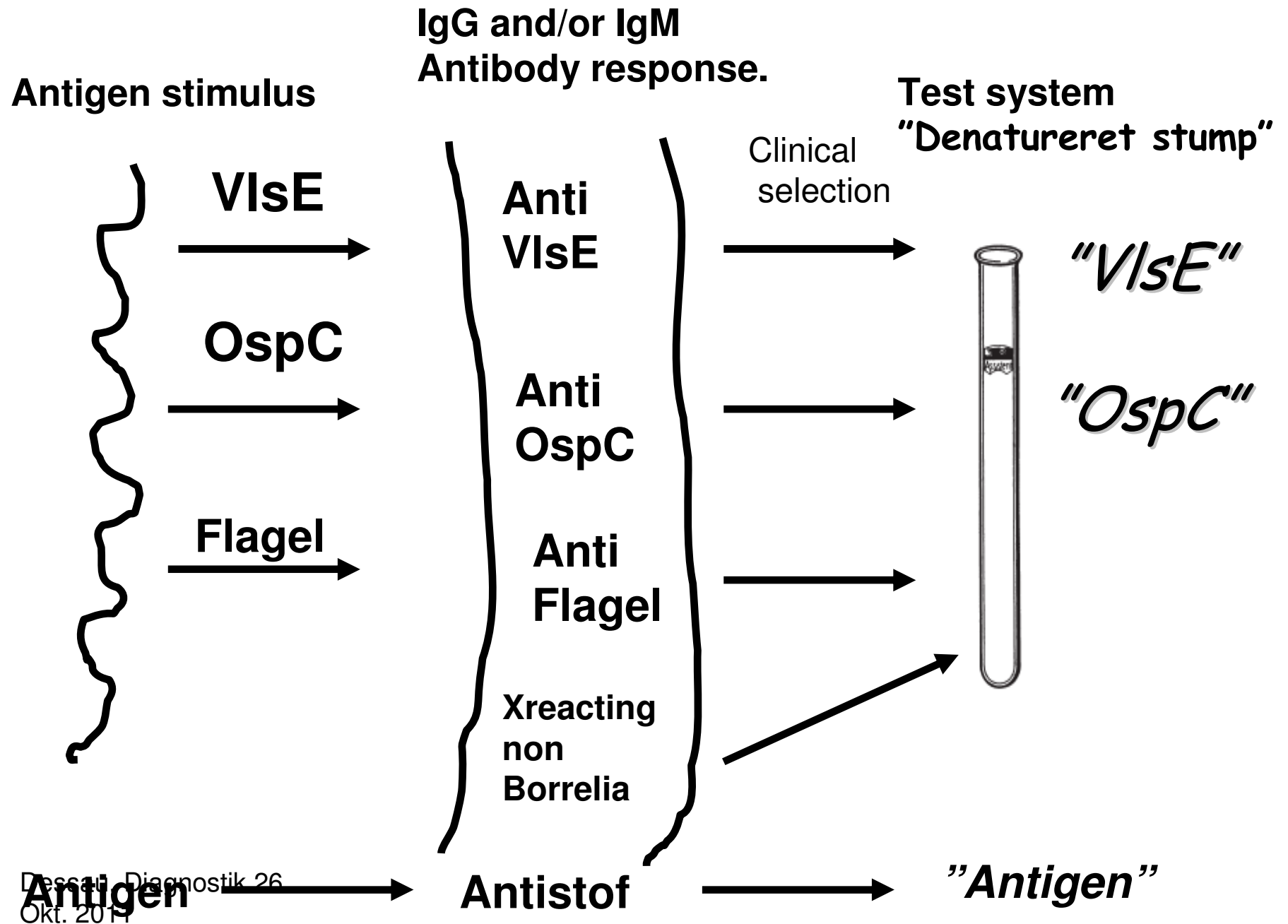


Borrelia diagnostik - er der sket en forbedring over de seneste 25 år? Lyme serologiens fordele og begrænsninger

Ram Dessau, overlæge
Klinisk Mikrobiologisk afdeling
Slagelse Sygehus, Region Sjælland

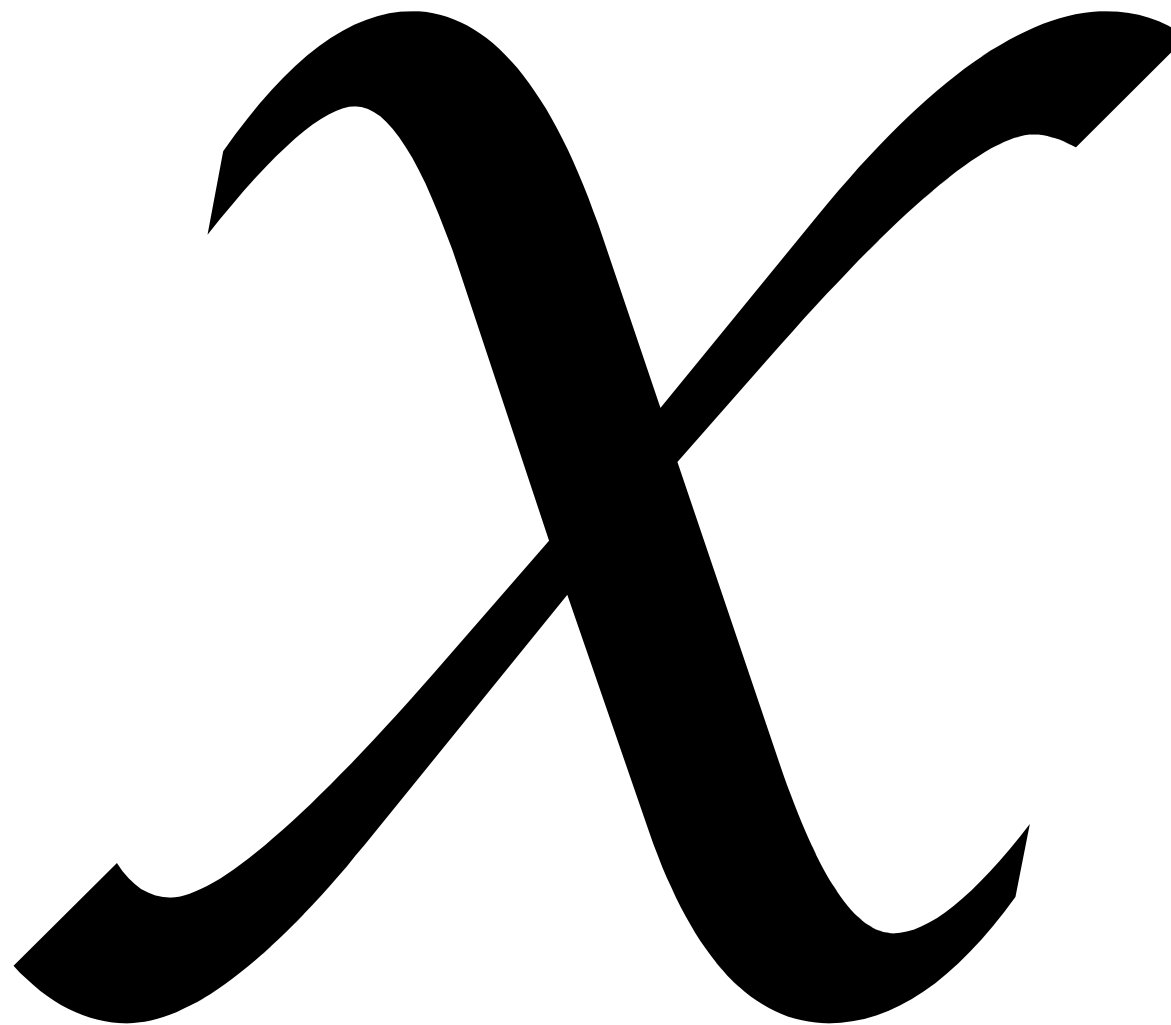
Potentielle interessekonflikter

- Foredragsholder ved faglige møder arrangeret af firmaer (Siemens og Orion Diagnostica).
- Kit evaluering i laboratoriet (ikke personlig honorar, men laboratoriematerialer til evalueringspris, teknisk bistand. Siemens, Orion, Diasorin, Oxoid)
- Aktiviteter de sidste 2 år er vist



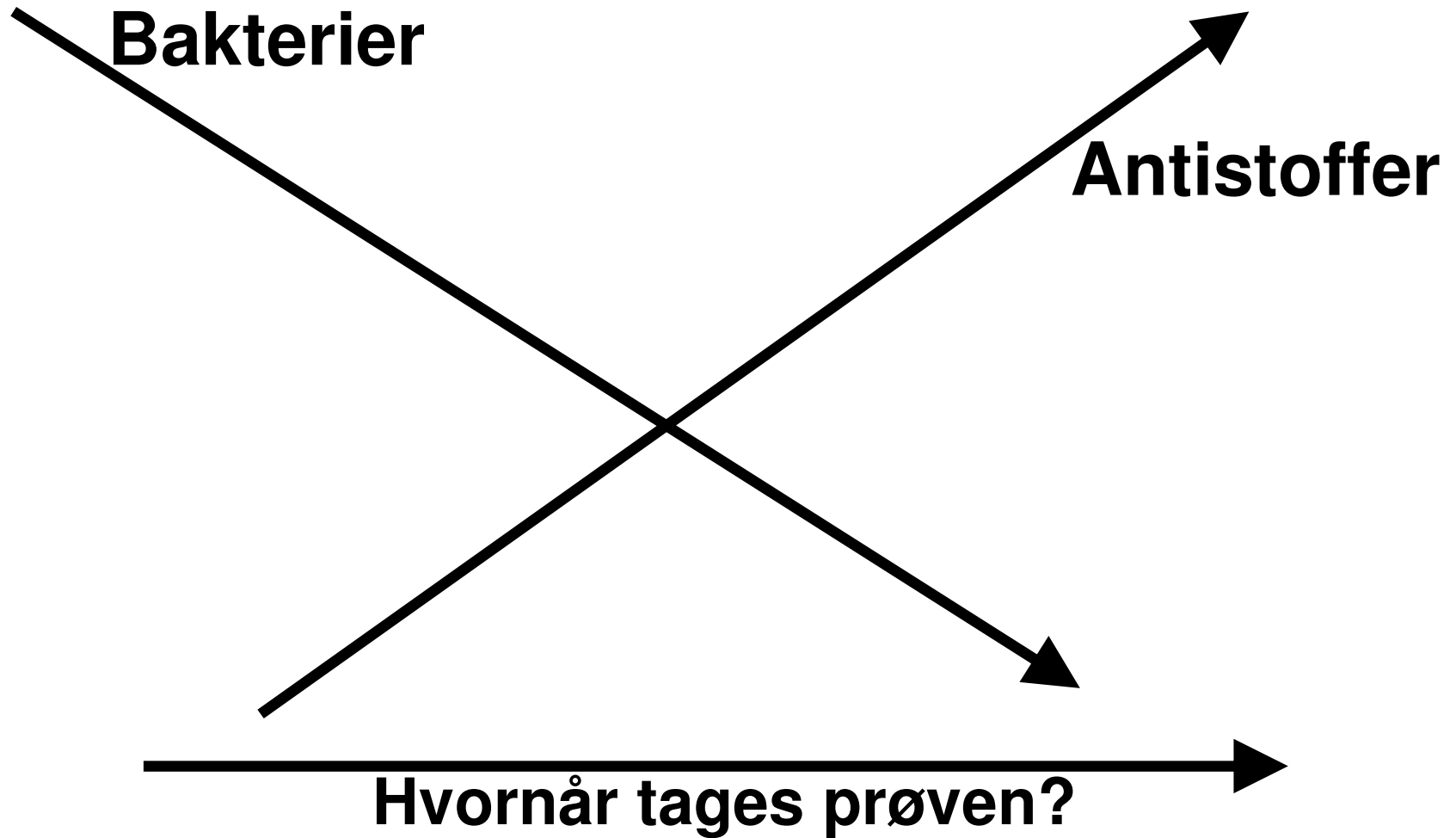
Hvad er sensitiviteten af Borreliaserologi ?

- 15%
- 50%
- 80%
- 99%
- Alle de ovenstående er mulige

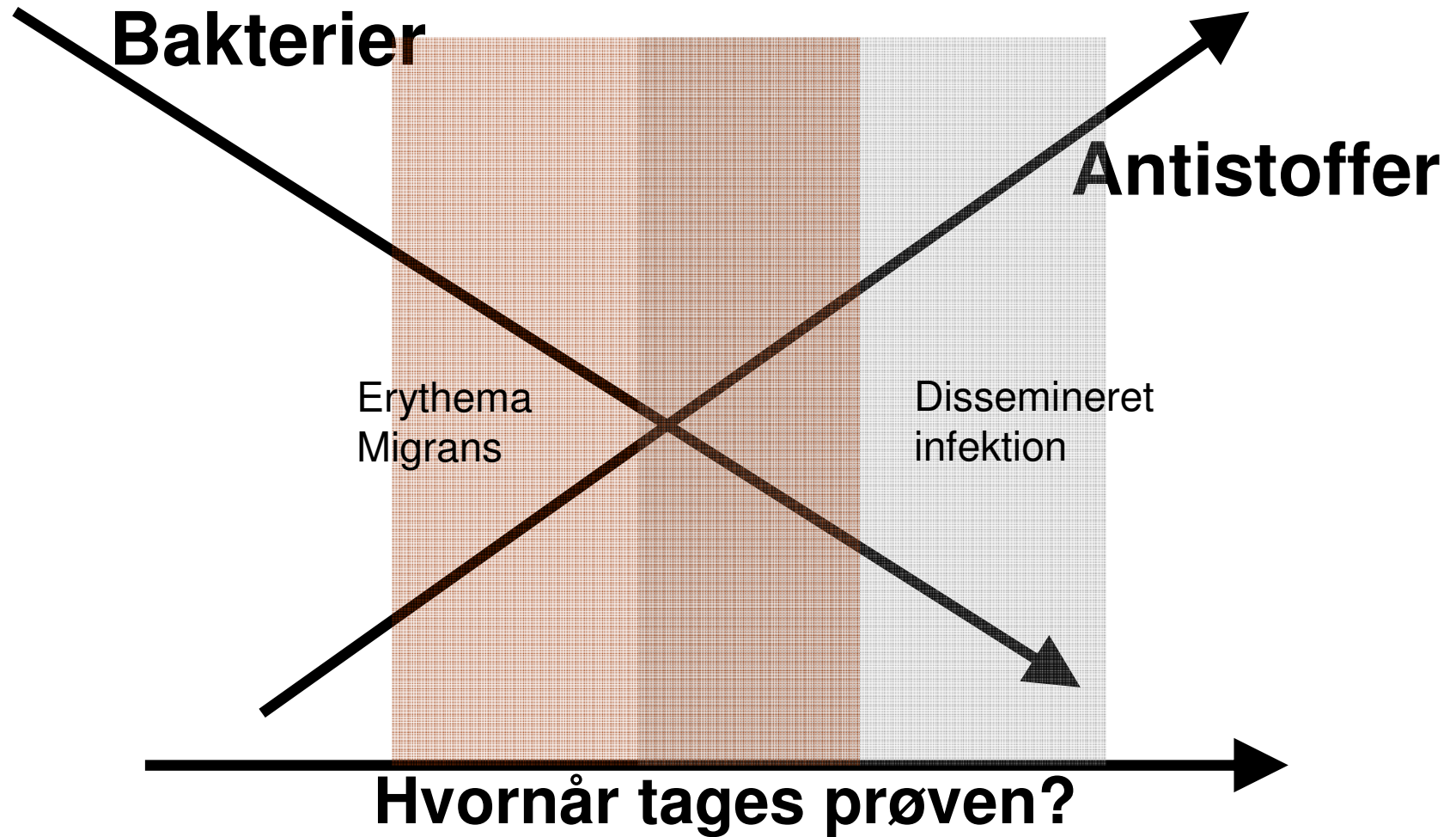


Dessau, Diagnostik 26
Okt. 2011

Laboratorie diagnostik



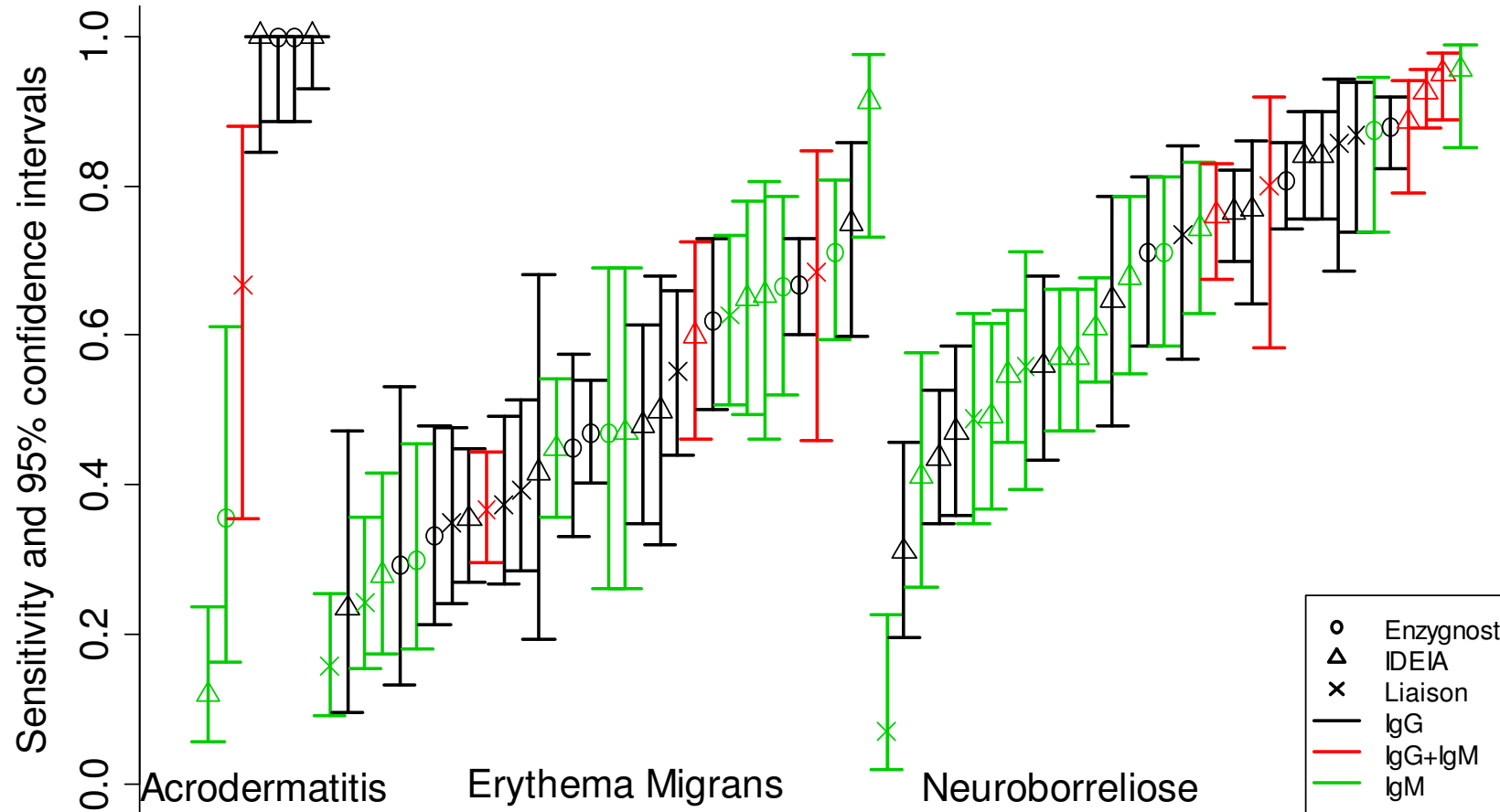
Laboratorie diagnostik



Serum

Sensitiviteter varierer afhængigt af

Borrelia IgG and IgM. Sensitiviteter fra 23 referencer
3 gængse Borreliatests



EU Case definitioner+Diagnostik

Klinik	Borrelia serologi	Sensitivitet	Per år i DK
Erythema migrans	Nej	50%	~5000?
Neuroborreliose (Klinik <6 uger)	Spinalvæske pleocytose +Antistof index	~90%	80 anmeldte 2 per år ?
Neuroborreliose (Klinik >6 uger)		"100%"	
Carditis Lymphocytom	Serum IgG+IgM	>80%	10? 10?
Arthritis, Acrodermatitis	Serum IgG	"100%"	5? 30?

Incidens per 100.000 fra EM=100, NB=2, Resten=0.1

Dessau, Diagnostik 26

Okt. 2011

Stanek et al CMI 2011

>5 cm!+ Ekspanderende



EU Case definitioner+Diagnostik

Klinik	Laboratorietest	Sensitivitet	Per år i DK
Erythema migrans	Nej	50%	~5000?
Neuroborreliose (Klinik <6 uger)	Spinalvæske: pleocytose og Antistof index	~90%	80 anmeldte
Neuroborreliose (Klinik >6 uger)		"100%"	2 per år ?
Carditis	Serum IgG+IgM	>80%	10?
Lymphocytom			10?
Artritis	Serum IgG	"100%"	5?
Acrodermatitis			30?

Incidens per 100.000 fra EM=100, NB=2, Resten=0.1

Dessau, Diagnostik 26

Okt. 2011

Stanek et al CMI 2011

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

11(6%) var index negative før behandling.

→ **Sensitivitet=94%**

(Men relumbal-punktur > 12 dag gav positivt. index)
Alle dermed pleocytose+Index positive +klinik som kunne passe med Neuroborreliose.

Hansen KB. Brain 1992;115:399

Specificitet > 99%

Sensitivitet i kun serum = 74%
Dessau et al. APMIS 2010

EU Case definitioner+Diagnostik

Klinik	Laboratorietest	Sensitivitet	Per år i DK
Erythema migrans	Nej	50%	~5000?
Neuroborreliose (Klinik <6 uger)	Spinalvæske: pleocytose og Antistof index	~90%?	80 anmeldte
Neuroborreliose (Klinik >6 uger)		"100%"	2 per år ?
Carditis	Serum IgG+IgM	>80%	10?
Lymphocytom			10?
Artritis	Serum IgG	"100%"	5?
Acrodermatitis			30?

Incidens per 100.000 fra EM=100, NB=2, Resten=0.1

Dessau, Diagnostik 26

Okt. 2011

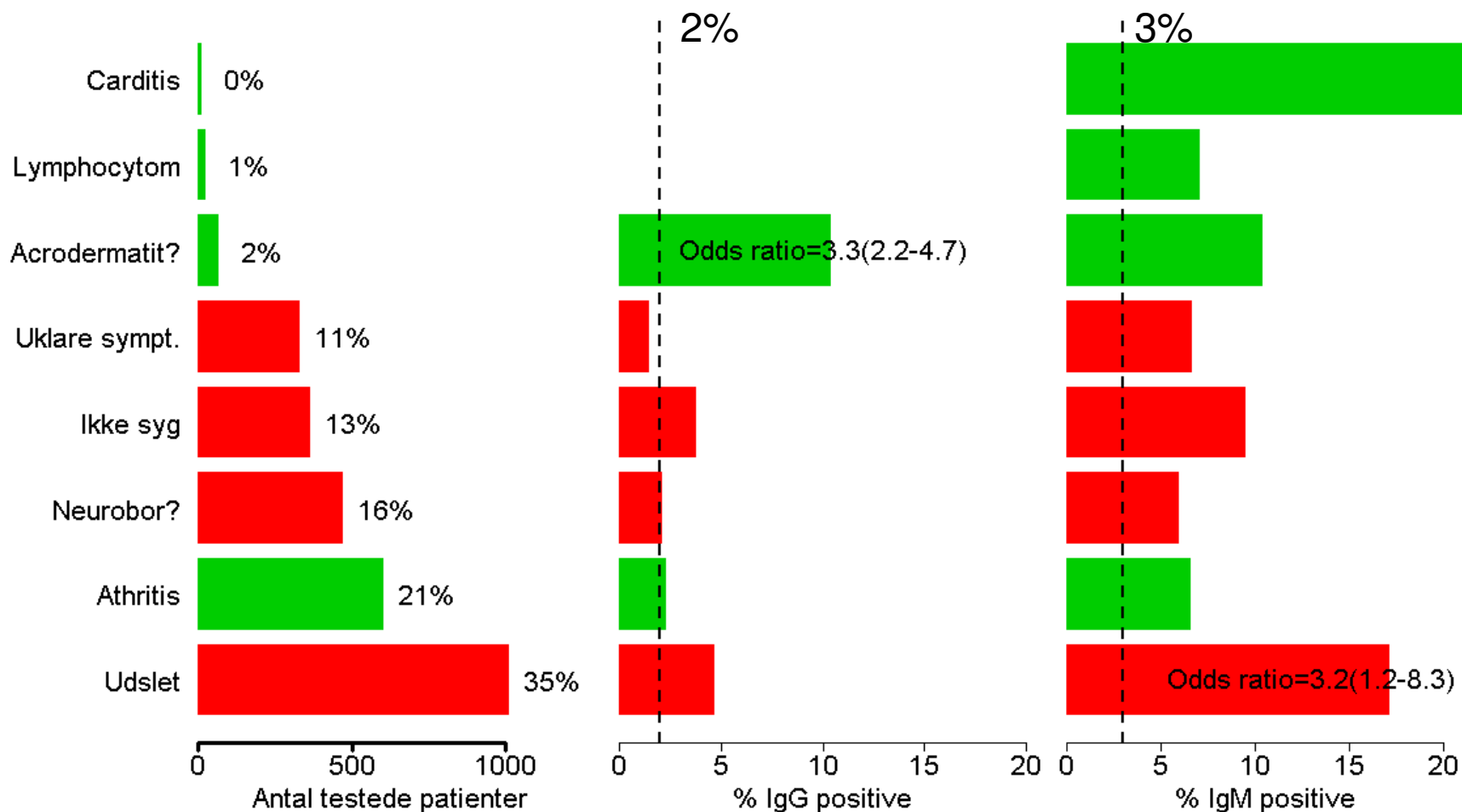
Stanek et al CMI 2011

Serum-prøver for Borrelia IgG/IgM per år i DK

- **40.000 Antistof analyser? Prøveincidens 800/100.000~1% af hele befolkningen**
- **Region Sjælland Serumprøver 2010**
 - Roskilde biokemi ca. 2000
 - Slagelse KMA 4000
- **Region Sjælland Spinalvæsker**
 - 500 (10-20 index positive forventes)
- **6000 prøver fyres af for at finde:**
 - Få Carditis, Lymfocytom, Arthritis, Acrodermatitis og ??atypiske tilfælde

Indikation for prøven og seropositivrate hos 2643 patienter med **mistænkt** Borrelia sygdom

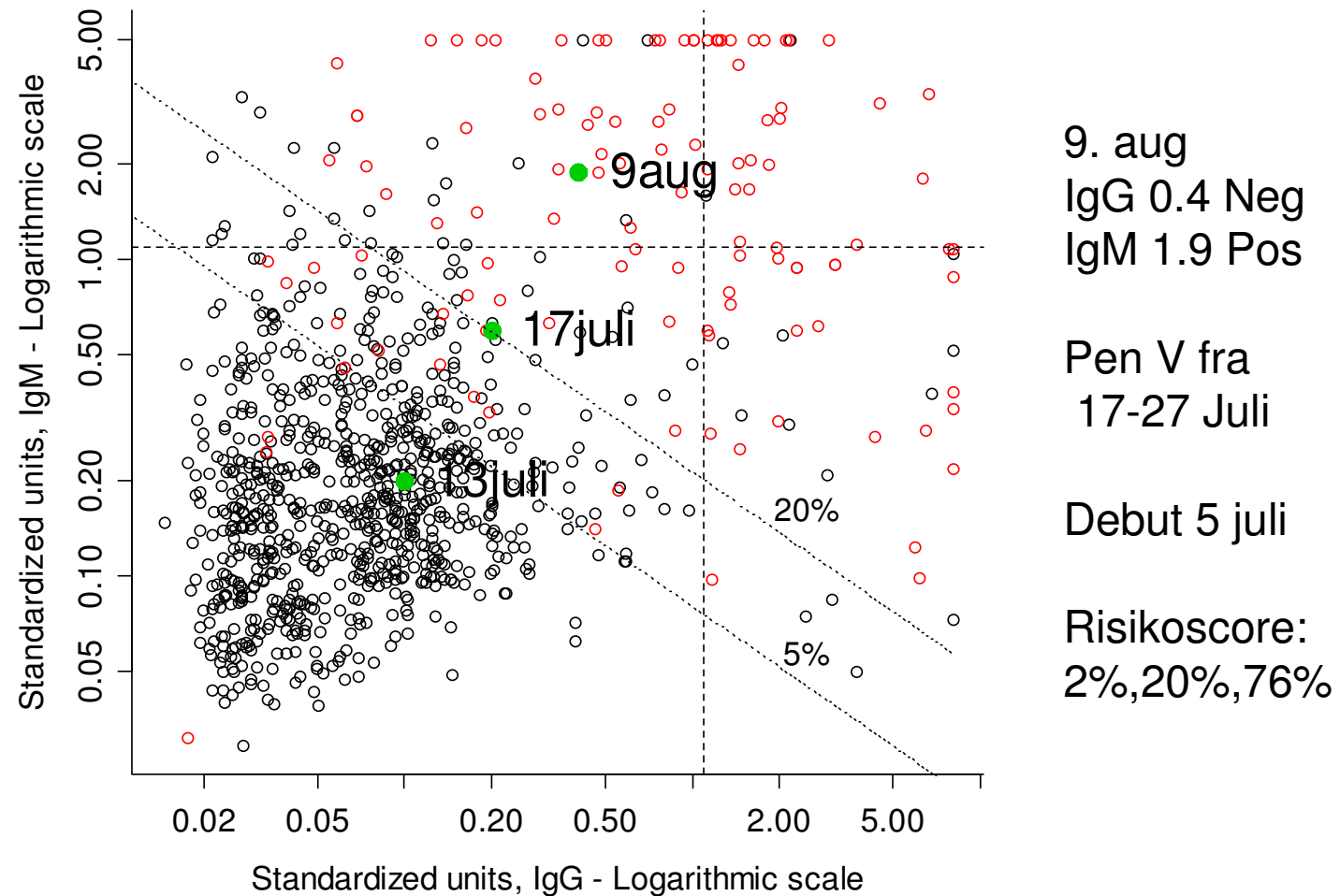
DK Almen praksis (kun antistof i blod)



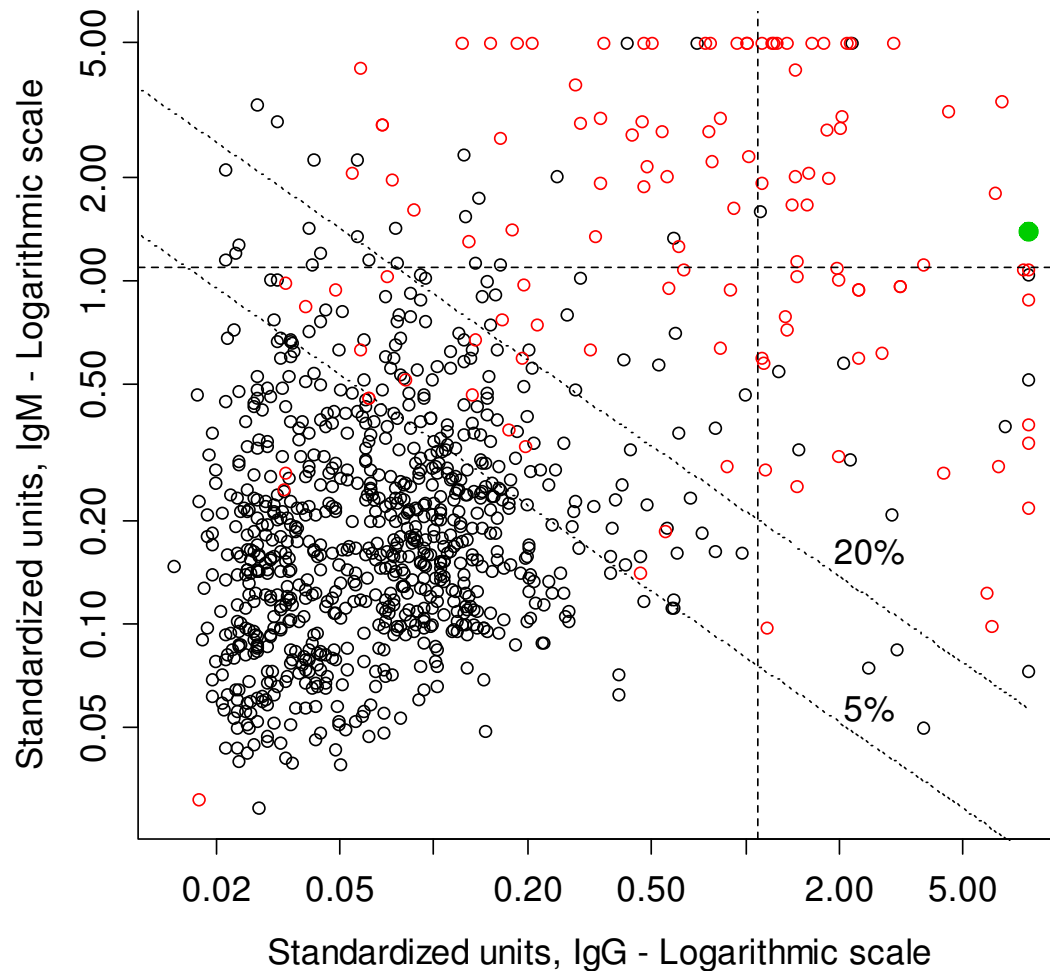
Hvordan tolkes en positiv prøve?

- Baggrundsimmunitet eller falsk positive
 - Enzygnost – Modificeret helcelle assay (209 donor)
 - IgG 6%,
 - IgM 1%
 - Oxoid - Oprensset flagel assay (814 donor):
 - IgG 2%
 - IgM 2% (3%)
 - Liaison – Rekombinant VlsE og OspC (217 donor)
 - IgG 6%
 - IgM 6%
- Disse 3 produkter blev brugt af flertallet af laboratorier i Skandinavien 2008

61 ♀, EM med almen symptomer+trigeminus paræstesier (blank spinalvæske)



Artrit med *B. spielmanii* (PCR)



November måned

Yngre ♀.

Obs. purulent artrit på
O-kir.

3-dage rødt og hævet
knæ. Lidt almen
symptomer med
svimmelhed og
træthed i 2-3 mdr.
inden.

Borrelia DNA (PCR teknik)

- USA rutine PCR på 23.777 prøver:
 - Blod $6/5703 = 0.1\%$ positive
 - Spinalvæske $14/15939 = 0.1\%$ positive
 - Ledvæske $127/1976 = 6.4\%$ positive
 - Væv $6/86 = 6.5\%$ positive

Babady NE et al. Diag Microbiol Infect Dis 2008;62:464

Svenske erfaringer 8% positive i ledvæsker

(”Akut hævelse på Ortopäd-mottagning”). 14 patienter 2007-2010,

Ornstein K et al. upubliceret.

Direkte mikroskopi af blod for at påvise spirokæter.

- Denne undersøgelse er ikke egnet til diagnostik af *Borrelia burgdorferi*
- Det passer ikke med:
 - **Bakteriens størrelse, form og bevægelighed.**
 - **Så høj koncentration af *Borrelia burgdorferi* er ikke påvist i blod**
 - **Er ikke underbygget af DNA(PCR) eller dyrkning.**
 - **Så store koncentrationer bakterier i blodet burde give udtalt akut klinisk påvirkning (sepsis?).**
 - **Negativ kontrolgruppe: Samme forskelligartede elementer ses.**
- **Ikke videnskabeligt publiceret dokumentation for direkte mikroskopi af blod til diagnostik af infektion med *Borrelia burgdorferi***

Hverken vektor eller bakterie er nogensinde påvist i miljøet!

- **Presence of *Borrelia burgdorferi* “Sensu Lato” in**

**Ved læsning artikler om *Borrelia* skal man
kritisk bedømme:**

Inklusions kriterier

Validering af diagnostiske metode (fx negativ
kontrolgruppe?)

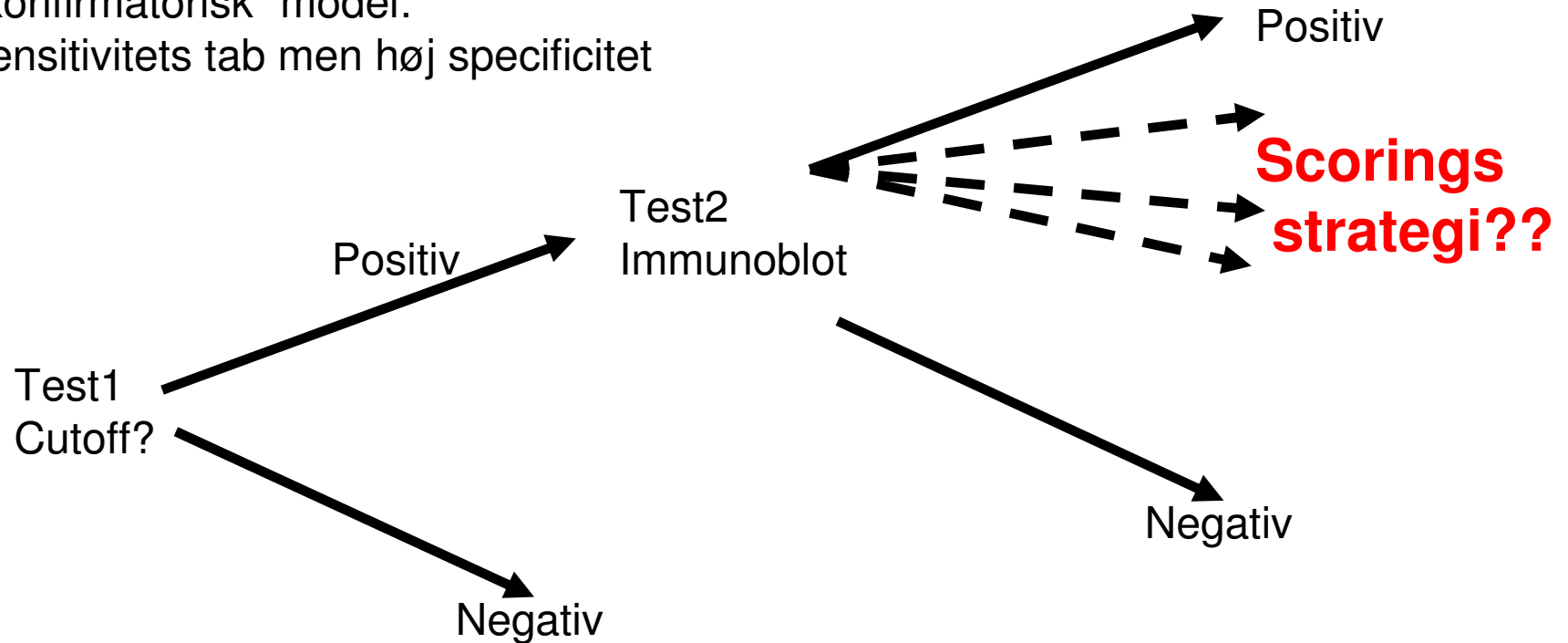
Biologisk plausibelt (fx koncentration, epidemiologi
etc.)

borreliosis cases

Abstract i *Dermatology* 2011;50:1373

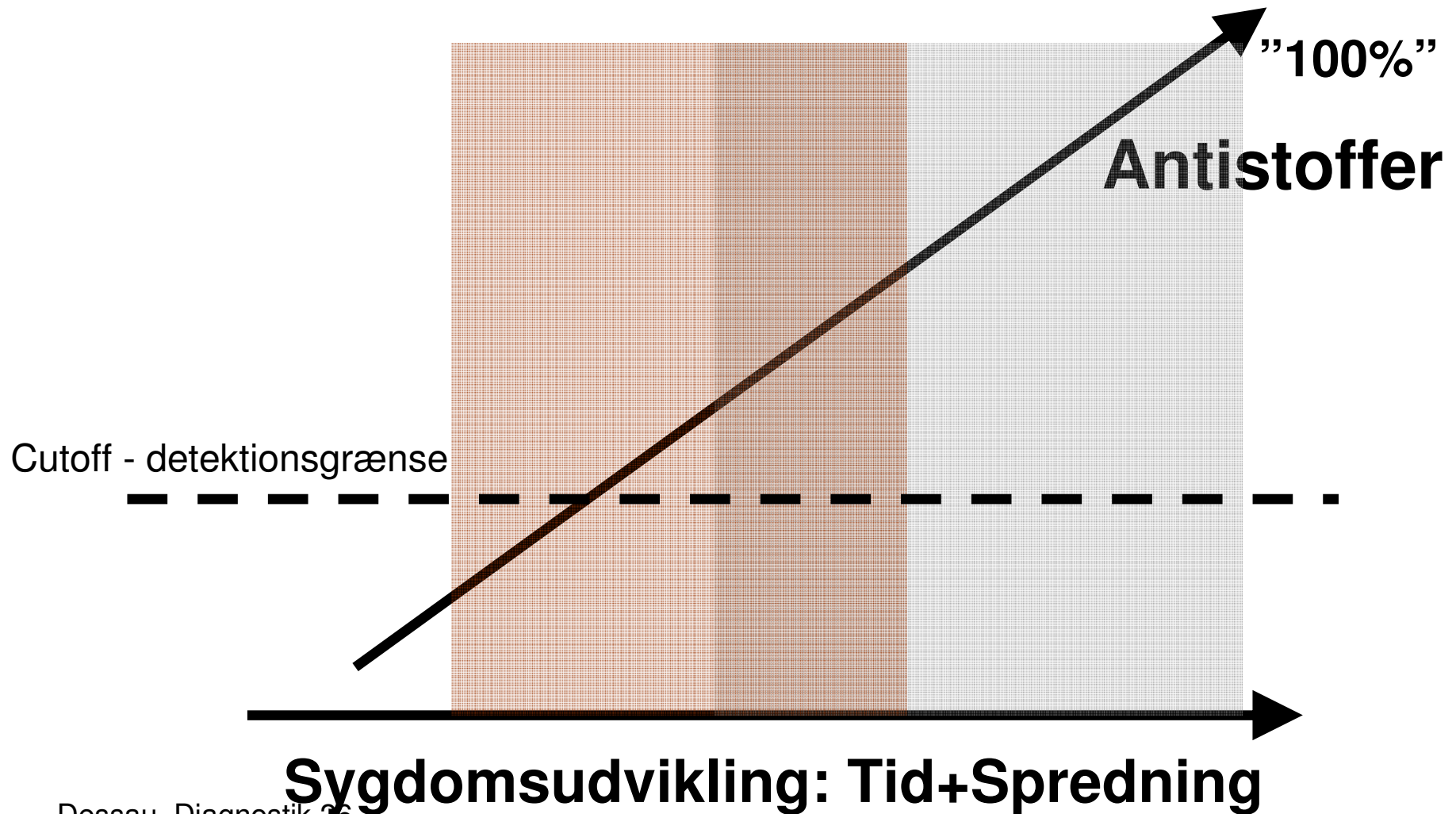
Kombination af flere test

"Konfirmatorisk" model:
Sensitivitets tab men høj specificitet



Hellere additiv model:
Optimeret diskrimination ved både IgG+IgM positiv

Borrelia serologi skal tolkes i den kliniske sammenhæng



Noget nyt/kommende

- En patient med både IgG og IgM reaktivitet: Peger på aktiv infektion med høj specificitet og dermed høj PPV
- PCR på ledvæske måske nyttig ved arthritis (Sensitivitet ukendt!) hos patienter med IgG antistoffer.
- Multiplex assays: Udvikling af gode scoringsalgoritmer til kombination af flere biomarkører/antigener???

Konklusion

- Laboratorie resultatet skal tolkes i sammenhæng med den samlede kliniske vurdering.

Slut