

Som grunnlag for vårt bidrag har vi laga eit notat som klargjer korleis vi ser på situasjonen. Vi har ei pragmatisk og open haldning, og vil naturlegvis ta opp velfunderte argument og dokumentasjon som eventuelt kjem på bordet gjennom prosessen.

MANDAT 1.1 GI EN ANBEFALING OM NÅR LEGENE SKAL TENKE BORRELIOSE OG GI EN ANBEFALING OM HVILKEN OPPFØLGING PASIENTEN BØR FÅ I UTREDNINGEN

Det er nødvendig å skilje mellom nyoppstått infeksjon og langvarig sjukdom. Vår generelle oppfatning er at 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 manifestasjon¹. Legane kjenner ikkje sjukdomsbildet, og lidelsen er undervurdert og til dels neglisjert. Negativ serologi blir rutinemessig tolka som diagnostisk sikkert, og det er overveiande sannsynleg at berre eit fåtal av desse pasientane får adekvat hjelp i rimeleg tid. 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.

Vi presenterar 3 scenario frå legekantoret, der utfordringane primært er knytt til Situasjon 3

SITUASJON 1: NYLIG FLÅTTBITT, MEN INGEN INDIKASJONAR PÅ INFEKSJON.

Anbefaling : *Behandling skal ikkje iverksettast.
Det blir ikkje tatt prøver for antistoffanalyse*

Merknad : Pasienten får beskjed om å følgje nøye med rundt stikkstad i minst 4 – 6 veker. Oppstår EM må lege kontaktast umiddelbart. Utslett på bittstaden bør fotodokumenterast. Pasienten får beskjed om å vere oppmerksom på andre karakteristiske symptom som nyoppstått ledd- og muskelsmerter, 'støt', konsentrasjonssvikt, koordineringsproblem, svekka korttidshukommelse eller oversensitivitet for lyd og/eller lys, eller influensa liknande følelse som ikkje går over. Pasienten bør ha fokus mot dette det første året, og kontakte lege ved indikasjon (sjå vedlagt symptomliste, sjå også Situasjon 2).

Ein undersøkelse rapportert i NEJM 2001² dokumenterar at profylaktisk eingongsbehandling med 200 mg doxycyclin innan 72 timar etter flåttbitt reduserte risiko for infeksjon. (1 pr 235 med doxycyclin, 8 pr 247 i kontrollgruppa).

SITUASJON 2: SIKKER INDIKASJON PÅ LB (EM), ELLER NYLIG FLÅTTBITT OG KARAKTERISTISKE SYMPTOM PÅ TIDLEG MANIFESTASJON.

Eksempel på dette er influensaliknande symptom i løpet av første 2 – 3 veker, unormal følelse av å vere sliten, ansiktsslammelse mm (så vedlagt symptomliste)

Anbefaling : *Behandling skal settast i verk øyeblikkeleg.*

¹ Med 'sein manifestasjon' meiner vi her LB som ikkje har fått tidsnok og adekvat behandling, og som ikkje har typiske karakteristika på nyoppstått infeksjon.

² www.legeforeningen.no/id/3853.0

Det blir ikkje tatt prøver for antistoffanalyse

Merknad : Pasienten må gjerast oppmerksam på karakteristiske kjenneteikn ved oppblussing etter terapivikt (nyoppstått ledd- og muskelsmerter, 'støt', konsentrasjonssvikt, koordineringsproblem, svekka korttidshukommelse eller overfølsomheit for lyd og/eller lys, eller influensaliknande følelse som ikkje går over. Pasienten bør vere obs på dette det første året, og kontakte lege ved indikasjon. Sjå også Situasjon 3.

SITUASJON 3 SYMPTOM SOM ER FORENLIGE MED SEINARE MANIFESTASJON AV LB

Utgangspunktet for mistanke om Lyme Borreliose er det kliniske bildet. Kjent EM, og evt tidlegare 'vellykka' behandling er sterke tilleggsindikasjoner. LB er en multiorgansjukdom med stor bredde i sjukdomsbildet. Fellesnemnarar for pasientar med langvarig LB er fatigue, konsentrasjonsproblem og 'brainfog'. Personar som blir vurdert for ME er i utgangspunktet kvalifisert som 'mulig LB'. Dei fleste av desse har hatt tunge symptom i meir enn 12 mnd, ofte mange år. Gruppa omfattar imidlertid alle med sterke indikasjonar, og som ikkje har fått påvist / behandla LB i tidleg fase

Anbefaling : *Det blir tatt prøver (blod) for antistoffanalyse (WB)
Det blir tatt prøver (blod) for immunkompleksmålingar
Det blir tatt prøver (blod og evt leddveske) for PCR.
Behandling skal vurderast
All behandlingsrespons – muskelsmerter, midl forverring mv. må observerast.*

Merknad : Effektar av antibiotikabehandling må registrerast. Pasientar som har gått med lidelsen over år har ofte erfaringar knytt til abx (for andre lidelsar). JHR er ofte forveksla med allergisk reaksjon. Fleire pasientar rapporterar om bedre kognitive funksjonar under og etter abx behandling.

MANDAT 2.1 : VURDERE DE TESTENE SOM ER TILGJENGELIGE I NORGE FOR PÅVISNING AV BORRELIOSE SAMT GI EN ANBEFALING OM HVILKEN TEST SOM SKAL BRUKES OGSÅ MHT VALG AV TESTER DER HVOR DET ER FLERE TESTER AV LIKNENDE TYPE PÅ MARKEDET

LB er omtala som klinisk diagnose, der serologi berre gir støtte for konklusjonen. Dette er også praksis i forhold til positiv diagnose, men negativ serologi blir rutinemessig akseptert som grunnlag for å ekskludere LB. Det finnes utallige case der LB er utelukka etter negativ serologi, men der pasienten etter lang, lang tid får påvist Lyme Borreliose. Dei menneskelege kostnadane er dramatiske, og kostnadane overstig langt gevinsten som eventuelt ligg i bruk av Elisa som screening verktøy.

Det er kjent at det blir danna immunkompleks ved borreliainfeksjon³. Mangel på frie antistoff kan tenkjast å vere årsak til falsk negativ serologi. Ved behov for fleire testar for å stille diagnose – eventuelt utelukke LB – bør testane vere basert på forskjellige prinsipp. Praksis med to trinns serologi bør avviklast.

³ Borrelia burgdorferi-Specific Immune Complexes in Acute Lyme Disease
Steven E. Schutzer, MD; P. K. Coyle, MD; Patrick Reid, MS; Bart Holland, PhD
JAMA. 1999;282:1942-1946.

ELISA Konsekvensane ved falsk negativt svar er potensielt dramatiske, og kostnadane for individ og samfunn overstig langt mulig nytteverdi. Så lenge negativ Elisa ALDRI kan leggest til grunn for å utelukke LB, og positiv Elisa uansett blir etterprøvd ved hjelp av immunoblot ser vi ingen verdi i å fortsette å bruke Elisa som screeningverktøy.

IMMUNKOMPLEKSMÅLINGAR (IC) ³ Potensialet rundt måling av sirkulerande immunkompleks (IC) må utgreiast. Dette er pr dato ikkje ein internasjonalt akseptert/implementert metode, men både prinsipp og erfaringar gjer IC uhyre interessant. Både som sjølvstendig metode, og som forklaringsmodell for negativ serologi. Også relevant for å forklare sterkare immunsvar etter påbegynt antibiotikabehandling (kjent/vanlig fenomen). IC bør prinsipielt kunne brukast som verktøy for å måle effektar av terapi. Potensialet er så interessant at metodikken må utviklast og dokumenterast. Vi må få data om sensitivitet og spesifisitet, samt standardisering av metodikk.

WESTERN BLOT har bedre både sensitivitet og spesifisitet enn Elisa, men også her spriker erfaringane altfor mykje til at WB kan bekrefte eller utelukke diagnose. WB kan openbart gi støtte, og gir tilleggsindikasjon om strain. Negativ WB gir ikkje grunnlag for å ekskludere LB- uavhengig av om den blir gjort på blod eller csf. WB bør vere ein del av testporteføljen, og analysekapasiteten må kunne møte forventna behov.

LTT – ELISPOT LTT/ Elispot er relativt svakt dokumentert, og erfaringane spriker. Det er indikasjonar på for lav spesifisitet, og pr dato er det neppe grunnlag for å anbefale LTT/ Elispot som generell del av testbatteriet. Vi har tidlegare kommentert manglar ved serologi, og spesielt 'sikker' testing basert på to trinns prosedyre. Prinsipielt bør serologi kombinerast med metodar som måler andre parameterar, og i dette perspektivet kan LTT/ Elispot bli interessant.

CD57 Metoden er for svakt dokumentert til å kunne tilrådest som del av standardporteføljen. Det finnes berre ein liten handfull rapportar som omtalar CD57 som diagnostisk verktøy, og konklusjonane spriker. Anbefalinga er vent og sjå – med opent sinn. Sjå også kommentarane til LTT- Elispot.

PCR Påvisning av artsspesifikk DNA er gullstandard, men PCR blir berre unntaksvis brukt. Det blir påstått at sensitiviteten ved metoden brukt på blod er for altfor lav, men mange erfaringar gir grunn til å åpne denne diskusjonen på nytt. I fleire europeiske lab-miljø har det blitt jobba aktivt for å forbedre PCR- metodikk. Stikkord er bedre primere og tilpassa prosedyrar for å ekstrahere DNA. Siste generasjon PCR (RealTime PCR) har langt mindre risiko for tilfeldig forurensing. Både ekstraksjonsmetodikk og oppbygging av primer er typisk beskytta informasjon, og sensitiviteten varierar frå laboratorium til laboratorium.

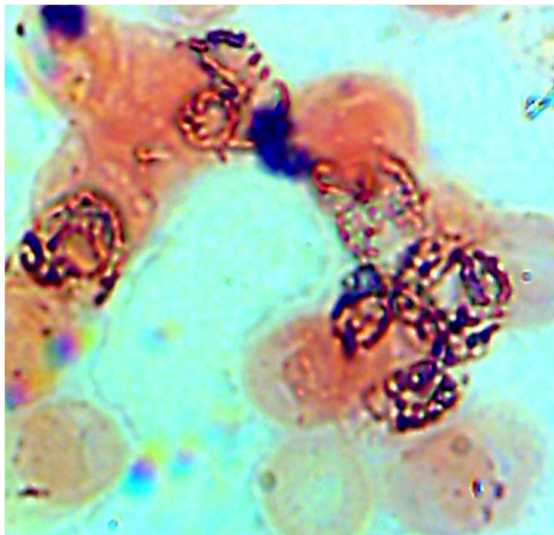
Sekvensiering og identifikasjon av strain gir viktig tilleggskunnskap om patogenet, om samheng mellom strain og sjukdomsbilde og om behandlingsrespons. PCR kan også gi viktige referansedata for andre metodar. Real Time PCR gir muligheter for kvantifisering, og kan prinsipielt bli viktig for å måle behandlingsrespons.

Bruk av PCR som standardverktøy er rimeleg, og kan kvalitativt løfte labstøtta til nytt nivå. Logistikken kan forenklast og kostnadane senkast ved å ekstrahere lokalt og kjøpe tenester frå spesialiserte laboratorium i inn eller utland. Systematisk ringtesting er nødvendig. PCR må inn som fast komponent i porteføljen for vurdering av langtidssjuka.

EFFEKT AV BEHANDLING For personar med langvarig lidelse med karakteristiske symptom bør behandling / behandlingforsøk uansett iverksettast. Effekt på brainfog, leddsmerter, fatigue mv er indikasjon på underliggende infeksjøst problem. Meir spesifikke reaksjonar som midlertidig sterk forverring indikerar JH reaksjon, og støttar hypotese om borreliose. Altfor ofte blir sterke reaksjonar tolka som allergiske, og behandling terminert.

MIKROSKOPI Det er velkjent at borrelia i blod lett kan observerast ved fleire mikroskopiteknikkar⁴. Utfordringa er å dokumentere at objekta faktisk er borrelia. Påstanden om at mikroskopi IKKJE kan brukast til å påvise borrelia har fått stå urørt i alt for lang tid.

Professor Morten M Laane⁵ **IMBV UiO** arbeider med å utvikle enkle og lett reproduerbare mikroskopiteknikker for påvisning av ulike utviklingsstadier av Borreliabakterien (aktive bakterier, cyster og fragmenter) i blodprøver. Målet er (om mulig) å finne en enkel lavkostmetode som kan utføres uten relativt omfattende erfaring i mikroskopimetodikk og med et minimum av teknisk utstyr og reagenser som kan sannsynleggjøre at det foreligger infeksjon. Påvisning av spirocheter i blod viser seg ofte problematisk, dels grunnet optisk/fysiske forhold, dels fargingsegenskaper ved selve bakterien.



Det antas at en del prøver der det foreligger infeksjon ikke oppdages fordi det går for lang tid innen prøvene havner på laboratorier som kan utføre analyser med "avanserte" teknikker. Det er kjent at aktive bakterier raskt transformeres til stadier som lett forveksles med andre strukturkomponenter i blodet. De kan da bli

vanskelig å detektere overbevisende selv med fluorescensmikroskopi. *Illustrasjonsbildet er fra pasient med tung, langvarig lidelse. Pas har negativ serologi for LB. Borrelia DNA påvist i blod (Real Time PCR).*

Dr Bela Bozsik⁶ – har jobba med dei same utfordringane, men med andre teknikkar. Utgangspunktet er våtblodmikroskopi med spirocheter og objekt som kan forvekslast med spirocheter. Bozsik har utvikla tilsetjingsstoff/metodikk som gjer at spirochetane opprettheld bevegelsesmønsteret, medan andre objekt blir stive. Metoden har størst potensiale til bruk ved laboratorium som arbeider spesielt med LB diagnostikk.

Sitat frå 'DETECTING SPIROCHETES: A REAGENT AND A LABORATORY TEST DESCRIBED'[®]

'DualDur' the reagent we developed for this high-sensitivity procedure, provided reliability by hardening the membranes of all cells in the samples while the motion and the vital functions of the Spirochetooid organisms present in the samples were unaffected. In addition, this reagent, which prevents the development of pseudo-spirochetes and myeloid figures, also hardened the membranes of the cellular artifacts already present in the samples. DualDur makes it possible to see only the motion of Spirochetooid organisms, which in most cases are Borrelia burgdorferi sensu lato. The diagnosis of Lyme disease can be based on the results of dark-field microscopy, epidemiological data, patient history, clinical signs and symptoms and the results of other direct or indirect laboratory tests.

The results of the test are not influenced by either the genetic polymorphy or the phenotype of Borrelia burgdorferi sensu lato (or the changes in either of these during the pathogenesis of the disease). The test is also reliable in the cases when Lyme

⁴ <http://www.bio.no/bio/vedlegg/borrelia.pdf>

⁵ Professor Morten M Laane har tidligere utviklet en rekke mikroskopiske teknikker som brukes internasjonalt og har sammen med Dr.scient, Ph.D. Thore Lie utgitt "Moderne Mikroskopi med Enkle Metoder" ISBN 987-82-74477-281-6.

⁶ BOZSIK, BELA PAL, Head of the Serology laboratory at Johan Bela Nat. Inst. Hygiene, 1980;. MD, Semmelweis Med. U., Budapest, 1966.; pathologist St. Istvan Mcpl. Hosp., Budapest, 1966-74; rschr. Nat. Inst. Hygiene, Budapest, 1974-99; head Lyme ctr. St Rokus Hosp., Budapest, 1999; ret., 1999; researcher at Lyme Clinic, Budapest 2002-2003.03. Head of Serology Laboratory at Johan Bela Nat. Inst. Hygiene, 1980-99. Author: (in Hungarian) Rules of Ticks, 1995, Advice on Tick Diseases, 1997. Founder, Med. Sec. Head of, Lyme Borreliosis Foundation., Budapest. Mem. N.Y.

disease is caused by new subspecies or immunological changes, or vaccinations have produced an antibody response. The theoretical sensitivity of this procedure can be as high as one organism/ml. Concurrent PCR tests appear to be less sensitive, but excellent specific of course. If properly evaluated, it is the most sensitive of the direct tests and it is also very reliable. It provides a tool to investigate natural phenomena in a laboratory setting, which may help to gather new information regarding the pathogenesis of Lyme disease'

MANDAT 2.2: VURDERE HVILKE PRØVER SOM BØR TAS AV PASIENTEN BASERT PÅ ULIKE SYMPTOMER OG MISTANKE OM BORRELIOSE SAMT GI EN ANBEFALING OM HVILKE TESTER SOM BØR GJENNOMFØRES PÅ PRØVEMATERIALET VED ULIKE PROBLEMSTILLINGER

Problemstillinga i mandatet er for snever. LB er ei klinisk diagnose, og testar basert på indirekte påvisning kan verken bekrefte eller utelukke sjukdomen. Det er heilt nødvendig å dele dette opp i mistanke om ny infeksjon og i seinmanifestasjon. **Drøftinga er samanfallande med Punkt 1.1, og vi viser til dette.** Helsevesenet kjenner godt initielle symptom og behandlinga av sjukdom i tidleg fase er i hovedsak tilfredsstillande. Dette er IKKJE tilfelle ved sein manifestasjon. Legane kjenner ikkje sjukdomsbildet, og lidelsen er undervurdert og til dels neglisjert. Mange pasientar opplever at vanlege symptom som humørsvingingar eller synsforstyrrelsar blir brukt som argumentasjon for at lidelsen IKKJE er relatert til borrelia. Negativ serologi blir rutinemessig tolka som diagnostisk sikkert, og det er overveidande sannsynleg at berre eit fåtal av desse pasientane får god hjelp i tide. Vi viser til den vedlagte symptomlista.

Når bør legen vurdere langt komen LB ? Dei karakteristiske symptoma (fatigue mv) i tillegg til stor breidde i sjukdomsbildet er i seg sjølv ein indikasjon på at LB bør sjekkast ut. Pasientar som blir vurdert for ME/CFS skal alltid vurderast for mulig LB. Og igjen; negativ serologi - uavhengig av om utgangspunktet er csf eller blod – kan IKKJE leggast til grunn for å utelukke LB.

Historikk som omfattar 'vellykka' behandling av tidleg LB er relevant. Det finnes etter kvart eit omfattande materiale (og utallige personlige observasjonar) som dokumenterar at borrelia kan overleve langvarig antibiotikabehandling, og bli reaktivert når miljøet ligg til rette for det.

Laboratorieprøver Dette dreier seg om pasientar i uhyre vanskelege situasjonar, og med mulig livs-langt perspektiv på lidelsen. For pasientar med mulig eller sannsynlig kronisk nevroborreliose må det gjerast mykje meir enn i dag for å kartlegge årsak. I tillegg til WB og PCR (obligatoriske i utgreiinga), kan det vere aktuelt å få utført SPECT og eventuelt PET. Sjå også omtalen av mikroskopi.

Fleire/mange case har gitt grunn til å tvile på tilleggsverdi av serologi basert på CSF. Eit nyare europeisk arbeide (Strle et al., 2006)⁷ viste at pasientar med *B.afzelii* sjeldan har unormale funn i CSF, og diskusjonen rundt mengde frie antistoff er like relevant her som for blod. Så lenge negativ serologi basert på CSF blir gitt stor diagnostisk vekt, bør spinalpunksjon ikkje vere ein fast del av prosedyren.

⁷ Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. Strle,F., Ruzic-Sabljić,E., Cimperman,J., Lotric-Furlan S., Maraspin, V. CID 2006, 43: 704-710

MANDAT 2.3: GI EN ANBEFALING OM HVORDAN NEGATIVE PRØVESVAR SKAL VURDERES OG FØLGES OPP, HERUNDER OM NÅR DET ER NØDVENDIG Å TA NYE PRØVER ELLER GJØRE VIDERE ANALYSER

Problemstillinga som blir tatt opp i mandatet er for snever. Negativ serologi kan IKKJE brukast for å ekskludere LB, det same gjeld forsøk på påvisning ved hjelp av direkte metodar. Klinikk og historikk - eventuelt påvisning ved hjelp av direkte metodar - må vere avgjerande.

Der det er snakk om sein manifestasjon av symptom og klinikken kan forklarast med LB skal PCR vere obligatorisk, men både immunkompleksmålingar i kombinasjon med WB og kanskje LTT er aktuelle metodar.

Ved langvarig lidelse og kliniske indikasjonar på LB bør prøvebehandling iverksettast. Min 4 veker, og all respons som ikkje er vanlege bivirkningar må vurderast – både mulig JHR og forandring i kognitive funksjonar.

MANDAT 2.4 VURDERE OG DERETTER GI ANBEFALING OM NÅR ENKLE (OG TROLIG RIMELIGE TESTER) BØR BENYTTES OG NÅR DET BØR BENYTTES MER AVANSERTE (OG TROLIG MER KOSTBARE TESTER)

Vi går ut frå at med uttrykket 'rimelege' testar er tenkt Elisa. Vi anbefalar uansett at Elisa går ut av repertoaret (begrunnelse gitt før). PCR kan potensielt vere ein 'rimeleg test', og bør gå inn i standardporteføljen ved grunngitt mistanke. Sjå Punkt 2.1

MANDAT 2.5: VURDERE TESTER/TEKNOLOGIER FOR DIAGNOSTIKK SOM ER I BRUK I UTLANDET OG GI EN ANBEFALING OM DETTE ER AKTUELT FOR NORGE Å TA I BRUK ELLER OM PRØVER BØR SENDES TIL UTLANDET FOR ANALYSE

Dei aktuelle testsetta er tilgjengelige på internasjonal marknad, og det er naturlegvis eigenskapane som er avgjerande – ikkje om desse metodane pr dato er i vanleg bruk i Norge eller ikkje. Vi går ut frå at problemstillinga er avleia av avisoppslaga om BCA, men det blir prinsipielt feil om omtalen av t.d. LTT blir knytt til kva institusjon som til ein kvar tid brukar metoden. Kva som bør sendast til 'utlandet' for analyse går på teknisk/ økonomiske problemstillingar, - ikkje primært medisinske.

Men: det kan vere svært gode grunnar for å innleie samarbeid med utanlandske institusjonar. PCR-teknologien er eit godt eksempel. Primer og ekstraksjonsmetodikk er typisk patentbeskytta eller hemmeleg, og sensitiviteten varierar. Det bør bli aktuelt å ekstrahere DNA lokalt og få gjort PCR ved utvalde laboratorium i inn eller utland.

MANDAT 2.6: GI EN KORTFATTET OPPSUMMERING AV FAGLIGE ANBEFALINGER PÅ OMRÅDET I DE ØVRIGE SKANDINAVISKE LAND SAMT TYSKLAND

Mandatet er litt uklart, og kan tolkast på fleire måtar. Kva er 'faglige anbefalinger' – eller meir konkret – kven er dei 'faglige'? For eksempel Tyskland har ingen offisielle nasjonale retningslinjer.

Det er velkjent at det er ulike oppfatningar om desse spørsmåla, og at mykje av usemja er knytt til ulike syn på spirochetane sin biologi og evne til å overleve.

MANDAT 2.7 : UTARBEIDE ET FLYTDIAGRAM ELLER ANNEN HENSIKSMESSIG VISUELL KORTVERSJON AV HVORDAN DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING AV BORRELIOSE BØR GJENNOMFØRES

Her er det nødvendig med **to** flytdiagram, eitt for nylig oppstått infeksjon (1), og eitt for sein manifestasjon av Lyme Borreliose (2) **Huskelapp** : Husk observasjon / oppfølging over tid **ETTER** behandling. Diagnose bør meldast inn, kan gi svært nyttig bakgrunnsinformasjon om pasienten litt seinare får nevrologiske utfall som kan forklarast med sein LB. Ref Bozsik sin poster 240. Problemet er at prosessen kan vere utan bestemt ende – dokumentasjon gjennom pcr og mikroskopi må inn. .

MANDAT 2.8: VURDERE OG DERETTER GI ANBEFALING OM DIAGNOSTIKK AV BORRELIOSE BØR SENTRALISERES TIL REGIONLABORATORIER I RHFENE HERUNDER GI ANBEFALING OM NÅR REFERANSELABORATORIET BØR MOTTA NEGATIVE PRØVER FOR UTVIDET TESTING

Elisa bør uansett ut av testportefølja – sjå tidlegare drøfting. WB, PCR, dyrking og eventuelt mikroskopi bør neppe spreast på mange laboratorium. Dette går både på logistikk, kompetanse og kostnad. For PCR (som må sterkare inn) kan det vere aktuelt å gjere ekstraksjon lokalt, og å kjøpe PCR tenester internasjonalt.

I utgangspunktet anbefalar vi å konsentrere kompetansen, men samtidig har det klare ulemper å stå berre på eitt bein. Konklusjon: Labstøtte for LB diagnostisering bør samlast til to (eventuelt eitt) miljø.

MANDAT 2.9: VURDERE OG DERETTER GI ANBEFALING OM HVILKE KLINISKE OPPLYSNINGER SOM BØR FØLGE DE PRØVENE SOM TAS AV PASIENTEN I DEN HENSIKT AT LABORATORIET BEST SKAL KUNNE VURDERE HVILKE TESTER SOM BØR UTFØRES

Bruk av Elisa som screeningverktøy og vektlegging av negativ serologi er den direkte årsaka til at mange – veldig mange – pasientar ikkje kjem i posisjon for utgreiing og relevant medisinsk hjelp. Den første utfordringa er å bevisstgjere førstelinjetenesta om seinmanifestasjon av LB, og å gjere publikum og helsepersonell oppmerksom på karakteristiske trekk ved sjukdomsbildet (sjå symptomlista). Det er høgst tilfeldig kva pasientar som blir utgreidd, og det er variabelt kva informasjon legen finn relevant eller nødvendig å vidareformidle.

Vi foreslår å basere informasjonsinnhentinga på avkryssing på ei fyldig symptomliste. Karakteristiske trekk, samt breidda i sjukdomsbildet er i seg sjølv høgst relevante indikatorar. Vi viser til vedlegget (symptomliste inspirert frå DBG).

I tillegg til dei karakteristiske symptoma er det viktig å vere oppmerksom på historikk og eventuelle effektar av tidlegare behandling. Lette i generelle symptom som brainfog, fatigue mv, men også effektar som kan forklarast med JH reaksjon er i høgste grad relevante.

3.1 GI ANBEFALINGER FOR HVA SOM BØR VÆRE RIMELIG INDIKASJON FOR BEHANDLING, OGSÅ OM DET IKKE ER SIKKER SEROLOGISK DIAGNOSTIKK

Problemstillinga er grunnleggjande feil. Sikker serologisk diagnostikk for å utelukke LB finnes IKKJE. Når alle andre mulige årsaker er utelukka, og det kliniske bildet fortsatt viser typiske symptom som er forenleg med borreliose, skal behandling settast inn.

Sein LB er karakterisert ved stor breidde i sjukdomsbildet, og symptoma er tilsynelatande uavhengige frå fleire organsystem. Fellesnemnar er fatigue og konsentrasjonssvikt, men når dette blir kombinert med fleire vanlege symptom (sjå lista) bør LB vurderast svært seriøst. Effektar av behandling og samvariasjon av 'uavhengige' symptom bør tillegkast stor vekt.

Oppblussing av kjente symptom etter tidlegare 'vellykka' behandling av LB er ein klar indikasjon på behov for medisinsk hjelp. Det er etter kvart eit stort materiale og utallige personlige observasjonar som dokumenterar at bakteriane overleve langvarig antibiotikabehandling, og at infeksjonen kan reaktiverast etter kortare eller lengre tid. Midlertidig lette i sjukdomsbildet er det vanlege ved kortvarig antibiotikabehandling.

3.2 GI ANBEFALING OM HVILKE ANTIBIOTIKAREGIMER (MEDIKAMENTVALG OG VARIGHET AV BEHANDLING) PASIENTEN BØR TILBYS PÅ DE ULIKE SYKDOMSSTADIENE, HERUNDER ALTERNATIVER VED ALLERGI ELLER TERAPISVIKT

Innleiande merknader

Ved tidleg sjukdom vil dagens anbefalingar for behandling som oftast vere tilstrekkeleg (sjå 1.1). Sein LB er undervurdert og til dels neglisjert, til tross for at det er overveiande sannsynleg at det er desse pasientane som utgjer den største utfordringa, både i antall og kompleksitet. Vi manglar basis-kunnskap for både diagnostikk og behandling (stikkord; - kunnskap om strains, konsekvens for forløp, behandlingsrespons, erfaringar med andre behandlingsregime enn dei vanleg brukte, og bruk av mulighetene som ligg i PCR og mikroskopi).

Det fins mykje litteratur (sjå reviewartikkel, Hunfeldt og Brade, 2006⁸) som indikerer at ulike strains har forskjellig følsomhet for antibiotika, og at dette er eit faktum som kan ha stor klinisk relevans⁶. Det kan sjå ut som om *B.garinii* er meir følsom for ein del medikament enn dei andre kjente patogene stammene. Slike forskjellar bør få innverknad på val av behandling.

LB er ein samlebetegnelse på sjukdom forårsaka av fleire (minst 3) genetisk relativt forskjellige strains. Pasientgruppa femner om alle frå nylig flåttbitt og EM, til menneske som har vore senge-liggande 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. Borreliabakterien kan overleve langvarig antibiotikabehandling, utan at dette har fått konsekvensar for behandlingsopplegg. Vi kjenner ikkje til ein einaste pasient med langvarig (>12 mnd), tung lidelse som har blitt varig og markert bedre av 2 til 4 veker 'standard' abx. Nokre av disse pasientane har ME liknande sjukdomsbilde – andre får klinikarar til å tenkje på demyeliniserande sjukdom. **Likevel er behandlingstilbodet i hovudsak likt for alle.** One size does not fit all.

⁸ Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. Hunfeld, K.-P. and Brade, V. Wien Klin Wochenschr (2006) 118/21-22: 659-668.

Ny infeksjon (sjå drøftinga under 1.1)

Med flåttbitt som einaste indikasjon bør behandling IKKJE iverksettast. Ved indikasjonar på tidleg LB (sjå 1.1) skal pasienten behandlast. Tidsperspektivet er så viktig, at behandling IKKJE bør utsetjast i påvente av testing. Dei uheldige sidene ved antibiotikabruk må vike for det dramatiske potensialet i for sein behandling og terapisivikt. Som utgangspunkt for diskusjon refererer vi anbefalingane frå DBG. I norsk samanheng er Doxycyclin ofte anbefalt (200 mg /dag). I dei fleste tilfella har dette vist seg tilstrekkeleg.

| Ny infeksjon - preparatvalg | Anbefalt dosering / dag – vaksen |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Minocyclin | 2 * 100 mg dag |
| Doxycyclin | 400 mg |
| Azithromycin | 500 mg |
| Amoxicillin | 3000 mg |
| Cefuroxim | 500 mg |
| Clarithromycin | 2 * 500 mg |

Varigheit vil avhenge av det kliniske forløpet, men behandling bør generelt gå over minst 4 veker (jf generasjonssyklus). Kombinasjonsbehandling er neppe aktuelt i innleiande fase. Konsekvensane av å ikkje gi tidleg og adekvat behandling er så dramatiske, at både behandlingsperiode og dosering bør tøyast oppover, ikkje nedover. Behandlar må vere oppmerksom på JH, som ofte blir feiltolka som allergisk reaksjon. For barn er det restriksjonar på bruk av tetracycliner, og alternativ som Azitromycin eller Clarithromycin bør vurderast.

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 symptoma lettar, medan andre blir igjen. Dette bildet kan forandre seg over tid, og vil også vere avhengig av kva preparat som er i bruk.

Omgrepet **terapisivikt** må utdjupast. 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 symptoma har letta og bakterien er ute av kroppen, - ikkje nødvendigvis når det manglar serologiske indikasjonar på sjukdom.

Diskusjonen rundt abx er til dels forenkla og eindimensjonal (2 til 4 veker med 200 mg doxycyclin eller 2 g ceftriaxon, restsymptom er av ikkje infeksjøs karakter). Mykje tyder på at det ofte er nødvendig med kombinasjonsbehandling, og mange responderar markert bedre på større doser / lengre behandlingsperiode enn vanlig anbefalt. Det er stor individuell variasjon på respons (kanskje avhengig av strain?) Mange responderar positivt på kombinasjonsterapi der metronidazol eller tinidazol går inn som ein av komponentane. Som utgangspunkt for diskusjonen refererer vi anbefalingane frå DBG⁹.

| Langvarig LB - nokre alternativ | Anbefalt dosering / dag – vaksen |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Minocyclin | 2 * 100 mg dag |
| Doxycyclin | 400 mg |
| Azitromycin | 500 mg |
| Amoxicillin | 3000 mg |
| Cefuroxim | 500 mg |
| Clarithromycin | 2 * 500 mg |
| Cefotaxim | 2 * 4 g |
| Ceftriaxon | 2 – 4 g |
| Benzatin Penicillin G | 1,2 Mio 2 x ukentlig |
| Metronidazol | 1,2 g |
| Hydroxychloroquin | 200 mg |

Metronidazol (eventuelt tinidazol) blir primært brukt i kombinasjon med andre preparat. Varighet vil avhenge av klinisk forløp. Ved manglende effekt bør antibiotika bytast etter 6 til 8 veker.

Diskusjonen om terapivikt blir parallell til det som er sagt over. Klinikar må vere oppmerksom på sannsynleg JH reaksjon, og at det er store individuelle variasjonar på abx respons. Ved behandling av langvarig lidelse er kombinasjonsbehandling svært ofte relevant.

Vedlegg : Symptomlister

Symptomlista under er sterkt inspirert av Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V⁹ (DBG) Lista er ikke fullstendig, men gir et godt innblikk i bredden i sykdomsbildet for langvarig borreliose. Symptomer som vi oppfatter som vanlig forekommende er markert med rød farge/uthevet skrift.

Symptomer ved borreliose i tidlig stadium

Det tidlige stadiet er karakterisert ved Erythema migrans, et rødt, ringformet utslett rundt bittstedet, som ses i 40 % av tilfellene. Samtidig foreligger ofte en influensalignende sykdomstilstand. Følgende symptomer eller sykdommer kan også oppstå i tidlig stadium:

Vandrende ledd- og muskesmerter
Influensalignende følelse
Forbigående leddbetennelser
Muskelsmerter
Hodepine, trykkfølelse i hodet
Ansiktslammelse
Hypersensibilitet – lyd lys
Hjerterytmeforstyrrelser

Symptomer ved kronisk borreliose

Borreliose er en sykdom som rammer mange organer – en multiorgansykdom. Derfor kan undersøkelser basert på bare ett fagfelt føre til feildiagnostisering. Denne faren kan reduseres ved et interdisiplinært samarbeid om innsamling og diagnostisk analyse av mest mulig informasjon, tilsvarende en multiorgan-sykdom. Pasienter med kronisk borreliose oppgir som regel følgende hovedsymptomer: økt tretthet og utmattelse, "vandrende" muskel- og skjelettsmerter, hodepine, hjerneaktivitetsproblemer og psykiske forandringer

Generelle Symptomer **Tretthet, utmattelse (fatigue)**
Frossenhet og frysninger
Hovne lymfeknuter
Perioder med feber
Dårlig utholdenhet, diffus sykdomsfølelse (føler seg aldri helt i form lenger)
Diffus følelse av trykk i hodet
Nylig oppstått intoleranse for næringsmidler(og alkohol)

Hjerte-symptomer **Forstyrrelser av hjerterytmen**
Betennelse i hjertemuskel eller hjertesekk
Unormal utvidelse av hjertet

Mage/tarm symptomer Kvalme, trykkfølelse i magen og magesmerter, Oppstøt
Diffuse smerter i buken med oppblåsthet
Hyppig diaré, sjeldnere forstoppelse

⁹ http://lyme.no/dokumenter/Diagnostik%20_und_Therapie_Norsk.pdf

Muskel- og skjelett-symptomer

Vandrende leddsmertesmerter, som regel i store ledd
Lang restitusjonstid etter anstrengelse
 Muskelsmerter som ved gangspærre, eller plutselige smerter lik knivstikk
 Stivhetsfølelse i muskulaturen
 Nakke- og / eller hodesmerter som stråler ut i skulderregionen.
 Senesmerter med eller uten hevelse særlig i akillessenen
Fotsålesmerter pga betennelse i muskelhinnene under foten
Tilbakevendende hevelser i fingre, tær og hender
 Epicondylopathi (tennisarm) og bicepstendinopathi ("skulder-arm-syndrom")
 Smerter og knekking i kjeveleddene

Nevrologiske symptomer

Forandringer, sykdom, i hjernenervene:
Synsforstyrrelser med uklart syn eller forandringer i synsfeltet
Dobbeltsyn
Lammelse i ansiktet og øyelokkene, som regel ensidig
 Øresmerter
Overømfintlighet overfor lyd / lys
Øresus, akutt hørselstap, svimmelhet
 Smaksforstyrrelser, problemer med å svelge, ensidige halssmerter, smerter i tungerota
 Heshet, stemmeløshet, problemer med å svelge
 Problemer med tungebevegelser og problemer med uttale (N.hypoglossus)

Forstyrrelser i sentralnervesystemet:
Nakkesmerter og – stivhet
 Hyppig og heftig hodepine, diffus eller enkeltsidig
Hukommelsesproblemer, konsentrasjonsproblemer,
Problemer med å oppfattelse, hyppig feilsnacking eller problemer med å finne ord
Søvnproblemer
Humørsvingninger, depresjoner, irritabilitet, aggressivitet,
Panikkanfall og diffuse angstfølelser

Forstyrrelser i det perifere nervesystemet:
Kribling, brennende smerter, "elektriske støt" eller stikkende smerter
 Ryggsmertesmerter og hoftesmerter /armsmerter om natta (Bannwarth-syndrom)
Plutselig svakhet/styrketap i et bein med svikt i kneledd / tendens til å falle

Symptom fra urin-og kjønnsorganer

Brennende følelse i urinblæra og trykk på blæra med hyppig vannlating
 Problemer med å tømme blæra og urinlekkasjer
 Tap av kjønnsdrift, Potensproblemer
 Tilbakevendende smertesyndromer (prostata, testikler, eggstokker, blære, skjede)

Øye-symptomer

Synsproblemer, metamorphopsier (forvrengt syn)
 Tap av synsfelt/ mørke flekker i syns-feltet,
 Problemer med fargesynet, øyesmerter,
Dobbeltbilder på begge øyne,
 Skjeling av uklare grunner,
Tilbakevendende betennelser i alle avsnitt av øynene

Økning i øyetrykket som følge av betennelsesbetinget sekundærglaukom.

| | |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hud-symptomer | Erythema migrans (utslett) og borrelia- lymphocytom, multiple erythemer (røde områder), tilbakvendende utslett, Acrodermatitis chronica atrophicans ACA (kronisk fortykning og betennelse av huden på armer og ben) (ACA) er typisk ved varige betennelsebetingede hudforandringer som går over i et atrofisk stadium, Flekkformede atrofiske hudpartier (anetodermi) som følge av en flekkvis atrofisk hudbetennelse. |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Av alle de oppførte sjeldne og hyppige symptomene er bare Erythema migrans, borrelia-lymphocytom og Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) bevis (patognomisk) for borreliose

VEDLEGG : OM Å SØKJE HELSEHJELP I UTLANDET

Fleire aviser har denne sommaren hatt oppslag om pasientar som er sikre på at lidelsen skuldast LB. Dette er i hovudsak hardt ramma pasientar som har hatt lidelsen over fleire år, og med sjukdomsbilde som er forenleg med LB. Etter negativ serologi er LB-sporet lukka, og 'tilbodet' som står att er typisk ME , fibromyalgi eller psykiatrisk lidelse (3 på topp i spørjeundersøkinga på heimesida vår). Som siste mulighet har mange søkt hjelp ved utanlandske institusjonar, og i år har ein privat-klinikk i Augsburg fått særleg oppmerksomheit. Mange pasientar får 'påvist' LB etter utslag på enten serologi, CD57 eller LTT. Mange kjøper behandling ved BCA, og dei fleste opplever at symptoma lettast mykje. Kor mange som blir varig bedre – og kor mange som har økonomi til å stå løpet heilt ut - gjenstår å sjå.

Historikk, sjukdomsbilde og behandlingsrespons gir grunn til å tru at mange av desse pasientane har LB, men samtidig er det lett å vere enig i at laboratoriestøtta for konklusjonen kan vere svak. Media-trykket rundt 'dårlige norske testar' har medvirka til å senke nivået i debatten, og å kamuflere hovudspørsmåla. Så lenge norsk helsevesen ikkje erkjenner langvarig LB som hovudutfordring, og så lenge negativ serologi meir eller mindre automatisk utelukkar vidare utgreiing, vil altfor mange hardt ramma pasientar bli ståande utan hjelp. Det er grunn til å minne om at **Absence of proof** ikkje er det same som **Proof of absence**