

Lege Per H.Bjark, spes. Indremedisin og infeksjonssykdommer

Hageliveien 15

3140 Nøtterøy

Nøtterøy 20.06.2016

Sogn Tingrett

Postboks 34

6851 Sogndal

Att.: Dommerfullmektig Hanne Katrine Mundal

Deres ref.: 15-152966TVI-SOGN 22.04.2014

Sakkyndigerklæring i sivil sak [REDACTED] - Innen Margaret Seim - Nasjonalt Klageorgan For Helsetjenesten.

Ved skriv av 22.04.2016 er jeg oppnevnt som sakkyndig. Med dette skrivet fulgte «Mandat for medisinsk sakkyndig» (3 sider) med spesifiserte spørsmål retten skal ha besvart. (Dokument 28)

Man har ellers fått oversendt følgende dokumenter:

Stevning datert 27.09.2015 med bilag (bl.a. epikrisekopier fra Hudspesialist, fra oralkirurg, utskrifter fra fastleges journal, pasientens innsigelser mot journalføringen, samt en del laboratoriefunn). (Dokument 1)

Skriv fra saksøker datert 30.09.2015 med bilag henvisningsskriv fra Sogndal Legesenter til hudspesialist 05.10.2007, behandlingsretningslinjer for Lyme borreliose i primærhelsetjenesten, versjon 2012 og ny i 2013. (Dokument 3)

Tilsvar fra Staten v/Pasientskadenemnda 03.12.2015 med bilag, 163 sider, omfattende journalutdrag fra flere sykehus, sakkyndig vurdering fra to leger, etc. (Dokument 11)

Prosesskriv av 10.01.2016 fra saksøker Seim med tallrike vedlegg i form av laboratorieutskrifter, etc. (Dokument 17)

Prosesskriv av 28.01.2016 fra Seims nye prosessfullmektig, advokat Gitta Barth m/flere vedlegg: Rapport fra Helsedirektoratets arbeidsgruppe om diagnostikk og behandling av Lyme borreliose november 2009, diverse antistoffsvær fra Mikrobiologisk avdeling ved Helse Førde oktober 2007, samt 5 fargefotos av pasientens føtter angitt tatt i 2010 og 2011. (Dokument 24)

Prosesskriv av 17.03.2016 fra advokat Gitta Barth vedlagt kopi av svar på hudbiopsier tatt primo februar 2016. (Dokument 27)

Innledningsvis skal anføres at saken er kompleks. Det er svært mange detaljer i de fremlagte skriv. Det synes ikke formålstjenlig å gå inn på alt. Man vil forsøke å trekke ut de vesentlige elementer. Pasienten har mange innsigelser relatert til journalføringen på hjemstedet, men jeg oppfatter ikke disse som noen hovedsak.

For å lette bedømmelsen av denne sakens konkrete elementer, skal først gis en oversikt over kunnskapsutviklingen og sykdomsutslagene ved Lyme borreliose.

Stadier av Lyme borreliose:

Sykdom etter flåttbitt har vært mistenkt i mer enn 100 år. Professor Arvid Afzelius i Sverige beskrev i 1909 hudutslettet som fikk navnet erythema chronicum migrans (moderne betegnelse kun erythema migrans). Lyme disease, en akutt leddsykdom påvist i Old Lyme, Connecticut, ble i 1977 av rheumatologen Allen Steere avklart å være en flåttbåren infeksjonssykdom. Biologen Willy Burgdorfer fant i 1982 en til da ukjent spirochete («spiralbakterie») i nordamerikansk flått. Bakterien fikk navnet *Borrelia burgdorferi*. Det ble raskt forstått at man her hadde den mikrobiologiske årsak til Lyme disease og det vanligst brukte navnet ble Lyme borreliose.

Senere fant man at det av denne bakterien var flere undertyper (såkalte genotyper): den amerikanske *B.burgdorferi* sensu stricto (den eneste av betydning i USA, i motsetning til Europa), *B.afzelii* (dominerende i Nord-Europa og i vårt land), *B.garinii*, vanlig hos oss men mer i Mellom-Europa. Undersøkelser i 2007 ledet av biologen Vivian Kjelland i Kristiansand (1) viste i vår flått (*Ixodes ricinus*) fra Agderkysten en forekomst av *Borrelia*-bakterier i ca 22-31% av flått i forskjellige områder. *B.afzelii* (den «skandinaviske») utgjorde 61,6% av funnene, *B.garinii* 23,4%, *B. burgdorferi* sensu stricto 10,6%, *B.valaisiana* (regnet som sjeldent i Nord-Europa og antagelig mindre sykdomsfremkallende) 4,5%. *B.afzelii* var i utgangspunktet ventet å være i majoritet.

De forskjellige typer av *Borrelia burgdorferi* tenderer til å gi forskjellige sykdomsutslag. Den amerikanske *B.burgdorferi* sensu stricto gir i tidlig fase erythema migrans (se nedenfor, stadium 1-sykdom). Denne typen gir ofte litt feber og noe mere allmennsymptomer enn den vanlige europeiske borreliose (som sjeldent skyldes sensu stricto-typen). Den er ellers spesielt kjent for å gi leddbetennelser, vesentlig mindre av akutt sykdom i nervesystemet. Amerikansk borreliose gir aldri hudutslaget acrodermatitis chronica atrophicans (se nedenfor, stadium 3-sykdom)

B.garinii er den sort *Borrelia* som oftest gir sykdom i nervesystemet (=nevroborreliose) og er vanligste årsak til Bannwarthsyndromet (se nedenfor, stadium 2-sykdom). Hjerteaffeksjon antas også oftest å skyldes *B.garinii*-typen.

B.afzelii er spesielt viktig for oss i Skandinavia. Erythema migrans er i typisk form ringformet, eksanderende ut fra bittstedet. Det er vanligvis lite feber og allmennsymptomer ved *B. afzelii*-infeksjon, ingen særlig «influensa-følelse». *B-afzelii* er den typiske årsak til senmanifestasjonen acrodermatitis chronica atrophicans.

Borrrelia finnes i varierende grad i den norske bestanden av *Ixodes ricinus* kysten rundt og opp til sørlige del av Nordland fylke. Utbredelsesområdet har trukket litt lenger innover i landet mange streder i Sør-Norge i senere år.

Smitte til mennesker skjer oftest fra ungformen av flåtten, såkalt nymfe. De er små og blir ofte ikke observert. Kontakttiden betyr mye. Det er lite smitte ved kontakttid under 24 timer, men det forekommer borreliasmitt i løpet av få timer. Selv har jeg behandlet tilfeller av veldokumentert borreliose hvor kontakttiden vites å være 4-5 timer. Risiko for borreliose avhenger selvsagt av i hvilken grad flåttbestanden i et område er bærer av borreliabakterier.

Det er vanlig å dele sykdomsutslagene ved Lyme borreliose i 3 stadier:

Tidlig lokalisert sykdom («1.stadium»): Erythema migrans(EM). Dette gir seg vanligvis ikke til kjenne før tidligst 4-5 dager etter flåttbitt og arter seg som en avrundet, langsomt ekspanderende rødme rundt bittstedet. Typisk er en sentral oppklaring, ofte med bittstedet synlig som et lite blåliggrødt merke i midten. Dette utslettet kan vare i mange uker om det går ubehandlet og dimensjonen kan bli 40-50 cm i diameter og noen ganger enda mer. De fleste diagnostiseres med en diameter fra knapt 10 cm og opp mot 20 cm.

En raskt inntredende rødme på bittstedet, opp mot diameter på en norsk 20-krones mynt, ses hos enkelte. Den skyldes ikke borreliasmitt, men er en immunbetennelse utløst av fremmedprotein i flåttens spytt. Vi krever gjerne diagnostisk ca 5 cm diameter på utslettet før man klassifiserer det som sikker erythema migrans. «When erythema chronicum migrans is found in its classical form, there is little else that can be confused with it.»(2)

Det er viktig å være oppmerksom på avvikende form eller utseende på erythema migrans. Spesielt på bena, fra knehøyde og nedover, er det betydelig tendens til erythem mer som en flate enn en ring («pannekake»-, ikke «kransekake»-form). Nedad på bena kan det også være tilløp til blemmedannelse (medisinsk: bulla) og punktblødninger (medisinsk: petecchier) i erythema migrans. Ved smitte med *B.burgdorferi* sensu stricto er flateform omtrent like vanlig som ringform. Den skandinaviske *B.afzelii* skiller seg der tydelig fra den amerikanske. Hvis erfaren lege stiller diagnosen erythema migrans, er det ensbetydende med å stille diagnosen 1. stadiums borreliainfeksjon og denne kliniske diagnose overstyrer den ofte i tidlig stadium manglende laboratoriemessige bekreftelse.

Det ble for noen år siden dokumentert at spredning av Borrelia i blodet kan skje allerede i denne tidlige fasen av sykdommen (3). Man regner med at videre sykdomsutvikling er mulig selv ved en tidlig diagnose og behandling av EM, spesielt hvis behandlingen velges uten hensyn til eventuelle andre symptomer enn hudmanifestasjonen. At dette bør gjelde også i Europa antydes av en fersk publikasjon fra Slovenia(4).

Allmennsymptomer er i Skandinavia vanligvis milde. Litt reaksjon fra lokale lymfeknuter forekommer.

Tidlig disseminert sykdom («2.stadium»): Vanligvis snakker vi da om symptomer fra ca 4 uker til opp mot 1 år fra smitte.

Flere erythema migrans er aldri å anse som forårsaket av flere flåttbitt samtidig, men utslag av spredning i kroppen via blodet. Det er eiendommelig at formen imiterer vanlig primær EM, men slik er det. De enkelte elementer blir her aldri så store som ved solitære 1. stadiums erythema migrans, gjennomsnittlig kan man antyde <10 cm, selvagt med noe variasjon. Også her gjelder at ringformen ikke alltid vil være tydelig nedover på bena. Antall erythemer kan være fra noen få til tosifret.

Den typiske leddborreliose kommer også i denne fasen, i Skandinavia oftere bare i form av litt smerter i noen store ledd (medisinsk: artralgier). Hvis det er tydelig leddaffeksjon med påviselig væske i leddet, er det oftest ett eller et fåtall store ledd som er angrepet, så som kneledd(desidert vanligst), ankelledd, albuledd, håndledd.

Hjerterytmeforstyrrelser er relativt sjeldent, vanligst i form av en ledningsforstyrrelse kalt hjerteblokk (medisinsk: atrioventrikulært blokk).

Den ellers absolutt viktigste 2. stadiums borreliose er en sykdom i nervesystemet, Bannwarthsyndromet (medisinsk ofte betegnet: meningoradikulitt). Det vil da ved undersøkelse av spinalvæske («ryggmargsvæske») påvises betennelsesceller(hvite blodlegemer), borreliaantistoff (kroppens immunsvare), samt forøket proteinverdi. Andre vanlige funn er ansiktsnervelammelse (medisinsk: facialisparese) samt sterke smerteilinger med varierende lokalisasjon (slik at differensialdiagnosene som blodprop til lunge, hjerteinfarkt, nyrestein og ryggprolaps ikke sjeldent primært vurderes). Avhengig av i hvilket stadium undersøkelsen finner sted, vil grad og kombinasjon av laboratorieutslag kunne variere betydelig. Det er viktig å være klar over at celleforøkelsen, som det gjerne legges stor vekt på, kan gå over i løpet av 3-4 måneder og at en spinalvæskeundersøkelse da uten øket tall på hvite blodlegemer lett kan diagnostisk feiltolkes.

Noen ganger forekommer forskjellige flyktige og ukarakteristiske småflekkete utslett utover i 2. og 3. stadium(2).

Sen disseminert sykdom («3. stadium»): Vanligvis mer enn 12 måneder etter primærinfeksjonen. Det kan være kroniske ledd- og muskelsmerter (ofte kalt muskuloskeletal borreliose), et bredt spekter av symptomer fra nervesystemet (mentale/kognitive forandringer inntil klar demens, lammelser, nevralgier)(5). Annet i denne fase er hjertesvikt, vekslende typer av hudutslett og fremfor alt (ikke minst med den «skandinaviske» B.afzelii) acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Disse hudforandringerne utvikler seg langsomt, vanligvis over måneder og år. Hudnen blir mørkt rødlig misfarget, ofte dypt rødbrun, glatt og tynn. Sammen med acrodermatitten kan det være forstyrrelser i hudfølelse pga skade på de såkalte sensoriske nerver (6). Etter behandling med antibiotika blir også 3. stadiums sykdom bedre, men det kan være bestående leddforandringer og i huden vedvarende hudsvinn og brunlig misfarging mens mye av rødmen forsvinner. Normal hudfølelse kommer ikke tilbake hos alle (5,6). Det er mange år siden man dyrket borreliabakterien i vevsprøve fra ACA (7.)

Det er ikke kjent noen annen årsak til acrodermatitis chronica atrophicans enn infeksjon med *Borrelia burgdorferi*. Det er hva man med et medisinsk uttrykk kaller en patognomonisk manifestasjon av borreliainfeksjon. ACA kommer spesielt med den «skandinaviske» *B. afzelii* og er ikke så sjeldent i Norge. Den er antatt sjeldent med *B. garinii*-infeksjon og aldri med den amerikanske *B. burgdorferi* sensu stricto. (Et fåtall tilfeller beskrevet i USA hos innvandrere fra Europa!)

Diagnostikk av Lyme borreliose:

Denne bakterien er vanskelig å dyrke og i rutinediagnostikk er dyrkning for ressurskrevende og gir for lav påvisningsgrad, det vi kaller for liten sensitivitet. Til gjengjeld er et positivt dyrkningsfunn meget sterkt diagnostisk bevisende. Dette er ikke en bakterie man lett får forurensning med i et laboratorium og den diagnostiske sikkerhet (det vi kaller spesifisitet) av et dyrkningsfunn er således henimot ubestridelig. I Norge har Mikrobiologisk avdeling ved Sørlandet sykehus i Kristiansand og Mikrobiologisk avdeling ved Folkehelseinstituttet utført dyrkninger, meget selektivt.

Testene nå baserer seg i det alt vesentlige på å påvise vårt immunsvar på infeksjonen. Det er de såkalte antistoffer vi påviser, dels de som kommer tidlig, IgM, dels de litt senere og meget varige, IgG.

De første årene etter at *Borrelia burgdorferi* var erkjent som årsak til de sykdomsbildene vi nå samler under diagnosen Lyme borreliose, hadde man en såkalt immunfluorescensmetode (IFA). De aller fleste sykehus forlot denne på 1990-tallet. Metoden var ikke spesielt sensitiv, dvs dens evne til å dokumentere Lyme borreliose var for dårlig.

Siste ca. 20 år har man hatt tilgjengelig gode såkalte ELISA-tester (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) for påvisning av antistoffer ved Lyme borreliose. Det er forskjellige kommersielle leverandører, men generelt høykvalitetstester som nå benyttes ved norske laboratorier og det har det vært i en årekke de fleste steder, inklusive laboratoriet ved Førde Sentralsjukehus.

Blant legfolk later det til å være en klokktro på såkalt Western Blot-testing, også kalt immunoblot. (Man får på en plaststrimmel et utslag som minner litt om en strekkode.) Det er en høyteknologisk basert test på antistoffer mot spesielle proteiner hos bakterien. Western Blot brukes mye i USA som «bekreftende test», men har etter vanlig oppfatning i Norge liten plass når man får tydelige utslag i de meget billigere ELISA-tester. (Amerikansk anbefaling om såkalt «two-tiered testing» praktiseres i liten grad i Europa og ikke rutinemessig i Norge.)

Usikre ELISA-funn kan søkes avklart/sikret/annullert ved supplerende Western Blot. Det er noen meningsforskjeller blant internasjonal ekspertise i kriterier for Western Blot-positivitet (8). Viktig er (også med høyaktuell relasjon i foreliggende sak) at man tolker solitært utslag for OspC i Immunoblot(Western Blot) med varsomhet. Leverandør Euroimmun har anført OspC med så høy poengscore at et utslag på dette ene proteinet er diagnostisk positiv prøve. Undertegnede er reservert til det, akkurat som flere norske mikrobiologer. Likeledes kolleger i mitt omfattende internasjonale nettverk. Nestoren i Lyme borreliose, Allen Steere, gir uttrykk for samme forbehold og krever mer enn ett bånd for IgM for å sikre at det er et positivt funn(8). Det vil således være å anse som korrekt at et laboratorium reserverer seg i konklusjonen ved ett enkelt OspC IgM-antistoff i

immunoblot, og trolig enda mer så om båndet fremstår som relativt svakt, slikt som i aktuelle sak.(Fra fabrikantens side i veilederingen er det riktig nok anført at et bånd er et bånd, det gir samme score om det er sterkt eller svakt. «Ettbånds»-reservasjoner gjelder likevel.)

Borreliose er en noe «treg» infeksjon når det gjelder å påvise målbart immunsvar. Således er testing av liten av verdi når man står overfor første stadiums infeksjon med singel erythema migrans. Den generelle anbefaling er ikke å ta blodprøve da. Utslettet er for en erfaren lege diagnostisk (2). Hvis det skulle ha en spesiell verdi (vitenskapelig eller juridisk), kan en prøve tas når erythema migrans-diagnose stiller. Den blir da en såkalt nullprøve og en ny prøve må tas noen uker senere, antydningsvis etter en til to måneder, for å påvise nyoppståtte antistoffer. Vi kaller dette serokonversjon. Det er et meget sterkt diagnostisk holdepunkt, men anbefalt praksis er å ikke bruke ressurser på en slik diagnostikk ved EM. Man behandler på klinisk diagnose.

Sensitiviteten (dvs med hvilken treffsikkerhet man diagnostiserer) i serologiske undersøkelser(=antistoffundersøkelser) er gjort til gjenstand for en omfattende utredning, nylig utgitt av det europeiske senter for sykdomskontroll , ECDC (9)

Det er lav sensitivitet ved erythema migrans, størrelsesorden fra vel 20% til noe over 40%, naturlig nok litt høyere for IgM enn for IgG (9). Laboratorieutslag er selvsagt i betydelig grad avhengig av hvor lenge sykdommen har vart når den kommer til diagnostikk. Det tilslører at man ikke legger et positivt laboratoriefunn til grunn her, erythema migrans «behandles på klinikk», som ovenfor nevnt. Det er samstemmighet om den vurderingen blant alle meningsberettigede.

Ved disseminert sykdom er sensitiviteten ved ELISA-tester mye bedre. Dog kan det godt være negative tester i flere uker ved tidlig disseminert sykdom som multiple erythema migrans eller nevroborreliose(typisk i denne fasen som et Bannwarthsyndrom). Det kan gå 6-8 uker med disse symptomer før man har et sikkert positivt antistoffunn, unntakssvis lenger. Den danske spesialist i nevroborreliose, Klaus Hansen ved Rigshospitalet i København har tidligere angitt et slikt tidsperspektiv før beviselig antistoffunn, men har i en nyere publikasjon tøyd dette til 10-12 uker for et diagnostisk avklarende IgG-funn(10).

Ved artritter (leddbetennelser) har man gjerne et funn når tilstanden klinisk foreligger. Allen Steere mener at seronegativ Lyme artritt knapt finnes.(Ref Steere: foredrag International Conference on Lyme borreliosis, ICLB Ljubljana 2010) Det er beskrevet noen sero-negative borreliaartritter i medisinsk litteratur og det er da gjerne pasienter med en svikt i sitt immunforsvar, enten på grunn av blod- eller benmargssykdom eller fordi de bruker immundempende midler. Personlig har jeg sett ett temmelig sikkert artritttilfelle med god respons på konvensjonell borreliabehandling, men uten bekrefte positive laboratorieprøver hos en pasient som brukte et potent immundempende medikament (rituximab). Et publisert tilfelle av seronegativ nevroborreliose med påvist Borrelia DNA i spinalvæsken hos en pasient med kronisk leukemi illustrerer noe tilsvarende(11).

Det er én tilstand som anses å gi nær 100% utslag i ELISA-testene, det er acrodermatitis chronica atrophicans,ACA. IgG antistoff i serum påvises «almost invariably in patients with ACA» (12). Jeg kjenner til at professor Elisabeth Aberer (Universitetet i Graz, Østerrike), som er en av de absolutt

mest anerkjent eksperter på hudborreliose i Europa har hatt en pasient med klinisk sikker acrodermatitis chronica atrophicans uten påviste antistoffer i de vanlige serumprøver. Diagnosen var sikret ved påvisning av *B.burgdorferi* i vevsprøve.(Ref.: E.Aberer , personlig meddelse 2015. Jeg tror også dette tilfellet er publisert, men finner det ikke ved søk i databasen PubMed.) På den annen side er utslettet, eventuelt sammen med passende funn i vevsprøve (biopsi), for en erfaren lege å anse som patognomonisk for tilstanden (dvs ingen annen diagnose mulig å stille).

Genteknologisk baserte tester i form av såkalt polymerase kjedreaksjon, PCR, har en selektiv anvendelse i Lyme borreliosediagnostikken. PCR fungerer dårlig (lav sensitivitet= liten grad av evne til å dokumentere *Borrelia*-bakteriers tilstedeværelse) på spinalvæske hvor man har prøvd denne metode i betydelig utstrekning for å sikre den ofte vanskelige diagnose nevroborreliose.

PCR fungerer på materiale fra betente ledd, men dårlig på selve leddvæsken, mye bedre på vevsprøve (biopsi) av den betente leddhinnen. PCR gir som ventet funn ved acrodermatitis, men der finner man sjeldent grunn til så ressurskrevende tester. Generelt kan man si at PCR anvendes lite i rutinediagnostikken av Lyme borreliose, nærmest uansett stadium og sykdomsmanifestasjon. Det er ikke en type undersøkelse som blir satt i gang uten på spesielle kasus og i regi av spesialist-helsetjenesten.

Borreliaspesifikke immunkompleks (antistoffer bundet til proteinelementer fra bakterien) brukes ikke rutinemessig i noe land. Metoden er utviklet i USA tidlig på 1990-tallet. Den var i bruk i noen år ved Sykehuset i Vestfold og har vist seg av verdi i diagnostikk og oppfølging av muskuloskeletal borreliose (13). For tiden gjøres ikke slike undersøkelser i Norge.

Det har fra neurologisk hold vært hevdet at «*Strict guidelines should be applied in diagnostics of chronic Lyme*» (14). Her må man på individnivå være mer varsom. Retningslinjer forutsetter at alle pasienter er gjennomsnittlige, hvilket de ikke er (15). Den aktuelle sak med Torunn Seims sykdomstilfelle kan være illustrerende.

Behandling av Lyme borreliose.

Behandlingen av denne nye infeksjonssykdom var de første årene lite strukturert. Det begynte etter hvert å utvikles erfaring, men praksis var uklar spesielt for nevroborreliose. I 1993 ba Helsedirektørens Rådgivende utvalg for infeksjonssykdommer 4 leger samarbeide om en artikkel i Tidsskrift for den norske legeforening. De fire forfattere representerte forskjellig kompetanse og man laget en «læringsartikkel» hvor epidemiologi, kliniske symptomer, praktisk diagnostikk og behandling ble presentert (16). Denne artikkelen var et representativt kunnskapssløft for mange norske leger og den fungerte de følgende år i betydelig grad som en retningslinje. Samtidig følte mange et savn ved at den viktige håndbok for norske leger, Legemiddelhåndboken, ikke hadde noe samlet avsnitt om temaet. I 2000 fikk undertegnede i oppdrag å skrive et eget Lyme borreliose-kapittel i den følgende utgave som kom i 2001. Jeg reviderte senere dette kapitlet i 2004 og 2007-håndboken. Teksten i 2004 og 2007 er vedlagt(Vedlegg 1 og 2). Begge vedlegges fordi 2007-utgaven etter min

hukommelse forelå på høsten 2007 og i relasjon til aktuelle sak og pasient var trolig kapitlet i 2004-boken mest kjent da hennes sykdom oppsto på sommeren i 2007. Legemiddelhåndboken antas å ha vært viktigste kunnskaps kilde for leger i vårt land i behandlingen av Lyme borreliose og er det muligens ennå, selv om det for et par år siden kom nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk , heri inkludert et fyldig kapittel med behandlingsopplegg for de forskjellige manifestasjoner av Lyme borreliose.

Legemiddelhåndboken var i 2007-2008 etter min mening viktigste autoriserte retningslinje å forholde seg til.

Som det fremgår av vedleggene er behandlingsopplegget forskjellig etter hvilken fase sykdommen er i ved diagnosetidspunktet.

Siden aktuelle pasient de første årene ikke fikk noen behandling, er det hos henne ingen iverksatt behandling å kommentere i relasjon til 1. eller 2.stadiums borreliose.

Man kan ellers generelt si at langvarig forløp tilsier behandlingsvarighet ved øvre grense av det anbefalte. Sene nevrologiske symptomer tilsier relativt kompromissløst minst 4 ukers behandling. Det samme gjør muskuloskeletale symptomer. Steere anfører for leddborreliose peroral behandling 30 til 60 dager (8) Det var i Norge et visst press for å følge de svenske retningslinjer med anbefalt behandlingsvarighet 20 dager. All den stund det var lite høykvalitetsundersøkelser å holde seg til for vår viktigste borreliatype, B. afzelii, og leddaffeksjon, valgte undertegnede å skrive: »Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager».

Ved sen nevroborreliose er det knapt noen uenighet om minst 4 ukers behandling og man foretrekker her ceftriaxon intravenøst. Synspunkter fra Sørlandet sykehus som går ut på 2 ukers behandling med doxycyklin som standard ved nevroborreliose (17) har begrenset europeisk tilslutning. Fra Finland er meddelt tilfeller som krever mye lenger behandling (18). En annen finsk publikasjon med Borreliafunn etter solid behandling av disseminert sykdom (forskjellige former) med kliniske symptomer på tilbakefall og dokumenterte dyrknings- eller PCR-positive funn, tilsier også en individuell pasientvurdering(19).

Allen Steere foretrekker også intravenøs behandling ved nevroborreliose med ceftriaxone og skriver ellers:»Alternative in case of ceftriaxone or penicillin allergy: doxycycline, 100 mg orally three times a day (NB også høyere enn nevrologene i Kristiansand går for) for 30 days, but this regimen may be ineffective for late neuroborreliosis.»(8)

Acrodermatitis chronica atrophicans,ACA, ble i 2007 i Legemiddelhåndboken anbefalt behandlet med doxycyklin tabletter i 20 dager. Senere har nok 1 måneds behandling blitt mere vanlig. En begrunnelse for det finner man i en østerriksk publikasjon: Professor Elisabeth Aberer fant for mye behandlingssvikt på 20 dagers kur og anbefaler rutinemessig 30 dagers behandling(20)

Disse relativt omfattende avsnitt om stadier av Lyme borreliose, diagnostikk og behandling er ment som et grunnlag for lettere og mer kortfattet å ta for seg de forskjellige elementer i og faser av pasientens sykdom. Jeg vil også presisere at man i 2007 hadde gode kunnskaper om Lyme borreliose både klinisk og laboratoriemessig og at det ikke er vesentlige endringer i grunnprinsipper og retningslinjer siden da.

Torunn Seims sykdom.

Det synes ikke å være vesentlige somatiske(=fysiske) elementer i hennes tidligere liv av betydning for aktuelle sak.

Man har et omfangsrikt journalmateriale og tallrike notater v/pasienten selv i de tilsendte saksdokumenter. For om mulig å få en avklaring av en del for meg uklare punkter har jeg i forståelse med Tingretten hatt et 52 minutters telefonintervju med pasienten 15.06.2016. For at dette ikke skulle komme overrumpende på henne, ble intervjuet avtalt i telefonsamtale 14.06.2016.

Hun har registrert flere flåttbitt sommeren 2007. Dette opplyses å være et vanlig fenomen i området hun bor. I juli 2007 fikk hun relativt brått en «kraftig influensa». Dette har anamnestisk ikke hatt preg av influensa i streng forstand, tidspunktet på året passer selvsagt heller ikke. Hun fikk feber, tror den må ha vært ganske høy i flere dager, men kan ikke angi noen konkrete målinger. Hun hadde hodepine, sterkt sykdomsfølelse og følte seg helt elendig. Hennes mann vurderte å bringe henne til lokalt legekontor. Så vidt jeg forstår fant ingen legeundersøkelse sted. Feberen gikk over og på et visst tidspunkt like etter det tunge feberforløpet ble det observert to hudforandringer.

Først et lite rødt område, omtrent som et kronestykke, oppad på brystet hvor hun hadde fjernet en flått, deretter et rødt, ekspanderende område på den ene leggen. Om dette var homogent rødt eller om det var soner med varierende hudfarge, kan hun ikke nå angi. Rødmen på leggen kom samme sted hvor hun hadde fjernet en flått. Hun har vanskelig for å angi noen størrelse i centimeter på utslettet på leggen, men det var mye større enn den lille rødmen på bittsted på brystet. Tid mellom fjernelse av flått og oppstått rødme på leggen kan hun ikke angi, men det synes å ha vært en god del dager. (Slik sett innenfor en normal inkubasjonstid for oppståen av erythema migrans. Rødmen på bittstedet på brystet passer etter beskrivelse med den lille betennelsesreaksjon mange får etter flåttbitt, se s.3 under 1. stadium sykdom.)

Det tilkom etter hvert over noen uker, man snakker etterhvert om september-oktober 2007, flere hudforandringer. Hun hadde hukommelsesproblemer, ordleting og stundom vanskelig for å uttrykke seg. I klageskriv til Helsetilsynet 30.12.2011 nevnes eksplisitt hodepine, nakke- og muskelsmerter. Hennes arbeidskapasitet var alvorlig redusert og hun beskriver svikt i elementære kognitive funksjoner.

Borreliose er diskutert med fastlegen ved flere anledninger. En antistoffundersøkelse tas første gang 04.10.2007 og undersøkes ved Mikrobiologisk avdeling i Førde. Borrelia burgdorferi IgG (det «varige» antistoffet) ikke påvist. Borrelia burgdorferi IgM (det «tidlige» antistoffet) 124% av såkalt cut off og man konkluderer med «Grenseverdi. Usikker betydning.» (Det er jeg helt enig i.) Metoden

sykehuset bruker er Enzygnost, en såkalt ELISA-test av høy kvalitet og trolig er den mest brukte ved velutrustede mikrobiologiske laboratorier.

Man undersøker 04.10.2007 også på mononukleoseantistoff («kysesyke») og finner IgG-antistoffer, intet av IgM og mønsteret er som ved gjennomgått infeksjon. Laboratoriet presiserer at det ikke er holdepunkt for aktuell/nylig infeksjon med det aktuelle virus. Jeg er helt enig i den konklusjonen og selv om mononukleose senere synes å ha vært brakt inn i vurderingen av hennes langtrukne symptomer, må det sies å være an avsporing uten støtte i noen laboratorieprøver og heller ikke særlig sannsynlig ut fra kliniske symptomer.

Det blir på vedvarende symptomer og stadig ubehandlet pasient tatt ny borreliaserologi 07.01.2008. Funnet er som ved første prøve. For å sikre kvaliteten i diagnostikken settes oppbevart prøve fra 04.10.2007 opp i såkalt parallelt oppsett med prøven 07.01.2008. Borrelia IgM finnes da i første prøve 105% av cut off (også kalt grenseverdi, litt lavere enn ved første testing, men helt klart innenfor metodens variasjon) og i siste prøve 89% dvs udiskutabelt negativ. Slike svingninger i IgM-analyser er vanlige. IgM kan også vise svingninger på grunn av annen sykdom, såkalt uspesifikk aktivering. Derfor er jeg helt enig i den vurdering overlege Reidar Hjetland har gitt: negativt funn, altså intet laboratoriemessig som kan bekrefte borreliose i disse blodprøvene. Pasienten har i flere notater rettet kritikk mot overlege Hjetland for feilaktig å ha oppgitt negativt funn og nevner flere steder at hun jo hadde en positiv prøve. Dette er en misforståelse, det foreligger ingen borreliabekreftelse i disse prøvene og kritikken er uten saklig grunnlag.

05.10.2007 henviser turnuslege Vibeke Melby ved Sogndal Legesenter pasienten til Hudpoliklinikken ved Lærdal Sjukehus. Dette henvisningsskrivet er ett av den omfattende dokumentsamlingens viktigste skriv. Pasienten har symptomer på «subtle encephalitis»(kommenteres nærmere senere), beskrevet med ordleting, usammenhengende setningsoppbygging, sviktende hukommelse.

Videre nevnes flere ukers utslett. Det beskrives til sammen 4 lesjoner på dette tidspunkt. Det anføres ett utslettelement ved hver armhule, ett i venstre lyske og ett på utsiden av venstre legg. »Leggutslett skiller seg fra det tre andre, som kan se mer ut som ringorm. Dette utslettet (på leggen antar jeg, P.Bj.komm.) har skarp, men slynget avgrensning mot frisk hud, måler 9 x 7 cm. Det klør ikke, er beliggende i subcutis.»

Dr.Melby konkluderer med noen diagnoseforslag:»Viral encephalitt? Stressutløst? Borreliose?» Det foreligger fra dette tidspunkt noen blodprøver med senkning og vanlig blodstatus (blodprosent, hvite blodlegemer, blodplater) som viser normale verdier.

Det er litt ventetid, men 12.12.2007 er hun på Hudpoliklinikken hos overlege Maria Susanne Tjälve. Nå beskrives utslett på utsiden av venstre legg med diameter ca 10 cm, dvs samme sted og av samme størrelsesorden som primo oktober 2007. »Et liknende utslett finnes på høyre underben, men dette er mindre, kanskje 5-6 cm i diameter. I venstre axille sees i dag en 3-4 cm stor rødme som ikke er konfluerende, men med normal hud som små øyer, som sitter i rødmen i utslettet. Antydning til perifer opphøyd kant både på utslettet i venstre axille og på venstre underben.»

Man vurderer granuloma annulare.»Dog er det multiple lesjoner, hvilket jo er mer uvanlig.» Man tar biopsi som undersøkes ved Avdeling for patologi, Førde sentralsjukehus. Patologen har fått som opplysning at det er et stasjonært utslett og man spør «Granuloma annulare? Eksem? Annat?». Det beskrives beskjedne forandringer med litt økhet forekomst av hvite blodlegemer rundt årer, enkelt små ansamlinger av makrofaglignende celler. «De histologiske forhold er sammenholdt med de kliniske opplysninger (min understrekning) best forenlig med granuloma annulare, men forandringene er diskrete.». Diagnose: «Hud formentlig med granuloma annulare. Ingen malignitet.»

Jeg har flere kommentarer : Hos hudlegen vel 2 måneder etter henvisning har ting endret seg. Utslett ved høyre armhule er ikke observert og det i venstre lyske synes å være borte, mens det som beskrives i venstre armhule passer godt med et erythema migrans i tilbakegang. På høyre legg er noe tilkommert. Disse to skrivene, henholdsvis 5.10.2007 og 12.12.2007 klarer ikke jeg å forstå annerledes enn at pasienten er i stadium 2 av Lyme borreliose (tidlig disseminert sykdom) med multiple erythema migrans som gjerne ikke blir så store og ofte holder seg under 10 cm diameter. De opptrer forskjellige steder på kroppen, kan på bena vise mer rød flate enn ringform, og ubehandlet pågår over måneder. Det ble i vanlige basale blodprøver ikke funnet noen avvik. Borreliose lite «systemreaktiv» i kroppen og dette er en infeksjon som gjerne har normale hvite blodlegemer, normal senkning og normalt «betennelsesprotein» som CRP, samt ferritin. Europeisk borreliose forløper også vanligvis helt uten feber.

En stor «review»-artikkel om granuloma annulare fra 2015 (21) sier «The localized form is most common presentation of GA, is found more often in women than in men, and tends to appear under the age of 30.» Denne pasienten var riktignok 39 år, men så absolutt er biologien ikke og jeg regner med at hudspesialisten hadde det refererte forhold i tankene da hun var noe reservert i sin konklusjon. Patologens vurdering er også varsom, definitivt ikke konklusiv.

Det man ellers kan si er at det er vanskelig å få pasientens kognitive symptomer, enn si den febrile fase sommeren 2007, til å passe med én enkelt diagnose av granuloma annulare. Etter min forståelse har diagnosen granuloma annulare blitt et feilspor i meget lang tid.

I de dokumenter pasienten selv har funnet og sendt inn er det referanse til et tysk arbeid om mikroskopi og granuloma annulare(22) Man beskriver spirochetefunn («spiralbakterier», Borrelia er en av dem) med en hyppighet på 80% av 157 vevsprøver. Samtidig kunne man genteknologisk påvise Borrelia DNA ved PCR-metodikken kun i ett tilfelle. Forfatternes konklusjon at Borrelia er en viktig (dominerende?) årsak til granuloma annulare står ikke til troende, stemmer ikke med annen grundig granuloma annulare-litteratur (21). Dessuten har en nylig norsk undersøkelse (23) vurdert mikroskopiteknikk opp mot PCR og det felles en knusende dom over direktemikroskopi på spirocheter i biologisk materiale uten at det kan dokumenteres noe DNA ved dagens gode PCR-teknikker. Pasienten har vektlagt nevnte tyske publikasjon, men jeg finner ikke grunn til å kommentere dette videre.

14.05.2008 blir det ved Nevrologisk avdeling i Førde utført spinalpunksjon. Denne underkastes borreliaantistoffundersøkelse. Laboratoriet opplyser at de bruker Oxoid IDEIA index. Det er en anerkjent metode og har vært helt dominerende i Skandinavia etter at den ble utviklet i Danmark tidlig på 1990-tallet. Det ble ikke funnet borreliaantistoffer i spinalvæsken og heller ikke noen patologisk forekomst av hvite blodlegemer. Man fikk en liten blodtilblanding ved stikket, som noen ganger kan forekomme. En antydet forhøyet proteinverdi (vurdert i forhold til alder) kan ikke vektlegges som noe patologisk i det tilfellet og undersøkelse ansees adekvat gjennomført. Pasienten skriver i notater fra mai 2008 (det ene feildatert til 14.04.2007) at nevrologen «bomma» og «dei stakk feil ved prøvetaking». Dette er ikke korrekt. Man har gjennomført en korrekt spinalpunksjon, fått en liten aksidentell blodtilblanding som ikke kan 100% unngås når man i dypet skal forbi små årenettverk som man ikke har visuell kontroll på. At hun fikk en postspinal hodepine som man valgte å kupere med en såkalt «blood patch» 2 dager senere, har intet med å «stikke feil» å gjøre. Litt spinalvæskelekkasje fra stikkåpningen i dybden er ganske vanlig og tilfeldig opptrædende selv med den beste punksjonsteknikk. Siden spinalvæskeundersøkelse gikk negativt ut (dvs uten noe avvikende funn), forfulgte man ikke nevroborreliosediagnosen. En ny undersøkelse av serum (tas alltid sammen med spinalvæskeundersøkelsen) 14.05.2018 var negativ på borreliaantistoff i Enzygnost IgG og IgM, som før.

De følgende par år er pasienten plaget av kognitive vansker, fatigue (dette begrepet brukes mer i medisinsk språk i stedet for utmattelse eller andre ord), nedsatt arbeidskapasitet. Hukommelsesproblemene var påtagelige. Hun gikk antibiotikamessig ubehandlet.

I 2010 begynte hun å få dyp rødblå misfargning på føttene. Hun oppfattet dette som meget skjeddende. Det er i relasjon til denne hudforandringen oppsiktvekkende at en borreliaserologi 25.10.2010 var negativ. Man videresendte fra Førde en oppbevart serumprøve fra 04.10.2007 og den aktuelle fra oktober 2010 til referanselaboratoriet i Kristiansand for immunoblot (Western Blot). Det kommenteres som positivt for IgM, men det er kun ett positivt bånd, nemlig for Osp C. For vurdering av dette, se nederst på side 5. Jeg er således enig i laboratoriets konklusjon at funnet «neppe (har)klinisk betydning». I lys av det jeg senere konkluderer med, kan Osp C-funnet muligens tillegges betydning i en utvidet kontekst, men laboratoriets svar er det korrekte alternativ i den setting de var kjent med.

Pasienten oppnår ved årsskiftet 2010-2011 å få en henvisning til nevrolog ved Sørlandet sykehus i Kristiansand. Sykehuset er tildelt nasjonal kompetansesenterfunksjon. Hun undersøkes av overlege, professor Åse Mygland 11.01.2011.

Innledningsvis i epikrisen omtales utslettet pasienten hadde fra 2007. Mygland godtok granuloma annulare-diagnosen og drøfter ikke den nærliggende differensialdiagnose av disseminert sykdom med multiple erythema migrans. Ved undersøkelsen skårer pasienten uventet dårlig på et par kognitive tester. Det gjøres en ny spinalpunksjon. Det ble ikke gjort noe patologisk funn.

Det er noe eiendommelig at intet er kommentert om de rødblå hudforandringene pasienten angir at hun hadde på føttene på dette tidspunkt og som fra debut en eller annen måned i 2010 hadde vist progresjon.

Det konkluderes med «ingen holdepunkter for aktiv borreliasykdom. Hun fikk likevel etter eget sterke ønske tilsendt resept på doxycyclin tbl 14 dager. Informert om at hun sannsynligvis har kronisk tretthetssyndrom.» (Dette siste oppfølgningsnotatet er fra 07.03.2011.) Epikrisen tilbake til henvisende lege inneholder ingen laboratoriefunn.

I telefonsamtalen 15.ds. opplyste hun at hun på knapt en uke følte bedring av flere symptomer og hun fikk resept på doxycyklin for fortsettelse i to uker til av lege på hjemstedet. Doxycyklin har noen såkalte antiflogistiske (betennelsedempende) egenskaper. Således angir en del pasienter bedring av sine symptomer etter allerede 1-2 døgn. Det er i så fall ikke borreliaeffekt, men går det mot en uke kan bedringen være reell.

Hun var ifølge egne opplysninger urolig for at det kunne være for kort behandling, følte at noe hadde virket meget gunstig og tok kontakt med dr.Luneng ved Norsk Borreliosesenter i Oslo for å få forlenget behandling. Hun husker ikke eksakt, men det synes å ha vært noe i retning av 5 måneders behandling med peroral midler. Først 4+4 uker kombinasjon av Plaquenil (hydroksyklorokin, et antirheumatisk virkende middel, opprinnelig et malariamiddel) og doxycyklin, så trolig 4+4 uker med kombinasjonen metronidazol og doxycyklin og til slutt antagelig 4 uker med doxycyklin alene. Både metronidazol og hydroksyklorokin (Plaquenil) er eksperimentell behandling ved Lyme borreliose. Begrunnelsen for hydroksyklorokin er økning av pH inne i cellene med forsterket effekt av doxycyklin til følge. (En slik kombinasjon er etablert og helt «stueren» ved en sjeldent infeksjonssykdom forårsak av mikroorganismen *Coxiella burneti*, Q-feber.) Metronidazol har undertegnede brukt på noen pasienter ved rebehandling etter klinisk vurdert utilstrekkelig effekt av primær kur. Effekten går på en hvileform, »round bodies» eller «cyster» som *B.burgdorferi* kan oppvise i vevsprøver (24, 25, 26).

Behandlingen i dette tilfelle var meget langvarig. Egen praksis har vært å gi 4 ukers behandling ved et ordinært førstegangs behandlingstilfelle, men opptil 6-8 uker ved en eventuell rebehandling hvis utilfredsstillende klinisk effekt bedømt ved en kontroll etter ca 6 måneder. Vi kunne ved Sykehuset i Vestfold ved muskuloskeletal borreliose dokumentere at vi fikk reduksjon av en troligiktig biologisk faktor, nemlig borreliaspesifikke immunkompleks i serum etter slik behandling (13). Bedringsprosessen fortsetter i uker og måneder etter en borreliarettet antibiotisk behandling. Etter min vurdering og erfaring er det ikke korrekt alltid å behandle til pasienten er symptomfri. Man trenger ved disseminert sykdom ovennevnte 6 måneders observasjon som et minimum før man vurderer rebehandling, evt. en forlenget sådan. Behandlingen hos dr.Luneng vurderes som unødvendig langvarig, men synes ikke å ha medført skader.

Hennes subjektive opplevelse av sin status nå (ref. telefonsamtale 15.06.2016) er at hun er frisk. Hun er i fullt arbeid. Er kvitt sine kognitive problemer. Betennelsesforandringene på føttene (pent dokumentert ved fargebilder, dessverre udaterte, vedheftet prosesskriv av 28.01.16) skal være gått betydelig tilbake, men opplyses i telefonsamtalen 15.06.16 å være fulgt av en øket brunlig pigmentering i de aktuelle områdene. Det vil i så fall være helt typisk resttilstand etter antibiotikabehandlet ACA.

Det er 01.02.2016 tatt en hudbiopsi på venstre fotrygg. Her beskrives en betennelse som er aksentuert rundt små årer og inneholder mye såkalte plasmaceller. Det er meget typisk for den borreiautløste tilstanden acrodermatitt, selv om det ikke er helt spesifikt. Laboratoriet bruker uttrykket «godt forenlig med borreliaindusert acrodermatitis chronica atrophicans». Dette er et biopsifunn som vurdert opp mot kliniske funn står meget sterkere enn den tvilsomme granuloma annulare-diagnosen på en biopsi i desember 2007.

Tidligere utferdigede spesialisterklæringer.

Man har fått oversendt erklæring datert 23.10.2013 fra **spesialist i allmennmedisin, lege Odd Vattekær**.

Innholdet forutsettes kjent. Det innledes med et avsnitt «Saken gjelder» og deretter «Kortfattet sykehistorie (til bruk i mandat og senere ansvarsvedtak)». Det sies intet utdypende om de multiple hudlesjoner som ble funnet i oktober 2007. Problemstillingen at dette kunne være disseminert borreliose er med andre ord ikke nevnt.

Om undersøkelsen hos nevrolog i Førde i mai 2008 heter det bl.a.: »..ble spinalvæske undersøkelse og serologi i blod tatt enda en gang». Det riktige er at dette var første spinalvæskeundersøkelse, men serumprøven ble gjentatt. ACA er ikke nevnt noe sted i erklæringen.

Det uttales at det var «ikke grunnlag for å stille borreliadiagnose». Siden man ikke fester seg ved turnuslegens skriv av 5.oktober 2007 og de senere forandringer på føttene, kan jeg forstå det. Da man i konklusjonen videre også lener seg på hvilke vurderinger som ble gitt i spesialisthelsetjenesten, rettes ingen kritikk mot Sogndal Legesenter.

Den andre spesialisterklæringen er datert 03.04.2014 fra **spesialist i nevrologi, professor emeritus Rolf Nyberg-Hansen**.

Her innledes som i dr.Vattekars erklæring med knapt 1 side om «Saken gjelder» og «Kortfattet sykehistorie». Bortsett fra det som står i parentes bak «Kortfattet sykehistorie» i dr.Vattekars erklæring er teksten lik i de to erklæringer, frem til og med 3.linje på Nyberg-Hansens erklæring side 2. Således heller ikke her sagt noe om det kritisk viktige journalnotat ved turnuslege Melby 05.10.2007 og intet om acrodermatitt.

Pasienten omtales som «storforbruker av helsetjenester». Det er ikke unaturlig at man da i 1. avsnitt av vurderingen konkluderer med at pasienten er undersøkt av flere leger «uten at det er funnet holdepunkt for aktiv borreliainfeksjon». Nevrologen finner at sykdomsbildet passer best med ME syndrom.

I neste avsnitt anføres at histologiske hudprøver ikke hadde gitt holdepunkter for aktiv borreliainfeksjon. Dette er som kjent skrevet før biopsien på foten tidlig i 2016 da man fikk et helt annet resultat. I april 2014 var det således en naturlig konklusjon.

Endelig konklusjonen ble at det er mer enn 50% sannsynlighet for at pasienten ikke har hatt aktiv borreliasykdom.

Ingen av erklæringene går nærmere inn på den spesielle kombinasjon av flåttbitt, uavklarte hudmanifestasjoner og symptomer på «subtle encephalitis» (oversatt kanskje: «fine hjernebetennelsesforandringer») med kognitive problemer nettopp av den type man ofte ser ved nevroborreliose. Slike små, lokaliserte forandringer i hjernen, med symptomer men uten forandringer i spinalvæsen finner man grundig drøftet i litteraturen(18).

Tingretten har stilt en del krav og konkrete spørsmål:

Krav:

1)Beskrivelse av Torunn Margaret Seims familiesituasjon og sosiale forhold de siste årene forut for behandlingstidspunktet i den grad det anses relevant.

Jeg finner ikke noe avgjørende i tilsendt journaldokumentasjon på dette punktet og mener det er lite sannsynlig at det her er faktorer av vesentlig betydning for min vurdering av saken. Således unnlater jeg å si noe mer, dels på grunn av manglende kjennskap, dels på grunn av antatt liten eller ingen relevans.

2)Torunn Margaret Seims yrkes- og utdanningsforhold i den grad det anses relevant.

Det er opplyst at hun i 2007 sto oppe i en meget krevende omorganisering på arbeidsstedet. Psykiske faktorer vil i et slikt tilfelle kunne farge de somatiske symptomene. Om det er bakgrunnen for usedvanlig mange og skarpe kritiske utfall mot det medisinske hjelpeapparat hun har møtt, vil jeg ikke påstå, men at dette har vanskelig gjort en konstruktiv dialog med de lokale leger vil man lett kunne tenke seg.

3) Relevante opplysninger fra Torunn Margaret Seims syke- og trygdehistorie.

Sakens begynnelse synes ganske bestemt å kunne tidfestes til sommeren 2007. Jeg har i utdrag ovenfor gjengitt de for meg vesentligste punkter i sykehistorie og utførte undersøkelser etter det.

Tidligere trygdehistorie kjenner jeg ikke til, men det virker ikke sannsynlig at der er momenter som endrer de konklusjoner denne erklæringen munner ut i rent medisinsk

Spørsmål:

1)Hvordan stilles diagnosen Erytema migrans (EM) og hva er anbefalt behandling ved EM?

Erythema migrans er først og fremst en klinisk diagnose. Utseendet er normalt ganske karakteristisk med ekspanderende rund eller rundoval rød ring i huden og avblekning i sentrale del hvor bittmerket etter flått kan være synlig meget lenge (uker). Amerikansk EM forårsaket av Borrelia burgdorferi sensu stricto viser ofte en mer sammenhengende rød flate, mens man i Europa oftere ser tydelig ring. Dog er det variasjoner. Nedad på bena, gjerne fra omtrent knehøyde og ned til føttene, er det

mye oftere en flate. Legges pasienten ned på en benk og man løfter benet opp, fremkommer ofte etter et par minutter tydelige soner med lysere sentralt parti. En slik enkel klinisk prøve gir god støtte for EM-diagnosen. Blemmedannelse (medisinsk: bullae) forekommer spesielt nede i ankelhøyde. Små punktblødninger i utslettet det samme.

For en mindre erfaren lege er hudsopp, «ringorm», ikke sjeldent en feildiagnose.(Jfr.turnuslegens skriv av 05.10.2007!) Ringorm er mindre dynamisk, endrer seg ikke så mye på noen få dager, skaller ofte litt i periferien hvilket erythema migrans ikke gjør. Totalt sett vurderes imidlertid erythema migrans som en så kurant klinisk diagnose og med kun én bakenforliggende årsak (det vi kaller en patognomonisk manifestasjon), at det er grunnlag for umiddelbar behandling uten noen laboratoriemessig støtte(2). Det henger sammen med at immunsvaret i form av målbare antistoffer i blodet bruker uker på å utvikle seg og det er gjerne først ved en mangeukers, stor erythema migrans at man har et bekreftende laboratoriefunn.

Når det gjelder behandling, finner man sjeldent grunn til noe annet enn tabletter (peroral medikasjon) ved EM, det kan være vanlig penicillin V(fenoxyethylpenicillin), amoxicillin(også et penicillinpreparat) , doxycyklin (et såkalt tetracyklin) eller ved penicillinallergi og/eller lysfølsomhet for doxycyklin, et makrolid: azitromycin.(Det siste også noe mer anvendt hos barn hvor doxycyklin unngås under 8 års alder og evt.penicillinallergi tilsier valg av azitromycin.)Behandlingsvarighet er 10-14 dager. I Sverige har man praktisert litt kortere behandlingstid og vi fulgte for 10-15 år siden mye de svenske anbefalingene, men som man ser av vedlegg 2 var de norske anbefalingene i Legemiddelhåndboken gjenstand for noe justering fra 2004 til 2007. Senere har det vært en del fem og tilbake, men jeg antar de fleste praktiserer 14 dagers behandling, selv om Antibiotikasenteret for allmennmedisin har sagt 10-14 dager og fortsatt i 2013 har anbefalt vanlig penicillin som primært middel for alle aldre. Behandlingssvikt sees ikke helt sjeldent ved bruk av vanlig penicillin V hos kvinner over ca 50 års alder. Antibiotikasenteret har ikke tatt hensyn til denne viktige kliniske erfaring.

2) Burde Torunn Seims fremviste utslett hos fastlegen oktober 2007 sammen med beskrivelse av nevrologiske symptomer ført til antibiotikabehandling for mulig borreliainfeksjon eller var det riktig å først utrede med borreliaserologi samt henvise til hudlege og CT-undersøkelse?(Utslettet er beskrevet i henvisningen til Lærdal sykehus (Bilag 6 til stevningen))

Beskrivelsen fra turnuslegen er som ovenfor anført ganske god, men hun forsto ikke hva hun så og man kan ikke vente at en turnuslege er fortrolig med den tilstand som forelå. Uten rimelig tvil finner jeg at diagnosen på dette tidspunkt er tidlig disseminert borreliose med 2. stadiums ganske typiske manifestasjon av multiple erythema migrans. Noen annen sannsynlig diagnose kan man ikke se å foreligge og multiple erythema migrans er også en patognomisk manifestasjon (kfr. spørsmål 1 ovenfor). Med de mentale/kognitive symptomer som peker på nevrologisk problemstilling som ledd i samme tilstand, burde pasienten etter min oppfatning vært søkt til innleggelse og full kartlegging med spinalvæskeundersøkelse uten unødig opphold. (Årsaken til hukommelsesproblemene ved nevroborreliose regnes etter moderne viten ganske sikkert å ha sammenheng med økt mengde av et

såkalt cytokin, CXCL13, i nervesystem/spinalvæske (27). Disse symptomer er imidlertid beskrevet for mange år siden (28.).

Man kan forstå og akseptere at det tas en borreliaserologi og ventes på dette resultatet, men i tidlig disseminert fase er serologi hyppig negativ og som ovenfor nevnt (diagnostikk-omtalen) kan det gå adskillige uker før man har sikkert antistoffunn i serum. Viktigere er at man her er rask til å bestemme seg for spinalpunksjon og kartlegge på problemstillingen nevroborreliose. De neurologiske symptomene kan i begynnelsen være vag, men må ikke neglisjeres. Det er ikke en på dagen hastesak, men noe man gjør i løpet av få dager og ved nevroborreliose velger de fleste intravenøs ceftriaxonbehandling selv om man fra neurologmiljø i Norge har hatt sterke talspersoner for peroral doxycyklin(17). Som man ser har Legemiddelhåndbokens anbefalinger et mer nyansert opplegg (Vedlegg 1 og 2). Jeg må gjenta at dette var vanligste, fulgte nasjonale retningslinje på det for [redacted] Seims aktuelle tidspunkt.

Hudavdelingen i Lærdal ga heller ikke den ønskede prioriteten for undersøkelse. Det gikk over 2 måneder før pasienten fikk time til undersøkelse. Spørsmålet er hvor nøyne man har lest henvisningen, og hva man har forstått.

3. Kan diagnosen Erytema migrans fastslås eller utelukkes gjennom blodprøver? Utelukker negative blodprøver at pasienten har en EM/borreliainfeksjon?

Kortversjonen av svar på begge spørsmålene er nei. Har et erythema migrans vart lenge eller det er disseminerte lesjoner, er selvsagt et positivt laboratoriefunn støtte for en uerfaren lege. Den største feil er at man tar en blodprøve og finner den negativ (dvs uten noe funn) og ut fra det ekskluderer borreliose i den videre vurdering og behandling av pasienten. Dessverre har jeg opplevd det ganske ofte. Foreliggende tilfelle er etter min vurdering eksempel på det samme.

4. Hva er sensitiviteten på blodprøvene? Hvilke metoder brukes til å påvise borreliaantistoffer i blodprøver? Har man brukt riktig metoder ved analysering av Seims blodprøver?

Det første spørsmålet kan ikke besvares med ett tall. Det nylig utkomne dokument fra ECDC (9) angir noen prosenttall for forskjellige manifestasjoner og faser av Lyme borreliose. For EM er sensitiviteten lav den første tiden (med det menes i alle fall et par uker), man kan antyde ned til 20%. Siden det er så varierende når og med hvilken størrelse et EM kommer til legekonsultasjon, må man nøyse seg med å si at sensitiviteten stort sett aldri når 50%. Jeg har sett EM av over 50 centimeters diameter og flere måneders varighet. Da var ikke uventet serologisk funn tilstede, men slikt er unntak.

Til det andre spørsmålet: i en årrekke har man nå hatt til disposisjon antistoffundersøkelse ved såkalt enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Det er gode testsystemer, flere leverandører. Førde bruker Enzygnost (tysk leverandør) som er kvalitetsmessig førsteklasses og brukes av mange norske laboratorier. I USA meget vanlig, i Europa sjeldnere, brukes tilleggsundersøkelser i form av en mere kostbar metode, Western Blot eller immunoblot. Det kan være at man er i tvil om spesifisiteten («ektheten») av et svakt antistoffunn i ELISA og ønsker bekrefte i Western Blot. Ganske spesielt

gjelder det om man står med et solitært IgM-funn i ELISA. IgM-testing viser generelt en god del kryssreaksjoner og uspesifikke funn. En immunoblotundersøkelse kan noen ganger rydde opp i den usikkerheten. Det vises ellers til hva jeg har anført om immunoblottesting tidligere i erklæringen.

Til spinalvæske benytter laboratoriet danskutviklede Oxoid IDEIA Lyme Neuroborreliosis, som har vært helt dominerende anvendt i norske laboratorier siden tidlig på 1990-tallet. Testen er internasjonalt anerkjent. Sensitiviteten ved Bannwarthsyndrom er meget høy, men det finnes neurologisk affeksjon uten frie antistoffer i spinalvæske. Da kan ikke testen gi noen bekrefteelse.

Tredje spørsmål: Laboratoriet i Førde har brukt anerkjente metoder både for serum og spinalvæskeundersøkelse. Slik sett «riktige metoder».

5. Det er framlagt svar på blodprøvene (bilag 4 til prosessskrift av 28.01.16) analysert på sykehuset Helse Førde 5.10.07. Hva er din tolkning av disse? Dersom prøvene er tolket feil, kan det ha fått betydning for diagnostiseringen av Seims tilstand?

Min tolkning er identisk med overlege Reidar Hjetlands tolkning som jeg finner medisinskfaglig uangripelig. Det later til at det ved lokalt legekontor er lagt mer i mononukleose/Epstein-Barr-antistoffene enn det er grunnlag og at man i noen grad har sett bort fra mikrobiologens konklusjon. Det kan ikke belastes mikrobiologen.

6. Det ble tatt hudbiopsi av Seims utslett i desember 2007 (ca 6 måneder etter flåttbittene). Burde biopsien vært sendt videre til Sørlandet sykehus for å undersøke utslettet for EM?

Man var ikke inne på erythema migrans-diagnosen og tenkte mer i retning av granuloma annulare som det fremgår av epikrise. Dette er utførlig kommentert foran. Med det utgangspunkt var det ikke naturlig å sende biopsien til Sørlandet sykehus. (Når biopsien er fiksert/preparert for den vanlige mikroskopiske undersøkelse, er også muligheten for å dyrke Borrelia-spirocheter fra vevsmaterialet gått tapt. Noe mer enn det som er sagt fra laboratoriet som undersøkte prøven, kunne man heller ikke sagt i Kristiansand.)

7. Utelukker diagnosen granuloma annulare at Seim hadde EM/borreliainfeksjon ved første legebesøk oktober 2007? Kan granuloma annulare være utløst eller forårsaket av borreliainfeksjon?

Mekanismene bak hudforandringerne granuloma annulare anses å være immunologisk, dvs en «ubalanse» av en eller annen grunn i immunreaksjoner i kroppen. En review-artikkel (21) som jeg har vist til foran angir ikke borreliose som vanlig årsak til granuloma annulare, men jeg har funnet en publikasjon fra Østerrike hvor det listes opp en del sjeldnere hudforandringer hvor det finnes enkelte tilfelle av positivt dyrkningsfunn med Borrelia i vevsprøve, således sees på denne listen også granuloma annulare(29). Man kan således ikke si at granuloma annulare utelukker diagnosen borreliose, men som foran drøftet antar jeg at granuloma annulare var en feildiagnose i foreliggende tilfelle og at man altfor lenge lenet seg på den. Et nylig publisert tysk arbeid betoner granuloma annulare som en immunologisk betennelsesreaksjon på et eller annet og lister opp forskjellige utløsende faktorer/sykdommer, herunder infeksjoner, men ser på slike som en trigger(30).

8.Kan resultatet fra hudbiopsien tatt 01.02.16 sammenholdt med andre opplysninger i saken tyde på at Seim har borreliautløst acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)? Burde Seim på et tidligere tidspunkt vært utredet med tanke på ACA?

Sammenholder man biopsisvaret med de 4 fargebilder (bilag 3 til prosesskript av 28.01.16), mener jeg det er vanskelig å stille noen annen diagnose enn acrodermatitis chronica atrophicans på de hudforandringerne pasienten hadde utviklet på føttene. Bildene bærer dessverre ingen datering. I prosesskript av 28.01.16 anfører pasientens advokat at bilden er tatt «i 2010 og 2011». Jeg viser ellers til gjennomgang ovenfor av denne borrelia-patognomoniske manifestasjon og telefon-intervjuet med pasienten omtalt foran. ACA bruker alltid lang tid på å utvikle seg og ifølge pasienten så hun ikke hadde hudforandringer først i 2010. At biopsi er tatt først i begynnelsen av 2016 har ingen behandlingsmessige konsekvenser. Hun gjennomgikk langvarig antibiotisk behandling med subjektivt godt resultat i 2011. Behandlingen dekket godt opp for ACA og ifølge pasienten opplysningsbedret utslettet seg betraktelig, men det vil så si alltid være varige pigmentforandringer og hudsvinn(medisinsk: atrofi)etter behandlet ACA. Et biopsifunn nå i 2016 gir ikke noe mer enn en støtte til diagnosen av det som i 2011 ble en velbehandlet dermatitt. ACA er av professor Aberer i Graz (20) anbefalt behandlet i minst 30 dager og pasienten fikk lengre behandling enn det i 2011.

9. Er det sannsynlig at Seim har gjennomgått en borreliainfeksjon?

Etter min vurdering er diagnosen Lyme borreliose rimelig sikker og langt utover juridisk «mer enn 50% sannsynlig». Det viktigste ankepunkt som står igjen er at hun med ACA er funnet seronegativ. Det er en tilstand som vanligvis gir høyt antistoffnivå i dagens tester for spesifikke borreliaantistoffer.

I prosesskript av 28.01.16 er vedlagt Fürsts medisinske laboratoriums veileder til rekvirentene. Om ACA sier man: «serum til antistoffundersøkelse har en sensitivitet på ca 100%». (Merk «ca»!) Det er jo også hva som anføres i det ferske ECDC-dokumentet.

10. Andre kommentarer?

Det er ett moment som kan være spesielt å vurdere på problemstillingen seronegativ senborreliose. Torunn Seim hadde i begynnelsen av sitt sykdomsforløp en feberperiode med sterke allmennsymptomer. Det er ikke forklart av borreliose. Heller ikke har det vært influensa av virustype på den tiden av året og slik hun i telefonsamtalen 15.06.2016 beskrev/erindret sine symptomer, må det ha vært noe annet. Jeg tenker på anaplasmosis. Human granulocytær anaplasmosis er en flåttbåren sykdom(31) Diagnosen er trolig ofte oversett i vårt land. Vi vet at sykdommen forekommer hos oss (32), men best er den kjent i veterinærmedisin. Det fremgår av erfaringene fra USA (hvor norskamerikanske infeksjonsmedisiner Johan S.Bakken beskrev tilstanden i 1994, da under navnet ehrlichiose , senere endret til anaplasmosis) at dette er en primært ganske tung flåttbåren infeksjon, uten spesielle kliniske karakteristika. Diagnosen kan mistenktes ved febril sykdom kort tid etter flåttbitt. Det er ingen dokumentert kronositet. Bakken anfører lengste publiserte sykdomsvarighet 2 måneder ubehandlet(31). Et poeng Bakken har erfart er svekket immunforsvar i månedene etter en anaplasmosis og alvorligere enn vanlig forløp av andre infeksjoner.

Det er nå gått lang tid etter hennes febrile sykdom, nær 9 år. Bakken har sett på varighet av IgG-positivitet(33). Den avhenger av om pasienten har vært behandlet med antibiotika eller ikke. Det er sterkere og mer langvarig hos pasienter som gjennomgikk ubehandlet anaplasmoses.

Spørsmålet er ikke bare teoretisk, men høyst realistisk å vurdere, nemlig om hennes seronegative langtrukne sykdom med preg først av 2. stadiums borreliose og senere 3. stadiums (ACA) skyldes hemmet immunapparat etter anaplasmoses og manglende immunrespons på Borrelia, dvs en slags immunologisk toleranse for Borrelia burgdorferi-persistens senere.

Det forutses en diskusjon i Tingretten om hennes seronegative sykdom. Jeg vil foreslå at det blir sendt en serumprøve til det laboratorium som er godt innarbeidet med anaplasmoseserologi i Norge: Unilabs Skien , att. Overlege Andreas Emmert. Hvis man skulle være heldig å finne IgG mot anaplasma, er det et sterkt holdepunkt for hva hennes febrile sykdom etter flåttbitt i 2007 kan ha vært og det er en faktor å vurdere i relasjon til seronegativitet i borreliosetestene. I endemiske områder for anaplasmoses (ofte områder med kombinasjonen flått og mye sauhold) vil man finne ett og annet menneske med IgG-antistoff mot Anaplasma phagocytophilum. Med den aktuelle sykehistorie hos Torunn Seim, vil et funn ha en indisieverdi utover vanlig screeningpositivitet.

Habilitet: Jeg kan ikke se at det foreligger omstendigheter som kommer i konflikt med habilitetskrav i forvaltningslov, forskrift om krav til helsepersonells attestater eller etiske regler for leger.

Undertegnede har ingen private eller familiære relasjoner til noen av de involverte, det være seg pasienten og hennes familie eller noen som har hatt med saken å gjøre i behandlingsapparatet.

Vedlegg:

1. Kopi av kapitlet Lyme borreliose i Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004.
2. Kopi av kapitlet Lyme borreliose i Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007.

Referanser:

1.Kjelland V, Stuen S, Skarpaas T & Slettan A: Prevalence and genotypes of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in Ixodes ricinus ticks in southern Norway. Scand J Inf Dis 2010;42: 579-585. (En biologisk markstudie for å kartlegge forekomst og genotyper av B.burgdorferi på Sørlandet.)

2.Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ & al.: The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med 1983;99:76-82. (Stor oversiktartikkel fra Yale University med leger fra forskjellige spesialiteter. Litt rotet med hensyn til det vi nå kaller 1. og 2.stadium. Interessant er at de refererer noen pasienter som «mildly encephalopathic» (dvs med forskjellige symptomer fra hjernen: døsigheit, innsøvningsvansker, hukommelsessvikt, emosjonell labilitet, svimmelhet, motorisk klossethet), men bare 3 av disse ble underkastet spinalpunksjon (noe høyere terskel for denne undersøkelsen i USA enn hos oss) og der fant de normal spinalvæske.)

- 3.** Wormser, GP, McKenna D, Carlin J, Nadelmann RB & al.: Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. Ann Intern Med 2005; 142:751-755. (Wormsers gruppe ved Valhalla-universitetet i New York, teller flere kjente navn, omfattende forskning. «Brief communication» er litt misvisende, det er et omfattende arbeid og en publikasjon på 5 sider. Undersøkelsen gjelder naturlig nok *B.burgdorferi sensu stricto* i USA. Dobbelt så mye blodsprengning hvis pasienten er i stadium 2 med disseminert erythema migrans som ved 1. stadium og singel erythema migrans. Ansett å være en vekker for god primærbehandling.)
- 4.** Cerar T, Strle F, Stupica D, Ruzic-Sabljic E & al.: Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* strains from Europe and the United States. (Fra Europas fremste kliniske forskningssenter for Lyme borreliose ved universitetssykehuset i Ljubljana. Medvirkende på denne us. også professor Steere, USA. Der hvor man i Slovenia identifiserte infeksjon med *B.burgdorferi sensu stricto*, fant man ikke så store forskjeller i «clinical features», dvs symptombildet, sammenlignet med infeksjoner med *B.garinii* og *B.afzelii*.)
- 5.** Kristoferitsch W: Neurological manifestations of Lyme borreliosis. Infection 1991;19:268-272. (Professor Wolfgang Kristoferitsch i Wien er en av borreliosepionerene, han er nevrolog, mest kjent for sine arbeider over såkalt nevropati ved ACA.)
- 6.** Kristoferitsch W: Neuropathien bei Lyme-borreliose. Springer-Verlag, Wien, New York, 1989. (Monografi, doktoravhandling om ACA og nerveskade i de aktuelle hudområder.)
- 7.** Åsbrink E, Hovmark A: Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Pathol Microbiol Immunol Sect B 1985;93:161-163. (Svensk publikasjon fra den i Europa i mange år ledende specialist på hudborrelios, Eva Åsbrink i Stockholm. Benyttet det i USA utviklede spesialmedium for borreliadyrkning.)
- 8.** Steere AC, Coburn J, Glickstein L: Lyme borreliosis , side 176-206 i Tick-Borne Diseases of Humans, ed. Goodman JL, Dennis DT & Sonenshine DE, 2005, ASM Press, Washington, D.C.
- 9.** ECDC Scientific Advice: A systematic literature review on the diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis. Stockholm April 2016, doi 10.2900/309479 (88 sider). (Tung gjennomgang av tilgjengelige tester for borreliose i forskjellige stadier.)
- 10.** Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W: Lyme neuroborreliosis. Handbook of Clinical Neurology 2013, vol 15: 559-575. (Omfattende spesialartikkel, først og fremst med lang referanseliste.)
- 11.** Harrer T, Geissdörfer W, Schoerner C, Lang E & al.: Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. Infection 2007; 35:110-113. (Fra Erlangen, Tyskland. Borrelia garinii ved PCR. Pasienten hadde også leddsymptomer, hvilket illustrerer at immunstatus må tas med i vurderingen når borreliaserologi er negativ.)

- 12.**Åsabrink E:Acrodermatitis chronica atrophicans. Clinics in Dermatology 1993;11:369-375. (Drøfter de mulige feildiagnosører. Borrelia-serologi er «almost invariably» positiv, således vurderes ACA å være en patognomonisk borreliamanifestasjon, men nevner at pasientene underkastes undersøkelser for sirkulasjonsforstyrrelser etc. før man forstår hva det dreier seg om.)
- 13.**Bjark PH, Holtmon LW, Brorson Ø: Borrelia-specific immune complexes in Lyme borreliosis, a marker of persisting disease and a tool in evaluation of therapeutic effect? Posterpresentasjon (peer reviewed) ved ICLB Irvine,Ca, 2008.(Spesielt hos barn er immunkompleksforekomsten dynamisk og faller raskt etter vellykket behandling. Ved ubehandlet muskuloskeletal borreliose er immunkompleksnivået regelmessig høyt.)
- 14.**Ljøstad U, Mygland Å: Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. Acta Neurol Scand 2013; 127(Suppl.196): 38-47. (Drøfter neuroborreliose opp mot fibromyalgia og chronic fatigue syndrome=ME.)
- 15.**Bruun Wyller V: Retningslinjefundamentalisme. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133:1042. (Fremhever at retningslinjer kan «underkommunisere betydningen av viten som ikke er såkalt kunnskapsbasert, spesielt klinisk erfaring og patofysiologisk resonnement».» Mye tilsier at fremtidens medisin vil handle om individuell skreddersøm, ikke om standardisering.)
- 16.**Jenum PA, Mehl R, Hasseltvedt V, Bjark P: Lyme borreliose. Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114:1968-1973.(Gjennomgang av historikk, epidemiologi, Meldesystemet for infeksjonssykdommer(MSIS), kliniske ytringsformer, diagnostikk og behandling, Satt opp som en «læringsartikkel» for norske leger.)
- 17.**Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R & al: Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008;7:690-695. (Bredt markedsført som studie som tilsier at 2 ukers doxycyklin bør være standard ved nevroborreliose. Studien er mht metode og presentasjon forbilledlig, men siden det er helt overveiende tidlig nevroborreliose med facialisparesi og Bannwarthsyndrom, har ikke studien utsagnskraft (power) til å rettferdiggjøre en slik konklusjon.)
- 18.**Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M & al: Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of the literature. Brain 1996;119:2143-2154. (Beskriver fun nog behandling hos 3 pasienter med uvanlig nevroborreliose. De hadde ikke borreliaantistoff i spinalvæske. Uvanlig behandlingsresistente manifestasjoner i hjernen. Artikkelen er en vekker i forhold til preferanse på enkel og kortvarig nevroborreliosenbehandling.)
- 19.**Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J ,Viljanen MK: Borrelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med 1999; 31:225-232.(En serie pasienter med veldig dokumentert behandlingssvikt av en i utgangspunktet solid behandling.)

20.Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B: Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Infection 1996;24:85-87. (Anbefaler pga behandlingssvikt med 20 dagers behandling doxycyklin 200 mg daglig i 30 dager. Relevans for Torunn Seims tilfelle.)

21.Keimig EL: Granuloma annulare. Dermatol Clin 2015;33:315-329.(Fra Northwestern University, Chicago)

22.Ziemer M, Grabner T, Eisendle K,Baltaci M & al.: Granuloma annulare –a manifestation of infection with Borrelia? J Cutan Pathol 2008;35:1050-1057. (Har funnet spirocheter i nesten alle (vel 80%)biopsiene fra granuloma annulare ved såkalt focus-floating microscopy, mens PCR var positiv på kun én. En slik diskrepans svekker troverdigheten i publikasjonen og skaper tvil om falsk positive funn ved mikroskopien.)

23. Aase A,Hajdusek O, Øines Ø., Quarsten H & al: Validate or falsify: Lessons learned from microscopy method claimed to be useful for detecting Borrelia and Babesia organisms in human blood. Infectious Diseases 2016; 48:411-419. (Fra Folkehelseinstituttet, Veterinærinstituttet, Sørlandet sykehus, Linköping Universitet, Institute of Parasitologi i Ceske Budejovice,Tsjekkia.)

24.Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S & al.: Persisting atypical and cystic forms of Borrelia burgdorferi and local inflammation in Lyme neuroborreliosis.. Journal of Neuroinflammation2008;5:40,1-18. (Kanadisk,amerikansk sveitsisk publikasjon som dokumenterer funn i hjernen hos 3 pasienter.)

25. Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C & al.: Heterogeneity of Borrelia burgdorferi in the skin. Am J Dermatopathol 1996;18:571-579.(En studie på formvariasjon av B.burgdorferi i hudbiopsier. Fra Elisabet Aberers gruppe,Østerrike)

26. Murgia R, Piazzetta C, Cinco M: Cystic forms of Borrelia burgdorferi sensu lato: induction, development, and the role of RpoS. Wien Klin Wochenschr 2002;114: 574-579. (En mer laboratoriebasert studie på de samme fenomener som publisert av Øystein og Sverre H. Brorson fra Norge. Professor Marina Cinco , mikrobiolog ved Universitetet i Trieste, har i mange år vært en høyt respektert borreliaforsker.)

27. Ljøstad U, Henriksen T-H:Management of neuroborreliosis in European adult patients. Acta Neurol Scand 2008,117(suppl.188):22-28. (Norsk artikkel. Betoner at man må ha to nivåer av diagnostisk presisjon: "definite" og "possible" for nevroborreliose. Kommenterer CXCL13 som en interessant ny test på spinalvæske og at den kan slå ut før man får noen antistoffer mot Borrelia i spinalvæskeren.)

28. Kaplan RF, Meadows M-E, Vincent LC, Logigan AL , Steere AC: Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients.Neurology 1992;42:1263-1267. (Omtaler tilstanden hos Lyme borreliose pasienter: "usually a subtle syndrome of memory impairment, difficulty concentrating, sleep disturbance, irritability, fatigue, or emotional lability".)

- 29.** Aberer E: The dermatologic spectrum of Lyme borreliosis. Wien Med Wochenschr 1995;145:165-170. (Enda et arbeid fra en nestor i dermatoborreliose.)
- 30.** Butsch F, Weidenthaler-Barth B, von Stebut E: Granuloma annulare. Hautarzt 2015; 66:867-875.
- 31.** Bakken JS, Dumler JS: Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin N Am 2015;29:341-355. (Stor oversiktsartikkel skrevet av de to som først kartla denne infeksjonssykkdommen i USA.)
- 32.** Kristiansen BE, Jenkins A, Tveten Y, Karsten B & al: Human granulocytær ehrlichiose i Norge. Tidsskr Nor Laegeforen 2001;121:805-806. (Kasuistisk meddelse om 2 tilfeller i Telemark. Veldokumentert. Tilstanden har senere skiftet navn fra ehrlichiose til anaplasmosis.)
- 33.** Bakken JS, Haller I, Riddell D, Walls JJ, Dumler S: The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2002;34:22-27. (Her gjelder selvsagt at det er den gamle betegnelsen på anaplasmosis som er brukt, navneskiftet kom senere. Det er riktig nok ikke mer enn 42 måneders observasjonstid på pasientene. På det tidspunkt skåret de ubehandlede sterkest i antistoffutslagene, men vi mangler kunnskap om sannsynligheten for funn, i vårt tilfelle nær 9 år etter suspekt sykdom.)



Per H. Bjark

Kopi: begge parters prosessfullmektiger.

Vedlegg 1.

38 Lyme borreliose

NL H 2004

Lyme borreliose

unslitt med sveigbesvær, lymfeknutesvulst og øte palpabel forstørret milt. Feberen er ofte langvarig og kan vare i flere uker. Lymfeknutesvulsten er vanligvis mest uttalt på halsen, men er ofte generalisert. Gullhvite flatfornede belegninger på tonsillene er relativt karakteristisk. Andre manifestasjoner er hepatomegalii, tegn til hepatitis, øyeklodsodem, protektialt entamnet i ganen og av og til utslit. Ampicilinbehandling gir hos mer enn 90 % et fullstendig oppslappestillende eksemplaret. Symptomene antas for en vesentlig del immunologisk betegnet.

Komplikasjoner. Faryngo-tonsilitten kan gi cæringssproblemer og enkelte pasienter kan også få respirasjonsproblemer på grunn av obstruksjon i halsen. En sjeldent, alvorlig komplikasjon er miltruptur som er følge av militen bør stor og spør og lett sprekket i tilknytning til traumer. Andre sjeldne komplikasjoner er meningradikulitis, Guillain-Barré syndrom, hemolysisk anemi, perimyokarditi og akut orlig trombozytopeni. Enkelte av disse komplikasjonene antas å kunne være en direkte følge av virusrekplikasjon. Maligne lymphoproliferative sykdommer sees spesielt ved immunodefekt, men kan oppnå sporadisk uten predisponerende årsak.

Diagnostikk. Karakteristisk mononukleart blodbilde med atypiske lymfocyster. Påvirkning av heterositiske antistoffer i hurtigtest (Monospot o.l.) eller Paul-Bunnells reaksjon. Ved problemer med diagnostikken kan diagnosen også bekreftes ved påvirkning av virusspesifikke antistoffer hvor IgM og IgG antistoff mot VCA (viruskapsidantigen) og manglet på

EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen)-antistoff tyder på en akutt primærinfeksjon.

Ved CMV-mononukleose påvises IgM-antistoff mot CMV.

Både EBV- og CMV-virusantistoff mononukleose gir nesten alltid forhøyet nivå av leverenzymetar.

Prognose. De fleste blir bra i løpet av noen uker, hos noen kan det ta litt lengre tid. Militruptur og utvikling av malign lymphoproliferativ sykdom kan sjeldne resultere i fatal utgang.

Behandling. Behandlingen er vanligvis konservativ. Pasienter med uttalt sveigbesvær og respirasjonsproblemer kan kreve sykeshusbehandling med paracetamol vedkombinert med paracetamol-vekselbehandling. Ved uttalt obstruksjon i sveget kan man ha nytte av glukokortikoider. Behandling med aksiklovir stopper virusrekplikasjonen, men har ingen effekt på sykdomsforlopet hos ellers friske. Ved kompliserte, alvorlige EBV-infeksjoner hvor symptomene antas å kunne være en følge av virusrekplikasjon, anbefales behandling med aksiklovir i tillegg til glukokortikoider.

Profilaksis. Det er ingen smittefreie hvis man unngår nær oral slimhinnkontakt. Smitteoverføring kan skje ved blodtransfusjon. Miltruptur forebygges ved å unngå fysisk aktivitet som kan medføre traume mot miltregionen så lenge man ikke er forstørt.

Legemiddelområder og preparater: se:

L1.4.3.1 Aksiklovir/valeklovir s. 666.

L1.4 Antivirale midler s. 654.

L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon s. 772.

T1.4 Lyme borreliose

Generelt. Lyme borreliose er nå den akutte betegnelsen på de mangeartede sykdomsbildet forårsaket av spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Mikroben har et stort dyreseservoir, muligens viktigst blandt visse smådyr, og overføres ved bin av edderkoppdyret flatt (Ixodes ricinus), ofte kalt «skauhorn» eller «skaumann».

Etiologi. Det er hovedsakelig tre arter som er årsak til human sykdom: B. burgdorferi sensu stricto som er vanlig i USA, B. garinii som er vanlig i Europa, samt B. afzelii som er spesielt

viktig i Skandinavia. Infeksjon med flere arter hos samme person forekommer.

Epidemiologi. Lyme borreliose forekommer i Norge først og fremst i kystbeltet fra svenskagrensen til og med Nord-Trondelag. Flest tilfeller er i de senere år registrert i Østfold, Vestfold, Telemark, Agderfylkene samt More og Romsdal. Ixodes ricinus finnes i mer eller mindre rikelege mengder i egnede biotoper. Risiko for sykdom avhenger av i hvilken grad flatt er infisert av B. burgdorferi.

Symptomer. B. burgdorferi har evnen til å invadere flere orguner/organ-systemer. Viktigst er sykdom i hud, nervesystem og ledd. Øgå hjerte, øyne og lever kan infiseres. Det er vanlig å døde inn den humane borreliose i studier.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan vare flere uker. Erythema migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer.

2. Tidlig disseminert sykdom: Får uker til ca. 1 år fra infeksjon.

- Allmennsymptomer
- Artralgi/artritter
- Myalgier
- Multiple erythema migranslesjoner
- Benigne lymphocytosis (vedlikeholdssyndrom)
- AV-blakk og myoperikarditt
- Meningitis, radikulitt, neuritt
- 1. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 måneder etter infeksjon.

Aerodermatitis chronica atrophicans

- Kroiskoste led, muskelploger

- Kronisk sykdom i nervesystem

Det er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menngittige symptomene hos barn, borreliosinfeksjon som åtsaks til fastelapsesamt meningo-radikulitt med noksentrige og sterke smertar (oftest betegnet som Barlow-syndrom), paterer og cerebrale symptomer. Artritter er en annen ofte oligosymptomatic spesielt lokalisert til store ledd, med kneledsflekksjoner som det mest typiske. Noen pasienter framviser symptomer fra flere organ-systemer samtidig. Invasion i tarmslimbine, ev. gastrointestinal symptomer relatert til dette, samt betydning for persistering av borreliosinfeksjon.

2. Meningitis: Invasjon i tarmslimbine, ev. gastrointestinale symptomer relatert til dette, samt betydning for persistering av borreliosinfeksjon

3. Arteriit: Endokarditis med ulike infeksjoner

4. Neuroborreliose:

a. Akut: Doksycyclin 200 mg daglig i 14 dager.

b. Barn (sjeldent utsatt hos barn):

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig i 10 dager.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig i 10 dager.

c. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

d. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

e. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

f. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

g. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

h. Barn (sjeldent utsatt hos barn):

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

i. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

j. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

k. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

l. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

m. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

n. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

o. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

p. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

q. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

r. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

s. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

t. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

u. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

v. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

w. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

x. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

y. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

z. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

aa. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

ab. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ac. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

ad. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

ae. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

af. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

ag. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

ah. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ai. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

aj. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

ak. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

al. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

am. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

an. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ao. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

ap. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

aq. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ar. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

as. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

at. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

au. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

av. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

aw. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ax. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

ay. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

az. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

ba. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bb. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bc. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bd. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

be. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bf. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bg. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bh. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bi. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bj. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bk. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bl. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bm. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bn. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28-30 dager.

bo. Endokarditis: Doksycyclin 200 mg daglig.

bp. Barn:

- 8-12 år: Doksycyclin 4 mg/kg daglig.

- <8 år: Amoksiillin 40 mg/kg daglig.

bp. Borrelia-artritt: Det er ingen enighet om behandlingsvarighet. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange

Vedlegg 2

NLH 2007

Paul-Bunnells reaksjon. Ved problemer med diagnostikken kan diagnostisen også bekrefes ved påvisning av virusespesifikke antistoffer hvor IgM og IgG antistoff mot VCA (virusakapsidantigen) og trangsel på EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) antistoff tyder på en akutt primærinfeksjon.

Ved CMV-mononukleose påvises IgM antistoff mot CMV.

Både EBV- og CMV-virusinfisjon mononukleose gir nesten alltid forhøyet nivå av leverenzymer.

Prognose: De fleste blir bra i løpet av noen uker, hos noen kan det i lit lengre tid. Miltinflam og utvikling av malign lymphoproliferativ sykdom kan i sjeldne tilfeller gi fatal utgang.

Behandling: Behandlingen er vanligvis kun symptomatisk. Patienten med uttal sværtbelsvær og respirasjonsproblemer kan kreve sykehusinnleggelse med parenteral væskebehandling. Ved utalt obstruksjon i svevet kan man ha nytte av gi-

kortikosteroider. Behandling med aciklovir stopper virusreplikasjonen, men har ingen effekt på sykdomsutviklingen hos eldres friske. Ved kompliserte, alvorlige EBV-infeksjoner hvor symptomene antas å kunne være en følge av virusreplikasjon, anbefales behandling med aciklovir i tillegg til glukokortikoider.

Profilaksis: Det er ingen smittefare hvis man unngår nærl oral stolminnekontakt. Smitteoverføring kan skje ved blodtransfusion. Miltruptur forebygges ved å unngå fysisk aktivitet som kan medføre traume mot miltregionen så lenge milten er forsiktig.

Legemiddelområder og preparater, se:
 L1.3.1 Aciklovir/vacanciklovir s. 657.
 L1.4 Antivirale midler s. 643.
 L1.3.7 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon s. 764.

T1.4 Lyme borreliose

Generelt: Lyme borreliose er nå den aksepterte betegnelsen på de mangeartede sykdomsbildene forårsaket av spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Mikroben har et stort dyverservoir, muligens viktigst blandt visse smånøgtere, og overføres ved bitt av edderkoppdyret *Ixodes (Ixodes ricinus)*, ofte kalt «skubjørn» eller «leskumma».

Ekologi: Det er hovedsakelig tre arter som er årsak til human sykdom: *B. burgdorferi sensu stricto* som er vanlig i USA, II, garinii som er vanlig i Europa, samt B. afzelii som er spesielt viktig i Skandinavia. Infeksjon med flere arter hos samme person forekommer.

Epidemiologi: Lyme borreliose forekommer i Norge først og fremst i kystbelte fra sveitskgrensen til og med Nord-Trøndelag. Flest tilfeller er i de senere år registrert i Oslofelt, Vestfold, Telemark, Agderfylkene samt More og Romsdal. Ixodes ricinus finnes i mer eller mindre rikelige innslag i egnede biotoper. Risiko for sykdom avhenger av i hvilken grad blåttet er infisert av *B. burgdorferi*.

Symptomer: *B. burgdorferi* har evnen til å invadere flere organer/organssystemer. Vanligst er sykdom i hud, nervesystem og led. Øyeblikk, øyne og lever kan infiseres. Det er vanlig å føle om den human borreliosen i tre stadiet:

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi* kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

2. Tidlig disseminert sykdom: Får utk til ca. 1 år fra infeksjon:
 - Allmennsymptomer (ved europeisk borreliose vanligst uten feber)
 - Artralgi/arthritus
 - Myalgier
 - Multiple erythema migranslesjoner
 - Benign lymphocytosis (pediatriskonsekvens, over, areolar mammae)
 - AV-block og myoperikarditt
 - Meningitt, radikulitt, nevritt
3. Sen disseminert sykdom: Vanligvis mer enn 12 minutter etter infeksjon:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (nest typisk med dyp rødrønne hulforandringer på hender og/eller fotens dorsalside, ikke sjeldent asymmetrisk)
 - Kronisk ledd- og muskelpanger
 - Kronisk sykdom i nervesystemet

Dette er spesielt viktig å være klar over de ofte milde, menigittiske symptoma hos barn, borreliosinfeksjon som årsak til facialsparase samt meningit-

os.

1. Tidlig lokalisiert sykdom: Begynner 4-6 dager etter infeksjon, kan være flere uker. Erythema

migrans, ev. med varierende innslag av lymfadenopati og allmennsymptomer. Det er nylig dokumentert at bakterien med *B. burgdorferi*

kan skje allerede i tidlig fase av erythema migrans. (Det romper et potensial for disseminert sykdom tidlig i forløpet som man tidligere ikke har vært særlig oppattat av.)

- 2.

