

Molde, den 30. september 2009

Lyme Borreliose – omfang og konsekvens

Eg er i det alt vesentlege enig i diskusjonen rundt nyoppstått LB. Etter mitt skjønn blir nyoppstått LB blir handtert forsvarleg av helsevesenet. Primærhelsetenesta er godt kjent med initielle symptom, og erfaringsvis vil kortvarig behandling starta tidleg vere tilstrekkeleg i dei aller fleste tilfella. Dette er IKKJE tilfelle ved sein manifestasjon. I denne gruppa reknar vi alle LB ramma som har hatt alvorleg sjukdom i meir enn 12 mnd, og som ikkje har fått adekvat behandling. Legane kjenner ikkje sjukdomsbildet, og lidelsen er undervurdert og stort sett neglisjert. Ikkje sjeldan blir vanlige LB symptom (autonome forstyrrelsar, humørsvingingar, overfølsemd for lyd/ lys med meir) brukt som argument for at det ikkje er relevant å tenke LB. Fleire og fleire av desse får påvist borrelia DNA i blod, praktisk talt alle responderar markert på behandling. Nokre har eit liv som kan levast så lenge dei får behandling, men glir sakte tilbake til eit smertehelvete når hjelpa stansar opp. Igjen og igjen. Det kan godt hende at dette er ei utfordring for viktige samfunnsmedisinske omsyn, men den etiske diskusjonen får vi ta i etterkant av analysen. Ingen løyser problema ved å fornekte fakta.

Som eg har sagt tidlegare, er det praktisk talt INGEN i denne pasientgruppa som har vore sjuk i mindre enn 12 månadar og det er openbart at det er denne problematikken som er det politiske oppdraget. Og gruppa er stor. Mykje større enn kva som så langt er sagt.

Evidensbasert ?

Det kan synes betryggande at tilrådingane skal byggast på evidensbasert medisin, men saka har openbart fleire sider. Publisering i internasjonale tidsskrift fråtek oss på ingen måte ansvaret for sjølvstendig kjeldekritikk. Delrapportane er fulle av metainformasjon, og på avgjerande punkt blir det til og med vist til tolkingar i andre land som støtte for 'evidens'. Dette er naturlegvis både uvitskapeleg og uakseptabelt. Vi må forhalde oss til primærdokumenta, og vurdere dette opp mot relevansen for oss. Eg vil hevde at evidensbegrepet av og til blir grovt misbrukt, og langt på veg blir brukt for å unndra viktige dokument frå kritisk vurdering (men dette er på ingen måte eit særnorsk fenomen). Det er særleg to kritiske område der påstandar har blitt løfta frå lause hypoteser til aksiom på eit ikkje altfor stødig grunnlag.

Dette gjeld m.a. 'dokumentasjonen' på at **langvarig antibiotikabehandling ikkje har effekt**. Den aktuelle studien er basert på monoterapi med lavdose doxycyclin, men blir tolka som om resultatet gjeld antibiotika generelt. Ein slik konklusjon finnes det naturlegvis ingen støtte for. Tvert i mot. Vi har utallige – og lett repeterbare – erfaringar som viser dramatisk forbedring ved behandling, meir enn det som kan avskrivast som ein generell antiinflammatorisk effekt av antibiotika, men tilbakefall ved opphør. Igjen og igjen. Etter nokre månadar i helvete vil desse pasientane gjere alt dei kan for å få hjelp. I eller utanfor Norge.

Hovedutfordringa går imidlertid på tolking av serologi, - eller meir konkret på bevis for at langvarig sjuke nesten alltid gir tydeleg immunsvaer. Det blir vist til respons ved 6 månader, men vi har så langt aldri sett grundige studiar på immunrespons hos pasientar med langvarig lidelse. Her er mange indikasjonar – og 'evidensbasert' kunnskap – som utfordrar påstanden. Strle dokumenterte at b.afzeeli berre sjeldan gir immunsvaer i csf, og utallige pasienterfaringar indikerar at påstanden er feil.

Vi har gjort PCR undersøkelser på personer med klassiske LB kjenneteikn, men der diagnose er utelukket etter negativ serologi. Mange av disse pasientene har fått påvist Bb DNA i blod.

Det er ikke mi sak å forklare manglende immunsvær, men som arbeidshypotese er eg interessert i problematikken rundt sirkulerende immunkompleks (IC). Vi har flere observasjoner der pasienten får negativ serologi, får påvist 'forhøya' IC – og som får påvist Borrelia DNA – og som responderer markert på antibiotika. For meg er det ikke urimeleg å anta at bakterien frigir relativt store mengder antigen, samtidig med svakt immunsvær – og at antistoffa blir bundne opp i passive, sirkulerende immunkompleks. Denne modellen er naturlegvis relevant både for blod og csf. Det bør vere interessant at immunsværet typisk blir tydelegare etter påbegynt behandling – når behandlinga har redusert aktuell borrelia biomasse, og dermed frigivning av antigen. Bedre forklaringsmodellar mottas med takk.

Bevisbyrde ? Husk at eg IKKJE påstår at mine modellar er 'evidensbaserte'. Eg påstår imidlertid at det er så mange og så gode indikasjoner på at utgangspåstanden er feil, at evidensen slår sprekker. Dette er eitt av kjernespora rundt LB, og dersom påstandane mine er korrekte, er dette den direkte årsaka til at så mange pasientar må oppsøke hjelp i utlandet for å berge liv og framtid. Husk at Absence of Proof ikkje er det same som Proof of Absence.

Manifestasjon av sein LB

Som før sagt er mitt hovudfokus hardt ramma menneske med langvarig sjukdom. Vi har gjort gjentatte forsøk på å forklare behovet for todelt anbefalingar for diagnose, og for behandling. Slik dette blir framstilt no, vil praktisk talt ingen i gruppa med langvarig sjukdom bli vurdert som mulig LB pasient. Nokre av disse pasientane har ME liknande sjukdomsbilde – andre får klinikarar til å tenkje på demyeliniserande sjukdom. ME gruppa er størst, men den andre gruppa får typisk eit meir alvorleg forløp. Fellesnemnaren er vedvarande utmattelse, brainfog, og kognitive problem. I tillegg til dette der eit breitt spekter med symptom frå fleire organsystem. Hypersensitivitet for lyd/lys, monokulær diplopi, autonome dysfunksjonar, sterkt forhøya verdier av 'stresshormon' og utslag på vippebordstest er ikkje uvanleg. Det er også registrert utfall målt ved SPECT og PET (som responderar på behandling). Vi viser her til symptomlista i standpunktdokumentet. Det typiske ved behandling er at nokre av symptomata lettar, medan andre er meir statiske. Seinare i forløpet – og ved andre antibiotikaregime, kan forholdet mellom symptomata vere annleis.

Vi er også overraska av at herxheimer begrepet så langt IKKJE er drøfta i rapportutkasta. Fleire / dei fleste av disse pasientane får markert midlertidig forverring ved oppstart av antibiotika, og av mange klinikarar blir dette feilaktig tolka som allergisk reaksjon eller sideeffektar av medikamentet.

Tentativ metodikk ?

Litt om PCR som verktøy for diagnostikk

Eg har tidlegare lagt fram dokumentasjon/drøfting som går på tolking av negativ serologi. Eg viste til funn vha PCR og påvisning av spirocheter i erythrocytter vha mikroskopi. Det dreia seg om ei gruppe hardt ramma pasientar med karakteristisk sjukdomsbilde for kronisk nevroborreliose. Gruppa omfattar pasientar med både 'ME liknande sjukdomsbilde', og symptom som minner om MS. For nokre er situasjonen ekstrem – smerter 24/7, hyperfølsomheit for lyd og lys, og sengeliggande over mange år.

Min påstand var at *) med sjukdomsbilde som er karakteristisk for LB, og **) påvisning av Bb DNA i blod – er det overveiende sannsynleg at pasienten faktisk har kronisk nevroborreliose, aktiv infeksjon, sjølv om serologien ikkje kunne gi klare indikasjonar. Gjennom prosessen vart det etterlyst 'evidens' for at PCR kan brukast som diagnostisk verk, og i referata vart metodikken omtala som tentativ. Dette er bakgrunnen for refleksjonane under ;

PCR – eller Real Time PCR – er akseptert som gullstandard for påvisning og identifikasjon av biologisk materiale, og å åpne denne diskusjonen med negativ serologi som motvekt har revolusjonært potensiale og fortener stor oppmerksomheit i fagmiljøa. Påvisning av artsspesifikk DNA blir brukt som kvalitetssikring og referanse for andre testmetodar, både når det gjeld Bb og andre organismar. Ved bruk av Real Time PCR går prosessen i lukka syklus, og risikoen for tilfeldig forurensing blir betydelig mindre. Ved gjentatt påvisning er risikoen for "tilfeldig" feil tilnærma null. For PCR er det problematikken rundt spesifisitet – ikkje sensitivitet - som er interessant.

Den alternative hypotesa må nødvendigvis gå på at det ikkje treng vere samanheng mellom borrelia i kropp og aktuelt sjukdomsbilde. I klar tekst betyr dette at pasienten kan ha borrelia i blodet utan å ha borreliose. Diskusjonen rundt dyrking er (i denne konteksten) heilt parallell, men det viktige er imidlertid at hypotesa åpnar minst to nye viktige problemstillingar ;

*) Påvisning av Bb DNA beviser forekomst av Borrelia biomasse, og sannsynleggjer frigivning av antigener med påfølgjande immunsvær. Dette setter fenomenet 'falsk positiv' serologi inn i ny ramme. 'Falsk positiv' kan like gjerne vere indikasjon på subklinisk og reaktiverbar infeksjon, som "bevis" på avslutta, historisk LB. Eg går ut frå at reaktivering av subklinisk LB kan trigge IgM produksjon.

**) Dersom pasienten har borrelia i blodet utan å ha borreliose åpnar det eit dramatisk perspektiv; - Det vil vere heilt uansvarleg om Helsedirektoratet står for ei slik tolkning utan samtidig å åpne diskusjonen om blodbankrutiner og sikkerheit. Dersom Helsedirektoratet konkluderar med at PCR er "tentativt" som verktøy for å diagnostisere Lyme Borreliose, MÅ desse punkta kommenterast.

Multiinfeksjonar – kvifor ingen oppmerksomheit ?

Eg er også overraska av at diskusjonen rundt multiinfeksjonar / coinfeksjon så lettvindt blir avfeia, med ein svensk professor som sanningsvitne. Problemstillinga er velkjent frå andre miljø, men har aldri blitt tatt på alvor her hos oss. Gjennom grundige og veldokumenterte studier har vi (prosjektet eg administrerar som fylkesjordsjef) dokumentert at infeksjon av den flåttbårne zoonosen Anaplasma phagocytophilum er eit massivt problem i husdyrhaldet . Av 35 sauebuskapar var kun 1 'rein' og i 26 av buskapane var ALLE prøver positive. Dette betyr at smittepresset i miljøet er massivt. Eg kjenner til 2 PCR-analyser for anaplasma på 2 personar med mistanke om LB, og av desse vart A påvist hos ein. Vi viser også til Snorre Stuen (Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:2579-81) . Det er mange indikasjonar på at samtidig A infeksjon har immunsuppressiv effekt, og kan gi eit alvorlegare forløp av LB. Dersom vi tar i bruk PCR som diagnostisk verktøy (og det må vi) vil påvisning av samtidige infeksjonar vere relativt kurant (i alle fall å finne omfanget av problemet, og å dokumentere samanhengar).

Litt om behandling

Langvarig infeksjon skal behandlast i forhold til klinisk respons, ikkje i forhold til generell fastsett varigheit. Mange erfaringar fortel om rask respons på behandling for pasientar med relativt fersk infeksjon, men sein effekt hos pasientar som har vore sjuk lenge. Pasientar med langvarig

sjukdom har som regel mange – tilsynelatande uavhengige – symptom, og det vanlige ved behandling er at nokre av symptomata lettar, medan andre blir igjen. Dette bildet kan forandre seg over tid, og vil også vere avhengig av kva preparat som er i bruk.

Dette dreiar seg om organismar som har stor evne til å finne beskytta nisjar ved ugunstig miljø. Ved terminering av behandling blir infeksjonen ofte reaktivert. Dette krev openbart langvarig medisinsk hjelp, og på generell basis er det behov for forskning på å nå 'beskytta' spirocheter. Kunnskap om strain, metodikk for å måle effektar av behandling, og aksept av tilstanden kronisk borreliose er absolutte føresetnader for å kunne tilby effektiv hjelp (.

Langvarig sjukdom krev langvarig behandling, og det går typisk lengre enn 4 veker før pasienten responderar markert positivt. Hovudregelen for å vurdere behandlingssopplegget er klinisk respons. Fortsatt aktiv infeksjon skal behandlast , og i dette ligg at det er behov for gode verktøy for å vurdere forløp. Pasienten er "frisk" når symptomata har letta og bakterien er ute av kroppen, - ikkje nødvendigvis når det manglar serologiske indikasjonar på sjukdom.

Mange pasientar blir møtte med påstanden om at etter 4 veker antibiotika er organismen uansett borte – enten den har vore der eller ikkje. Dette er eit grovt overgrep som er utan 'evidensbasert' støtte.

LB er ein samlebetegnelse på sjukdom forårsaka av ein eller fleire genetisk forskjellige strains. Pasientgruppa femner om alle frå nylig flåttbitt og EM, til menneske som har vore sengeliggande i årevis med tunge smerter. Nokre av pasientane har primært leddproblem og kognitive problem, andre har tunge nevrologiske symptom, synsproblem og forstyrrelsar i autonome funksjonar. Nokre av disse pasientane har ME liknande sjukdomsbilde – andre får klinikarar til å tenkje på demyeliniserande sjukdom. Det er ingen grunn til å forvente at ei gruppe med så forskjellige symptom, og frå forskjellige organsystem – forårsaka av forskjellige agens – skal respondere på den same behandlinga. Likevel er behandlingstilbodet i hovudsak likt for alle . **One size does not fit all.** Sjå standpunktdokumentet for utfyllande merknader.

Med vennleg helsing

Ottar Longva