

Kronisk fästingburen borrelios

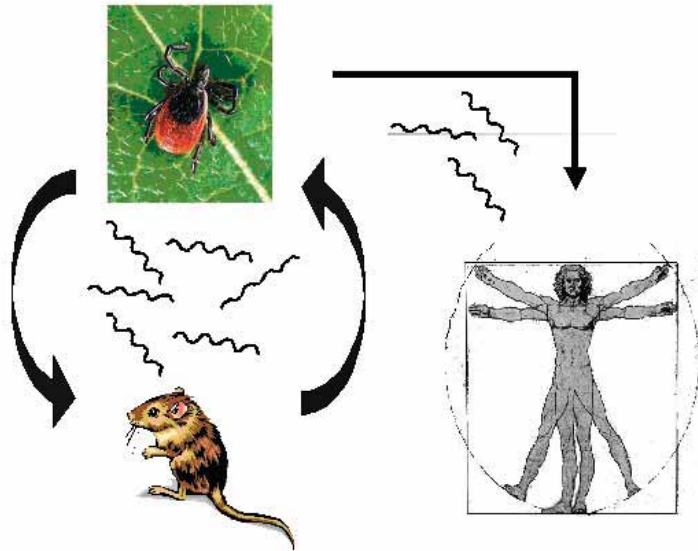
Sven Bergström

Professor i mikrobiologi

I denna presentation kommer jag att redogöra för ihärdiga infektioner som är relaterade till *Borrelia*-bakterier, dvs. kronisk fästingburen borrelios. En viktig fråga som jag kommer att belysa är vad som kan anses vara kronisk borrelios, vilket definieras mycket olika bland forskare och sjukvårdspersonal. Jag kommer dessutom att beskriva och diskutera vad man kan göra åt problemet med fästingburen borrelios. Framför allt kommer arbetet med att ta fram ett fungerande vaccin mot denna sjukdom att beskrivas. Båda dessa delar är relaterade till forskning i min forskargrupp vid Medicinsk-odontologiska fakulteten, Umeå universitet.

De föregående exemplen på ihärdiga infektioner från Arne Tärnvik och Göran Wadell har berört sjukdomar som sett till antal sjukdomsfall och drabbade personer är mycket, mycket större än dem som orsakas av *Borrelia*-bakterien. Troligtvis är också de sjukdomar som beskrivs senare idag mycket vanligare än den här. Men det spelar mindre roll, publiciteten och uppmärksamheten runt fästingburna sjukdomar är väldigt stor och personligen tror jag det har en hel del att göra med fästingarna. Jag tycker själv att de är ganska charmiga och jag har en liten fästingfarm på laboratoriet för att ha god tillgång vid mina studier av sjukdomen Lyme-borrelios. Biologin kring fästingarna är komplicerad, och dessa är del i en cykel som involverar gnagare, borreliabakterier och fästingar, se *Figur 1*. Då och då kan en fästing hamna på fel ställe, vilket resulterar att människor blir infekterade av bakterien. Det är emellertid inte bara borreliabakterierna som kan överföras av fästingar, utan vi har flera andra bakteriella sjukdomar, virussjukdomar och parasitära sjukdomar som sprids på det sättet.

Fästingen i sig är en av de mest intressanta spelarna på planen för att använda modernt ekonomispråk. Men det är inte bara gnagare som är inblandade i dess biologi. Vi har också visat att fåglar har väldigt stor betydelse för spridningen av borreliainfektioner.



Figur 1. Lyme borrelios-cykeln, en skiss som visar interaktionen mellan fästingar, borreliabakterier och däggdjur. Normalt lever Borreliabakterien växelvis i fästingar och gnagare, men någon gång hamnar den också i människor.

Lyme-borrelios kallar vi sjukdomen i Sverige, och jag kommer tillbaka till varför man ska använda den benämningen i stället för *Lyme-sjukdom* (*Lyme disease*), som man säger i USA. I Nordamerika orsakar denna sjukdom ännu mer publicitet och oro än här i Sverige. (Namnet kommer av orten Old Lyme, Connecticut, där sjukdomen först kunde beskrivas och kopplas just till borreliabakterien). I Nordamerika orsakas sjukdomen av en bakterie som heter *Borrelia burgdorferi* medan vi här i Europa har tre bakteriearter som kan ligga bakom denna sjukdom: *B. burgdorferi*, *B. afzelii* och *B. garinii*. Betydelsen av detta kommer jag att återkomma till när jag diskuterar de olika problemen med att ta fram ett vaccin för den svenska och europeiska marknaden.

I ett mörkfältsmikroskop ser borreliabakterien ut som på *Figur 2*. Den är ganska olik andra bakterier i både utseende och egenskaper. Europa och Asien har tre sjukdomsframkallande borreliarter som är lite olika utspridda. Dessutom finns ytterligare ett tiotal arter som man ännu inte kunna

■ Nord Amerika:

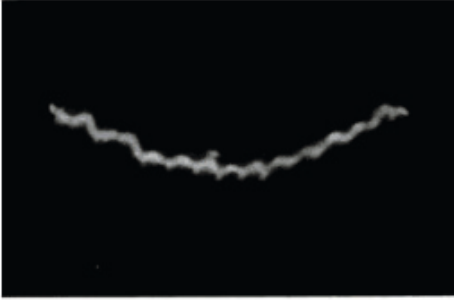
B. burgdorferi

■ Europa & Asien:

B. afzelii

B. garinii

B. burgdorferi



Figur 2. Fästingarerna på två sidor av Atlanten. Den infällda bilden visar den amerikanska arten, *Borrelia burgdorferi*, i mikroskop.

visa att de kan orsaka sjukdom hos människor och som är mer eller mindre närbesläktade.

Vad är då Lyme-borrelios? Svaret har att göra med vad som är kroniskt och inte kroniskt. Vi kan tala om tre steg: Det första är en lokal infektion kring fästingbettet, i nästa steg är bakterien mer spridd i kroppen och den går ut i blodet och till olika typer av vävnader, som hjärtat, nervsystemet och leder. Det tredje steget är vad vi kan kalla en kronisk eller ihärdig sjukdom – vilket egentligen är ett ovanligt tillstånd, dvs det är endast ett fåtal patienter som får en kronisk Lyme-borrelios. Om man behandlar med antibiotika under de båda första stadierna kommer i de flesta fallen infektionen att försvinna. Men om man inte behandlar kan den givetvis gå genom alla de tre faserna och bli just kronisk. Det kan då visa sig som en mängd symptom i huden, lederna, nervsystemet etc. Det är ett av de stora problemen. Ett annat visar sig i att man gav sjukdomen samma benämning som syfilis en gång hade, dvs. ”den store imiteraren” (”the great imitator”). Det har tyvärr blivit svårt att skilja den från helt andra sjukdomstillstånd.

Med eller utan bakterie?

Om jag ska föra in en definition på Lyme-borrelios – som krävs och är viktig för framtiden – är det att det måste finnas en koppling till en borrelia-bakterie som man har kunna påvisa på ett eller annat sätt, t.ex. molekylärt eller immunologiskt. När man t.ex. har en patient som ser ut som på *figur 3* är det väldigt enkelt, då vet man att det är fråga om det första stadiet av sjukdomen: *Erythema migrans*. Fästingen har bitit och den s.k. ”bulls eye”-ringen kring bittet är typisk för en Lyme-borrelios.

Definitionsfrågan har kommit fram väldigt tydligt i USA, men det finns problem också i Sverige och Europa med det som kallas ”kronisk Lyme-sjukdom” med symtom som trötthet, värk, illamående, koncentrationssvårigheter och liknande symtom. Denna sjukdom går inte att behandla med antibiotika och borreliebakterier kan inte påvisas hos patienterna. Den tillhör gruppen ”mos-sjukdomar”, dvs. *medicinskt oförklarliga symtom*. På det



Figur 3. Det här hudsymtomet, Erythema migrans, är typisk för det första stadiet av en borreliainfektion.

sättet blir Lyme-sjukdomen något man tar till för att få en felaktig förklaringsmodell. Den liknar kroniskt trötthetssyndrom, fibromyalgi m.m. Det finns tyvärr en koppling till en hel del intressegrupper, främst i USA där man ofta har väldigt starka sådana.

Kom ihåg att de här patienterna inte är inbillningssjuka, men de har inte borrelios. I regioner med mycket fästingar förekommer också kronisk Lyme-sjukdom. De här patienterna kan ha fått diagnosen Lyme-borrelios, men de blir inte bättre av antibiotikabehandling. Vad är då orsaken? Det kan vara en feldiagnos eller bara ett långsamt tillfrisknande från borreliainfektionen. De kan också ha fått en permanent skada av sin infektion, det kan vara fråga om en annan kronisk sjukdom eller om symtom som kvarstår efter genomgången sjukdom. De organiserade grupperna i USA kan man emellertid inte undervärdera. Har de bestämt sig för att något är Lyme-sjukdom, då blir det så. De har egna forskningsorganisationer med mycket pengar och kan beställa den forskning de behöver för att kunna tvinga fram långvarig antibiotikabehandling. Det hände till och med att de fick den federala myndigheten National Institute of Health att satsa oerhörda summor på en studie där ett stort antal patienter med kronisk Lyme-sjukdom behandlades med tung antibiotikaterapi i sex månader. Det handlade alltså om mycket antibiotika i höga koncentrationer under väldigt lång tid, men ingen blev ändå frisk. Därför var man tvungen att avbryta studien i förtid.

En liten koppling till det här har de studier som min grupp har gjort, där vi har sett att man kan skapa eller återuppväcka en borreliainfektion hos fåglar genom att stressa dem. Experimentellt infekterar vi fåglar som till synes kan rensa bort infektionen helt – men sedan skapar vi flyttstress hos fåglarna och då blir de borreliapositiva igen. Man ska med andra ord aldrig säga aldrig när det gäller de här frågorna, men skillnaden är viktig: Kronisk Lyme-sjukdom har inget med borrelia att göra, medan den europeiska definitionen Lyme-borrelios kräver en koppling till bakterien.

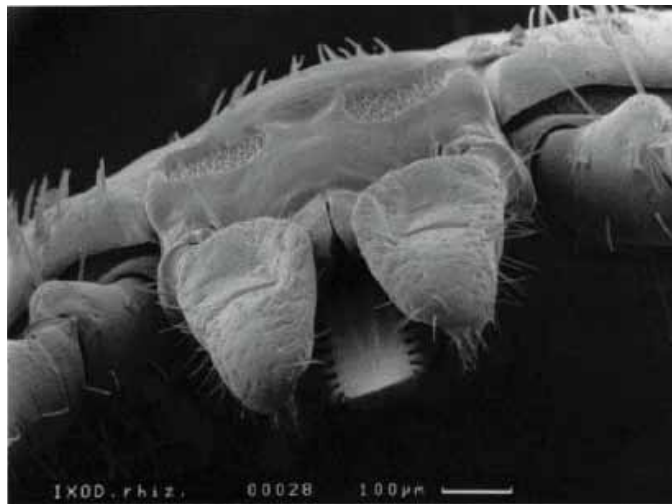
Det här är inte ett problem som bara berör USA. Ofta får jag brev eller e-post från patienter i Sverige och Europa som vill att jag ska ta blodprov och testa för borrelia-DNA eller att jag ska på allehanda sätt ska undersöka om de verkligen har borrelia i kroppen. Deras läkare tror inte på borrelios och inte omgivningen heller. Jag vill inte alls säga att det finns något fel

i sådana förmodanden, men det belyser ändå problematiken kring kronisk Lyme-sjukdom kontra Lyme-borrelios.

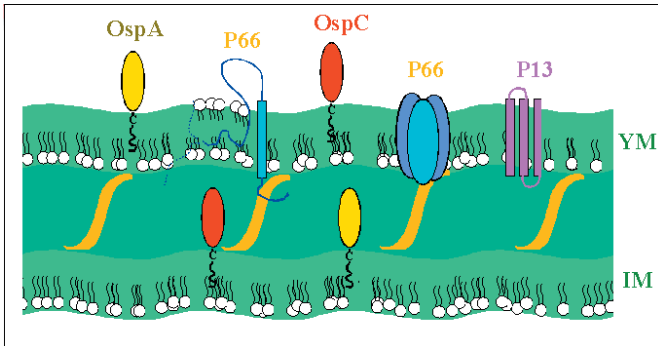
Vaccinets uppgång och fall

De sista minuterna tänkte jag beskriva borreliavaccinets uppgång och fall. Anledningen är att jag varit mycket involverad och starkt intresserad vid framtagningen av det vaccin som fick en väldigt kort levnad. Det finns stort intresse för fungerande borreliavaccin både i Nordamerika och Europa, inte minst bland de nämnda organisationerna. Att ta fram vaccinet är emellertid en riktig utmaning för borreliaforskare med tanke på den komplexa biologin med både fästingar, olika bakteriearter och olika typer av varmblodiga värd-djur. Dessutom har vi att göra med ett komplicerat infektionsförlopp i sig.

När vi jobbade på det här var de intressanta antigenerna givetvis de ytlokaliserade. Vi behövde ett starkt immunologiskt svar, antikroppar som oskadliggör eller dödar borreliabakterien så att vi får en skyddande effekt. Vacci-



Figur 4. Det närgångna porträttet av en borreliabakterie visar att käkpartiet inte alls ser ut som en skruv. Den ska inte heller vridas loss från huden. (Bilden från European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB), se <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU>)



Figur 5. I cellväggen på en borreliabakterie finns de proteiner som är intressanta för utveckling av vaccin mot borrelios.

net skulle dessutom vara giftfritt samt lätt och billigt att producera. Kravet att inte ge negativa sidoeffekter för de vaccinerade är givetvis ett av de stora problemen. I vår forskargrupp analyserade vi borreliabakterier på både ena eller andra sättet. *Figur 4* visar hur en borreliabakterie ser ut i elektronmikroskop. Om det nu är någon som undrar om man ska skruva medsols eller motsols när man blir fästingbiten ser ni här att den inte alls ser ut som en skruv i nyttet: Varken det ena eller det andra behövs, utan ta en pincett, håll längst fram och rucka försiktigt ut fästingen.

Vi tittade på ytmembranproteinerna och vilken betydelse de kan ha för utvecklingen av sjukdom samt som vaccin och diagnostiskt hjälpmedel. De här proteinerna är lite av varandras motpoler. *Figur 5* visar en skiss av cellväggen på en borreliabakterie. Vi har testat och använt det protein som heter OspA. Det intressanta är att proteinerna uttrycks olika beroende om de befinner sig i en fästing eller inte. När fästingen suger blod ändrar den till att uttrycka OspC på bakteriecellens yta, men *i fästingen* uttrycks det här proteinet som OspA och inte som OspC. För mer än tio år sedan vid det här laget bestämde vi oss för att OspA var värd att studera som en kandidat för ett vaccin. Det är ett ytlokaliserat lipoprotein som kan framkalla antikroppar hos både gnagare, hundar och människor. Vi kunde visa att antikropparna mot OspA påverkade odlade borreliabakteriers tillväxt, och det

var ju en indikation på att proteinet kunde vara en bra kandidat. Därefter överlämnade vi projektet till ett av de stora vaccinföretagen, för det kostade hundratals miljoner dollar att göra en sådan studie och det var inte möjligt att uppbringa i Sverige.

Man startade då en stor vaccinstudie med detta molekylärbiologiskt framtagna kandidatprotein; det gjordes faktiskt två studier av varsitt konkurrerande läkemedelsföretag och jag hade kontakt med det ena. Båda lät vaccinera fler än 10 000 personer med OspA eller placebo (blindpreparat) och följde dem sedan i två år för att kontrollera i serum om de fått borrelia. För att göra en lång historia kort visar vaccinstudien att immuniseringen av OspA skyddar mot Lyme-borrelios och det väldigt bra: 66 % effektivitet efter två immuniseringar och 92 % efter tre, t.o.m. 100 % hos personer under 60 år. Vaccinet är listigt på så sätt att antikropparna går in i fästingen när den suger blod och dödar borreliabakterien där, vilket därmed blockerar smittan. Alla var lyckliga och man körde igång produktion och försäljning.

Det här vaccinet mot *Borrelia burgdorferi*-borrelios blev kommersiellt tillgängligt 1999–2001, men nu har vi ju med USA att göra och redan den 1 januari i år avbröts försäljningen på, enligt företaget, kommersiella grunder. Samtidigt pågår ett 20-tal juridiska tvister där personer har stämt företaget och hävdar att de skadats av vaccinet. Enligt de företag som är delaktiga i vaccinstudien kunde inga negativa effekter påvisas; studierna är ju publicerade och pågår fortfarande. Men ändå fastnade vaccinet i ett 20-tal ekonomiskt givande, åtminstone för advokaterna, processer i USA.

Det var historien om borreliavaccinets uppgång och fall.

SVERKER OLOFSSON: Varför kan du inte göra det där vaccinet här i Umeå och sedan kunna bjuda oss inte bara på fika utan också på middag?

SVEN BERGSTRÖM: Det ena problemet är att jag inte har hundra miljoner dollar till den där studien, men det kan man väl låna upp. Det andra och större bekymret är att man i så fall måste göra tredubbelt arbete, för i Europa har vi ju tre bakteriearter som teoretiskt kan ge sjukdomen. Det kräver en ännu större studie, även om man delvis kan använda resultaten från den som redan är gjord.



Lennart Hånström, t.v., och Sven Bergström.

SVERKER OLOFSSON: Om man inte ser den där fästingen på sin kropp, utan den fastnar någonstans och blir kvar... Då är första frågan, vad händer rent fysiskt med den? Den andra frågan: Hur sannolikt är det att jag råkar ut för något om jag har kvar den?

SVEN BERGSTRÖM: Den suger blod tills den blir nöjd. Det tar någonstans mellan 48 och 72 timmar. Den är ju inte speciellt retande, vilket är en anledning till att du inte känner av den. I regel suger den tills den är klar och sedan hoppar den av. Sannolikheten för sjukdom i Sverige är att ungefär 20 % av fästingarna bär på borrelia.

SVERKER OLOFSSON: Det är ganska mycket med andra ord?

SVEN BERGSTRÖM: Ja, men risken för att du ska springa på en fästing i Umeå är oerhört liten – om du nu inte far ut till Norrbyskär...