-C-populasjonen av *B. burgdorferi* å krysse tarmepitelet og spres dermed via hemolymfen til spyttkjertlene(25). Forekomst av borreliabakterien i spyttkjertlene til flåtten fører til overføring av organismer til verten som flåtten har bitt seg fast i. Subtypen av *B. burgdorferi* *sensu lato* er med på å avgjøre hvor raskt smitte fra *I. ricinus* overføres til verten. *B. afzelii* er vist å bli overført mer effektivt (etter 48 timer eller tidligere) enn *B. sensu stricto*(42).

Det er viktig for bakterien å være fleksibel, da det krever stor tilpasning å ha alt fra store pattedyr til små edderkoppdyr som verter(14).

1.2.4 Histopatologi/patogenese

Tidlig hudlesjon etter et flåttbitt viser ødem, vaskulær dilatasjon og ekstravasering av erythrocytter, samt nøytrofile granulocytter (13). Biopsi sentralt fra EM viser perivaskulært og interstitielt lymfocytært infiltrat, og ved persisterende tilstedeværelse av organismen sees hovedsakelig lymfocytter og ofte plasmaceller. Etter disseminering forårsaker bakterien direkte vevsskade og framprovoserer immunmekanismer med inflammasjon som følge. Bakteriene oppholder seg som regel ekstracellulært, ofte like ved kollagene fibre. De sprer seg lymfatisk eller hematogent, men mye taler for at spiroketen også når sentralnervesystemet (CNS) transnevralt(43). Man antar at spiroketene finnes i gangliene, selv om man ikke har sett dem(13). Til tross for en aktiv immunrespons, kan organismen overleve mange år i vev, muligens på grunn av nedregulering av yttermembranproteiner, inkludert Osp-C, og andre

typer antigenvariasjon av lipoproteinene(9).

1.2.5 Klinikk

Kliniske manifestasjoner kan debutere i alle stadier(44). Man regner 3 stadier av infeksjonen:

Stadium 1: Lokalisert

Kardinalsymptomet er utslettet *erythema chronicum migrans*(EM). Noen pasienter opplever i tillegg influensaliknende symptomer, som asteni, hodepine og verking i ledd og muskler. Disse symptomene trenger ikke å bety disseminering av infeksjonen(45). Tidlig oppdagelse av EM er essensielt, fordi antibiotika da har god effekt og forhindrer mer alvorlige manifestasjoner(29).



Figur 4. Atypisk stasjonært erythema "migrans" 4x2,5 cm, av 3-dagers varighet på høyre legg til en 43-årig mann. Han hadde ikke registrert verken flått eller bitt. B.burgdorferi ble isolert fra utslettet. Fra K Weber, W Burgdorferi: Aspects of Lyme Borreliosis, Fig. 9, kapittel 8(13).

EM er altså det klassiske kjennetegnet ved tidlig lokalisert infeksjon og utvikles etter flåttbitt i 60-90% av alle de symptomatiske tilfellene (33, 47). EM inkluderer ikke lesjoner som kommer noen timer etter et bitt, eller eksantemer som forsvinner innen 48 timer uten antibiotika(21). EM kommer oftest 7-10(3-30)dager etter bittet og er rund eller oval, skarpt avgrenset til resten av huden, blårrød og økende i størrelse(9). I Europa er det vanligst med sentral avbleking, blant annet avhengig av varighet før behandling. Epidermis er sjelden involvert(47). Uten behandling kan eksantemet ha forsvunnet innen 10 uker, men borreliabakterien kan fortsatt være til stede til tross for dette(48). Altså er dette på ingen måte bevis på at infeksjonen er opphørt.

Lyme borreliose er lite systemisk reaktiv, og leukocytter, CRP og SR er som regel normale i alle faser (23). Uten behandling vil alle symptomene fra fase 1 gjerne forsvinne etter 3-4 uker(25).

Stadium 2: Disseminert

Plagene oppstår fra ca 3-4 uker etter smitte til 1 år etter. Infeksjonssteder kan være nervesystem(både perifert og sentralt), hjerte (karditt eller AV-blokk, som regel uten sekvele), hud, ledd (artralgi, intermitterende eller kroniske artritt) og muskler(polymyalgi). Sjeldent kan også øyne og lever affiseres (49).

Akutt neuroborreliose: 10-15 % av pasientene med ubehandlet EM vil kunne få neuroborreliose(50), samtidig vil de færreste få neurologiske plager dersom de har vært asymptomatiske mer enn 4-5 måneder etter at et ubehandlet EM har inntruffet, siden akutt neuroborreliose ofte har en nokså typisk tidsforløp(51). Som regel starter plagene ca 4-8 uker etter et flåttbitt(52).

I 1941 rapporterte Alfred Bannwarth fra München i Tyskland 15 pasienter som hadde et spesielt sykdomsbilde, og dette skulle bli hetende Bannwarthsyndromet(53). **Definisjonen er smertefull meningoradikulonevritt med eller uten perifer parese, med eller uten hjernenerveaffeksjon – i de fleste tilfeller nervus facialisparese– og lymfocytær pleocytose i CSF, forårsaket av infeksjon med B. burgdorferi(13)**, og er et typisk sykdomsbilde ved akutt neuroborreliose. 50 % har kraniale nevropatier. Facialisparese er vanligst, med 80-90% av tilfellene, hvorav 30-70% er bilaterale(9). 30 % av facialispareser hos barn skyldes borreliose, mot 1 % hos voksne. Altså er sannsynligheten for at facialisparesen er borreliainduert økt dersom den dukker opp på sensommeren, gjelder et barn, eller er bilateral (44). Det er nakkestivhet kun ved 10-20 % av meningittene forårsaket av B.burgdorferi(9), og ordet meningitt er uheldig å bruke i forhold til tidlig neuroborreliose, fordi også andre klassiske meningittegn som hodepine, feber, oppkast og fotofobi oftest mangler(13). Nevropsykologiske symptomer som rastløshet, søvnløshet og agitasjon forekommer ofte. Den radikulære inflammasjonen er hos 5 % så uttalt at også medulla spinalis påvirkes i form av en radikulomyelitt med urinretensjon og supranukleære pareser(43). Radikulittene kan forveksles med herpes zoster, akutt abdomen, nervekompresjon, og er ofte migrerende, spesielt i ryggen thorakalt. Ofte finnes nattlig forverring, og kutane dysestesier(43).

Hudmanifestasjoner

Disse omfattes av multiple EM, og benignt lymfocytom, med predileksjonssted areolae mammae, øret og skrotum. Benignt lymfocytom er en lymfoproliferativ prosess som representerer en immunologisk reaksjon på borreliabakterien som antigen stimulus i huden. Den er en uøm blåligrød nodul og forsvinner spontant, også innen uker etter behandling. Manifestasjonen er nesten utelukkende beskrevet i Europa(54).

De to første stadiene regnes til den tidlige fasen av infeksjonen(13).

Stadium 3: Kronisk

Symptomene vedvarer mer enn ett år. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), eller mer kroniske ledd- og muskelplager og varierende nevrologiske sykdomsbilder, er de vanligste manifestasjonene.

ACA

Ved ACA finnes karakteristisk dyprød atrofisk hud. Som navnet sier er det føtter, hender, ankler og legger som blir affisert. Man finner god pulsasjon. ACA forsvinner ikke av seg selv, men progredierer gradvis til en ødematøs, og deretter en atrofisk fase. Epidermale og dermale strukturer ødelegges. I 10-20 % av ACA-pasientene korresponderer den anatomiske lokalisasjonen til et EM de har hatt måneder eller år tidligere(47). ACA kan følges av perifer nevropati, og plager som muskelsvakhet, dysestesier, muskelkrampe og smerter rapporteres.

Det spekuleres også i om B.burgdorferi kan ha en rolle i patogenesen til lokalisert sklerodermi – lichen sklerosus og atrophicus. 43 % av disse pasientene er seropositive, penicillinresponsen er ofte god, og klinikk og histologiske likheter, demonstrasjon av spiroketer i biopsier, til og med hos seronegative, har satt fram hypotesen(13).

Muskel/skjelett

Bein og ledd kan også involveres, med luksasjoner og artritt(44).

Kronisk artritt har gjerne monoartikulære manifestasjoner. Ofte er vekt bærende ledd, som kneet, eventuelt hofte, affisert, og plagene er intermitterende(55). Affeksjon av små ledd og polyartritt er svært sjelden(44).

Kronisk nevroborreliose

Kronisk nevroborreliose defineres som en kontinuerlig sykdomsaktivitet med parenkymatøs CNS-affeksjon og påviselig CSF-inflammasjon i mer enn 6 mnd(43). Progressiv kronisk nevroborreliose er sjelden og hyppigheten er anslått til å være 1 av 100 2.stadiums nevroborrelioser(52). Det kan sees kronisk progressiv encefalomyelitt med pareser og gangataksi.

Noen pasienter med kroniske nevroborreliose har symptomer som kan minne om postinfeksiøst tretthetssyndrom, med kronisk fatigue, og fibromyalgi. Disse tilstandene gir derimot mer generaliserte og invalidiserende plager. Man har ved kronisk nevroborreliose oftere normale nevropsykologiske tester og mindre angst og depresjon(9). Kronisk nevroborreliose med muskuloskeletale plager mangler fibromyalgiens triggerpunkter, og som regel finnes solid positiv borreliaserologi(23).

1.2.6 Diagnostikk

Anamnese på flåttbitt, opphold i endemiske områder, gjennomgått EM eller typisk sykdomsbilde kan være nøkkel til diagnosen, til tross for negativ serologi.

Med hensyn til stadium 1, så er dette en klinisk diagnose. Kun 40-60 % av EM-pasientene har detekterbare antistoffer. Dette har ført til at EUCALB (The European Concerted Action of Lyme Borreliosis Network) har laget en konsensusdefinisjon. Her poengteres det at ved EM som manifestasjon kreves ingen laborietester.

I følge Folkehelse har 20-25% av sørlendingene antistoffer etter tidligere eksponering, og man bør derfor ta ny prøve etter 2-3 uker ved mistanke om aktuell infeksjon(56). IgG kan være uttrykk for gammel uaktuell infeksjon. 3 % har høye IgG-verdier, og dermed vil ikke alle artritt med serologiske funn være borreliainduerte (44). Samtidig har nesten alle pasienter med kronisk infeksjon positive antistofftitre, og negativ serologi vil derfor vanligvis utelukke at det foreligger en kronisk borreliartritt(37).

Akutt neuroborreliose diagnostiseres ved typiske symptomer og ved funn av spesifikk antistoffproduksjon, spesielt IgM, i spinalvæsken(44). Det kreves altså påvisning av intratekal antistoffproduksjon (57). Serologisk undersøkelse, derimot, kan være negativ i 6-8 uker etter debut av neurologiske symptomer(58). Varig seronegativitet kan også være tilfelle, og pasienter med intratekal antistoffproduksjon, men med ikke-påvisbare antistoffer i serum, anslås til ca 6 % (39). Undersøkelse ved mistenkt neuroborreliose av spinalvæsken er som nevnt vesentlig, men noen ganger påvises kun celle- og /eller proteinforøkelse, og ikke intratekale antistoffer(49).

Antibiotika kan hindre immunreaksjon og dermed gi falskt negativt prøvesvar.

For lave cut-off nivåer, og falskt positive antistofftitre på grunn av naturlig forekommende IgM-antistoff, (og dermed paradoksalt nok naturlig immunitet mot B burgdorferi; altså ingen aktuell infeksjon(59)), kan gi overdiagnostisering. Naturlig forekommende antistoff er estimert til å gjelde 1,5 % av befolkningen (59).

Ved tilstedeværelse av andre infeksjoner, som for eksempel Epstein-Barr- eller cytomegalovirus, kan det forekomme uspesifikk oligoklonal aktivering, og også ved autoimmune tilstander, som lupus erythematosus disseminatus, eller sykdommer som multippel sklerose, kan det bli falskt positivt svar, spesielt for IgM (37).

Ved serodiagnostikk er det anbefalt en to-trinns enzymimmunoassay(EIA)-prosedyre. Den første testen detekterer totalantistoffer mot *Borrelia burgdorferi*, type B31. Den andre tester

IgM- og IgG-antistoffer mot *B. burgdorferi* sensu lato p41- flagell, som er tidlig og sterkt immunogent og som ikke viser antigenvariasjon mellom de ulike subtypene av *B. burgdorferi* sensu lato. Prinsippet er en sensitiv første test, med oppfølging av en spesifikk test.

Deteksjonsraten er 20-50% ved lokalisert sykdom, 70-90 % i tidlig disseminert stadium og nesten 100 % i kronisk infeksjon (60).

Man kan også gå videre og bruke Western blot og tester med andre borreliaantigener, som C-peptid.

I Norge er PCR-reaksjon ved diagnostikk på utprøvningsstadiet(44). Denne metoden har høy sensitivitet på hudbiopsier, men på materiale ekstraktant er den lav, bortsett fra på synovialvæske(sensitiviteten er mer enn 90 % ved bruk av fire ulike primere). Dermed er denne metoden best på IgG-positive borreliauspakte artrittpasienter(61).

1.2.7 Behandling

Positiv serologi uten klinikk skal ikke behandles, men pasienten instrueres i å være observant i forhold til symptomer på disseminert og kronisk borreliose.

Det foreligger ingen konsensus om varighet av behandling. Retningslinjer, i henhold til legemiddelhåndboken, oppdatert 18.12.06, sier at ved ukomplisert EM gis penicillin 10-14 dager. Flere og flere foretrekker imidlertid to ukers behandling med doxycyklin 200 mg daglig, spesielt dersom det i tillegg finnes allmennsymptomer.

ACA: Doxycyklin 200 mg daglig, 20 dager. **Borreliaartritt:** Samme dose, minimum 20 dager, eventuelt 28-30 dager. **Nevroborreliose** behandles med benzylpenicillin iv 3gx4, 2-4 uker, ceftriaxon iv 2 g, 2-4 uker eller doxycyklin po 200 mg daglig 2-4 uker. Tidlig nevroborreliose kan behandles to uker, mens langvarig sykdom kan kreve minst 4 ukers behandling.

Titrene synker gradvis etter behandling, gjerne i løpet av et halvt år. Noen kan bli symptomfrie og samtidig beholde sitt antistofftiter i årevis. Klinisk respons er det viktigste, eventuelt å følge titerfall i spinalvæsken.

Forlengede antibiotikakurer utover ovennevnte, har ifølge flere undersøkelser ingen effekt mot kroniske muskuloskeletale plager, nevrokognitive vansker og fatigue, og bør antakelig bare behandles symptomatisk (9).

En studie viste at 1156 seropositive rekrutter uten tidligere symptomatisk borreliose oftere hadde kronisk fatigue og sykdomsfølelse enn seronegative. Derfor har det blitt foreslått at seropositive individer uten tidligere kliniske tegn på borreliose burde få antibiotika ved plager som fatigue(62).

Som et apropos kan nevnes at ved hudbiopsi 3 mnd etter behandling, kunne *B. burgdorferi* isoleres fra 1 av 10 penicillin per os pasienter og 0 av 15 ceftriaxonpasienter(63). Denne penicillinbrukeren hadde ingen plager. Også fra flere pasienter med EM alene eller sammen

med meningoradikulonevritt ble B.burgdorferi dyrket etter penicillinkur(4 pasienter), doxysyklin- og ceftriaxonterapi (1 pasient hver)(64), noe som vel egentlig taler for en viss grad av terapivikt.

1.2.8 Prognose

Lyme borreliose har en god prognose, spesielt ved tidlig behandling. Tidlige stadier er stort sett selvbegrensende, mens ved sene manifestasjoner blir det gjerne kronisitet, bortsett fra ved borreliartritter, som ofte forsvinner av seg selv(13). Ellers kan artralgi og EM være av intermitterende karakter over kortere eller lengre tid, opptil noen år.

Bannwarths syndrom uten behandling er stort sett selvbegrensende, altså benign av natur, og risikoen for utvikling av kronisk progressiv encefalomyelitt er lav(13). 75 pasienter med Bannwarths syndrom alene eller kombinert med encefalomyelitt uten behandling, hadde etter 5-27 år god helse og var i jobb. 37 % hadde av og til radikulære smerter, 32 % milde residualpareser, 10 % synsforstyrrelser og 8 % hadde koordinasjonsproblemer(65). Nevroborreliose mangler altså syfilisinfeksjonens etter hvert progressive CNS-afleksjon(65).

Komplett remisjon av facialispårese sees hos 85 %, og bedring innen 4 uker tyder på en god prognose(43). Hyppigheten av tilsvarende plager 1-11 år etter en borreliadiagnose i ulike stadier, er like stor i aldersmatchende kontrollgrupper(66). Samtidig oppga 59 % av nevroborreliosepasienter i telefonintervju gjennomsnittlig 5,7 år etter behandling at de hadde restsymptomer. Det gjaldt særlig pasienter med kronisk borreliose, og disse oppga myalgier, kognitive problemer og asteni som plager(39). Diagnostisk usikkerhet ved diagnosen, irreversibel vevsskade og sekundær autoimmun aktivering kan være årsaker til dårlig behandlingsrespons(39).

Det er rapportert en økt prevalens på 5 % av fatigue, muskuloskeletal smerte eller nevrokognitive vansker i flere år etter en borreliainfeksjon(67). Dersom antibiotikaresistent Lyme borreliose kommer av autoimmunitet etter langvarig persistering av bakterien, kunne eventuelt immunsuppressiv behandling komme på tale(68).

1.2.9 Vaksine

En OSP-A vaksine har vært i bruk. De induserte antistoffene skulle hindre B.burgdorferi i å få skiftet fra OSP-A - til OSP-C –antigenet, og dermed miste evnen til å formere seg, penetrere tarmepitelet og invadere spyttkjertlene til flått. I 2002 ble vaksinen trukket tilbake fra markedet på grunn av dårlig salg og mye mediaomtale av potensielle vaksinebivirkninger (69), som artritter (70). I tillegg ga den dårlig beskyttelse. 20 % av de vaksinerte ville kunne

få infeksjonen likevel(71). Dessuten ville man trenge 3 doser i løpet av året etter første dose. Usikkerhet angående varigheten av immuniteten og ikke minst at den ikke nødvendigvis ville være nyttig for andre subtyper enn *Borrelia sensu stricto*, gjorde vaksinen mindre attraktiv. Man har også sett at *B.burgdorferi* kan bruke andre måter å persistere i flått på, muligens via Osp-B (72). I framtiden vil, kan hende, en polyvalent vaksine rettet mot blant annet OSP-C, som eventuelt kan indusere borreliacide antistoffer, være aktuell(73).

Det beste man kan gjøre for å hindre borreliainfeksjon er å drive folkeopplysning og å forhindre flåttbitt, fortrinnsvis ved å ha passende klær ved utfart i endemisk terreng, bruke insektsfrastøtende midler og å sjekke alle hudområder grundig etter at man har vært ute i skog og mark(29). Dersom en flått først har bitt seg fast, bør man ved hjelp av en pinsett, som man fester så nært inntil huden som mulig, dra flåtten, uten å knuse den, rett ut.

1.3 TBE - tick-borne encephalitis

Skogflåttencefalitt skyldes flaviviruset tick-borne encephalitis-virus (TBE). Fra 1997-2003 ble det meldt 8 tilfeller av skogflåttencefalitt smittet i Norge, sju av disse var menn(30). Alle har forekommet i Agderfylkene. Skogflåttencefalitt har vært meldepliktig til MSIS siden 1975. Ved retrospektiv testing, i følge Folkehelseinstituttets rapport om skogflåttencefalitt, publisert 29.11.05, var insidensen av infeksjonen som følger:

Tabell 3. Antall TBE-tilfeller i Norge 1999-2004, tall fra MSIS.

| 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 |

Smittested i perioden 1994-2004 var Tromøya 2, Mandal 3, Lyngdal 1, Grimstad 1, Sognedalen 1, Farsund 1, Søgne 1, og utlandet 4 (Bornholm, Sverige, Tyskland og Østerrike). Ved hjelp av flaggingsmetoden, som innebærer å dra et håndkle over gress og mark og telle antall flått som fester seg per tidsenhet, er det vist at prevalensen av viruset i 810 norske flått i områder der det var rapportert forekomst av TBE, var 0,2-0,3 %, testet med PCR (74). Pledd og lignende ”dekorett” med flått er for øvrig betegnende for hvor mye det kan vrimle av flått de riktige stedene i høyendemiske områder, noe forfatteren av denne oppgaven rutinemessig erfarer på sitt hjemsted Farsund i Vest-Agder. 16,4 % av hunder i området utenfor Arendal har vist seg å ha antistoffer mot viruset. Smittereservoaret er smånagere. En epidemiologisk endring kan være i gang, og bedre overvåking av TBE-virusforekomst i Norge er nødvendig (75). Viruset finnes ellers i sentrale og østlige deler av Europa og i Sverige, spesielt rundt Østersjøen og Stockholmskjærgården. Årlig meldes i Sverige 100-150 tilfeller(76).

Flavivirus betyr gult virus, og betegnelsen henger sammen med at viruset som gir gulfeber også tilhører denne gruppen. Også denguefeber skyldes et virus i denne gruppen, som alle er arbovirus(9). En sentraleuropeisk og en østeuropeisk type er beskrevet. Virusoverføringen starter så snart flåtten får festet seg i huden, fordi viruset i større mengder kan finnes i ”sementet” flåtten lager for å feste munnpartiet sitt i verten med, og dette kommer fra flåttens spyttkjertler(36).

Klinikken er ofte bifasisk, med en én ukes lang første viremiske fase med hodepine, feber og myalgier, deretter encefalittsymptomer gjennomsnittlig en uke senere, og disse representerer spredning til CNS(2). Det kliniske spekteret varierer, alt fra asymptomatisk infeksjon, til svært alvorlige nevrologiske utfall, der også Guillain-Barré- og poliomyelittlignende paralyse (paralysis flaccida) med spontan remisjon er aktuelt (9). TBE overføres under samme betingelser som Borrelia burgdorferi, og klinisk kan deres radikulære og aseptiske meningittbilder overlappe(9). Bare 1 av 250 infiserte vil få plager av infeksjonen (9).

To tilfeller ble i 2001 beskrevet av Ormaasen og medarbeidere, som for øvrig beskrev de første tilfellene smittet (1998 og 1999) av virus i Norge(2). Den ene pasienten presenterte seg med bulbære symptomer, nedsatt sensorium, skulderparese og ptose, mens den andre ”kun” hadde feber og hodepine, og ble spart for motoriske utfall. Begge disse hadde oppholdt seg på Tromøya utenfor Arendal. Dette gjorde at mikrobiologer ved Vest-Agder Sentralsykehus fra 1999 oftere testet sera fra pasienter med encefalitt for antistoff mot TBE-virus, og det ble utført en seroprevalensstudie(77). Retrospektiv testing viste da at en pasient var syk allerede i 1997 og i den retrospektive undersøkelsen av antistoff mot TBE-virus i utvalgte sera, ble det beregnet en sannsynlig seroprevalens i Agderfylkene på 0,3-0,4 % (78).

Diagnostikken baserer seg på antistoffer i serum, og man finner gjerne forhøyet leukocytinnhold i cerebrospinalvæsken. Behandlingen er symptomatisk. TBE-induserte akutte encefalitter har ofte et mer protraisert forløp enn når forårsaket av andre virus. Dette mønsteret og eventuell spinal paralyse kan være nøkkel til diagnosen (9). Dessverre vil cirka en tredjedel få sekvele, hyppigst i form av nevropsykiatriske symptomer, kronisk hodepine og balanseproblemer. Dødeligheten er 1,4 % (79).

I følge en systematisk oversikt er vaksinen mot TBE i høy grad immunogen (87-100%), men siden de fleste studiene bruker antistofftiter som bevis for klinisk beskyttelse, og sjelden nedgang i insidensen, er det vanskelig å trekke konklusjoner for effektivitet(80). Det er risiko for falskt positive titersvar. TBE-vaksinen er en del av rutineprogrammet for vaksinasjon i høyrisikoområder, som Østerrike og Tyskland, og det ville være uetisk å utføre kontrollerte randomiserte forsøk i slike områder for å teste effektivitet. Bivirkninger (feber mer enn 37,5

°C og hodepine) ble funnet hos 16-25%, men også i placebogruppene var det en bivirkningsfrekvens på 13 % (80). Man trenger flere studier som også viser varigheten av de vaksineinduserte antistoffene, slik at man kan optimalisere vaksine- og boosterprogrammet. På grunn av lav insidens i Norge anbefales ikke vaksine.

1.4 Tularemi – harepest, på folkemunne

Tularemi er en zoonose forårsaket av stavbakterien *Francisella tularensis* og ble meldingspliktig til MSIS i 1977.

Tabell 4. Antall meldte tilfeller av tularemi til MSIS, perioden 2000-2005.

| Sykdom | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| Tularemi | 3 | 6 | 16 | 22 | 18 | 19 |

Terje Hoel og medarbeidere beskrev i 1998 de 3 første norske tilfellene av flåttoverført tularemi, etter flåttbitt på Vasskalven i Vestfold, og disse ble vellykket behandlet med ciprofloxacin(4). Ytterligere ett tilfelle, i Østfold sommeren 2004, er beskrevet(46). Blant annet jordrotter, rev og rådyr kan være bakteriereservoar, foruten hare, selvsagt. Allerede i 1953 ble bakterien isolert fra flått i Vest-Agder(81). Klinikken har vært delt inn i ulike former på grunnlag av bakteriens inngangsport til individet. Etter flåttbitt forekommer den ulceroglandulære formen, der bakteriene kommer direkte gjennom huden via bitt eller sår. Andre smitteveier er gjennom konjunktiva (okuloglandulært), ved per oralt inntak(orofaryngealt), gjennom lungene(pneumonisk) og etter per oralt inntak eller spredning fra en av de andre lokaliserte formene(tyføs). Infeksjonen deles gjerne i lokalisert og disseminert form. Inkubasjonstiden er oftest 3-5 dager. Ved begge formene får man i begynnelsen høy til moderat feber, frostrier, hodepine og nedsatt allmenntilstand. De drenerende lymfeknutene vil være hovne. Den lokaliserte formen vil ofte opptre etter inntak av infisert vann. I tillegg til allmennsymptomer får man da gjerne en hoven cervical lymfeknute og differensialdiagnostisk vil man kunne tenke på infeksjon med atypiske mykobakterier, cancer eller tuberkulose(82). Dersom man har vært i kontakt med smittede dyr, er det ofte lettere å stille diagnosen på grunnlag av anamnesen og på grunn av tilstedeværelsen av sår. Den disseminerte formen kommer gjerne ved pneumoni etter inhalasjon av infisert støv og etter vannbåren smitte(83).

Diagnostikken er basert på klinikk, dyrkning av blod eller puss og serologi. Etter 2.-3. sykdomsuke kan som regel antistoffer påvises. Streptomycin er medikamentet med best effekt(18). Tetracyklin og kloramfenikol gir hyppig reinfeksjon(18). I begynnelsen kan infeksjonen minne om tonsillitt og pneumoni, og det vil da gjerne bli gitt penicillin. *F. tularensis* er imidlertid resistent mot betalaktamantibiotika(82). Profylaktiske tiltak vil være forsiktighet i omgang med syke eller døde dyr, for å hindre kontakt- eller aerosolsmitte.

1.5 Human granulocytær anaplasrose (HGA)

I motsetning til for tularemi, er flåttbitt den nødvendige forutsetning for å pådra seg anaplasrose i Norge. Den gramnegative bakterien *Anaplasma phagocytophilum* kommer seg raskt til flåttens spyttkjertler, og smitte kan overføres allerede etter 4 timer(9). *Ehrlichia phagocytophila* var tidligere bakteriens navn, men siden 2003, i følge MESH-databasen i Pubmed, kalles den *Anaplasma phagocytophilum*, etter en del omstruktureringer i Anaplasmataceae-familien.

I Norge ble de to første humane tilfellene diagnostisert sommeren 1998(3). I 2001 visste man ikke om flere tilfeller(84), men infeksjonen er da heller ikke meldingspliktig til MSIS. Begge pasientene hadde oppholdt seg ved Telemarkskysten og fikk etter flåttbitt et influensaliknende bilde med feber, myalgier og hodepine 1-2 uker senere. Det ble påvist antistoffer mot HGA, og PCR viste agensspesifikk nukleinsyre i blod, og Center for Disease Control and Preventions kriterier var oppfylt. Serumprøver fra 104 elg og 114 rådyr fra områder i Sør-Norge 1994-2000 viste en anaplasmaprevalens på henholdsvis 43 % og 96 % (85). Seroepidemiologiske undersøkelser i Telemark viste at 10 % av pasientene med borreliose hadde antistoffer mot HGA, i følge Folkehelseinstituttets rapport om anaplasrose, publisert 15.11.05. Human granulocytær ehrlichiose ble første gang beskrevet av den norske legen Johan Bakken i USA, i 1994 (86).

I tillegg til influensasymptomer forekommer kvalme, artralgi, nedsatt matlyst og tørrhoste. Hos eldre mennesker med alvorlige indremedisinske, eventuelt immunsupprimerende tilstander, kan infeksjonen gi dødelig utgang(3), men stort sett er dette en godartet infeksjon, selv om symptomene ubehandlet kan persistere i flere uker. Det er en akutt sykdom som dermed kun opptrer i perioder hvor flåttene er aktiv, i motsetning til borreliose.

Diagnosen baseres på funn av trombocytopeni, intracellulære bakteriesamlinger (morula) i granulocytter i giemsa-farget blodutstryk og antistoffpåvisning ved immunfluorescens-teknikk eller PCR. Diagnosen bør vurderes ved uklar febertilstand etter flåtteksponering. Selv om mange infeksjoner kan gi trombocytopeni, leukopeni og forhøyede leverenzymer, bør HGA tas i betraktning (87). Doksycyklin er det anbefalte antibiotikum mot infeksjonen. Dette passer bra med at dette også er førstevalget ved borreliose, og dermed blir en eventuell koinfeksjon med *Anaplasma* eliminert samtidig.

1.6 Afrikansk flekkfeber (ATBF)

19 av tilfellene ved Ullevål Universitetssykehus kom hjem med afrikansk flekkfeber etter å ha vært i landlige områder i Sør-Afrika. Rickettsiene Smittskyddsinstituttet i Sverige

testet på ved innsending av blodprøver for spørsmål om rickettsiose, var *Rickettsia conorii*, fra flekkfebergruppen, *Rickettsia typhi*, fra tyfusgruppen, begge i *Rickettsias*lekten, og *Coxiella burnetii* fra *Coxiellas*lekten. Det er bakterien *Rickettsia africae* som forårsaker afrikansk flekkfeber i Øst- og Sør-Afrika, og denne er også med i flekkfebergruppen(88).

Per oktober 2006 vet man om 6 flåttoverførte flekkfeberpatogene rickettsier i Afrika sør for Sahara(89), og det var i 1992 at *R.africae* ble oppdaget av Kelly et al, som årsak til en egen rickettsiose, med feber, eschar og regional lymfadenopati som manifestasjon(90). Den manglet utslettet ved boutonneusefeber(Mediterranean spotted fever)forårsaket av *R.conorii*, som lenge ble regnet som det eneste flåttoverførte rickettsieagenset i Europa og Sør-Afrika, og skyldt i både ATBF og boutonneuse feber(91). Av 120 pasienter som hadde vært på ferie i Sør-Afrika og som hadde fått diagnosen flåttassosiert rickettsiose, var 119 infisert med *R.africae* og 1 med *R.conorii*(91).

Ved mange sentre kan man ikke skille mellom antistoffer mot *R.conorii* og *R.africae* på grunn av kryssreaksjoner. Bakterien forårsaker en febril tilstand, oftest med inokulasjonseschar (svart skorpe eller flekk på grunn av dødt vev i huden(92)), regional lymfadenopati, myalgier og kraftig hodepine(93).

Jensenius et al rapporterte 1999 de 8 første serologisk bekreftede tilfellene av African tick bite feber hos nordmenn som hadde vært i utkantsstrøk i Sør-Afrika i perioden 1989-97(8).

Seropositivitet ble definert som IgG titer lik eller mer enn 64, og IgM titer på lik eller over 32. Sju av disse åtte rapporterte at de hadde hatt flåttbitt. I motsetning til ved boutonneuse feber, ser man ofte ett eller multiple eschar, kombinert med lymfadenopati og et mildt forløp.

Infeksjonen overføres via storfeblåttene i *Amblyommagruppen*(94). I motsetning til *Ixodes*, er denne en aktiv skapning og sitter ikke bare og venter på offeret. 152 nordmenn ble etter sitt første besøk til Afrika sør for ekvator 1998-99 testet for spesifikke antistoffer mot *R.africae* ved hjelp av mikroimmunfluorescens og/eller Western blot, og 8,6 % av disse var positive. 62 % av disse rapporterte symptomer som kunne stemme med infeksjonen, og to av disse fikk medikamenter mot infeksjonen. Studien viser altså at infeksjonen er nokså vanlig blant reisende til landlige områder i Sør-Afrika, men de fleste tilfellene er milde og selvbegrensende(93). *Rickettsien* er følsom for tetrasykliner, kloramfenikol og fluorokinoloner(88).

1.7 Andre flåttoverførte infeksjoner i Skandinavia – forårsaket av *Rickettsia helvetica* og *Babesia divergens*

Rickettsia helvetica

Rickettsia helvetica ble klinisk påvist hos mennesker etter flåttbitt i Sverige i 2005 (5).

Immunhistokjemisk påvisning av rickettsieliknende organismer i pasientenes kapillær- og

venevegger og elektronmikroskopisk påvisning av *R. helvetica* i hudbiopsier ble utført. Også i Danmark ble det i 2004 vist at av 168 danske pasienter seropositive for borreliose, hadde 21 positive antistofftitre for *R. helvetica*(6). PCR-undersøkelse av 570 danske *I. ricinus* flått i samme studie viste at 23 fikk positive reaksjoner for rickettsioser, og *R. helvetica* ble identifisert. I en undersøkelse av danske rådyr i 2005 ble det ikke funnet *R. helvetica*, men det kan ha sammenheng med at disse ikke er passende reservoar for bakterien, har en kort bakteremisk fase, at distribusjonen i Danmark er svært fokal, eller at *R. helvetica* er i ferd med faktisk å få en lavere prevalens i Danmark(95). Infeksjonen er oftest asymptomatisk, men kan gi influensaliknende plager og vaskulitter.

Babesia divergens

Babesiaparasitten overføres via flåttbitt. Den er mest kjent hos storfe, og er funnet hos kveg på Jomfruland i Telemark(96). De mest alvorlige tilfellene forekommer hos splenektomerte pasienter infisert med *B. divergens*. Sykdomsbildet er en malarialignende tilstand med hemolyse og hemoglobinuri. Det første tilfellet av babesiose i verden ble diagnostisert i 1957 i Kroatia, den gang Jugoslavia(97). Per 2000 har alt i alt 31 humane tilfeller blitt identifisert i Europa(98). To tilfeller har blitt diagnostisert i Sverige(7). Den første pasienten ble diagnostisert i 1992, og ble frisk etter behandling med kinin, klindamycin, utskiftningstransfusjon og dialyse(98). Det andre tilfellet var en splenektomert pasient som ble infisert i 2005, og under leting etter *P. falciparum* ble det funnet *B. divergens* i blodutstryk(99). Så langt er det ikke dokumentert noen sykdomstilfeller i Danmark(100).

Det er per i dag, så vidt man vet, ikke foretatt undersøkelser for disse mikroorganismene hos mennesker eller flått i Norge, men det er naturlig å tenke at de allerede finnes, eller vil kunne komme til å bli aktuelle i framtiden, også i Norge.

1.8. Koinfeksjoner

I Danmark pågår en debatt om man bør tenke på koinfeksjon med babesiaparasitter ved protrauerte borrelioseforløp(100). Infeksjonen er immunsupprimerende og kan, i likhet med HGA, dermed forverre forløpet av Lyme borreliose(101). Både klinisk bilde og behandlingsrespons ved borreliose vil kunne endres ved koinfeksjon med *Anaplasma phagocytophilum*, i det *A. phagocytophilum* ikke responderer på penicilliner. Ukarakteristiske tegn for infeksjon med *B. burgdorferi*, som leukopeni, trombocytopeni og forhøyede levertransaminaser, bør lede tankene mot en eventuell koinfeksjon med *A. phagocytophilum*, og tetrasykliner vil da være det gunstigste valget(102). Reevaluering av den sanne forekomsten av feber, andre tilleggssymptomer og avvikende leverprøver ved Lyme borreliose, bør vurderes i områder der *A. phagocytophilum* er aktuell, siden koinfeksjoner med dette agenset kan ha konfundert tidligere studier(21).

Del 2. Flåttoverførte infeksjoner ved Ullevål universitetssykehus, 2000-2005

2.1 Materiale og metode

Ved hjelp av et IT-søk fikk man en oversikt over pasienter behandlet ved Medisinsk divisjon eller infeksjonspoliklinikken med ICD-9-diagnosene 104.1 Lymesykdom (Borreliose), 082 Rickettsioser overført ved flått, 063 Virusencefalitt overført ved flått, 021 Tularemi, og ICD-10-diagnosene A 69.2 Borreliose, A 77 Flekkfeber (Rickettsioser overført ved flått), A 83 Virusencefalitt overført ved flått, A 21 Tularemi og A79 Andre rickettsioser. Etter at journalene var samlet inn, ble de aktuelle opplysningene (se appendiks 1) ført inn som en database i excel, og ved hjelp av dette programmet ble det laget tabeller og foretatt opptellinger. Mer detaljerte opplysninger ble notert på et ark ved siden av. Disse kunne omhandle mer nøyaktig geografisk lokalisasjon, anatomisk lokalisasjon av flåttbitt, klinikk, diagnostikk, spesielle råd og tiltak og differensialdiagnoser.

Inklusjonskriterier:

Man kunne umiddelbart tenke seg kun å inkludere pasienter som fikk behandling på UUS for den, i så fall, verifiserte flått diagnosen de hadde blitt kodet med, eller hadde passende blodprøvesvar for sitt stadium, for eksempel IgG ved utredning for kronisk borreliose. Men, det viktigste er, når alt kommer til alt, å få registrert så mange sanne tilfeller av flåttinfeksjon som mulig, uavhengig av om fastlegen eller UUS satte i gang behandling, eller om serologien var positiv eller negativ.

Inklusjonskriteriene ble til slutt at vedkommende hadde symptomer forenlig med flåttoverført infeksjon, **og** hadde befunnet seg i endemiske områder for flått, eller hadde hatt erkjent insektsstikk, eller positiv serologi. Dermed ble inkluderingen ganske liberal.

Inndeling av borrelioseklinikken

For å bli inkludert i de ulike stadiene ved borreliosediagnosen, gjaldt følgende kriterier:

Stadium 1/lokalisert: Spørsmål om EM.

Stadium 2 ble delt inn i disseminert borreliose og akutt neuroborreliose.

Disseminert borreliose = 2 a: I praksis ble alle med allmennsymptomer satt i 2 a-gruppen, fordi det sjelden ble mulighet for nøyaktig informasjon om start av symptomer i forhold til når flåttbittet fant sted, noe det heller ikke alltid forelå så eksakte opplysninger om. Dermed var inkubasjonstiden ved kontakttidspunkt uklart.

Akutt neuroborreliose = 2 b: For å få diagnosen akutt neuroborreliose, måtte man ha *positivt spinalvæskefunn, definert som forøket celletall, økt proteininnhold eller antistoffer mot*

B.burgdorferi detekterbart i spinalvæsken, med eller uten positiv serologi i serum, eventuelt helt klassisk klinikk for nevroborreliose, som facialispårese, uten spinalvæskefunn, for eksempel fordi spinalpunksjon ikke ble utført eller fordi spinalvæsken simpelthen var negativ.

Stadium 3/kronisk borreliose: IgG i serum ble krevd, og plagene, der borreliainfeksjon ga en mer plausibel forklaring enn aktuelle differensialdiagnoser, måtte ha vart mer enn 1 år.

Videre fordeling innen og definisjoner angående de ulike stadiene

Stadium 1

Med klassisk EM menes migrerende eksantem som tiltar i størrelse, er over 5 cm, mer eller mindre ringformet, med eller uten avblekning sentralt. Mulig EM omfatter utslett pasienten refererer til som jevnt erytem, hovent, kløende, brennende, skjellende, smertefullt og uten nærmere karakteristika.

Stadium 2a/2b

Pasienter med uspesifikke nevrologiske symptomer, som kvalme, svimmelhet, søvnforstyrrelser og parestesier, men som ikke ble spinalpunktert, forble i 2a-gruppen. Alle som ble spinalpunktert ble først midlertidig med i gruppe-2b, siden mistanken da hadde vært såpass høy at denne prosedyren ble utført.

De med uspesifikk klinikk (nedsatt konsentrasjonsevne, parestesier, kvalme, svimmelhet, hukommelsesproblemer og milde smerter i underekstremitetene) som ble spinalpunktert og viste seg å ha negative spinalvæskefunn, returnerte til 2a-gruppen.

Stadium 3

Alle som ble henvist for kroniske plager ble satt i denne gruppen. De som ikke hadde positiv IgG, ble ikke beskrevet i noen annen gruppe, for eksempel 2a. Likevel ble de med i totalmaterialet, fordi de fortsatt var borreliosepasienter, i henhold til inklusjonskriteriene.

Etikk

Grunnlaget for studien er sykehusets kvalitetsregister for oppfølging og behandling ved infeksjonsavdelingen, herunder materialet for denne oppgaven, som er vurdert og tilrådd av Personvernombudet, UUS.

2.2 Resultater

189 pasienter ble resultatet av søket. Samtlige journaler ble funnet, men noen ganger forelå ufullstendige blodprøvesvar eller legejournaler, uten at det fikk uheldige konsekvenser i nevneverdig grad. Totalt 17 pasienter ble ekskludert. Dette gjaldt følgende diagnoser og pasientgrupper:

Tularemi

4 tilfeller ble ekskludert. Her stod det ingenting om flåttbitt, snarere var ekorninfisert mat, kontakt med illeluktende brønnvann, inntak av brønnvann med døde pelsdyr i bunnen og nær kontakt med katt, hypoteser for infeksjonsårsak. I dette siste tilfellet ble det riktignok, ved nærmere inspeksjon, sett et sår på fottryggen, med sentral nekrose og med vollformet, svart kant. Pasienten kunne fortelle at dette hadde vært enda større. Det stod imidlertid ikke noe eksplisitt om mulig insekts- eller flåttbitt i journalen, kun at pasienten hadde hatt mye nærkontakt med en katt, som pasienten for øvrig ikke ville skulle testes for infeksjon. Dette tilfellet kan selvsagt ha vært flåttassosiert, også fordi hund og katt, i følge Folkehelseinstituttet, som regel kun er midlertidige bærere av bakterien og dermed svært sjelden er smitteoverførere.

Rickettsiose

2 kasus med apekattbitt i Asia og insektsstikk i Thailand ble ekskludert.

Feilkodete pasienter

Ved disse tilfellene forekom blant annet glandeltuberkulose, rottebittfeber, annen hudsykdom, som lichen planus og atopisk dermatitt, svimmelhet etter Herpes zosterinfeksjon, slapphet etter gjentatte virale infeksjoner og nevrogene smerter i lår. En pasient var henvist for mulig nevroborreliose på grunn av muskel- og skjelettplager, og nå var det siste test før uføretrygd skulle innvilges.

Ingen av disse pasientene hadde altså sett flått, eller hatt positiv serologi (de fire siste ble i tillegg spinalpunktert) eller typiske kliniske bilder. "Aggressiv" utspørring etter opphold i endemiske områder hadde heller ikke gitt napp. For øvrig kunne man etter hvert se for seg de fleste områder i Norge som aktuelle med tanke på flåttoverført infeksjon. Det at de i det hele tatt var i Oslo skulle kunne kvalifisere, med mindre oppholdet kun omfattet asfaltjungelen.

Gjenværende materiale som tilfredsstilte inklusjonskriteriene

De resterende 172 journalene fordelte seg på 153 borreliosepasienter og 19 kasus med afrikansk flekkfeber.

TBE og HGA

Av de 153 pasientene ble totalt 5 stk testet for TBE, men alle svarene var negative. HGA ble aldri nevnt.

Dermed var de flåttassosierte tilstandene fordelt på to ulike infeksjoner; nemlig Lyme borreliose og afrikansk flekkfeber.

2.2.1 Lyme borreliose, UUS, 2000-2005

2.2.1.1 Registreringer for hele materialet

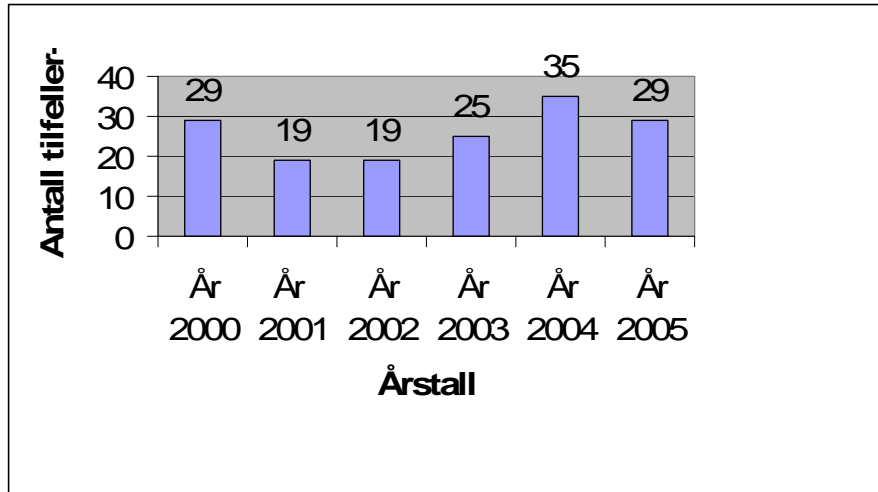
Aktuell avdeling og type kontakt

Tabell 5. Oversikt over fordeling av 153 borreliosepasienter på ulike avdelinger.

| Avdeling | Infeksjon | Nevrologisk | Hud | Barn.med |
|---------------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Poliklinisk | 84 | 10 | 31 | 0 |
| Innlagt | 8 | 24 | 0 | 1 |
| Totalt | 92 | 34 | 31 | 1 |

Det var en del samarbeid og konferering mellom infeksjonsmedisinsk og nevrologisk avdeling. Man ser at de fleste av de inneliggende (73 %) finnes på nevrologisk avdeling. De aller fleste polikliniske pasientene (67 %) er på infeksjonsmedisinsk avdeling, og alle tilfeller på hudavdelingen er polikliniske. Alt i alt er 58 % av alle tilfellene på infeksjonsmedisinsk avdeling, men bare 8,6 % av disse er inneliggende.

Tabell 6. Antall tilfeller av borreliainfeksjon ved UUS 2000-2005



Tre pasienter hadde to episoder. Dermed teller disse som to tilfeller hver, og man får 156 tilfeller i alt. Man ser at det er flest tilfeller 2004, med 35 episoder.

Kjønnsfordeling

For hele perioden var det til sammen 67 (44 %) menn og 86 (56 %) kvinner.

Aldersfordeling

Tabell 7. Tabellen viser aldersfordeling for 156 borreliosetilfeller ved UUS 2000-2005

| 0-9 år | 10-19 år | 20-29 år | 30-39 år | 40-49 år | 50-59 år | 60-69 år | 70-79 år | 80-89 år | 90-99 år |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 4 | 3 | 13 | 27 | 32 | 33 | 20 | 18 | 6 | 0 |

Flest pasienter (21 %) var 50-59 år. Kun 2,5 % er fra 0-9 år. Man ser en tydelig normalfordeling, med flest tilfeller i midtsjiktet.

Sesongvariasjon

Tabell 8. Årstidsvariasjon for flåttkonsultasjoner

| jan-feb | mars-april | mai-juni | juli-aug | sept-okt | nov-des |
|---------|------------|----------|----------|----------|---------|
| 20 | 11 | 11 | 31 | 43 | 40 |

Det er flest tilfeller sen sommer, høst og tidlig vinter. 73 % av tilfellene er i årets siste seks måneder. September-oktober er hyppigst representert, med 27,5 % av tilfellene.

Geografi

15,7 % av pasientene hadde vært i det diffuse området "Sørlandet". 6,5 % hadde vært i Sør-Sverige. Det nordligste fylket var Møre og Romsdal med 1 tilfelle. Ellers forekom de fleste tilfellene i kystbeltet fra Aust-Agder til Østfold, med 7-8 tilfeller i hvert av fylkene i dette området. 31 % av journalene hadde ikke opplysning om geografisk lokalisasjon til mulig flåttbitt.

I appendiks 2 finnes utfyllende opplysninger, der alle endemiske områder nevnt i journalene er tatt med. Det vil si både de områdene pasienten har erkjent flått- eller insektsbitt, sett flått uten å ha erkjent bitt, og der nevroboreliosepasienter uten erkjent utslett eller insektsbitt oppgir å ha oppholdt seg på direkte utspørring. I parentes er oppgitt hvor mange prosent av tilfellene i hver stedskategori som har erkjent flåttbitt. Tendensen er at ved flere tilfeller i en gruppe har færre erkjent flåttbitt.

Anatomisk lokalisasjon

| Tabell 9. Anatomisk lokalisasjon til bitt/utslett for 153 borreliosepasienter UUS, 2000-2005 | | | |
|--|----|------------------------|----|
| Underekstremitet | 44 | Kropp | 26 |
| Hode/hals | 3 | Intertriginøse områder | 20 |
| Overekstremitet | 10 | Vet ikke | 14 |

Man ser at underekstremiteten er den desidert hyppigste kroppsdelen (37,6 %) for bitt eller

EM-suspekt utslett. Av 117 tilfeller av EM og/eller flåttbitt er 44 lokalisert her.

2.2.1.2 Stadium 1. Lokalisert

36 pasienter hadde kun EM som plage. Av disse var 26 på hudpoliklinikken og 10 på infeksjonspoliklinikken. 19 av pasientene hadde merket et bitt, og 12 kunne si at det med sikkerhet var flått som hadde bitt dem, altså kun 33,3 %.

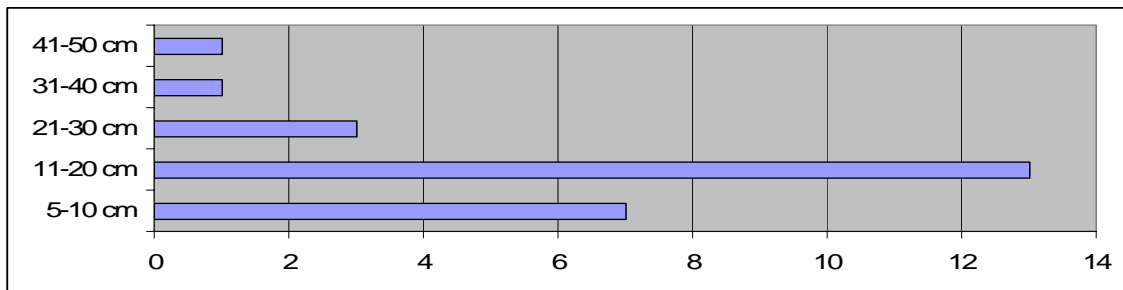
EM-problematikk

29 fikk diagnosen klassisk EM, og 7 hadde mulig EM.

Differensialdiagnoser som ble nevnt var tinea, granuloma annulare, uspesifikk dermatitt, dyp vene trombose, sarkoidose og erysipelas. De tre første var hyppigst.

19 (65 %) av de klassiske EM-utslettene hadde angitt størrelse. For totalmaterialet ble ytterligere 6 klassiske EM størrelsesangitt, og disse er også presentert i tabellen under.

Tabell 10. Størrelsene på 25 EM-utslett med størrelsesangivelse ved UUS, 2000-2005. Noen av utslettene ble angitt i cm, mens andre med 1x1 str (cm²). Den største lengden av 1x1-størrelsene er valgt.



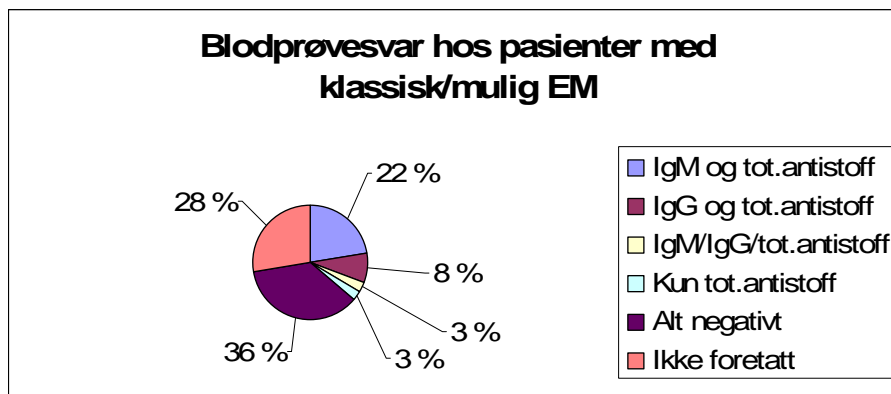
Det ble tatt biopsi av 5 av de antatte EM-eksantemene. Det ble ikke i noen av tilfellene foretatt sikre slutninger. Konklusjonen var oftest ”kronisk, perivaskulært betennelsesinfiltrat som består av lymfocytter. Ikke sopp, ikke vaskulitt. Plasmaceller mangler(men det kan det også gjøre ved EM)”.

Et EM-kasus

Ved første konsultasjon var utslettet 5x9cm og det ble tatt en 4 mm stor stansebiopsi. Ved kontroll en måned etter forelå histologisvaret ”lichenoid forandringer, enkeltcellenekroser og lymfocytær betennelse. Plasmaceller ikke sett, usikker konklusjon. Ser ut som reaktive forandringer”. Det inntil nå ubehandlede utslettet hadde i løpet av denne måneden økt i størrelse til 15x15 cm. Doxysyklin ble herved gitt og utslettet forsvant i løpet av noen dager. Eventuelle blodprøvesvar forelå ikke. Utslettet var høyst sannsynlig et ekte EM.

Blodprøvesvar

Tabell 11. Blodprøvesvar for 36 pasienter med utslett som symptom, UUS, 2000-2005



I 10 av tilfellene (27 %) er ikke blodprøver tatt. Av de resterende 26 er 13 tilfeller uten antistoffer, altså 50 %. 4 pasienter alt i alt hadde positiv IgG.

Behandling og behandlingseffekt

Det ble gitt et penicillin i 14 av tilfellene, og et tetrasyklin i 18 av tilfellene. 4 av pasientene fikk ikke behandling.

9 av de som fikk antibiotika ble kvitt utslettet i løpet av dagers behandling. Resten skulle ta kontakt ved behov, og disse vet man ikke hvordan det har gått med.

2.2.1.3 Stadium 2a. Disseminert

Alt i alt ble 52 pasienter satt i 2a-gruppen. 9 av disse hadde tillegg av uspesifikke nevrologiske plager og negative spinalvæskefunn.

Tvilstilfelle

En 55 år gammel kvinne hadde smerter i underekstremitetene, erkjent flåttbitt og pos IgG i serum, men nektet å la seg spinalpunktere. Hun kan meget gjerne ha hatt en akutt nevroborreliose. Hun fikk uansett doxysyklin 200 mg, 14 dager, som ”skulle dekke en eventuell nevroborreliose”.

EM og flåttbitt

Tabell 12. Oversikt over flåttbitt og EM hos disse 52 pasientene.

| | Klassisk EM | Mulig EM | Ikke sett utslett/vet ikke | Totalt |
|------------------------|-------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Erkjent flåttbitt | 9 | 9 | 10 | 28 |
| Ikke erkjent flåttbitt | 10 | 4 | 3 | 17 |
| Insektstikk | 3 | 4 | 0 | 7 |
| Totalt | 22 | 17 | 13 | 52 |

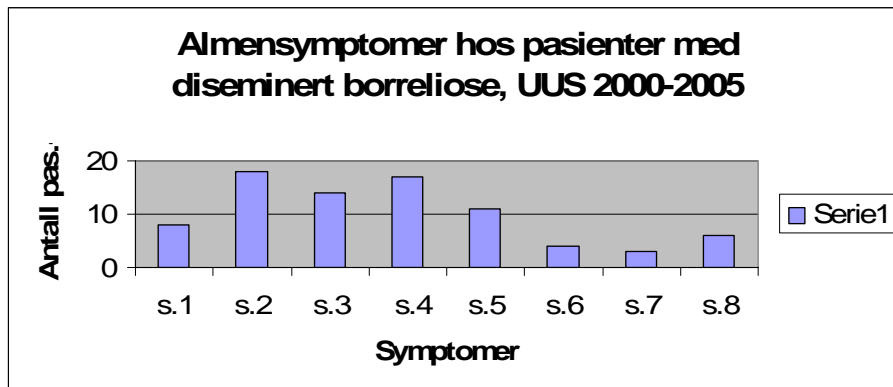
54 % har erkjent flåttbitt. 42 % har klassisk EM. 25 % har ikke lagt merke til noe utslett i det hele tatt. 6 % har verken sett utslett eller hatt flåttbitt, men de hadde allmennsymptomer og positiv IgM og/eller IgG.

Klinikk

Allmennsymptomer

Tabell 13. Fordeling av allmennsymptomer blant de 52 pasientene. S. = Symptom.

S.1=Hodepine s.2=Artralgi s.3=Feber/frysninger s.4=Slapphet s.5=Myalgi s.6=Lymfadenopati s.7=Nattesvette/søvnforstyrrelse s.8=Uvelhet.



Artralgier, feber/frysninger, slapphet og myalgier er de hyppigste plagene.

Hud

To pasienter fikk diagnosen mulig lymfocytom, den ene på aurikkelen, og den andre på areola mammae. To pasienter hadde 2 EM.

Hjerte

Ingen AV-blokker ble registrert. En del pasienter var hjertesyke og EKG var vedlagt, men ingen av disse hadde tegn til AV-blokk, myokarditt eller hypoteser om borreliainduisert hjertesykdom.

Blodprøvesvar

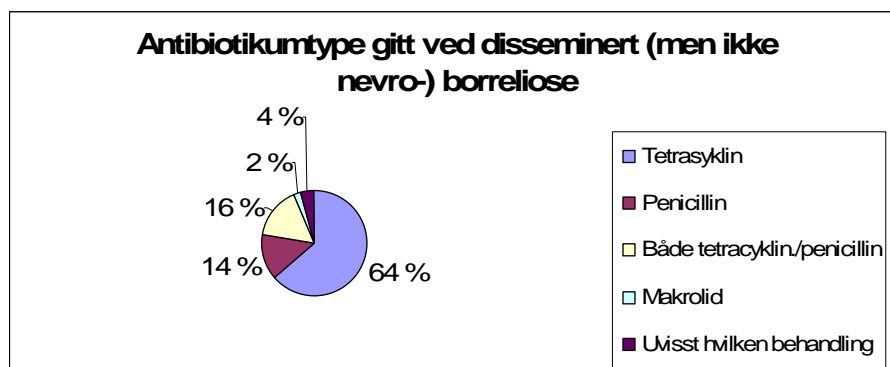
Tabell 14. Blodprøvesvar til de 52 pasientene.

| Spesifikt antistoff | IgG | IgM | Tot.antistoff | Kombinasjon IgM/IgG | Ikke foretatt | Alt negativt |
|---------------------|-----|-----|---------------|---------------------|---------------|--------------|
| Antall tilfeller | 4 | 17 | 5 | 12 | 2 | 12 |

23 % har både IgG og IgM. Like mange har ingen av delene. 33 % har IgM som eneste funn, og 8 % har kun IgG.

Behandling

Tabell 15. Antibiotikumtype gitt til de 52 pasientene i 2a-gruppen.



Her sees at tetrasyklin er det desidert vanligste antibiotikumvalget, med 64 %. Det er her ikke spesifisert hva som er gitt på UUS eller hos fastlege.

Sekvele

6 pasienter med rester av symptomer etter behandling ble registrert. Da er ikke de som har blitt betydelig bedre/føler seg frisk tatt med, og det er svært mange som ikke det blir avtalt kontroll med, med mindre det skulle bli forverring i plagene. Alle de med rester hadde IgG-antistoffer i blodet. De hadde fortsatt artralgi x5, glemskhet x1, myalgier x2, slapphet x2, hodepine x1 og søvnforstyrrelser x2. 3 hadde vedvarende smerter i området der bittet hadde vært. 1 av disse hadde sensibilitetstap i hudområdet like rundt bittet.

4 hadde negativ spinalpunksjon, 1 ville ikke og på 1 ble ikke prosedyren utført. Alle fikk doxysyklin eller apocillin i minst 3 uker.

2.2.1.4 Stadium 2b: Akutt nevroborreliose

45 pasienter ble utredet for akutt nevroborreliose. Dette utgjør 29 % av hele materialet. 25 av pasientene var på nevrologisk avdeling, og 20 på infeksjonsavdelingen. 23 hadde erkjent

flåttbitt, 6 hadde hatt sikkert EM, og enda 6 hadde hatt mulig EM.

27 pasienter av disse 45 hadde positive spinalvæskefunn. 3 hadde symptomer på akutt nevroborreliose uten å bli spinalpunkttert. Den ene fikk behandling på klinikk (hodepine, svimmelhet og oppkast), den andre skulle få behandling på sykehuset ved hjemstedet, og den siste hadde isolert facialispause uten cerebrale tegn og fikk doxysyklin.

Klinikk

Tabell 16. Oversikt over 45 pasienter med symptomer på akutt nevroborreliose m/u spinalvæskefunn. Gr. = Gruppe.

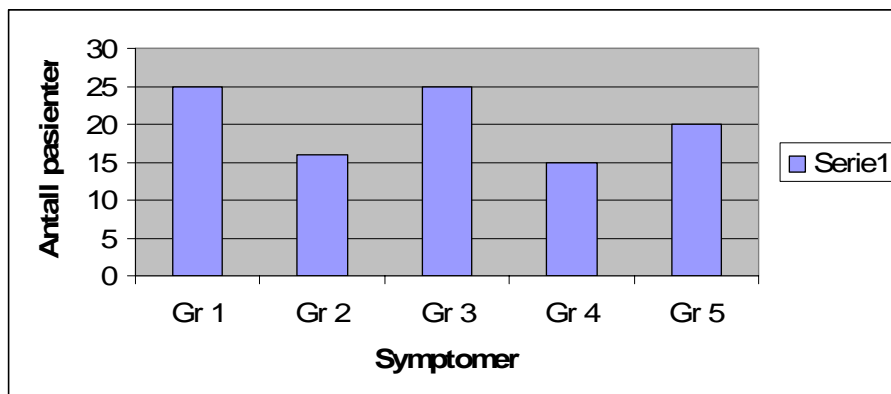
Gr.1= Hjernenerveutfall

Gr.2 =Hodepine(x14), oppkast(x2), ”meningitt”

Gr.3 = Radikulitt, ukarakteristiske sterke smerteilinger i rygg, u.ex.

Gr.4=Allmennsymptomer(vekttap(x2), anoreksi(7), myalgier, søvnforstyrrelser(5), artralgi, slapphet, nattesvette)

Gr.5= Annen nevrologi (dysfasi(x1), svimmelhet, parese(x6), urinretensjon(x1), nedsatt konsentrasjon, hypersensitivitet i huden generelt, parestesier, nedsatt sensibilitet)



Man ser at hjernenerveutfall og ukarakteristiske sterke smerteilinger i rygg eller underekstremitet er de hyppigste plagene ved akutt nevroborreliose. Ellers var en del pasienter plaget med betydelig anoreksi. To pasienter hadde vekttap og nattesvette, noe som gjorde at man sterkt vurderte malignitet, men disse plagene gikk helt bort etter behandling.

Gruppe 1-symptomer

Forekomsten av ulike typer hjernenerveutfall er som følger:

Tabell 17. Forekomst av facialispause hos 45 pasienter med mistanke om akutt nevroborreliose, UUS, 2000-2005. En pasient fikk forbigående facialispause etter start av ceftriaxonbehandling

| Facialisparese | | | | |
|----------------|--------------|-----------|---------------|--------|
| Høyre side | Venstre side | Bilateral | Vet ikke side | Totalt |
| 7 | 9 | 2 | 6 | 21 |

46 % av 45 pasienter fikk altså facialispause. 5 pasienter hadde isolert facialispause.

16 av de med facialisparese hadde positivt spinalvæskefunn. Av de med negative funn, hadde 4 isolert facialisparese og den siste har man ikke opplysninger om.

Ellers av de 45 pasientene ble det registrert 1 abducensparese, 1 trigeminusnevralgi, 1 oculomotoriusparese, 1 tinnitus/nedsatt hørsel – altså affeksjon av n.vestibularis og en 1 papilitt.

Gruppe 5-symptomer

1 hadde dysfasi, 1 hadde urinretensjon og 7 hadde ekstremitetspareser. 9 hadde parestesier eller nedsatt sensibilitet.

Videre inndeling ut i fra spinalvæskefunn

Av de 45 pasientene hadde 15 negative spinalvæskefunn. I tillegg til allmennsymptomer var plagene deres som følger:

Facialisparese x 4, ukarakteristiske smerteilinger/nevritt x 4, hodepine/oppkast/kvalme x 3, Synsforstyrrelser x 3, hemiparese x 1 og parestesier ”over hele kroppen” x 2.

11 av disse hadde hatt bitt, og 5 av disse EM. 14 hadde IgM, og 8 hadde tillegg av IgG i serum.

Behandling og sekvele

Tre pasienter fikk ceftriaxonbehandling, resten doksycylin.

Sekvele var rester av facialisparese x 3, men samtlige var i betydelig bedring. For de som hadde kontroll 2 måneder etter antibiotikabehandling (n=2), var paresen helt borte. Ellers nevnes alle plager som ble rapportert som restsymptomer: Nummenhetx2, ustøhet(komorbiditet: Polynevropati)x1, slitenhetx6, rester av hemiparese (komorbiditet: Tidligere hjernestammeinfarkt)x 1.

Beskrivelse av 27 pasienter med akutt nevroborreliose, verifisert ved positive spinalvæskefunn

Av disse hadde 9 erkjent flåttbitt (33 %), 3 hadde hatt mulig EM og enda 3(11 %) hadde hatt sikkert EM. 16/27=59 % hadde facialisparese.

Blodprøvesvar og spinalvæskefunn

Tabell 18. Spesifikke antistoffer hos 26 pasienter med verifisert akutt nevroborreliose, UUS, 2000-2005

| Blodprøve-/spinalvæskefunn | Antall | Blodprøve-/spinalvæskefunn | Antall | | Sum |
|----------------------------|--------|----------------------------|--------|---------|-----|
| (sp) IgM/IgG | 1 | (se)IgG/(sp)IgG | 3 | (se)IgM | 19 |
| (se)IgM/(sp)IgM/(sp)IgG | 1 | (se)IgG/(sp)IgG/(sp)IgM | 1 | (se)IgG | 18 |
| IgM(se/sp)IgG(se/sp) | 12 | (se)IgM/(sp)IgM | 4 | (sp)IgM | 23 |
| (sp)IgM | 2 | (se)IgM/(se)IgG/(sp)IgM | 2 | (sp)IgG | 18 |

Man ser at 3 (11 %) hadde negative funn i serum, mens det var positive spinalvæskefunn. Ellers hadde 46 % positivt IgM og IgG i både serum og spinalvæske. IgM i spinalvæsken var det hyppigste funnet, og var til stede i 23 av tilfellene.

Av de 27 med positive spinalvæskefunn hadde 15 forhøyet proteinnivå, 17 økt celletall, 6 hadde titer over 300, og 6 hadde patologiske bånd i gammasonen. Det var ikke ofte det stod at det helt klart var intratekal produksjon, med begrunnelse i CSF/serum-ratio. Det stod gjerne at det kunne være lekkasje fra serum på grunn av svikt i blod/hjerne-barrieren.

Et kasus

En av de 27 pasientene hadde kun forøket proteininnhold i spinalvæsken, uten antistoffer eller økt celleinnhold, og blodprøvesvar forelå ikke. Dette var en 77-årig mann med uttalte pareser begge underekstremiteter og smerteilinger. Han hadde ikke oppdaget utslett eller bitt, men hadde sett mange flått. Det stod i journalen at "spinalvæskefunnet er forenlig med nevroborreliose". Dermed ble det gitt ceftriaxon 3 uker. Ett år senere var han nesten god igjen, etter å ha hatt god oppfølging og opptrening. Her ville det nok også kunne være naturlig å tenke i retning Guillain-Barrés syndrom.

Behandling

21 fikk ceftriaxon i.v., 2 penicillin i.v. og 4 fikk doksosyklin p.o.. 1 fikk doxosyklin i.v., og deretter p.o.. 4 fikk ceftriaxon i.v. på infeksjonspoliklinikken.

Sekvele

11 av de 27 oppga restplager i form av nedsatt sensibilitet bilateralt legger, rester facialispårese x 3, parestesier fotsåle, pårese underekstremiteter, sensorisk ataksi, slitenhet i øyne etter abducenspårese, slitenhet, nevrogene smerter i lett grad x 2 og lett dysartri. Det er uklart når kontrollene etter behandlingen er foretatt.

Forekomst av Bannwarthsyndromet

17 av de med akutt nevroborreliose og positivt spinalvæskefunn (n=27) hadde det klassiske Bannwarthsyndromet, altså 63 %. Men det er grunn til å tenke at det egentlig var 7 mer enn antall med økt celletall skulle tilsi, fordi i disse tilfellene var ikke celletall nevnt i journalen,

men klinikken og spinalvæskefunn ellers stemte med sykdomsbildet. I så fall skulle det bli 89 %. Av de helt sikre Bannwarthpasientene hadde 4/17 = 24 % erkjent flåttbitt. 3/17 hadde hatt mulig EM, 1/17 helt sikkert EM, 10/17 hadde ikke sett noe utslett og 3 journaler manglet opplysninger om mulig utslett.

2.2.1.5 Stadium 3. Kronisk borreliose

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

To tilfeller av ACA ble funnet.

KASUS 1

Pasienten hadde hatt et ubehandlet bitt et par år i forveien som hun trodde hadde vært en infeksjon. Ved konsultasjon UUS, hadde det rødfiolette utslettet i knehasen avbleking sentralt, migrering, men ikke kløe eller smerte. Biopsi ble tatt uten at det ble noen spesifikk slutning. - Granuloma annulare, tinea? Blodprøvene var negative. I ett notat stod det at utslettet var 2 cm stort, i histologibeskrivelsen, 20 cm. Konklusjonen ble at det var vanskelig å stille diagnose på klinikk alene, dermed ingen behandling. Enda to år senere, kom pasienten tilbake med vedvarende utslett. Dette dekket nå hele låret og hadde blålig misfarging. Ingen CNS-tegn eller plager fra det perifere nervesystemet kunne identifiseres, dermed ble det ingen spinalpunksjon. Man kjørte analyser fra forrige gangs UUS-konsultasjon igjen, og disse viste seg nå å være positive. Prøvene tatt denne siste gangen var også positive for IgM og IgG. Man konkluderte med at dette utslettet var ACA, og doxylin 200 mg i tre uker ble gitt. Man så bedring etter dette, men det var fortsatt rester.

KASUS 2

Det andre ACA-tilfellet var en mann som ikke kunne huske noe bitt. IgG positiv. Utslettet var på låret, men det var ingen andre plager. Pasienten hadde allerede fått doxylin 200 mg, 25 dager av fastlegen. UUS konkluderte med at det kunne bli sekvele, men fastlegen skulle følge opp.

Begge pasientene var i 30-årene.

Kronisk nevroborreliose

12 var henvist med spørsmål om kronisk nevroborreliose, og disse hadde hovedsakelig kronisk fatigue, hodepine, myalgier eller nedsatt kognisjon/konsentrasjonsproblemer som plage. 1 pasient var på nevrologisk avdeling, resten på infeksjon. 8 hadde kronisk fatigue og 4 hadde konsentrasjonsproblemer, med tillegg av hodepine og myalgier i 6 av tilfellene.

EM og flåttbitt

8 hadde erkjent flåttbitt (67 %), og 5 av disse hadde hatt mulig EM. 7 av flåttbittene hadde

inntruffet for over to år siden.

Ekskludering av kasus

9 av de 12 hadde ikke IgG i serum, og de ble dermed utelukket som pasienter med kronisk nevroborreliose. 6 av disse hadde erkjent flåttbitt og 3 av disse hadde hatt mulig EM. 4 av de ekskluderte hadde positiv IgM, og 2 av disse ble spinalpunktert med negative funn.

De 9 hadde komorbiditet med postviralt tretthetssyndrom etter Epstein-Barr virusinfeksjon, kronisk fatigue, myalgier, migrene, fibromyalgi og revmatisk sykdom, begynnende demens x2 og tendinitt.

Klinikk

De 3 gjenværende med positiv IgG hadde asteni og kronisk fatigue som plage. En hadde også myalgier og hodepine.

Utredning/behandling

2 ble spinalpunktert, og 1 av disse hadde IgG i spinalvæsken og fikk dermed ceftriaxon. De resterende 2 fikk tetracyklin po.

Sekvele

1 fikk betydelig bedring av sine plager, 2 hadde sekvele i form av kronisk tretthetssyndrom og myalgisk encefalopati og fikk beskjed om å rasjonalisere energien sin og ikke presse seg unødig.

Borreliainduisert artritt?

Man fant 8 tilfeller i hele pasientmaterialet med leddvondt i ett kne, hvorav 3 hadde positiv IgG. Symptomene var unøyaktig beskrevet, og forhold som symmetri, eventuell hevelse, karakter, intensitet og varighet var sjelden dokumentert.

Behandling og sekvele for 3 tilfeller med positiv (se) IgG

Pasient 1 fikk behandling med Doxilin po 200mg, 3 uker. Det står at det ble betydelig bedring.

Pasient 2 fikk diagnosen artrose, men fikk samme behandling som tilfelle 1, med betydelig bedring.

Pasient 3 fikk ceftriaxon 2gx1, 3 uker, pga positiv IgG i spinalvæske. Det står ikke hvordan det gikk, men det ble antydnet at genu varum kunne være årsak til kneproblematikken.

2.2.1.6 Differensialdiagnoser for pasienter i stadium 2 og 3

Tabell 19. Differensialdiagnoser nevnt i forbindelse med 117 borreliosepasienter, stadium 2 og 3.

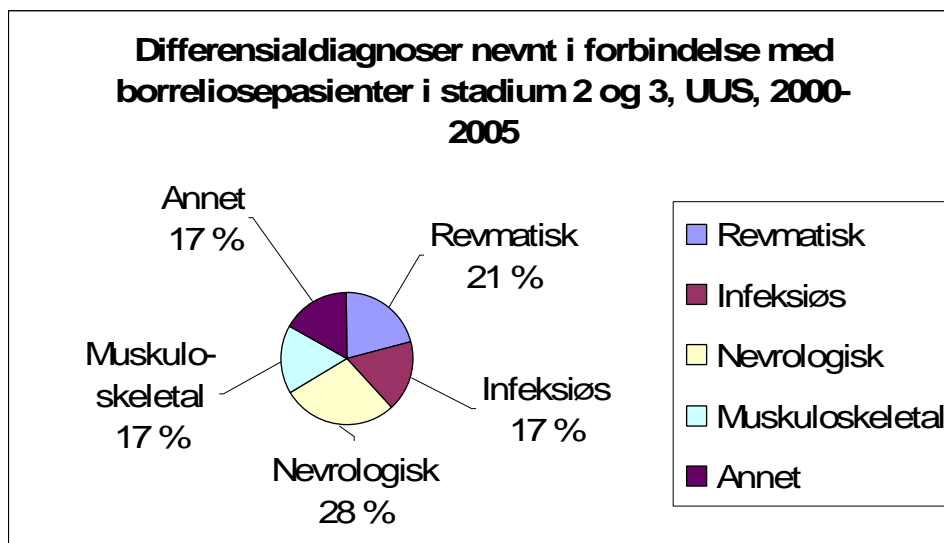
Revmatologisk: Polymyositt, Fibromyalgi

Infeksiøs: Epstein-Barr virus, asteni etter Gruppe A-streptokokk nefritt, chlamydiaartritt, cytomegalovirus, sekvele etter virusinfeksjon 20 år siden som resulterte i myokarditt, reaktiv artritt på grunn av tarmpatogen bakterie, postviralt tretthetssyndrom, Herpes zoster

Nevrologisk: Kronisk fatigue, demyeliniserende tilstand, trigeminusnevralgi, polyneuropati, spinal stenose, prolaps, kronisk smertesyndrom, begynnende demens, Alzheimers sykdom, Bells parese, Guillain-Barré syndrom

Muskuloskeletal: Uspesifikk myalgi, tendinitt, artrose, genu varum

Annet: Urinsyregikt, lymfom, hoggormbitt, nyrestein, sarkoidose



2.2.1.7 Oppsummering

Totalmateriale: 73 % av alle de 153 tilfellene ble diagnostisert i årets seks siste måneder. 44 % var menn og 56 % kvinner. Flest pasienter var 50-59 år. 48,3 % hadde merket et flåttbitt, 38 % hadde klassisk EM.

Stadium 1: 36 pasienter hadde kun EM som plage, og 33 % av disse hadde erkjent flåttbitt, og 50 % hadde ikke detekterbare antistoffer. Flesteparten av de størrelsesangitte utslettene var 11-20 cm. Biopsier ga ikke konklusive svar i noen av tilfellene.

Stadium 2a: Av de 52 pasientene med disseminert infeksjon var artralgi, feber/frysninger, slapphet og myalgier de hyppigste symptomene. Ingen lymfocytomer eller hjertesymptomer ble registrert. 6 % hadde verken sett flått eller sett noe utslett, men var seropositive og hadde artralgi eller myalgier. Halvparten hadde notert seg et flåttbitt. 75 % hadde hatt et mulig EM/klassisk EM. 23 % hadde ikke antistoffer og like mange hadde både positiv IgG og IgM. 6 pasienter, alle med positiv IgG, ble registrert med restplager, i form av

artralgi, myalgier, slapphet og søvnforstyrrelser. Spinalpunksjon ble utført på 4 av dem, og var negativ for samtlige 4.

Stadium 2b: Av de 27 pasientene med positive spinalfunn hadde 33 % erkjent flåttbitt, og 22 % hadde observert utslett på et tidligere tidspunkt. Facialispårese og sterke smerteilinger i rygg og underekstremiteter var de hyppigste plagene. 6 pasienter fikk ekstremitetspareser, 1 fikk urinretensjon og 1 fikk dysfasi. Anoreksi og vekttap var også nokså hyppige plager. 11 oppga restplager, hovedsakelig parestesier, nevrogene smerter og 3 (av 16) hadde litt rester av facialispåresen. 17 av de 27 hadde helt klassisk Bannwarthsyndrom.

Stadium 3: To tilfeller av ACA ble funnet. Begge fikk muligens sekvele. 3 pasienter med spørsmål om kronisk nevroborreliose hadde positiv IgG, og asteni var hovedplagen. To fikk betydelig bedring etter behandling. For resten fant man ingen informasjon om videre forløp. 3 pasienter med vondt i ett vekt bærende ledd, nemlig kneet, hadde positiv IgG. Plagene var unøyaktig beskrevet. 2 fikk betydelig bedring etter behandling med doxysyklin i 3 uker.

2.2.2 Afrikansk flekkfeber

Av totalt 19 kasus var 17 til konsultasjon på infeksjonspoliklinikken, og 2 var innlagt. Alle hadde vært i Sør-Afrika (Swaziland, Johannesburg, Krügerparken, Durban, Cape Town), bortsett fra 2 stk, som hadde vært i Zimbabwe og Kenya. Det var 13 menn og 6 kvinner.

Aldersfordeling

Tabell 20. Aldersfordeling 19 ATBF-tilfeller

| 10-19 år | 20-29 år | 30-39 år | 40-49 år | 50-59 år | 60-69 år | 70-79 år | 1 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|
| | 1 | 5 | 2 | 5 | 3 | 2 | 1 |

Gjennomsnittsalderen var 43 år.

Årstall for diagnostisering

Tabell 21. Oversikt over årstall for 19 ATBF-konsultasjoner.

| Årstall | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| Antall pasienter | 2 | 1 | 9 | 2 | 2 | 3 |

Det var en overhyppighet av tilfeller 2002.

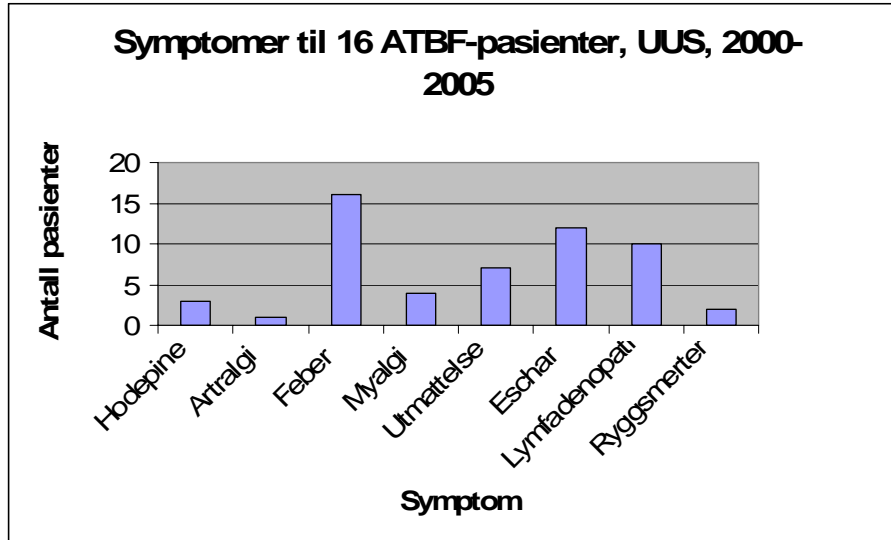
Mangelfulle journaler

3 av journalene hadde mangelfulle opplysninger om resten av forløpet, derfor vil kun de resterende 16 være med i den følgende beskrivelsen.

Klinikk

Det var gjennomsnittlig 6 dager mellomrom mellom hjemkomstdato og UUS-konsultasjonsdato, med maks på 10 dager, og minste avstand 2 dager.

Tabell 22. Symptomer til 16 pasienter med afrikansk flekkfeber, UUS, 2000-2005.



9 kasus hadde kombinasjonen eschar, lymfadenopati og feber. Ellers hadde de fleste feber og eschar. Ett tilfelle hadde eschar x 3, ellers hadde hver pasient stort sett ett eschar hver.

Flåttbitt

| Erkjent | Insektstikk | Kun sett flått | Ikke erkjent |
|---------|-------------|----------------|--------------|
| 4 | 2 | 5 | 5 |

25 % hadde merket et flåttbitt, 31 % hadde kun sett flått, 13 % hadde merket et insektstikk og 31 % kunne ikke huske noe bitt. 7 av bittene/escharene var på underekstremitetene, 2 i lysken, 2 på kjønnsorganer, 1 på armen og ytterligere 1 på magen.

Utredning

Ved utredningen ble det, i tillegg til blodprøvene for spesifikke antistoffer, som regel rekvirert blodstatus, samt nyre- og leverprøver. Med hensyn til rickettsioseantistoffene ble det av Smittskyddsinstituttet (SSI) i Sverige konkludert med nylig gjennomgått rickettsiose i 5 av tilfellene. Ellers kunne det stå at det forelå uspesifikt, lavt titer og at den serologiske testingen måtte gjentas om to-tre uker for sikkert å slutte noe. Med uspesifikk diagnose menes IgM- og IgG-titer lavere enn 80.

Behandling og behandlingseffekt

6 ble behandlet med ciproxin og 10 med doxysyklin. En pasient hadde etter 10 dagers behandling med ciproxin 500 mgx2 fortsatt litt plager, og dosen ble derfor økt til 750 mg x 2, 5 dager. Eksplisitt stod det at 4 ble helt bra, og for ytterligere 4 stod det ”rekontakt ved behov”. Angående resten forelå ingen utfyllende informasjon. En del av pasientene var allerede på bedringens vei da de kom til UUS.

Innlagte pasienter

Pasient 1

Dette var en mann med kun feber som symptom. Han hadde vært i Sør-Afrika. Blodprøvene viste funn forenlig med nylig gjennomgått rickettsiose (*Rick.conorii* 80 i titer både IgG og IgM). Han fikk doxylin 200mgx1, 14 d. Ved vedvarende feber, eventuelt frostanfall, skulle han ta kontakt igjen, for eventuell diagnostikk med tanke på malaria.

Pasient 2

En jente som hadde vært i Sør-Afrika, presenterte seg med hodepine, feber, myalgier og ett eschar. Det forelå i tillegg en salmonellainfeksjon, men ikke typhi eller paratyphi. Behandlingen bestod i doxylin 200 mgx1, 11d og ciproksin 500 mg x2, 7d. Hun ble helt frisk.

2.3 Diskusjon

2.3.1 Materialet og dets betydning

10 pasienter med mulig borreliose hadde oppholdt seg i Sør-Sverige, 9 stk ellers i utlandet og 19 fikk afrikansk flekkfeber i Sør-Afrika. Dermed bestod undersøkelsen av ca 134 pasienter sannsynligvis smittet via norsk flått. For 48 av disse står det ikke oppgitt noen geografisk lokalisasjon. For å si noe sikkert om tendenser i Norge, trenger man selvsagt et større materiale, samtidig gir dette en pekepinn på epidemiologi, og man kunne sammenlikne med landet, og andre sykehus, for øvrig, om man ville det. En god del av pasientene er smittet mens de har vært på ferie, eventuelt på hytta/landstedet, også har de kommet til UUS etter noen uker/måneder når symptomene har begynt å melde seg. Den geografiske forekomsten vil dermed være avhengig av hvor oslofolket ferierer.

Kun 3 pasienter hadde smerter i vektbærende ledd, fortrinnsvis kne, **og** pos IgG i serum. Karakteristiske plager, som tydelig hevelse, intermitterende symptomatologi, assymetri i affeksjon eller typisk anatomisk sted var rapportert i meget varierende grad, og dette gjorde det vanskelig å bedømme om disse var artritt i det hele tatt. Derimot stod det ofte en del om komorbiditet, blant annet om ulike muskel/skjelettplager, som artrose, fibromyalgi og myalgier. I 2005 er 14,2 % av borreliosetilfellene meldt til MSIS

borreliaartritter, andre år er andelen enda høyere, mens i oppgavens materiale utgjør disse i største fall 4,6 % for en 6-års periode. Da er alle i gruppe 1 og 2a (i tilfelle alle disse mot formodning egentlig skulle høre til stadium 1), som ikke er meldingspliktige, trukket fra. Man kunne til en viss grad spørre seg om de meldte borreliaartrittfellene til MSIS også egentlig består av artralgi, og ikke bare de reelle intermitterende, tidlige artrittene (i stadium 2) og de kroniske artrittene. Siden det ikke finnes en revmatologisk avdeling på UUS, kunne det tenkes at den eventuelle borreliaartrittpopulasjonen kunne finnes på et annet sykehus i Osloområdet.

Det var kun 4,5 % barn (0-19 år) i materialet. Man kunne tenke seg at søket ikke gjaldt de barnemedisinske avdelingene. Samtidig ble det registrert en fra barnemedisinsk avdeling, som kun hadde vært her, og aldri på andre avdelinger. Dermed kan det tenkes at den reelle forekomsten for hele sykehuset faktisk forelå.

Det kan også ha forekommet ytterligere feilkoding. Det at en del feilkodete ble ekskludert, kan vel også bety at noen med flåttkodete diagnoser kan ha glippet unna.

Utvalget består av en sykehuspopulasjon, som er en selektert gruppe. I allmennpraksis og på legevakten vil man nok finne flere grensetilfeller mellom reaksjon på bitt og EM, og flere tilfeller av EM totalt sett. I dette materialet var 25 av de 58 utslettene som ble vurdert som klassisk EM(43 %) størrelsesangitt, og samtlige var over 10 cm. Dermed vil man på sykehus oftere diagnostisere utslettet som typisk EM. En problemstilling i forhold til den generelle populasjonen er jo terskel for behandling etter flåttbitt. Folks uro fører til et behandlingspress ved tvilstilfeller, der utslett har oppstått samme dag eller dager etter et bitt. Generelt har man erfaring med at diagnose basert på klinikk fører til underrapportering(31).

2.3.2 Forhold ved studien

Månedsbeskrivelsene er slått sammen av to og to måneder. Dette gjør at tidsaspektet blir noe unøyaktig. Ved helt presis notering av dato for bitt, kunne man si om det gjaldt lokalisert eller systemisk sykdom. Sjelden var eksakt dato derimot oppgitt i journalen, i tillegg var det bare ca 50 % som hadde erkjent flåttbitt. De andre dukket opp med utslett eller nevrologiske symptomer, og dermed var de i gruppen for disseminert infeksjon. Man vet at allmennsymptomer i stadium 1 ikke trenger å bety disseminering (47), og lokalisert infeksjon trenger ikke gi allmennsymptomer. Dermed mister det egentlig mening å reflektere over stadieinndelingen. Det viktigste er at behandling blir gitt uansett.

Ellers var nytten av informasjon om resultater ved eventuelle kontroller begrenset. De fleste pasientene skulle ta kontakt ved behov, andre møtte ikke opp til kontroll. Noen kontroller forekom etter 1 uke, 3 uker, 1 mnd, 2 mnd og så videre. Tidsspennet var vanskelig

å notere med grundighet. Dermed er det generelt mindre holdbart å slutte noe særlig i forhold forekomst og grad av restsymptomer. For eksempel vites bare ved to tilfeller når etter behandling en oppgitt facialispareserest er registrert. Kun de høyeste titrene ved blodprøvesvar og spinalvæskefunn ble registrert. Dermed er ikke kontrollsvar tatt med. Dette henger også sammen med at det kun i et mindretall var oppgitt, og klinikken styrer vurdering av behandlingsrespons. Ved kontroll av spinalvæske kan inflammasjonsparametre holde seg i flere måneder, til tross for klinisk tilfredsstillende tilstand, og serumverdier kan persistere.

2.3.3 De enkelte stadiene

Stadium 1 - Lokalisert

Biopsi ga ikke konklusive svar i noen av tilfellene. Dette stemmer med at histologien ved erythema migrans generelt pleier å være uspesifikk, men at biopsi kan være til nytte ved differensialdiagnostiske problemstillinger(103). Det faktum at 50 % av pasientene i den rendyrkede EM-gruppen var seronegative, samsvarer med litteraturen for øvrig, se avsnittet *diagnostikk*, under *Lyme borreliose*.

Det er viktig å behandle ved anamnese på ”et rødt, migrerende utslett som forsvant”, nettopp fordi B.burgdorferi da med stor sannsynlighet fortsatt er til stede!

Gruppe 2a og 2b

Både gruppe 2a og 2b hører til tidlig disseminert infeksjon. Grunnen til at de ble delt opp i oppgaven, er at materialet da ble lettere å jobbe med, og man fikk skilt ut de klare tilfellene av akutt nevroborreliose.

Stadium 2a - disseminert

En del justeringer for gruppeinndelingen ble gjort underveis, mye fordi materialets innhold ga opphav til nye vinklinger og fokus det ikke var så lett å forutse. Det endte med at alle med allmennsymptomer i tillegg til utslett ble registrert her. Også pasienter med såkalte uspesifikke nevrologiske symptomer(for eksempel svimmelhet og parestesier) som ikke ble spinalpunktert, eller som hadde negativt spinalvæskefunn, ble plassert her. De ble definert ut i fra det faktum at det ikke var klar klinikk for akutt nevroborreliose, som smertefull meningoradikulitt, hjernenerveutfall eller typiske meningittsymptomer. Noen av disse kunne sikkert ha blitt regnet med i 2b-gruppen. Grensen mellom de to gruppene er ikke skarp og det er det heller ingen grunn til at den skulle være, tatt i betraktning at de to gruppene jo faktisk hører til i samme stadium av infeksjonen.

Stadium 2 b – akutt nevroborreliose

Pasienter med, i hovedsak, klassisk klinikk uten spinalvæskefunn, ble med i denne gruppen.

Hele 8 pasienter med facialisparese eller smertefull radikulitt hadde negative funn i spinalvæsken, men positiv IgM og IgG i serum. Dette viser at det ikke bare er serologien som kan være negativ i forløpet av en akutt nevroborreliose. Egentlig er det kun de med positivt svar i spinalvæsken, og spesifikk informasjon om intratekal antistoffproduksjon, eller økt celletall, som kvalifiserer til diagnosen akutt nevroborreliose. Skulle man ha latt være å behandle pasienter med typisk klinikk på akutt nevroborreliose uten spinalvæskefunn, ville det føre til unødig lange sykdomsforløp og være uhensiktsmessig(39).

34-64 % av pasienter med Bannwarthsyndromet har registrert EM(13). I denne oppgavens materiale var tilsvarende tall 24 %. I en studie på 110 pasienter med akutt nevroborreliose hadde 40 % erkjent flåttbitt og 30 % hadde hatt EM(39). I studien for UUS-materialet var de korresponderende tallene for pasientene med positive spinalvæskefunn 33 % og 11 %.

Stadium 3: Kronisk borreliose

En del av de med spørsmål om kronisk borreliose hadde ikke IgG. Disse ble med i undersøkelsen på grunnlag av å inneha minst ett av inklusjonskriteriene. Det kan tenkes at noen av disse, for eksempel med flåttbitt og opphold i endemisk område, i realiteten ikke hadde borreliainfeksjon i det hele tatt. Dermed kan materialet inneholde falskt positive borreliosetilfeller, og i så fall gir dette et galt bilde av forekomst. Dersom en person som for mange år siden har gjennomgått en asymptomatisk infeksjon og dermed har IgG i serum, kommer for artrittplager eller sentralnervøse plager som kronisk fatigue, konsentrasjonsproblemer og man dermed slutter at det er kronisk borreliose, vil også dette gi falskt positiv borreliosediagnose.

Det diffuse, eventuelt postinfeksiøse, syndromet, med kronisk fatigue, har ingen kausal behandling. Kommentarer som ble gitt til de med asteni, var at det kunne bli spontan bedring i løpet av et par år. "Det er vanlig med asteni etter en CNS-infeksjon. Man må rasjonalisere energien og ikke presse seg unødig fysisk eller psykisk, da dette kan føre til tilbakefall og forverring av tilstanden".

Sammendrag og konklusjon

I følge MSIS ble det i 2006 meldt 311 tilfeller av Lyme borreliose. Dette representerer en ytterligere økning fra 2005 og følger dermed trenden med stigende insidens. Per 11.03.07 er 24 tilfeller meldt for året 2007. Tilsvarende tall for 2006 var 27, og 14 for 2005. Det er ingen grunn til å tro at melderutinene har endret seg, men økning i temperatur, flere verter og dermed flere flått, og økt årvåkenhet blant leger og i befolkningen generelt, er alle faktorer som bidrar til at flåttoverførte infeksjoner blir mer og mer aktuelt(31).

Ved hjelp av aktuell litteratur og statistikk fra MSIS ønsket man å få en

epidemiologisk oversikt over flåttoverførte infeksjoner i Norge. 189 journaler funnet ved IT-søk på flåttrelaterte diagnoser ble også retrospektivt undersøkt for å få klinisk kunnskap.

Av flåttoverførte infeksjoner forekommer, i tillegg til Lyme borreliose, også TBE, tularemi og HGA i Norge. Allerede i Sverige og Danmark ser man dertil infeksjon med *Rickettsia helvetica*, overført via flåttbitt, og to humane babesioser er i tillegg diagnostisert i Sverige.

Studien ved UUS tok for seg 19 pasienter som kom hjem med afrikansk flekkfeber etter å ha vært i landlige strøk i Sør-Afrika. Alle ble friske etter adekvat behandling.

Med hensyn til Lyme borreliose ble det vist, i likhet med litteraturen for øvrig, at kun i underkant av 50 % av pasienter med Lyme borreliose har registrert flåttbittet sitt. I overkant av 30 % hadde sett et EM-liknende utslett. Majoriteten av de rammede var middelaldrende, mens andelen barn var lav. 23,5 % av borreliosepasientene hadde kun EM som symptom, og 50 % av disse hadde detekterbare antistoffer. 63 % (52 + 45 (stadium 2a og 2b) pasienter) hadde tidlig, disseminert infeksjon, hvorav 54 % fortrinnsvis hadde allmennsymptomer som hovedplage.

17,6 % av totalmaterialet hadde akutt nevroborreliose med positive spinalvæskefunn, og 5,2 % av totalmaterialet hadde funn forenlig med kronisk borreliose. De aller fleste borreliosepasientene ble friske etter behandling med antibiotika, men noen hadde sekvele, hyppigst i form av artralgi, slitenhet og sensoriske plager.

Prognosen ved Lyme borreliose er god dersom man får gitt behandling før det inntreffer kronisitet. 74,5 % av konsultasjonene i oppgavens materiale var i løpet av årets siste seks måneder, med topp i sept-okt. Likevel ser man rapporterte tilfeller hele året, både på grunn av lege- eller pasientforsinkelse, og lengre inkubasjonstid for enkelte symptomer(38). Førstelinjetjenesten har en viktig oppgave med å tenke på borreliose ved aktuelle revmatiske, nevrologiske og dermatologiske symptomer hos pasienter i endemiske områder, slik at antibiotikabehandling kan settes i gang før infeksjonen går inn i sitt tredje stadium.

I framtiden vil man tilstrebe produksjon av effektiv vaksine mot *B.burgdorferi*, med dannelse av borreliacide antistoffer. I tillegg er det interessant med mer kunnskap om sannsynlighet for symptomatisk infeksjon etter borreliasmitte og hva som styrer dette, hva som er argumenter for og mot antibiotika etter et flåttbitt, prevalens av koinfeksjoner med borreliose, HGA og TBE, og hvordan disse eventuelt vil påvirke karakteren til flåttoverførte infeksjoner i tiden framover.

Takk

En stor takk rettes til veileder professor Johan N. Bruun for en lærerik oppgaveperiode, for rask respons høsten 2005, da jeg var på (febrilsk) leting etter en veileder, og for at temaønsket mitt øyeblikkelig ble vel tatt i mot, hvilket gjorde at motivasjonen for hele prosjektet ble stor.

I tillegg ønskes det å takke Oddbjørn Brubakk, avdelingsoverlege infeksjonsmedisinsk avdeling, UUS, for helt nødvendig assistanse i den mest hektiske fasen, da veileder samtidig var i Afrika, Kjetil K. Melby, professor og avdelingsoverlege mikrobiologisk avdeling, UUS, for litteratur og oppklaring av mikrobiologiske problemer, personalet ved dokumentsentret og medisinsk arkiv for imøtekommenhet, samt personalet ved infeksjonspoliklinikken, UUS, for gjestfrihet.

Litteraturhenvisninger

1. <http://sesam.no/search/?q=fl%C3%A5tt+borreliose&newsountry=Norge&vertikal=m&c=m>, 27.02.07
2. Ormaasen V, Brantsæter AB, Moen EW: Flåttbåren encefalitt i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:807-9
3. Kristiansen B-E, Jenkins A, Tveten Y et al: Human granulocytær ehrlichiose i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:805-6
4. Brantsæter AB, Hoel T, Kristianslund TI, Mælandd A: Tularemi etter flåttbitt i Vestfold. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1191-3
5. Nilsson K, Lukinius A: Evidence of Rickettsia spp. Infection in Sweden: A clinical, ultrastructural and serological study. APMIS 2005; 113(2): 126-34
6. Nielsen H, Fournier PE: Serological and molecular evidence of Rickettsia helvetica in Denmark. Scand J Infect Dis 2004; 36 (8): 559-64
7. <http://www.smittskyddsinstytutet.se/sjukdomar/babesios/>, 18.05.07
8. Jensenius M, Hasle G, Henriksen A Z et al: African Tick-bite fever Imported into Norway: Presentation of 8 cases. Scand J Infect Dis 1999; 31: 131-133
9. Mandell, Douglas, and Bennett: Principles and practice of Infectious disease. ISBN 0-443-06643-4, Elsevier inc Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, USA 2005
10. Soleng A og Ottesen P S: Skogflått(Ixodes ricinus). Sist oppdatert juni 2006. Fhi.no, søkeord: Lyme borreliose, 27.02.07
11. Wesenberg G R(red): Nytt om legemidler. Terapi anbefaling: Behandling og profylakse av flåttbårne sykdommer. Statens legemiddelkontroll. Volum 22, supplement 1, januar 1999
12. Comstedt P, Bergstrom S et al: Migratory passerine birds as reservoirs of lyme borreliosis. Emerg Infect Dis 2006, Jul;12(7):1087-95
13. Weber K, Burgdorfer W (Eds): Aspects of Lyme Borreliosis. ISBN 0-387-55628-1 Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg 1993
14. Munderloh U G, Kurtti T J: The ABCs of Lyme disease spirochaetes in ticks. Lancet 2005;366: 962-964
15. Piesman J, Mather T N et al: Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi Transmission. Journ Clin Microbiol 1987(25);3:557-558
16. Mehl R: Flått og borreliose i Norge – epidemiologi. Nytt om legemidler 1999; 22: suppl 1:15-16
17. <http://avd.rikshospitalet.no/hps/pasientinformasjon/borrelia.asp>. 06.03.07.

- (Gustavson R: Epidemiological studies of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Scand J Infect Dis 1994; suppl.92:1-63)
18. Degré M, Hovig B et al: Medisinsk mikrobiologi. ISBN 82-00-45056-2, Gyldendal Norsk Forlag AS, Gyldendal Akademisk, 2002
19. Elisabet Lindgren, Lars Tällelint et al: Impact of Climatic Change on the Northern Latitude Limit and Population Density of the Disease-Transmitting European Tick Ixodes Ricinus. Environmental Health Perspectives 2000, 108(2):119-123
20. Transl R Lattimore New York: Harper & Row, 1975:iv, 417-18, 456-58
21. Nadelman R B, Wormser G P: Lyme Borreliosis. Lancet 1998; 352:557-565
22. Steigan P (Red): Caplex. ISBN 82-02-14014-5. J.W.Cappelens Forlag a.s., Nordisk Bokproduksjon, Danmark, 1994
23. Bjark P: Lyme borreliose-problematisk imitator. Utposten 2005; 4: 28-30
24. Sigal L H MD: Misconceptions about Lyme Disease: Confusions Hiding behind III-Chosen Terminology. Annals of Internal Medicine 2002(136); 5:413-419
25. Lyme borreliosis. In: Kenrad E, Nelson MD, Carolyn Masters Williams, PhD et al: Infectious Disease Epidemiology Theory and Practice. ISBN: 0-8342-1766-X, Aspen Publishers, Inc., Gathersburg, Maryland 2001
26. Afzelius A: Erythema migrans. Arch Derm Syph 1910;101:404
27. Bjørnstad R T, Mossige K: Erythema chronicum migrans med meningopolyradikulitt. Tidsskr Nor Lægeforen 1955; 75:264-65
28. http://europa.eu/eur-lex/pri/en/oj/dat/2000/l_028/l_02820000203en00500053.pdf, 02.02.07
29. R Smith, J Takkinen et al: Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed?. Eurosurveillance 2006;11(6): 060622
30. Brantsæter A B: Generelt om flåttbårne sykdommer I Norge. Folkehelsinstituttet, 07.07.2004, fhi.no, søkeord: LymeBorreliose 02.02.07
31. Nygård K, Broch Brantsæter A, Mehl R: Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995-2004. Eurosurveillance 2005; 10:10
32. http://www.forskning.no/fona/1094641088.73/artikkel_print, 06.09.05
33. Hunfeldt K P et al: Risk of culture-confirmed borrelial persistence in patients treated for erythema migrans and possible mechanisms of resistance. Intern J med Microbiol 2006 (296);S1: 233-241
34. Lindgren E og Jaenson TGT: Lyme borreliosis in Europe: Influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. In: B.Menne & K.L. Ebi (eds.) Climate Change and Adaptation Strategies for Human Health. Springer, Darmstadt & WHO, Geneva 2006, pp 157-188
35. Randolph SE: The shifting landscape of tick-borne zoonoses: Tick-borne encephalitis and lyme borreliosis in Europe. Philos Trans R Soc Lond B Biol 2001; 356 (1411), 1045-56.
36. Jaenson T G T: Fästingen Ixodes ricinus som sjukdomsvektor i Skandinavien. Nytt om legemidler 1999; 22: suppl 1.
37. http://meduni09.edis.at/eucalb/diagnosis_serology-limitations.html, 020207
38. Brantsæter A B. Lymeborreliose 2005. MSIS-rapport 2006, nr 29.
39. Ljøstad U, Mygland Å, Skarpaas T: Nevroborreliose I Vest-Agder. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123:610-3
40. Eugene D Shapiro, M.D.: Doxycycline for Tick Bites – Not for Everyone. N Engl J Med 2001, 345 (2):133-134

41. Neubert U: Lyme disease. Focus on antibacterial therapy. ISSN 0963-6900, gardiner-caldwell Communications Limited, United Kingdom 1995
42. Crippa M, Rais O et al: Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2(1):3-9
43. Paulson O B, Gjerris F, Sørensen P S(red.): *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. ISBN 87-7749-303-6 FADL's Forlad Aktieselskab, Copenhagen 2004
44. Jenum PA, Mehl R, Hasseltvedt V, Bjark P: Lyme-Borreliose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 1968-73
45. Oksi J, Marttila H et al: Early dissemination of *Borrelia burgdorferi* without generalized symptoms in patients with erythema migrans. *APMIS* 2001;109:581-588
46. Jensenius M, Parola P et al: Threats to international travellers posed by tick-borne diseases. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4:4-13
47. Müllegger R R: Dermatological manifestations of Lyme Borreliosis. *European Journal of Dermatology* 2004(14);5:296-309
48. Kuiper H, van Dam AP et al: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1994 Mar;32(3):715-20
49. Bjark P H: T1.4 Lyme borreliose. Internettversjon av legemiddelhåndboken, sist oppdatert 18.12.06. [Legemiddelhandboka.no](http://legemiddelhandboka.no), terapikapittel, 27.02.07
50. Asbrink E, Olsson I et al: Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A Study on 231 patients. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene* 1986; **263**: 229-236
51. 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
52. Hofstad H: Neurologiske manifestasjoner ved borreliose – utredning, klinikk og behandling. *Hjerteborreliose*. *Nytt om legemidler* 1999; 22: suppl 1.
53. Bannwarth A. Zur Klinik und Pathogenese der "chronischen lymphocytären Meningitis". *Arch Psych* 1944;117:161-85
54. Picken R N, Strle F et al: Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J Invest Dermatol* 1997;108:92-97
55. EUCALB. <http://www.oeghmp.at/eucalb.02.02.07>
56. Folkehelseinstituttet: Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten. 3.utgave, 2005.
57. EUCALB (The European Concerted Action on Lyme Borreliosis network). http://www.oeghmp.at/eucalb/diagnosis_case-definition-outline.html.02.02.07
58. Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:115-125
59. Ulvestad E, Kristoffersen E K: Falskt positivt serologisk prøvesvar ved mistenkt borreliose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122:88-90
60. Wilske B, Fingerle V: Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007(49):13-21
61. Rosenfeld-Aguero M E, Wang Guiqing, Schwarts I et al: Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Reviews* 2005 (18);3:484-509
62. Treib J, Grauer M T et al: Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Lyme Borreliosis. *Eur Neurol* 2000;

43:107-109

63. Weber K, Preac-Mursic V et al: A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18:91-96
64. Preac-Mursic V, Weber K et al: Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989;17:355-359
65. Krüger H, Reuss K et al: Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: A follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 1989;236:322-328
66. Seltzer E G, Gerber M A: Long-Term Outcomes of Persons With Lyme Disease. *JAMA* 2000 (283);5:609-616
67. Cairns V, Godwin J: Post-Lyme borreliosis syndrome: A meta-analysis of reported symptoms. *Intern J Epidem* 2005 34(6):1340-1345
68. Singh S K, Girschick H J: Lyme borreliosis: From infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:598-614
69. L.E.Nigrovic and K.M.Thompson: Editorial Review.The Lyme vaccine: A cautionary tale. *Epidemiol. Infect* 2007; 135(1):9-10
70. Willett, Meyer AL, Brown EL et al: An effective second-generation outer surface protein A-derived Lyme vaccine that eliminates a potentially autoreactive T cell epitope. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:1303-1308
71. Steere AC, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *New Engl J med* 1998;339:209-215
72. Fikrig E, Pal U and Chen M: OspB antibody prevents *Borrelia burgdorferi* colonization of *Ixodes scapularis*. *Infect Immun* 2004;72: 1755-1759.
73. Earnhart C G, Buckles E L et al: Development of an OspC-based tetravalent, recombinant, chimeric vaccinogen that elicits bactericidal antibody against diverse Lyme disease spirochete strains. *Vaccine* 2007(25);3:466-480
74. Skarpaas T, Golovljova I et al: Tickborne Encephalitis Virus, Norway and Denmark. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:7
75. Csángó P A, Blakstad E et al: Tick-borne Encephalitis in Southern Norway. *Emerg Infect Dis* 2004; 10
76. <http://www.smittskyddsinstytutet.se/sjukdomar/tbe/>, 25.05.07
77. Skarpaas T, Sundøy A, Bruu A-L et al: Skogflåttencefalitt i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122:30-2
78. Skarpaas T, Csángó P, Pedersen J: Skogflåttencefalitt (TBE) på Sørlandet. *MSIS-rapport* 2000;27:9
79. Haglund M, Forsgren M, Lindh G et al: A 10-year follow-upstudy of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:217-24
80. Demicheli V, Graves P, Pratt M et al: Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane database of systematic Reviews* 1998, Issue 1.Art.No:CD00977.DOI:10.1002/14651858.CD000977
81. Kohls G, Locker B: Isolation of *Pasteurella tularensis* from tick *Ixodes ricinus* in Norway. *Nord Vet Med* 1954; 6:883-4
82. Scheel O, Sandvik T, Hoel T, Aasen S: Tularemi i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992;112: 635-7
83. Hoel T, Scheel o, Nordahl SHG et al: Water-and airborne *Francisella tularensis* biovar *palaeartica* isolated from human blood. *Infection* 1991;19:348-50.
84. <http://www.telelab.no/memi0105.htm>, 11.09.05
85. Stuen S, Åkerstedt J et al: Antibodies to granulocytic *ehrlichia* in moose, red deer, and roe deer in Norway. *Journ Wildlife Dis* 2002; 38: 1-6

86. Bakken JS, Dumler JS, Chen-S-M et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: a new species emerging?. JAMA1994;272:212-18
87. Bjöersdorff A, Berglund J et al: Varierande klinisk bild och förlopp vid human granulocytär ehrlichiosis. Läkartidningen 1999; 96: 4200-4
88. Murray P R, Rosenthal K S, Kobayashi G S et al: Medical Microbiology. ISBN 0-323-01213-2, Mosby, Inc. St.Louis, Missouri, USA 2002
89. Parola P: Rickettsioses in Sub-Saharan Africa. Ann N Y Acad Sci 2006;1078:42-47
90. Kelly PJ, Matthewman LA, Beati L, et al: African tick-bite fever -a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. Lancet 1992;340:982-983.
91. Raoult D, Fournier P E: Rickettsia Africae, a Tick-Borne Pathogen in Travelers to Sub-Saharan Africa. N Engl J Med 2001;344:1504-1510
92. Øyri A:Norsk Medisinsk ordbok. Det norske samlaget, Oslo 2001, 6.utgaveISBN 82-521-5632-0
93. Jensenius M, Hoel T, Raoult D: Seroepidemiology of Rickettsia africae Infection in Norwegian travellers to Rural Africa. Scand J Infect Dis 2002; 34: 93-6
94. Jensenius M: Flått og infeksjonssykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:1283-4
95. Skarphéðinsson S, Jensen P M: Survey of Tickborne Infections in Denmark. Emerg Infect Dis 2005; 11(7); 1055-1061
96. <http://www.telelab.no/memf03.htm>
97. Kjemtrup AM, Conrad PA: Human babesiosis: An emerging tick-borne disease. Int J Parasitol 2000; 30(12-13): 1323-37
98. Uhnoo I, Cars O: First documented case of human babesiosis in Sweden. Scand J Infect Dis 1992; 24(4):541-7
99. <http://abstrakt.sls.se/pdf/Infektionssjukdomar.pdf> 18.05.07, funnet ved søk på google: Søkeord babesios i Sverige.
100. <http://kroun.ulmarweb.dk/BabesiaDK.htm>, 18.05.07
101. Wesenberg G R(red): Nytt om legemidler. Terapi anbefaling: Behandling og profylakse av flåttbårne sykdommer. Statens legemiddelkontroll. Volum 22, supplement 1, januar 1999
102. Nadelman R B, Horowitz H W et al: Simultaneous human ehrlichiosis and Lyme borreliosis. N Engl J Med 1997; 337; 27-30
103. Åsbrink E: Hudmanifestasjoner ved borreliosis – klinik, utredning och behandling. Nytt om legemidler 1999; 22(suppl 1):27-29

Appendiks 1

Forkortelser til tabell

Kolonnenr med kategorier:

A:Pas.nr

B: Årstall

C: Kjønn

1=Mann 2=Kvinne

D: Alder

E: Flått diagnose

1=Borreliose 2=Rickettsiose 3= Tularemi 4= TBE 5= HGA

F: Henvisningsgrunn:

1= Spsm om nevroborreliose 2= Disseminert borreliose 3=Kronisk borreliose 4=Utslett

G: Avdeling

1=Infeksjon 2= Hud 3= Nevro 4= Andre

H: Mnd for kontakt:

1=Jan-feb 2=Mars-april 3=Mai-juni 4=Juli-aug/sommer 5=Sept-okt 6=Nov-des

I: Type kontakt

1=Poliklinikk 2=Innleggelse

J: Bitt

1=Erkjent flåttbitt 2=Ikke erkjent flåttbitt 3=Erkjent insektsstikk 4=Ikke erkjent flåttbitt,
men sett flått

K: Mnd for flåttbitt:

1= Jan -feb 2=Mars-april 3=Mai-juni 4=Juli-aug 5=Sept-okt 6=Nov-des 7=Ikke opplysn.

L: Anatomisk lok.:

1= U.ex. 2= Hode/hals 3= O.ex. 4 = Vet ikke 5 = Genitalia 6 = Kropp 7= Intertriginøse områder

M: Geografisk lokalisasjon:

1= Sogn og Fjordane 2=Hordaland 3=Rogaland 4=Vest-Agder 5=Aust-Agder 6=Telemark 7= Vestfold 8=
Buskerud 9=Oslo10=Akershus 11=Østfold 12= Sør-Sverige 13= Sørlandet 14=Står ikke i journalen
15 = Europa 16= Andre steder i verden 17 =Møre og Romsdal

N: Erythema migrans

1=Klassisk 2=Mulig 3= Ikke erkjent

O: Klinikk borreliose:

Stadium 1:

1=EM 2= Allmennsymptomer 3= Diverse nevrologi

Stadium 2a:

Flåttoverførte infeksjoner i Norge

1= Allmennsymptomer 2=Muskel/skjelett 3= Multiple EM 4= Nevrologiske symptomer 5= Lymfocytom
6=AV-blokk

Stadium 2b:

1= Hjernenerveutfall 2 =Meningitt 3= Nevritt, radikulitt, ukarakteristiske smerte ilinger rygg/uex
4 = Allmennsymptomer 5 = Annen nevrologi

Stadium 3:

1= Acrodermatitis chronica atrophicans 2= Artritt 3= Kronisk fatigue 4= Svekket
kognisjon/konsentrasjonsproblemer

Klinikk – Rickettsiose:

1= Hodepine 2=Artralgi 3= Feber 4= Myalgier 5=Utmattelse 6=Eschar 7=Lymfadenopati 8=Ryggsmerter

P: Serumlaboratoriesvar ved UUS:

1= Se IgM pos 2= Se IgG pos 3= Det foreligger ikke blodprøvesvar 4=Alt negativt 5=Uspes. Lavt titer
Rickettsi conorii 6= Nylig gj.gått rickettsiose

Q: Spinalvæskefunn UUS:

1= Positiv 2=Negativ 3= Ikke foretatt 4=Alt negativt

S: Behandling

1= Tetrasyklin 2= Penicillin 3= Cefalosporin - ceftriaxon 4= Vet ikke

T: Resultater av behandling

1= Føler seg frisk 2= Fortsatt rester av symptomer 3= Vet ikke

U: Differensialdiagnoser

1 = Infeksjon 2=Muskel/skjelett 3= Nevrologi 4= Revmatisk 5= Annet

Appendiks 2.

Tabell over geografisk forekomst av flåttbitt, 153 borreliosepasienter UUS, 2000-2005.

| Fylke | Antall pas med: 1. Opphold i området | 2. Erkjent bitt | 3. Herav erkjent flåttbitt | Sted |
|------------------|--|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Møre og Romsdal | 1 | 1 | 1 (100 %) | Nordmøre |
| Sogn og Fjordane | 3 | 3 | 2 (67 %) | Måløy, Nordfjord, Sognefjorden |
| Hordaland | 1 | 1 | 1 (100 %) | Austrheim |

Flåttoverførte infeksjoner i Norge

| | | | | |
|--------------------------|----|----|-------------------------------|--|
| Rogaland | 3 | 1 | 1 (33 %) | Egersund, Sandnes, Karmøy |
| Vest-Agder | 4 | 1 | 1 (25 %) | Ny-Hellesund, Kristiansand, Flekkerøy |
| Aust-Agder | 7 | 4 | 4 (57 %) | Brekkestø, Tvedestrand, Tromøya, Arendal, Risør |
| Telemark | 7 | 5 | 4 (57%) | Kragerø |
| Vestfold | 8 | 4 | 4 (50 %) | Tønsberg, Tjøme, Larvik, Sandefjord |
| Buskerud | 6 | 5 | 4 (67 %) | Vikersund, Hurum, Storla, Sætre |
| Oslo | 8 | 6 | 2 (25 %) | Nesodden, Skøyen, Bogstadvannet |
| Akershus | 6 | 4 | 4 (67 %) | Setskog, Drøbak, Son |
| Østfold | 8 | 4 | 3 (38 %) | Hvaler, Larkollen |
| Andre steder | | | | |
| Sør-Sverige | 10 | 7 | 5 (50 %) | Stockholm, Bohuslän, Øland, Årjäng, Kungshavn, Strømstad |
| "Sørlandet" | 24 | 16 | 14 (58 %) | |
| Andre steder i Europa | 8 | 5 | 4(ros/fra/tys/lon) (50 %) | Italia, Roskilde, Helsingborg, Frankrike, Tsjekkia, London Alpene, Tyskland |
| Andre steder i verden | 1 | 0 | 0 (0 %) | USA(Minneapolis, New York, New Hampshire) |
| Står ingenting i journal | 48 | | | |