

BORRELIA

En uppföljande studie efter byte
av serologisk analysmetod

Johanna Karlsson
ST-läkare
Infektionskliniken Uddevalla
Klinisk Mikrobiologi SÄS





Bakgrund

- Borrelia en av de mest frekventa serologierna vid mikrobiologen SÄS. Nästan 100 prover/vecka under lågsäsong.
- Serologin ofta svårtolkad i förhållande till symptom.
- Vid testning av normalmaterial (100 blodgivarprover från Borås) hösten 2005 var **15%** positiva.
- Antikropparna ligger ofta kvar under lång tid (år).

Detection of intrathecally produced antibodies in patients with neuroborreliosis (n = 100)*

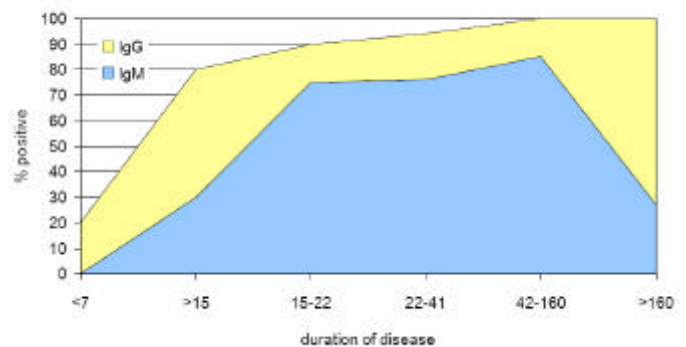


Bild 1

*Haroen K. Acute Neurol Scand (1994) 1:44



Bakgrund

- Byte av analysmetod för borreliaserologi vid mikrobiologen SÄS oktober 2005
- Tidigare använd metod: Dade Behring Enzygnost[?]
 - ELISA; helcellslysatsat
- Nuvarande metod: **DiaSorin Liaison**[?]
 - CLIA; rekombinanta antigen, VisE för IgG-diagnostik, OspC för IgM-diagnostik
- Liaison[?] tredje generationens serologi, vilka uppvisar högre specificitet jämfört med äldre metoder.



Syfte

1. Att genom jämförelse av analyser från 2005 (Enzygnost²) och 2006 (Liaison²) se om systematiska skillnader i utfall tycks föreligga mellan metoderna.
2. Att undersöka om ett eventuellt förändrat resultatmönster också fått kliniska konsekvenser.



Metod

1. Samtliga provsvar avseende borreliaserologi från januari - februari 2005 och 2006 har registrerats direkt ur Adbakt.
2. För klinisk uppföljning har journaluppgifter för patienter med positiv serologi (inklusive gränsvärden) januari 2005 och 2006 inhämtats. För sjukhus anslutna till Melior har datajournaler studerats (SÄS, NÄL, Uddevalla). Till övriga vårdenheter (Alingsås lasarett, primärvården) har brev sänts med önskemål om journalkopior.



Resultat (1) - data

Tabell 1. Borreliaanalyser januari – februari 2005 & 2006

	2005	2006
Antal pat	679	655
Antal prover	769	771
Antal analyser	1543	1548
Antal pat med pos serologi	166 (24%)	136 (21%)
Antal pat med neg serologi	468 (69%)	488 (74%)
Antal pat med gränsvärdesserologi	45 (7%)	31 (5 %)
Pos s-IgM/antal pat	148 (22%)	27 (4%)
Pos s-IgG/antal pat	113 (17%)	152 (23%)

Kraftig
minskning av
IgM-positivitet

Viss ökning av
IgG-positivitet

Pos pat, neg pat, gränsvärde: Endast serumprover beaktade

Pos s-IgM resp s-IgG: Även gränsvärden medräknade



Resultat (1) - analys

- Kommentar:
 - Lika antal prover båda åren.
 - IgM-positivitet ~~↘~~, IgG-positivitet ~~↘~~ 2006.
- Överensstämmer med resultat från samkörning av prover inför metodbyte 2005 men mer uttalade skillnader - årstidsrelaterat?
- Tillverkaren (DiaSorin) anger hög IgG-sensitivitet (96%) och ökad IgM-specificitet jämfört med äldre metoder.

Reflektion borreliaserologi:

I normalmaterial var 15% positiva. Av provtagna patienter januari-februari 2006 var 21% positiva. Liten skillnad mellan friska och sjuka. Lågt positivt prediktivt värde för serologin...



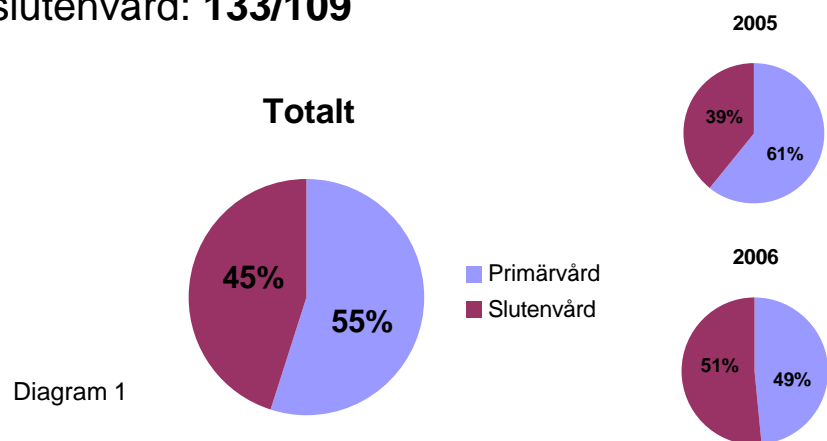
Resultat (2) - data

- Antal berörda vårdenheter: **54**
- Antal enheter som svarat: **43**
- Antal prover:
 - Totalt **222** varav liquor **15**
 - 2005 117 varav liquor 6
 - 2006 105 varav liquor 9
- Antal patienter:
 - Totalt **197**
 - 2005 107
 - 2006 90



Resultat (2) - data

- Antal pat för vilka journal ej inkommit: 33 (2005 = 16, 2006 = 17)
+ 3 pat där vårdenhet angivit att journal saknas.
- Svarsfrekvens: **81,5%** (2005 = 83%, 2006 = 80%)
- Prover primärvård/slutenvård: **133/109**
 - 2005 = 76/49
 - 2006 = 57/60





Resultat (2) – klinisk uppföljning

- Åtgärder:
SII, lumbalpunktion, remiss, antibiotika, 0 åtgärd.
- **SII** - Provet har föranlett eller utgörs av konvalescentserum. I övriga fall åsyftas bara vilka åtgärder provet föranlett.
- **Remiss** - Avser remiss till sjukhusspecialist (infektion 24 st, neurologen 6 st, barn 2 st, hud 1 st).
- **Antibiotika** - Många prov har också föregåtts av antibiotikabehandling.
- **O åtgärd** - Provet kan utgöras av SII eller är taget efter behandling av t ex ECM eller facialispares.



Resultat (2) – klinisk uppföljning

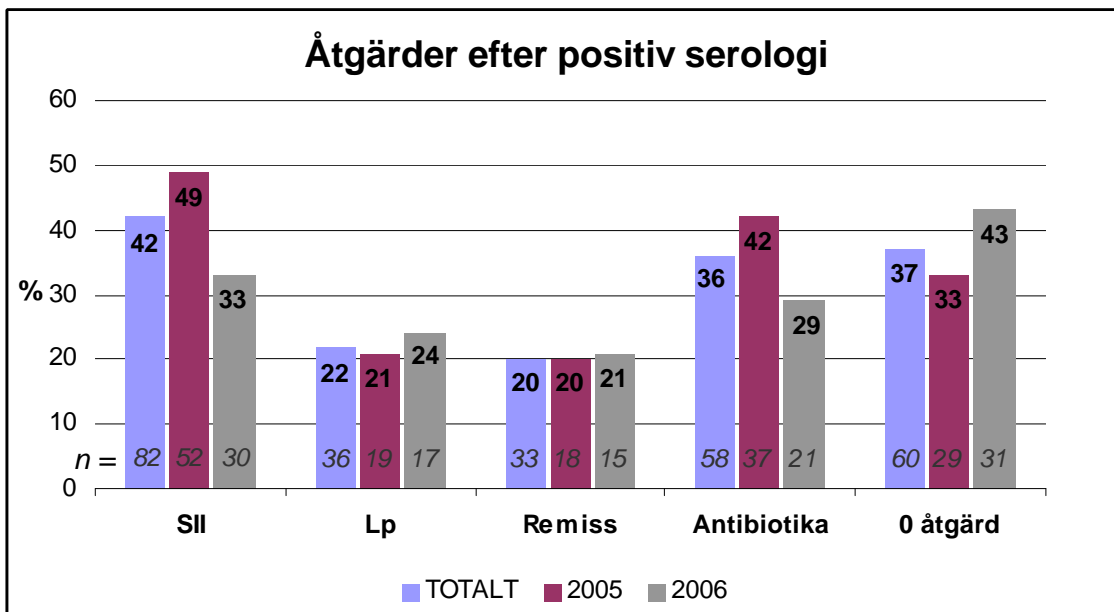


Diagram 2

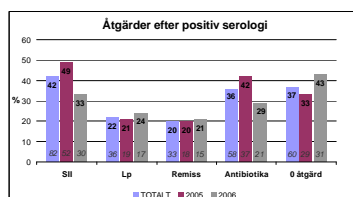
n SII = 197, 2005 = 107, 2006 = 90

n övriga åtgärder = 161, 2005 = 89, 2006 = 72



Resultat (2) - analys

- Skillnad 2005/2006: **SII** ✂, **antibiotika** ✂, **0 åtgärd** ✂.
- Begränsning: Kort studietid, få prover, ”ospecifik” årstid.
- Bättre diskriminering med ny analysmetod? (med viss risk för underdiagnostik av IgM)
- Minskning av isolerade IgM-reaktioner ✂ färre SII? Lab har rekommenderat SII i dessa fall.
- Budskap att positiv serologi inte är liktydigt med infektion gått fram? Något ökat antal lumbalpunktioner bidragit till minskning av antibiotikabehandling?





Resultat (2) – klinisk uppföljning

- Åtgärder relaterade till antikroppssvar.
- Gränsvärdesanalyser inkluderade (2005 = 20, 2006 = 13).

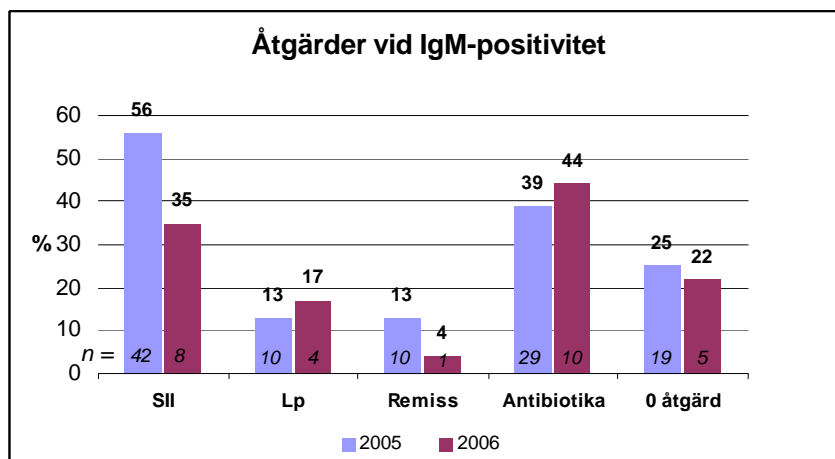


Diagram 3

n 2005 = 75
2006 = 23



Resultat (2) – klinisk uppföljning

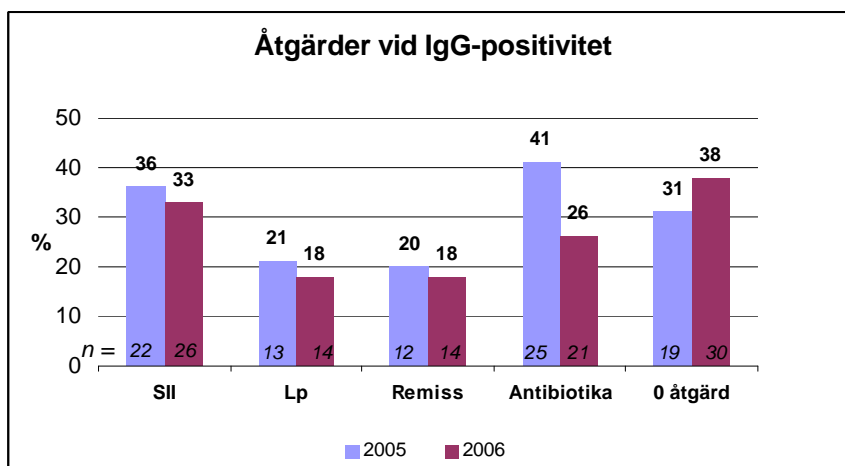


Diagram 4

n 2005 = 61
2006 = 80

- **Begränsningar:**
 - Flertal patienter positiva i både IgM och IgG.
 - Låga tal, framför allt IgM 2006.



Resultat (2) - analys

- Skillnader tycks företrädesvis kopplade till ändrade analysutfall efter metodbyte, framför allt färre isolerade IgM.
- SII: 2005 betydligt fler för IgM, 2006 ingen skillnad. IgM med ny metod oftare i kombination med IgG (ca 50% 2005, 70% 2006)
✍ sannolikt högre specificitet.
- Lp och remiss till sjukhusspecialist något vanligare vid IgG-positivitet.
- Antibiotika totalt sett minskat 2006, dock ej vid IgM-positivitet, sannolikt pga fler kombinerade IgM+G. 0 åtgärd ökat avseende IgG, minskat för IgM - analogi med resonemang ovan.



Resultat (2) - diagnoser

Diagnoser enligt journaluppgift, antal patienter:

- ECM, singelerytem **9**
- Disseminerat ECM **1**
- Lymfocytom **2**
- Akrodermatit **2**
- Borreliaartrit **7**
 - ✍ Inget fall av för diagnosen typisk symptomatologi eller labbild (akut mono/oligoartrit, höga serumtitrar)
- Majoriteten "borreliainfektion UNS"/neuroborrelios
 - Diffusa symptom såsom trötthet, led/muskelvärk, huvudvärk, yrsel.
 - Neurologiska symptom såsom radikulitvärk, facialispares, abducenspares, sensibilitets- och kraftnedsättning.
 - ✍ Endast 9 fall av bekräftad neuroborrelios (pos liquorserologi, pos liquor/blodkvot, pleocytos).



Resultat (2) – andra diagnoser

Diagnoser som senare fastställts:

- Reumatiska sjukdomar (RA, PMR)
- Neurologiska sjukdomar (MS, ALS, myastenia gravis, hydrocefalus)
- Ortopediska sjukdomar (ischias, spinal stenos, artros)
- Annan CNS-infektion (misstänkt TBE, VZV-encefalit)
- Hudsjukdomar

 Positiv borreliaserologi  försening av verklig diagnos?



Resultat (2) - antibiotika

Val av antibiotika, antal patienter:

- Doxycyklin **49** (84%)
- PcV **9** (16%)
- Ceftriaxon **2** (3%)

n = 58

2 patienter fått 2 sorters antibiotika

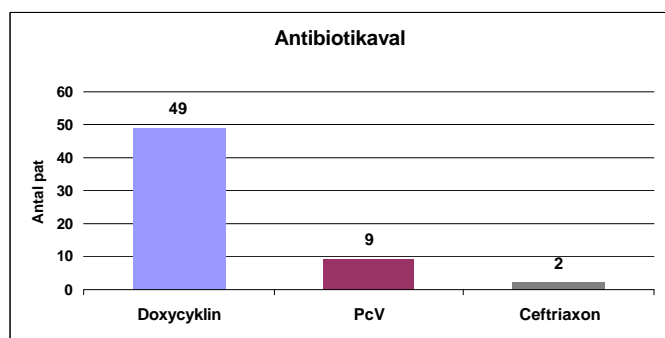


Diagram 5



Resultat (2) - antibiotikaval

Reflektioner:

- 49 av 58 behandlade patienter fick doxycyklin. Diagnoser som skulle föranleda detta antibiotikaval:
 - Disseminerat ECM 1 pat
 - Lymfocytom 2 pat men båda barn \neq pcV
 - Akrodermatit 2 pat
 - Artrit 7 pat
- Totalt **10** patienter. Resten av de doxycyklinbehandlade = neuroborrelios? Dock endast **9** fall bekräftade med lp.



Resultat (2) - antibiotikaval

- Ur journaler framgår doxycyklinbehandling för singelerytem (utan angiven pc-allergi), diffusa symptom (trötthet, muskelvärk mm) samt neurologiska symptom utan föregående lp eller med negativ lp.
- Flertal pat antibiotikabehandlade i flera omgångar. Kvarstående positiv serologi och/eller symptom tagits som intäkt på misslyckad första behandling.



Resultat (2) - SII

Reflektioner:

- Generellt tas många (på 30-50% av proverna).
- Ofta rekommenderat från lab.
- I studien totalt **82 SII**, varav **10 (12%)** visade förändrade värden
✍ många prover i onödan?
Ja, sannolikt, men en del tjänar samtidigt som stöd för att undvika ytterligare utredning och/eller behandling.
- Stor andel av remisserna saknar anamnes - resultatet svårvärderat för lab.
✍ Ska lab värdera? Svarskommentarer?



Åtgärder - uppföljning

- Mikrobiologen: Se över svarskommentarer.
- Utbildning och förbättrad information till provtagare
 - Återkoppling i form av brev till deltagande vårdenheter
 - Uppdatering av information på mikrobiologens hemsida
 - Föreläsningar?
- Algoritm för åtgärder vid misstanke om systemisk borreliainfektion? VG-regionsövergripande?
- Prospektiv borreliastudie inom VG-region?



Sammanfattning

- Borreliaserologi mycket vanligt prov - ca 100/vecka på SÄS under lågsäsong.
- 15% av normalmaterial positiva i borreliaserologi (SÄS 2005).
- I den aktuella studien hade 24% av patienterna positiv borreliaserologi 2005, 21% 2006 (studerad period januari-februari).
- Efter byte av analysmetod till DiaSorin Liaison[?] noteras minskad IgM-positivitet och något ökad IgG-positivitet. Bekräftas av tillverkaren.
- Klinisk uppföljning av positiva serologier januari 2005 och 2006 (161 journaler) visade att kontrollserologi togs i 42% av fallen, att antibiotikabehandling gavs i 36% av fallen och att lumbalpunktion utfördes i 22% av fallen.



Sammanfattning

- Minskat antal kontrollprover och antibiotikabehandlingar 2006 jämfört med 2005 ✍ bättre diskriminering med ny metod?
- 84% av de antibiotikabehandlade gavs doxycyklin.
- Av totalt 49 doxycyklinbehandlade patienter hade 19 diagnos som motiverade detta antibiotikaval. Bland övriga noterades diffusa symptom (generell ledvärk, trötthet etc), neurologiska symptom som behandlats utan föregående lp och flera patienter med enbart erytema migrans.
- Senare fastställda diagnoser omfattade reumatiska sjukdomar, ortopediska sjukdomar, neurologiska sjukdomar, andra CNS-infektioner och hudsjukdomar. Borreliaserologi svårtolkad – tänk på differentialdiagnoser!