

Human granulocytær ehrlichiose i Norge

Det er nylig vist at flått kan overføre sykdommen human granulocytær ehrlichiose. Dette er en bakteriell sykdom som gir et influensaliknende sykdomsbilde med feber, muskelsmerter og hodepine som vanligste symptomer.

Vi beskriver to pasienter med flått-overført human granulocytær ehrlichiose i Norge. Begge pasientene fikk sommeren 1998 flåttbitt ved opphold ved Telemarkskysten og fikk 8–14 dager senere et influensaliknende sykdomsbilde med feber, hodepine og muskelsmerter. Begge ble gitt doksyklin for mistenkt bakteriell luftveisinfeksjon, og rekonvalesensfasen varte i flere uker. Vi benyttet immunfluorescens-teknikk til å påvise antistoffer i serum mot human granulocytær ehrlichiose-agens. Til å påvise nukleinsyre spesifikk for dette agens i blod benyttet vi polymerasekjedereaksjon med primere som er spesifikke for *E phagocytophilae*-genogruppen.

I blodprøver påviste vi hos en pasient signifikant antistoffstigning mot human granulocytær ehrlichiose-agens. Den andre pasienten hadde vedvarende høyt titer av antistoff mot samme agens. Polymerasekjedereaksjonen var positiv i blodprøve hos begge pasienter.

Vi har beskrevet de to første tilfellene av human granulocytær ehrlichiose i Norge. Begge pasienter tilfredsstiller Centers for Disease Control and Prevention's kriterier for diagnosen.

Human granulocytær ehrlichiose ble først beskrevet av den norske legen Johan Bakken i USA i 1994 (1). Det første dokumenterte tilfellet i Europa ble oppdaget i Slovenia i 1997 (2). Sykdommen skyldes en bakterie som kalles human granulocytær ehrlichiose-agens, fordi det ennå ikke er fastslått at den er en egen art. I en tidligere seroepidemiologisk studie fra Telemark fant vi holdepunkter for infeksjon med human granulocytær ehrlichiose-agens i Norge (3). De første svenske tilfellene av human granulocytær ehrlichiose ble beskrevet i 1999 (4). Sykdommen arter seg vanligst som en akutt febril tilstand med hodepine og muskelsmerter som de vanligste kliniske funn, men nedsatt matlyst, kvalme, leddsmerter og tørrhoste forekommer hyppig (5). Ubehandlet kan sykdommen vare i uker. Et alvorlig sepsisliknende sykdomsbilde med dødelig utgang

Bjørn-Erik Kristiansen

bjorn-erik.kristiansen@telelab.no

AS Telelab
Postboks 1868 Gulset
3703 Skien
og
Avd. for mikrobiologi
Universitetet i Tromsø

Andy Jenkins

Yngvar Tveten

AS Telelab
Postboks 1868 Gulset
3703 Skien

Bjørn Karsten

3960 Stathelle

Øystein Line

Heistad legekontor
3940 Porsgrunn

Anneli Bjöersdorff

Klinisk mikrobiologi
Länssjukhuset
S-391 85 Kalmar

Kristiansen B-E, Jenkins A, Tveten Y, Karsten B, Line Ø, Bjöersdorff A.

Human granulocytic ehrlichiosis in Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 805–6.

Background. The bacterium that causes human granulocytic ehrlichiosis may be transmitted by ticks.

Material and methods. We describe two patients with human granulocytic ehrlichiosis. During the summer of 1998, both patients were bitten by ticks. Four to 7 days later they developed influenza-like symptoms with fever, headache and myalgia. After 4 and 21 days, respectively, both patients were given doxycycline for suspected bacterial respiratory diseases, and recovered.

Results. Blood samples for human granulocytic ehrlichiosis antibodies showed a fourfold increase in titer in one patient and a remaining high titer in the other. Both patients had a positive polymerase chain reaction with primers specific for the Ehrlichia phagocytophilae genogroup.

Interpretation. The two patients fulfill the human granulocytic ehrlichiosis diagnostic criteria set by Centers for Disease Control and Prevention, and are the first two human granulocytic ehrlichiosis cases described in Norway.

forekommer hos under 2% av pasientene, særlig eldre mennesker.

Vanlige laboratoriefunn er lavt antall blodplater. Diagnosen stilles ved påvisning av intracellulære bakterieansamlinger (morula) i granulocytter i giemsa-farget blodutstryk, ved påvisning av antistoffer ved immunfluorescens-teknikk eller ved polymerasekjedereaksjonspåvisning av nukleinsyre fra bakterien i EDTA-blodprøve.

Vi beskriver her de to første pasientene med dokumentert human granulocytær ehrlichiose i Norge. Begge er bosatt ved kysten av Telemark, der flått forekommer hyppig.

Pasient 1. En 62 år gammel kvinne fikk to flåttbitt tidlig i juni 1998. To uker senere fikk hun feber (38,5°C), frysninger, muskelsmerter og kvalme. Hun oppsøkte lege 16.7. 1998. Hun hadde da fremdeles feber. Det ble påvist lett pyuri, og behandling med trimetoprim og ibuprofen ble startet. Fem dager senere oppsøkte hun igjen legen. Hun hadde fremdeles feber, men urinen var klar. Analyse av blod tatt 21.7. 1998 viste følgende verdier: hemoglobin 14,8 g/100 ml, leukocytter $6,6 \cdot 10^6/l$, blodplater $2,25 \cdot 10^8/l$, C-reaktivt protein < 10 mg/100 ml, monocytter 4%, lymfocytter 39% og polynukleære celler 57%. Det ble ikke påvist antistoffer mot Borrelia, Yersinia eller cytomegalovirus. Tilstanden ble oppfattet som en mulig luftveisinfeksjon, og hun ble gitt doksyklin 100 mg daglig i ni dager. Hennes tilstand forbedret seg gradvis, men åtte uker etter behandlingsstart følte hun seg fremdeles slapp. Det ble sendt en serumprøve fra AS Telelab til Länssjukhuset i Kalmar, Sverige, for undersøkelse på antistoffer mot human granulocytær ehrlichiose-agens. Prøven var positiv, med titer 1/80 målt med immunfluorescensmetode. Antigen var granulocytter fra hest som var infisert med Ehrlichia equi. Ved kontroll sju og 12 uker etter den første prøven ble det funnet økende titer, henholdsvis 1/160 og 1/320. Ved siste undersøkelse ble alle de tre prøvene undersøkt i samme oppsett. Ved AS Telelab ble det utført to ulike polymerasekjedereaksjoner (6): Det ene primersettet (PER1/PER2) amplifiserer et 451 basepar stort fragment av 16s rRNA hos de fleste Ehrlichia-arter. Det andre primersettet (GER3/GER4) amplifiserer et 151 basepar stort 16s rRNA-fragment i bakterier tilhørende Ehrlichia phagocytophila-genogruppen, som human granulocytær ehrlichiose-agens tilhører. Vi hadde ikke EDTA-blod fra akutfasen tilgjengelig. Blodprøven tatt sju uker etter sykdomsdebut (10.9. 1998) var positiv i begge polymerasekjedereaksjonene, mens prøven tatt 12 uker etter (21.10) var polymerasekjedereaksjonnegativ.

Pasient 2. En 25 år gammel mann som oppdaget en flått på foten 25.7. 1998. Åtte dager senere fikk han feber (38,6°C), muskelsmerter og hodepine. 7.8. 1998 oppsøkte han lege og ble gitt doksyklin 100 mg/daglig på grunn av mistanke om luftveisinfeksjon. Han kom seg gradvis, men var plaget med slapphet. Blodprøve tatt 7.8. 1998 viste senkningsreaksjon på 28 mm, hemoglobin 15,0 g/100 ml og C-reaktivt protein på 40 mg/100 ml. Det ble ikke påvist antistoffer mot Borrelia- eller Yersinia-bakterier. Prøve sendt til Ehrlichia-immunfluorescensundersøkelse viste et høyt titer på 1/1280. Dette titeret ble funnet også i kontrollprøver tatt 1.9. 1998 og 14.10. 1998. En fullblodsprøve fra første legebesøk var blitt fryst ned på laboratoriet og var tilgjengelig for polymerasekjedereaksjon. Polymerasekjedereaksjonsprøven var positiv med begge primersett.

Diskusjon

De første tilfellene av human granulocytær ehrlichiose hos mennesker i Norge er beskrevet. Diagnosen oppfylder kravene som er stilt av Centers for Disease Control and Prevention (7). Ut fra en tidligere seroepidemiologisk studie der 10% av pasienter med sikker borreliose ble funnet å ha antistoffer

også mot human granulocytær ehrlichiose-agens (3), er det ikke uventet at sykdommen nå påvises i Norge. Doksysyklin er første-håndpreparatet for behandling av sykdommen og ble gitt empirisk til begge pasienter. Hos den første pasienten var det positiv polymerasekjedereaksjon i blodprøve tatt etter gjennomgått behandling. Forklaringen kan være at behandlingen ikke hadde vært effektiv eller at det i granulocytene kan finnes intakt bakteriell nukleinsyre selv om bakteriene er drept.

Human granulocytær ehrlichiose kan mistenkes ved uforklarlige influensaliknende symptomer i sommerhalvåret hos personer som bor eller har oppholdt seg ved kysten der flått finnes. Diagnosen stilles sikrest ved påvisning av spesifikke antistoffer eller ved påvisning av morula i granulocytter. Antistoffresponen kan være langsom, som hos pasient 1, og rekonvalesentprøve bør derfor sendes inn på et senere tidspunkt (2–4 uker etter sykdomsdebut) enn ved andre serologiske undersøkelser.

Polymerasekjedereaksjoner er utviklet for påvisning av human granulocytær ehrlichiose-agens i klinisk materiale, men metodenes sensitivitet og spesifisitet er ennå uavklart. Bakterieartene innenfor E phagocytophilagenogruppen (E phagocytophilae, E equi og human granulocytær ehrlichiose-agens) er svært like i antigen utrustning og i nukleinsyreoppbygging, og det er også uavklart om human granulocytær ehrlichiose-agens er en egen art. Kryssreaksjoner både ved serologisk undersøkelse og ved polymerasekjedereaksjon innenfor denne genogruppen er derfor alltid til stede.

Litteratur

1. Bakken JS, Dumler JS, Chen S-M, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: a new species emerging? *JAMA* 1994; 272: 212–8.
2. Petrovec M, Furlan SL, Zupanic TA, Strle F, Brouqui P, Roux V et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1556–9.
3. Bakken JS, Krueth J, Tilden RL, Dumler JS, Kristiansen BE. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 829–32.
4. Björsdorff A, Berglund J, Kristiansen BE, Söderström C, Eliasson I. Varierande klinisk bild och förlopp vid human granulocytär ehrlichios. *Läkartidningen* 1999; 96: 4200–4.
5. Bakken J, Dumler JS, Kristiansen BE. Ny flåttbårn sykdom – human granulocytær ehrlichiose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4117–8.
6. Goodman JL, Nelson C, Vitale B, Madigan JE, Dumler JS, Kurtti TJ et al. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 209–15.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under Public Health Surveillance. Ehrlichiosis – 1996. www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/ehrlic97.htm (20.6.2000).

Fattigdom, legemiddelutprøving og diplomati



Le Carré J

The constant gardener

508 s. London: Hodder and Stoughton, 2001. Pris NOK 198 ISBN 0-340-73337-3

En av verdens mest velrenommerte forfattere av spionromaner, John Le Carré, har i sin siste bok valgt to hovedfiender: president Moi i Kenya og den multinasjonale legemiddel-



industrien. Men er kritikken egentlig ram-mende?

En britisk advokat og diplomatfrue blir funnet myrdet i det kar-rige landskapet nord i Kenya, i grenseområ-dene mot Sudan. Kvin-nen er kjent for helhjertet innsats for de fat-tigste innbyggerne i

landet, og hennes aktiviteter har falt mange i den britiske ambassaden tungt for brystet fordi de truer forholdet til president Moi. Kvinnens mann Justin Quayle har tilsyne-latende visst svært lite om arbeidet hennes.

Det lages et diplomatisk røykteppe der en kenyansk lege og mulig elsker antas å være den skyldige. Som seg hør og bør i en spion-roman var kvinnen blendende vakker og in-telligent, og flere menn med makt har beilet til henne.

Justin, hvis hobby er hagearbeid (derav bokens tittel), sørger dypt, tas av jobben, begynner så smått å grave i hennes affærer – og finner seg selv overvåket. Han oppdager at hun og legen har vært på sporet av uetisk forskning. Et mulig legemiddel mot tuber-kulose ved navn Dypraxa har vært anvendt på fattige i Kenya til tross for høy og kjent bivirkningsrisiko oppdaget under tidlig ut-prøving i Canada og Europa. Så smått be-settes Justin av å fullføre sin kones arbeid. Siste halvdel av boken dreier seg om hans umulige jakt på de ansvarlige – umulig fordi han er alene mot sin tidligere arbeidsgiver, legemiddelfirmaet bak Dypraxa og keny-anske myndigheter.

Det er bra at en verdenskjent forfatter gri-per fatt i uetisk medisinsk forskning, spesielt siden u-landene trekker til seg utprøving av legemidler fordi det er billigere der og mot-standen er svakere. I en veldokumentert de-battartikkel i *The New York Review of Books* viser David J. Rothman hvor utbredt dette problemet er (1). I rike land sees et beslektet problem. Günter Wallraff viste i sin rystende bok *Aller nederst* hvordan tyrkiske innvand-rere på 1980-tallet ble rekruttert til legemid-delutprøving med tvilsomme midler i Tyskland (2). Dette er temaer industrien og

ikke minst leger burde vært mye mer opptatt av. Le Carrés bok beskriver et nært interes-sesfellesskap mellom pengesterk internasjo-nal industri, skruppelløs kenyansk forret-ningsvirksomhet og sterke nasjoner som Storbritannia, Sveits, USA og Canada. Til skildringen hører også eksempler på utfry-singsteknikker mellom leger og vitenskaps-folk. Hvor le Carrés sympati ligger, er man aldri i tvil om.

Men, boken er først og fremst preget av gode miljøbeskrivelser og til dels ypperlige persontegninger. I lange perioder kretser le Carré omkring Justins tanker og følelser etter tapet av sin unge advokat-kone. Han lykkes ikke i å skape troverdig innsikt i de store legemiddelfirmaenes indre liv. I boken treffer vi noen få vitenskapelig ansatte med blandet moral. Man sitter igjen med et inn-trykk av at det er slike brodne kar som er problemet – ikke systemet. Le Carrés brodd mot legemiddelindustrien er ganske enkelt ikke spiss nok, selv om panegyrisk omtale i *Dagbladet* og *VG* skulle tilsi noe annet. Det er politikk og diplomati forfatteren kjenner best, og det er politikere og diplomater som sitter tilbake blottet for ære etter denne boken.

Pål Gulbrandsen
Tidsskriftet

Litteratur

1. Rothman D. The shame of medical research. *The New York Review of Books* 30.11.2000.
2. Wallraff G. *Aller nederst*. Oslo: Pax, 1986.