



Lymen borrelioosin epidemiologinen seuranta

Ohje kliinisen mikrobiologian laboratorioille seurantatiedon yhtenäistämiseksi

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos
PL 30 (Mannerheimintie 166)
00271 Helsinki
Puhelin: 029 524 6000
www.thl.fi

Ohjaus 8/2019

Salla Kiiskinen, Jukka Hytönen, Sakari Jokiranta, Anna Muotiala, Dag Nyman,
Antti Nissinen, Juha Kauppinen, Hanna Jarva, Satu Kurkela, Janne Aittoniemi,
Päivi Mähönen, Jussi Sane

Lymen borrelioosin epidemiologinen seuranta

Ohje klinisen mikrobiologian laboratorioille
seurantatiedon yhtenäistämiseksi



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

ISBN 978-952-343-352-6 (verkkojulkaisu)
ISSN 2323-4172 (verkkojulkaisu)
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-352-6>

Helsinki 2019

Sisältö

1	Borrelioosin seurannan tehostaminen EU:n alueella	4
2	Lymen borrelioosi	4
2.1	Mikä Lymen borrelioosi on	4
2.2	Borrelioosi Suomessa	4
3	Borrelioosin laboriodiagnostiikka – ohje laboratorioille	5
3.1	Borrelia-serologia	5
3.2	Neuroborrelioosin laboriodiagnostiikka	5
	Kirjallisuutta	6
	Lisätietoja	6
	Liite 1: EU:n Komission päätöksessä 2018/945 mainitut neuroborrelioosin määritelmät	7
	Liite 2. Borrelia-serologia ja ilmoituskäytännöt	8

1 Borrelioosin seurannan tehostaminen EU:n alueella

Lymen neuroborrelioosin leviäminen aiheuttaa huolta Euroopan Unionissa. Taudin epidemiologian järjestelmällinen seuranta on tarpeen, jotta voidaan tukea toimia taudin ja sen myöhäisvaiheen muotojen ehkäisemiseksi ja torjumiseksi (1).

2 Lymen borrelioosi

2.1 Mikä Lymen borrelioosi on

Lymen borrelioosi on spirokeettoihin kuuluvien *Borrelia burgdorferi* -ryhmän bakteerien aiheuttama infektio.

Bakteeri tarttuu puutiaisen (*Ixodes ricinus* tai *Ixodes persulcatus*) ruokaillessa ihmisen iholla. Todennäköisyys kohdata puutiainen on suurin rannikkoseuduilla ja Suomen itäosissa.

Borrelioosin taudinkuvat vaihtelevat paikallisista ihoinfektioista keskushermoston, ihon ja nivelten sekä erittäin harvinaisiin sydänlihaksen infektioihin. Puutiaisen puremakohdan ympärille kehittyvä tyypillinen vaeltava ihottuma, erythema migrans, tulee aina hoitaa antibioottilääkityksellä ilman laboratoriotutkimuksia. Jos borrelioosin alkuvaiheen ihottuma jää kehittymättä tai huomaamatta esimerkiksi sen sijainnin takia, infektio saattaa levitä iholta muihin elimiin. Hoitamattomassa borrelioosissa 10–50 %:lle potilaista tulee myöhäisoireita muutaman kuukauden, pisimmillään yli vuoden kuluttua puremasta.

Lymen borrelioosin diagnoosi on aina perustaltaan kliininen, mutta infektion levinneessä vaiheessa diagnostiikan tukena tarvitaan laboratoriotutkimuksia, ennen kaikkea borreliavasta-aineiden osoittamista potilaan seerumista ja tarvittaessa aivoselkäydinnesteestä. Positiivinen borreliabakteerin nukleinihapon osoitus kudoksenäytteestä (iho, nivelneste, likvor) on varsin luotettava osoitus akuutista infektiosta. Borreliainfektio ei saa aikaan suojaavaa immuniteettia, joten uusintainfektio on mahdollinen.

2.2 Borrelioosi Suomessa

Suomessa borrelian osoittamiseen tarvittavia laboratoriotestejä tehtiin vuonna 2018 yhdeksässä laboratoriossa yhteensä 46 600 näytteestä (seerumi: 42 200, likvor: 3 300 ja PCR: 1 100). Vuonna 2018 laboratoriot ilmoittivat tartuntatautirekisteriin 2 106 borreliälöydöstä, mikä oli vähemmän kuin vuoden 2017 ennätysmäärä 2 324 borreliälöydöstä. Ilmoituksista valtaosa (98 %) perustui serologiseen testiin, loput nukleinihappo-osoitukseen.

Tartuntatautirekisterin borrelioosilöydökset eivät kuvaa borrelioosin koko epidemiologiaa, sillä ne edustavat pääosin taudin levinneitä muotoja. Alkuvaiheessa tauti todetaan useimmiten avohoidossa kliinisten oireiden perusteella. Nämä avohoidon käyntisyöt raportoidaan perusterveydenhuollon ilmoitusjärjestelmään (AvoHILMO). Lääkärien vastaanotokäyntien perusteella infektioiden todellisen määrän arvellaan olevan noin 6 000–7 000 vuodessa (2).

3 Borreliosisin laboriodiagnostiikka – ohje laboratorioille

3.1 Borreliaserologia

Kansainvälisten suositusten (3, 4) mukaisesti borreliaserologia toteutetaan **kaksivaiheisesti porrastettuna**.

1. Vasta-aineet määritetään ensin herkällä EIA-menetelmällä tai muulla vastaavalla seulontamenetelmällä. Antigeenina EIA-tutkimuksessa käytetään kokobakteeriantigeneja, rekombinanttiproteiineja tai peptidejä (5).
2. Seulontatestissä reaktiiviset näytteet tulee tutkia toisen vaiheen spesifillä varmistustestillä, joka on joko perinteinen Western blotting -tutkimus, rekombinantiantigeneja hyödyntävä line/bead immunoassay tai C6-peptidiin sitoutuvien vasta-aineiden pitoisuuden perusteella laskettava C6-indeksi.

C6-indeksin määrittäminen voi toimia borreliaserologiassa joko ensimmäisen vaiheen seulontatestinä tai toisen vaiheen varmistustestinä, sillä sen on osoitettu toimivan varsin hyvin kummassakin tarkoituksessa (6–10).

Kunkin laboratorion päätettävissä on, miten se haluaa käyttää C6-indeksin määrittäystä omassa borreliaserologian prosessissaan. Olennaista on, että C6-indeksin määrittäminen on osana kokonaisprosessia.

Positiivinen tulos kertoo käynnissä olevasta tai aiemmin sairastetusta borreliainfektiosta.

Kliinisten laboratoriodien tulee yllä mainittujen ohjeiden ja liitteessä 2 kuvattujen kriteerien perusteella tehdä asianmukainen ilmoitus borreliosisista THL:n tartuntatautirekisteriin.

3.2 Neuroborreliosisin laboriodiagnostiikka

Lymen neuroborreliosisin diagnostiikan kulmakivinä ovat infektiin sopiva kliininen kuva ja aivoselkädinnesteestä tehtävät laboriotutkimukset. Laboriodiagnostiikka perustuu intratekaalisen borreliavasta-ainetuotannon osoittamiseen. Löydöstä tukevat likvorin pleosytoosi sekä kohonnut CXCL13-kemokiinin pitoisuus (11, 12). Likvorin korkea CXCL13-pitoisuus liittyy lähes yksinomaan hoitamattomaan akuuttiin neuroborreliosiin. CXCL13-pitoisuus nousee nopeammin kuin aivoselkädinnesteen vasta-ainepitoisuus neuroborreliosisin alussa ja toisaalta se laskee nopeasti antibiootihoidon myötä. Positiivinen borreliabakteerin nukleinihapon osoitus on neuroborreliosisille diagnostinen, mutta menetelmä ei ole riittävän herkkä diagnostiikan tarpeisiin.

Laboriodiagnostiikan muita haasteita ovat likvorin pleosytoosin epäspesifisyys, borreliavasta-ainetuotannon puuttuminen infektiin alussa ja vasta-aineiden persistointi onnistuneen antibiootihoidon jälkeen.

Kliinisten laboratoriodien tulee yllä mainittujen ohjeiden ja liitteessä 2 kuvattujen kriteerien perusteella tehdä asianmukainen ilmoitus neuroborreliosisista THL:n tartuntatautirekisteriin.

Kirjallisuutta

1. Sajanti et al. Lyme borreliosis in Finland, 1995–2014., *Emerg Infect Dis.* 2017 Aug <https://doi.org/10.3201/eid2308.161273>
2. Komission täytäntöönpanopäätös (EU) 2018/945 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN>
3. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin.Microbiol.Rev.* 2005;18(3):484-509.
4. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin.Microbiol.Infect* 2004;10(12):1108-32.
5. Dessau R, Eliasson I, Skarpaas T, Nyman D. Report from a survey of laboratory methods used in Scandinavia. Testing for Lyme Borreliosis in the Nordic countries - variations in strategies and rate of seropositivity. February 2011
6. Jansson et al. Analysis of *Borrelia burgdorferi* IgG antibodies with a combination of IgG ELISA and VlsE C6 peptide ELISA, *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 147–150, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01041.x>
7. Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2011 Sep;53(6):541-7. doi: 10.1093/cid/cir464.
8. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM, Lepore TJ, Damle NS, Ferraro MJ, Steere AC. Evaluation of Modified 2-Tiered Serodiagnostic Testing Algorithms for Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 2017 Apr 15;64(8):1074-1080. doi: 10.1093/cid/cix043.
9. Lipsett SC, Branda JA, McAdam AJ, Vernacchio L, Gordon CD, Gordon CR, Nigrovic LE. Evaluation of the C6 Lyme Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Lyme Disease in Children and Adolescents. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct 1;63(7):922-8. doi: 10.1093/cid/ciw427. Epub 2016 Jun 28.
10. Nigrovic LE, Lipsett SC, Molins CR, Wormser GP, Bennett JE, Garro AC, Levas MN, Balamuth F, Neville D, Lingampalli N, Robinson WH, Branda JA. Higher C6 enzyme immunoassay index values correlate with a diagnosis of noncutaneous Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018
11. Mygland et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis, *European Journal of Neurology* 2010, 17: 8–16 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x>
12. Hytönen et al. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation, *Journal of Neuroinflammation* 2014, 11:103 <http://www.jneuroinflammation.com/content/11/1/103>

Lisätietoja

Kommentit ja korjausehdotukset:

Sane Jussi, johtava asiantuntija, Terveysturvallisuusosasto / Infektiotautien torjunta ja rokotukset

tartuntatautilaakari@thl.fi

Lisätietoja borreliainfektiosta

<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit/taudit-ja-mikrobit/bakteeritaudit/borrelia>

Liite 1: EU:n Komission päätöksessä 2018/945 mainitut neuroborreliosin määritelmät.

Kliiniset kriteerit – Euroopan neurologiyhdistysten liiton (EFNS) mukaiset neurologiset oireet viittaavat tapausmääritelmään (1), ilman muita ilmeisiä syitä.

Laboratoriokriteerit

A. Vahvistettu tapaus

- Pleosytoosi aivo-selkäydinnesteessä JA vähintään yksi seuraavista
 - osoitus Lymen borreliosin vasta-aineiden intratekaalisesta tuotannosta
 - *Borrelia burgdorferi* s.l.:n eristäminen tai sen nukleiinihapon (perimän) osoittaminen aivo-selkäydinnesteestä
 - **vain lapsilla (alle 18-vuotiaat)**: Lymen borreliosin IgG-vasta-aineiden osoittaminen verinäytteestä lapsilla, joilla on kasvohalvaus tai muu aivohermojen halvaus ja äskettäin (alle 2 kuukautta) esiintynyt erythema migrans -ihottuma

B. Todennäköinen tapaus

- Pleosytoosi aivo-selkäydinnesteessä JA positiivinen Lymen borreliosin serologia aivo-selkäydinnesteestä
TAI
- Lymen borreliosin spesifisten vasta-aineiden intratekaalinen tuotanto.

Liite 2. Borrelia-serologia ja ilmoituskäytännöt.

Tartuntataudit ja tartuntatauteja aiheuttavat mikrobilöydökset on jaettu tartuntatautien ilmoittamista ja torjuntaa varten tartuntatautiasetuksessa kolmeen luokkaan: yleisvaaralliset tartuntataudit, valvottavat tartuntataudit sekä muut ilmoitettavat mikrobilöydökset. *Borrelia burgdorferi* kuuluu luokkaan muut ilmoitettavat mikrobilöydökset. Laboratorio on velvollinen ilmoittamaan kaikkiin yllämainittuihin ryhmiin kuuluvista löydöksistä, jotka varmistavat taudin.

Taulukko 1. Tartuntatauti-ilmoituksen tekeminen vasta-ainetutkimusten perusteella.

Tutkittava näyte	IgG-vasta-aineet	IgM-vasta-aineet
Tartuntatauti-ilmoitus tehdään		
seerumi, yksittäinen näyte	• positiivinen, selvästi koholla	• positiivinen/negatiivinen
	• positiivinen, vähintään kohtalaisesti koholla	• positiivinen (tasolla ei merkitystä)
seerumi, parinäyte	• positiivinen, tasossa selkeä nousu	
	• positiivinen, muutos positiiviseksi	
likvor	• positiivinen intratekaalinen vasta-ainetuotanto, vasta-aineet selvästi koholla	
	• CXCL13 positiivinen • vasta-aineet selvästi koholla	
Tartuntatauti-ilmoitusta EI tehdä		
seerumi	• positiivinen, mutta vasta-ainetaso matala	• positiivinen (vasta-ainetaso matala)
	• negatiivinen/raja-arvoinen	• positiivinen (tasolla ei merkitystä)