

## INNLEIING

Nokre reknar LB som eit samfunnsmedisinsk problem på høgde med trafikkskade, medan andre tar utgangspunkt i at dette dreiar seg om nokre få hundre pasientar i året og at dei aller fleste av desse får effektiv hjelp. Dette er litt av bakteppet for at aktørane ofte snakkar forbi kvarandre. Dette er også bakgrunnen for at nokre oppfattar prosessen bak retningslinjene som akseptabel, medan andre hadde venta eit langt grundigare arbeid. Oppdraget vart gitt i juli, og gruppa møttest den 7. september. Prosessen i etterkant har vore prega av monologar utan nemnande ordskifte, og det meste av Utkastet pr 6.11.09 var ukjent for grupped medlemmane på førehand. For oss som skal stå til rette overfor LB sjuke er det viktig at rammene for arbeidet er kjent, og at det ikkje blir gitt inntrykk av at prosessen har vore grundigare enn kva som faktisk har vore tilfelle.

Altfor mykje av arbeidet har dreia seg om tidleg LB som er lite omstridt og relativt enkelt å behandle. Gruppa skulle hatt langt større tidsramme, og brukt mykje meir krefter på problematikken rundt udiagnostisert og ubehandla LB.

Tidsramma er altfor trang, og det står mykje att før vi kan kvittere ut kjeldereferansane. Materialet er stort og eg har ikkje muligheter til å lese kritisk avsnitt for avsnitt. Synspunkta våre kan likevel avleiast av punkta som er tatt opp i dette notatet.

## DIREKTE FAKTAFEIL, SPESIELT INNEN DERES RESPEKTIVE OMRÅDER

### BESKRIVELSE AV KLINISK MANIFESTASJON – PUNKT 4.1

Klinisk manifestasjon av sjukdomen er nøkkelen til at pasienten får hjelp, og dermed står denne delen av Utkastet heilt sentralt. Omtalen av EM er grundig og symptoma er gjenkjennbare. Vi er imidlertid undrande til at 50 % av EM gir smerter. Det bør også kommenterast at halvparten av infiserte IKKJE får utslett, og at langt fleire ikkje blir oppmerksom på eventuelt EM. Sett frå pasientperspektiv er resten av dette kapittelet misvisande. Det er få LB pasientar som kjenner seg igjen i beskrivelsane, og framstillinga bidrar til å komplisere diagnostikken og aukar faren for feiltolking av manifestasjonar som ikkje passar inn i mønsteret.

Praktisk talt alle som lever i utsette område og som har eit vanleg utandørsliv får eitt eller fleire bitt kvart år. Bitta kjennest ikkje, og det er sannsynleg at dei fleste IKKJE blir oppdaga. Referansane til 'kjent flåttbitt' har derfor ikkje nokon praktisk relevans i forhold til å utelukke LB.

Stor breidde i sjukdomsbildet er typisk for LB som har vedvart over litt tid. Dei klassiske symptoma går igjen, men i tillegg er det eit stort tilfang av utfall frå fleire organsystem. Det er praktisk talt ingen som har berre nevrologiske eller t.d. berre 'ACA' symptom. Vandrande muskelsmerter, sterke kognitive problem, synsforstyrrelsar, hudforandringar og forstyrrelsar i autonome funksjonar er hyppige gjengangarar – i tilfeldige kombinasjonar. Etter vårt skjønn gir den skisserte kategoriseringa ingen tilleggsverdi, verken for diagnostikk eller behandling. Symptom som indikerar CNS problem er typisk verre å handtere enn resten av pakken, og dette får naturlegvis betydning for behandlingsstrategi.

Symptoma – slik pasientane opplever det – er gjort greie for i vedlegget til Standpunktdokumentet (vedlagt). Utgangspunktet er laga av Deutsche Borreliose-Gesellschaft, men materialet er vurdert og tilpassa av norske LB pasientar med fleire tiårs samla 'erfaring'. Med dette som utgangspunkt vil vi hevde at heile 4.1 (med unntak av EM beskrivelsen) er misvisande. **Dersom rapporten bygger på usemje omkring så grunnleggjande spørsmål – om kva pasienten faktisk opplever – må vi gå langt tilbake og starte diskusjonen på nytt.**

### VI ETTERSPOØR EVIDENS FOR AT LANGTIDSSJUKE 'ALLTID' GIR TYDELEG IMMUNSVAR

Påstanden om at langtids LB alltid kan påvisast vha serologi, enten på blod eller på spinalvæske er sjeldan utfordra. Denne påstanden har fundamentale konsekvensar både for forståelsen av sjukdomen, og for mulighetene langtidsjuke har for å få hjelp. Langtidsjuke med negative eller gråsoner serologi får beskjed om at LB er 'sikkert' ekskludert.

Det er viktig å minne om at kvalitetskrava til eksklusjon av LB må vere like strenge som for påvisning. Det klassiske sjukdomsbildet – kombinert med negativ serologi – er det diagnostiske grunnlaget for den diffuse ME diagnosen, eller for 'mulig' MS. Pasientar som tidleg i forløpet har hatt LB, får vite at tilbakefall eller restsymptom er Post Lyme sjukdom. Offensiv tolking av negativ serologi har dramatiske konsekvensar (sjå over), jf sitata frå Utkastet punkt 5.4 '*Acrodermatitis Chronicum Atrophicans (ACA): Mikrobiologiske undersøkelser: Serum til antistoffundersøkelse (sensitivitet ~100 %). 'Hvis pasienten har hatt symptomer i > 3 mndr. og antistoff ikke kan påvises med to forskjellige ELISA tester verken i serum eller spinalvæske, er det svært lite sannsynlig at pasienten har neuroborreliose.'*

**Vi har gode grunнар til å stille nærgående spørsmål rundt evidensen bak diagnostisk tolking av negativ serologi, og spesielt relatert til pasientar som har hatt sterke symptom over meir enn 12 mnd.** Etter det vi kan sjå dreiar dei mest brukte referansane seg om pasientar som har vore sjuke i kortare tid, og resultatata (stigning i målt immunsvаr) blir prolongert utover tidsramma dei har data for. Vi har etter kvart mange PCR analyser som påviser Bb DNA frå pasientar med tung langvarig 'LB-liknande' sjukdom, behandlingsrespons og negativ serologi.

**Det er heilt nødvendig å vurdere kjeldene før påstanden om 'sikker' serologi ved langtidssjukdom kan leggest til grunn. Utan dette som grunnlag, vil kapitla om diagnostikk og behandling måtte skrivast om. Det same gjeld retningslinjene for å stille diagnosen ME/CFS.**

Om negativ serologi skuldast svakt immunsvаr, kamuflert immunsvаr eller om det går på testmetodikk skal vi foreløpig ikkje ha sterke meiningar om.

#### VI ETTERSPØR EVIDENS FOR AT LANGVARIG TERAPI IKKJE HAR EFFEKT

Referansen for denne påstanden brukar å vere Klempner (NEJM, juli 2001). Etter det eg kan sjå er denne referansen ikkje lenger brukt (bra), men påstanden står ved lag. Vi etterlyser haldbar dokumentasjon som støttar utgangspunktet om at langvarig terapi ikkje har effekt.

For mange langtidssjuke er denne debatten surrealistisk. Effektane av antibiotika – igjen og igjen og igjen – er frå markerte til dramatiske, langt meir enn det som kan avskrivast som generell anti-inflammatorisk effekt, men dessverre er det like typisk med tilbakefall ved opphør. Det er klart at dette opnar viktige etiske, samfunnsmedisinske og terapeutiske problemstillingar. Det einaste akseptable er at desse spørsmåla blir handtert sekvensielt. Først må fakta på bordet, og deretter må vi dra konklusjonane.

#### KOMMENTARAR TIL BEHANDLINGSANBEFALINGANE

Forslaga til behandlingsregime er i hovudsak lagt opp ut frå erfaringar med tidleg sjukdom og enkle tilfelle. Det må kome endå tydelegare fram at det er dramatisk forskjell mellom behandling av nye tilfelle, og pasientar med langvarig sjukdom. Det vil vere tragisk om behandlingsråd for enkle tilfelle blir overført som anbefalingar til grupper som er langt verre stilt.

Behandling av pasientar med langvarig tung LB er vanskeleg og opnar spørsmål av både medisinsk og etisk karakter. Lette i sjukdomsbildet kjem for dei aller fleste seinare enn fire veker etter terapi-start, og progresjonen kan gå over lang tid. Vi kjenner ikkje til eitt einaste tilfelle som har blitt varig bedre med behandling som angitt i forslaget. Så lenge det ikkje finnes slik dokumentasjon, er vi undrande til at anbefalinga står ved lag. Fortsatt aktiv infeksjon skal behandlast, og behandling-lengde må styrast av klinisk respons og ikkje etter eit skjematisk opplegg. Dersom progresjonen stansar opp, må behandlingsregimet justerast, jf m.a. drøftinga av genetisk forskjellige agens. Pasienten er frisk når symptoma har letta og bakterien er ute av kroppen. Ikkje nødvendigvis når det manglar serologiske indikasjonar på sjukdom.

**VESENTLIGE FORHOLD SOM IKKE ER KOMMET MED, MEN SOM BURDE VÆRT OMTALT OG ER DET NOE I TEKSTEN SOM HAR FÅTT FOR STOR Plass.**

#### RAPPORTEN MÅ ANBEFALE STOR BRUK AV PCR FOR ANALYSE AV BLOD

Innvendingane mot å bruke PCR går på sensitivitet, ikkje på spesifisitet. PCR er absolutt nødvendig for å få meir kunnskap om samheng mellom genetiske variantar av Bb, sjukdomsbilde og

behandlingsrespons. Påvisning av artsspesifikk DNA har bevistygde som går langt utover serologi, for ikkje å nemne offensiv tolking av negativ serologi. Dersom det verkeleg er tvil rundt desse spørsmåla – som er av generell karakter, og ikkje spesifikt knytt til LB diagnostikk, må dette fram i lyset. Utviklinga dei siste åra har gått veldig fort, og fleire laboratorium kan vise til akseptabel sensitivitet på Bb analyser på blod. Det er ikkje aktuelt å bruke PCR til screening, og metoden kan heller ikkje brukast for å utelukke diagnosen. PCR er det beste verktøyet for med stor sikkerheit kunne dokumentere og identifisere aktuell agens.

Teknologien er moden for å bli brukt på blod. For langtidssjuka med mulig LB men der årsak ikkje er sikker, må PCR - og gjerne fleire PCR gjort med ulike primere over litt tid – vere obligatorisk del av diagnostikken. Vi gjentar forslaget om å inngå samarbeid med utanlandske aktørar, enten basert på lisens, eller ved å ekstrahere DNA lokalt og få utført Real Time PCR ute. Ekstrahert DNA er stabilt og enkelt å transportere. Nokre/ mange prøver må sekvenserast for at vi skal få bedre oversikt over strain relatert til geografi, sjukdomsbilde og behandlingsrespons. Dette er heilt nødvendig for å løfte diagnostikk og behandling til eit nytt nivå.

### RAPPORTEN MÅ DRØFTE COINFEKSJONAR

Det er dokumentert at smittepresset av *Anaplasma phagocytophilum* er massivt, og det er indikasjonar for at samtidig A infeksjon har sterk immunsuppressiv effekt. Vi har også spreidde påvisningar av andre agens (*Bartonella* og *Babesia divergens*), men i første omgang bør fokuset vere på A, og spesielt for pasientar med dramatisk sjukdomsutvikling.

### RAPPORTEN MÅ DRØFTE GENETISK VARIASJON – KONSEKVENSNAR FOR DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING.

LB er ein samlebetegnelse på sjukdom forårsaka av ein eller fleire genetisk forskjellige strains. Pasientgruppa femner om alle frå EM via Bannwarth syndrom til dei som har vore sengeliggande i årevis med tunge smerter. Nokre av pasientane har primært leddproblem og kognitive problem, andre har tunge nevrologiske symptom, synsproblem og forstyrrelsar i autonome funksjonar. Nokre av disse pasientane har ME liknande sjukdomsbilde – andre får klinikarar til å tenkje på demyeliniserande sjukdom. Det er høgst sannsynleg at variasjonen i sjukdomsbilda er relatert til genetisk forskjellige agens, og at dette kan ha betydning for både diagnostikk og behandling. Desse spørsmåla er nesten ikkje drøfta i rapporten, og både pasient og kliniker kan få inntrykk av at behandlinga er meir rett fram enn kva det er dekning for. Når klinikaren ikkje har nokon kunnskap om kva agens som ligg bak – og heller ikkje om her er fleire samvirkande organismar, er det fagleg uholdbart å anbefale eitt behandlingsregime.

### DET ER NØDVENDIG Å OMTALE HERX

Rapporten seier ikkje eit einaste ord om Jarisch Herxheimer reaksjonen. Dette punktet MÅ inn. Det er meir regelen enn unntaket at pasientane får markert negative reaksjonar dei første vekene i terapi. Mange legar tolkar dette som allergisk reaksjon eller uønska sideeffekt, og avsluttar behandling. Dei færraste med langvarig lidelse får markert positiv behandlingsrespons dei første fire vekene, og det store fleirtalet får ei langsam positiv utvikling over lang tid. Dersom dette bildet ikkje er kjent for klinikarane, vil JH reaksjon bli feiltolka, og behandling blir terminert altfor tidleg.

### DET ER NØDVENDIG Å OMTALE IMMUNSUPPRESJON

Immunsuppresjon – både som konsekvens av Bb infeksjon, og som forklaringsmodell til at forløpet blir moderat hos nokre og dramatisk hos andre – har ikkje fått plass. Her er fleire aktuelle modellar som potensielt kan forklare svakt eller kamuflert immunsvar. Sirkulerande immunkompleks er kommentert, andre modellar er aktuelle. XMRV viruset som mulig komponent i forklaringsmodell for ME/CFS er i høgste grad relevant for LB diskusjonen.

### DET ER NØDVENDIG Å GJERE REDAKSJONELLE GREP FOR Å KORTE NED OG SPISSE RAPPORTEN.

Dokumentet har mange avsnitt som høyrer heime i ein tradisjonell publikasjon, men som ikkje er nødvendig i medisinske retningslinjer/ anbefalingar. Kravet til referansar og dokumentasjon må vere minst like høg som i tradisjonelle publikasjonar, men bakgrunnsinformasjonen kan vere meir avgrensa. Norsk Lyme Borreliose forening har tidlegare i år oversett retningslinjene frå Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V til norsk. Dette dokumentet er på 13 sider, og har etter vårt skjønn ei form som gjer det godt egna som støtte for klinisk arbeid.

Tysk: (<http://www.borreliose-gesellschaft.de/>)

Norsk: ([http://lyme.no/dokumenter/Diagnostik%20 und Therapie Norsk.pdf](http://lyme.no/dokumenter/Diagnostik%20und%20Therapie%20Norsk.pdf))

### KRITIKKEN AV 'UTANLANDSK PRAKSIS' MÅ UT, ELLER KONKRETISERAST

Kritikk av 'utanlandske' tilbod høyrer ikkje heime i rapporten. Institusjonane det blir vist til brukar WB frå Mikrogen og førstevelet for behandling av langtidssjuke er IV ceftriaxon (som i Norge). Der behandling ikkje gir ønska resultat blir det ofte brukt andre behandlingsopplegg. Vi skal gjere ei sjølvstendig vurdering av dei diagnostiske metodane (uavhengig av kvar dei blir brukt), og dersom det er kombinasjonsbehandling (ofte eit nitroimidazol i kombinasjon med t.d. clarithromycin, doxycyclin eller azithromycin) som er problemet må dette uttrykkast klart, og ikkje kamuflerast under intet-sigande omgrep som 'utanlandsk'. Helsedirektoratet bør dessutan bli merksam på at erfaringsgrunnlaget for kombinasjonsbehandling er langt større enn kva som har kome fram - sjå vedlegget der Bela Bozsik oppsummerar erfaringar gjennom nesten 20 år (*til orientering: Bozsik har ingen relasjon til dei omtalte institusjonane*).

### REFERANSAR TIL PROSESSAR I ANDRE LAND

Referansar til prosessar i andre land må ut av rapporten (unnatak for Mandatet punkt 2.6). Det danske arbeidet har på fleire viktige punkt eit nivå vi neppe vil identifisere oss med, og det svenske kan tolkast som eit administrativt grep for å legitimere etablert praksis. Samarbeid er viktig, men dette må gå på erfaringsutveksling og kjeldestudiar, ikkje på å sette sirkulære referansar i system.

### OMTALEN AV LB SOM SAMFUNNSMEDISINSK PROBLEM

Statistikken over LB rapporterte (som konsekvent blir oppfatta som LB ramma) er misvisande og må ut av rapporten. Samandrag viser prevalens på 33/100 000/år i Agder, 3 i Hordaland og 18 i Sogn og Fjordane (data frå veterinærmedisinske studiar gir ikkje støtte til ei hypotese om spesielt lavt smitte-trykk i Hordaland). Materialet gir inntrykk av at problemet er avgrensa og at konsekvensane er kjente. Dette er det ikkje dekning for. Med like stor evidensstyrke som mykje anna i denne rapporten, vil vi hevde at det store **fleirtalet av LB ramma ikkje får rett diagnose eller behandling det første året**. Kor mange som får hjelp seinare i livet er eit heilt opent spørsmål, men sannsynlegheita for at det gøymer seg eit stort tal LB ramma under differensialdiagnosane ME/CFS, fibromyalgi og mulig MS er stor.

## KAN DERE STILLE DERE BAK RAPPORTEN

Spørsmålet om å stille seg bak – eller å ikkje gjere det – er vanskeleg. Rapporten har fleire positive sider som eg vil støtte opp om, m.a. det eg oppfattar som aksept av langvarig aktiv LB som samfunnsmedisinsk problem. Samtidig har rapporten store manglar, både strukturelt, medisinsk og om kjeldebruk – som gjer det vanskeleg å uttrykke generell støtte.

Eg er kritisk til at gruppa blir brukt for å gi legitimitet til spørsmål som ikkje har vore drøfta, og der eg ikkje kjenner synspunkta til andre gruppemedlemmar. Dette er eit prosessuelt problem, uavhengig av kva standpunkt vi måtte ha i enkeltspørsmål. Tagnad har aldri faktafeil, og den som teier treng ikkje referansar for standpunkta sine. Som deltakar er det frustrerande å måtte stå kollektivt til rette for ein rapport eg ikkje har fått tid til å evaluere, og der fleirtalet av deltakarane ikkje har flagga synspunkt.

Eg gir støtte til rapporten, men med dei atterhalda som er omtala i dette notatet.

Vennleg helsing

Ottar Longva

Vedlegg :

- 1) Standpunktdokumentet ( symptomlista finnes som vedlegg i dette dokumentet)
- 2) Bela Bozsik – Behandlingsregimer for Lyme Borreliose - Poster 240