

Sluttrapport

”Flått dialog”

– hvordan skape tillit og samhandling til borreliose-pasientenes beste

Randi Eikeland



Prosjektet er finansiert av ExtraStiftelsen Helse og Rehabilitering

Forord

Prosjektet **"Flått" dialog - hvordan skape tillit og samhandling til borreliose-pasientens beste?** er et toårig prosjekt som ble gjennomført i 2013 og 2014. Prosjektet ble i sin helhet finansiert av ExtraStiftelsen Helse&Rehabilitering, og var et samarbeidsprosjekt mellom Norsk Lyme Borreliose-Forening og Sørlandet sykehus helse foretak. Søker var Norsk Lyme Borreliose-Forening, og prosjektleder var nevrolog og borrelioseforsker Randi Eikeland.

"Flått dialog" har hatt ambisiøse mål slik det er formulert i tittelen på prosjektet. Tillit er grunnleggende for et godt samarbeid, og i utgangspunktet var tilliten lav til motparten – fra begge sider. En vesentlig del av prosjektet var de fire dialogmøtene som ble avholdt, der var det 3-5 representanter fra Sørlandet sykehus og 3-5 representanter fra Norsk Lyme Borreliose-Forening. Leder i foreningen Gerd Berge og prosjektleder Randi Eikeland var tilstede ved alle møtene.

Et annet viktige delprosjekt, arrangering av minikongress, ble gjennomført ved hjelp av en kurskomité. Vi takker de inviterte foredragsholderne, professor Franc Strle fra Slovenia og Leona Gilbert fra Finland, og foredragsholdere fra Sørlandet sykehus, for interessante og engasjerende foredrag. Ikke minst takker vi for godt fremmøte fra foreningen og fra andre interesserte, og godt engasjement i salen. Vi takker også Sølvi Noraas, Hanne Quarstein og Tone Skarpaas for artikkelskrivning. Selv om det ble noen uenigheter om deler av artikkelen, er den en god beskrivelse av forskjellige testmetoder ved borreliose diagnostikk.

Sammendrag

Bakgrunn for prosjektet/Målsetting:

Flått dialog er et 2-årig samarbeidsprosjekt mellom Norsk Lyme Borreliose Forening (NLBF) og Sørlandet Sykehus Helse Foretak (SSHF). Bakgrunnen var faglig uenighet, lav tillit og dårlig kommunikasjon mellom fagmiljøet (klinikere og forskere) og pasientene representert ved NLBF, om behandling og diagnostikk ved borreliosesykdom. Målet var at man gjennom åpenhet og direkte kommunikasjon kunne oppnå å skape: 1. en plattform for samarbeide mellom NLBF og fagmiljøet 2. bedre kjennskap hos pasientene til borrelioseforskning som pågår 3. tilgang til mer faktakunnskap for pasientene. Antall personer i målgruppen nådd av prosjektet er definert ut fra antall medlemmer i pasientforeningen, ca 300.

Prosjektgjennomføring - metoder, resultater og evaluering:

Aktiviteter gjennomført i prosjektet var dialogmøter, Minikongress og skriving av en artikkel. Det ble gjennomført 4 dialogmøter, 3 heldags (010313, 060613, 100414), og ett kveldsmøte (081214). I løpet av prosjektet oppnådde vi stadig større åpenhet/tillit, på tross av fortsatt uenighet. Det ble arrangert en "Minikonferanse" der det også var inviterte foredragsholdere fra aktive forskningsmiljøer i utlandet. Det var godt oppmøte, og god debatt og engasjement fra salen. Artikkel om diagnostikk ved borreliose skrevet av personer fra Sørlandet sykehus. Denne var bare delvis nyttig, på grunn av uenighet omkring omfang av innholdet.

Som et indirekte resultat av prosjektet har vi fått flere felles treffpunkter: NorTick, NorVect, møter med Helsedirektoratet, åpningsmarkering og referansegruppemøter for det nyopprettede Nasjonal Kompetanse tjeneste for Flåttbårne Sykdommer (NKFS). Aktiv deltakelse fra NLBF i utforming av store forskningssøknader (2013 og 2014)

Oppsummering/konklusjon/videre planer:

Prosjektet har vært nyttig angående målsetning om tillit og kommunikasjon innad i prosjektgruppen, selv om det fortsatt er faglig uenighet. Tillit fra pasientgruppen generelt er ikke forandret, siden de ikke opplever at deres vanskelige situasjon er forandret. Vi planlegger fortsatt samarbeid med treffpunkter som NorTick, referansegruppe NKFS, felles kongress med Helsedirektoratet, linker til hverandres nettsider på hjemmesidene. Vi planlegger også nye felles prosjekter.

Innholdsfortegnelse

Kap 1. Bakgrunn for prosjektet/Målsetting

Kap 2. Prosjektgjennomføring/Metode

Kap 3. Resultater og resultatvurdering

Kap 4. Oppsummering/Konklusjon/Videre planer

Referanser/Litteratur

Vedlegg

Kap 1. Bakgrunn for prosjektet/Målsetting

Hver vår har media oppslag om flått og flåttbåren sykdom, og tabloidavisene konkurrerer om å få de mest sensasjonelle overskriftene. Vi får høre mange historier om syke mennesker som føler de ikke blir tatt på alvor av helsevesenet, og som derfor søker hjelp andre steder. Pasientenes opplevelse av virkeligheten samsvarer ofte ikke med helsevesenets beskrivelser, og dette oppleves som en konflikt, sannsynligvis av begge parter. NLBF sammen med SSHF tok derfor med dette et initiativ for å opprette et nettverk for bedre kommunikasjon og større åpenhet mellom spesialister og pasienter. Motivasjonen for Norsk Lyme Borreliose-Forening til å delta i dette prosjektet var heilt klart håpet om at dette kunne være et skritt på veien til å gjøre situasjonen lettere for den pasientgruppen de representerer; de som har vært syke over lang tid, og som selv mener å ha rimelig god grunn til å tro at det er flåttbitt som i utgangspunktet er årsak til sykdom.

Da NLBF ble stiftet (i 2009) var det økende uro i denne pasientgruppen, og media hadde mange historier om pasienter som følte seg oversett, misforstått og ofte latterliggjort, i møte med helsevesenet. I den grad representanter for fagmiljøene uttalte seg om temaet, var utgangspunktet som regel at pasientene tar feil og at gjeldende praksis bygger på god nok kunnskap. Fra pasientsiden ble det hevdet at manglende kunnskap hindret optimal diagnostikk og behandling av disse pasientene. NLBF sitt ønske var å bli en seriøs pasientorganisasjon som kunne være en troverdig samarbeidspartner for fagmiljøer og helsemyndigheter.

SSHF har referanselaboratorium for Lyme borreliose, og mye klinisk og forskningsmessig kompetanse på sykdommen. Vårt synspunkt når det gjelder diagnostikk og behandling av Lyme nevroborreliose (LNB) er i samsvar med Europeiske retningslinjer (Mygland et al., 2010). Dette er ofte et grunnlag for debatt mellom de langtidssyke som NLBF representerer og behandlere i helsevesenet. Her er det behov for bedre dialog og treffpunkter. Sørlandet sykehus har også sett viktigheten av at brukere og pasientorganisasjoner blir hørt og er medvirkende når det gjelder valg av forskningsområder og prosjektsøknader og har interesse av å ha bedre dialog med blant annet langtidssyke pasienter og deres interesseforening.

MÅLSETTING: Prosjektet skal resultere i:

1. At pasientforening og fagmiljøer får en plattform for samarbeide
2. At pasientene får bedre kjennskap til forskningsmiljøer som arbeider med borreliose og hvilke problemstillinger det arbeides med
3. At pasientene får tilgang til mer faktakunnskap.

MÅLGRUPPE: Pasienter som har fått langvarige helseproblemer etter flåttbitt, eller som mistenker at flåttbitt er årsak til helseproblemer.

Kap 2. Prosjektgjennomføring/Metode

Dialogmøter: Representanter fra SSHF og fra NLBF har hatt møter der synspunkter er blitt utvekslet, og forskjellige saker tatt opp. Slik har man lært å kjenne hverandres synspunkter og bakgrunn for disse.

Minikongress: Et planlagt åpent møte, for foreningens medlemmer og ellers andre interesserte både fra helsevesen og pasienter. Tema for møtet ble bestemt i fellesskap, "Diagnostikk av Lyme Borreliose" der vi ønsket noe fokus på betydning av forskjellige genospecies av bakterien. Hver av

partene inviterte en internasjonal forsker som foredragsholder, og SSHF stilte med flere av egne fagfolk som foredragsholdere.

Artikkelskriving : NLBF ønsket at SSHF skulle skrive en artikkel som kunne beskrive metodene som finnes for diagnostikk av metodene, i hovedsak en mer teknisk artikkel som forklarte metoder, med styrker og svakheter. Det var noe uenighet omkring dette arbeidet, men artikkel ble skrevet av SSHF og forfattere er ansvarlig for innhold.

Kap 3. Resultater og resultatvurdering

Vi har gjennomført 4 dialogmøter med god deltakelse, 3 av dem heldags (010313, 060613, 100414, 081214). Referater fra disse er vedlagt sluttrapporten i vedleggsdelen. Møtene var preget av stadig større åpenhet og tillit på tross av fortsatt faglig uenighet om diagnostikk og behandling. Vi fant dog ut at på noen punkter var vi ikke så uenige som vi tenkte, og på noen punkter kunne vi nærme oss hverandre noe (Se referater).

Minikonferanse ble gjennomført 16. november 2013 med to inviterte foredragsholdere fra aktive forskningsmiljøer i utlandet, professor Franc Strle fra Slovenia og Dr Leona Gilbert fra Finland. Både forskningsmiljøet ved Sørlandet sykehus og Universitetet i Agder holdt gode innlegg som gav grobunn for en livlig og interessant diskusjon i plenum . Det var godt oppmøte.

Forskere og klinikere ved mikrobiologisk avdeling, og nasjonalt referanselaboratorium for borreliose i Norge, begge ved Sørlandet sykehus, fikk oppdraget med å skrive en fagartikkel som en leveranse inn i prosjektet. Det ble en god artikkel som beskriver diagnostiske metoder som blir brukt i borreliadiagnostikk, men det oppsto en uenighet knyttet til et avsnitt i artikkelen som pasientforeningen oppfattet mer som politiske "statement" enn som faglig argumentasjon, noe som fagmiljøet mener ikke er tilsiktet. Dette gjaldt spesielt setninger som vektla *hvem* som mener hva, heller enn det faglige grunnlaget for standpunkter. Pasientforeningen mente at dette var unødvendig, og heller en kilde til konflikt enn til større forståelse og tillit. Artikkelen er lagt ut på hjemmesiden til NLBF, men med kommentarer om deres forbehold.

Det har ellers vært mange flere felles treffpunkter for medlemmene i NLBF og representanter for SSHF flåttgruppe i løpet av de to årene, for eksempel NorTick, NorVect, møter med Helsedirektoratet, åpningsmarkering og referansegruppemøter for det nyopprettede Nasjonal Kompetansetjeneste for Flåttbårne Sykdommer (NKFS), og aktiv deltakelse fra NLBF i utforming av stor forskningssøknad (BorrSci).

Selvstendig vurdering fra NLBF ved tidligere leder Gerd Berge:

"FLÅTT DIALOG" - Hvordan skape tillit og samhandling til borreliosepasientenes beste

Ei oppsummering av prosjektet sett frå NLBF si side

Motivasjonen for Norsk Lyme Borreliose-Forening til å delta i dette prosjektet var heilt klart håpet om at dette kunne vere eit skritt på vegen til å gjere situasjonen lettare for den pasientgruppa vi

representerer; dei som har vore sjuke over lang tid, og som sjølv meiner å ha rimeleg god grunn for å tru at det er flåttbitt som i utgangspunktet er årsak til sjukdom.

Då NLBF blei stifta (i 2009) var det aukande uro denne pasientgruppa, og media hadde mange historier om pasientar som følte seg oversett, misforstått og ofte latterleggjort, i møte med helsevesenet. I den grad representantar for fagmiljøa uttalte seg om temaet, var utgangspunktet som regel at pasientane tar feil og at gjeldande praksis bygger på god nok kunnskap. Frå pasientsida vart det hevda at manglande kunnskap hindra optimal diagnostikk og behandling av desse pasientane. NLBF sitt ønske var å bli ein seriøs pasientorganisasjon som kunne vere ein truverdig samarbeidspartner for fagmiljø og helsemyndigheiter.

”Flått dialog” har hatt ambisiøse mål slik det er formulert i tittelen på prosjektet. Tillit er grunnleggande for eit godt samarbeid, og i utgangspunktet var tilliten lav til motparten – frå begge sider. Pasientar som hadde mange negative erfaringar i møte med helsepersonell, hadde liten tillit til at spesialistar ville begynne å ta dei på alvor no. På same tid opplevde vi ei generell haldning fra store deler av fagmiljøa som gjekk ut på at ”desse pasientane går det ikkje an å samarbeide med”.

Delmål 1: At pasientforening og fagmiljøer får en plattform for samarbeid

Med bakgrunn i den lave tilliten mellom partane i utgangspunktet, må vi kunne seie at vi absolutt har nådd dette delmålet. Etter kvart som vi har gjennomført fleire møter i prosjektgruppa, har vi sett at vi kan snakke saman, og ha gjensidig respekt for kvarandre, trass i ulike standpunkt i fleire saker. Dette har også gitt grunnlag for samarbeid i andre samanhengar, som for eksempel at NLBF har deltatt i søknader på forskningsprosjekt (2013 og 2014), og at NLBF har ein representant i referansegruppa for NKFS.

Delmål 2: At pasientene får bedre kjennskap til forskningsmiljøer som arbeider med borreliose, og hvilke problemstillinger det arbeides med

Gjennom prosjektmøte har vi fått god innsikt i forskning som pågår ved SSHF, og også møtt mange av dei involverte forskarane frå SSHF. Vi hadde i utgangspunktet håpa at andre aktuelle fagmiljø også skulle bli involvert eller presentert gjennom prosjektet, men det har ikkje skjedd. Derimot har deltaking i prosjektet gjort det lettare å få kontakt med andre fagmiljø i andre samanhengar, og særleg NorTick har vore ein arena der vi har hatt mulighet for å få kjennskap til – og kontakt med – andre forskningsmiljø som arbeider med borreliose og andre flåttbårne sjukdommar.

Delmål 3: At pasientene får tilgang til mer faktakunnskap

Dette delmålet var eigentleg dårleg definert, og forventningane frå pasientsida var ganske forskjellig frå det fagmiljøet var klar for å gi. Utgangspunktet frå begge parter var – og er – at vi ønsker evidensbasert diagnostikk og behandling, at pasientane skal bli møtt med det beste av kunnskap for å få ei optimal behandling. Pasientforeninga hadde forberedt ei rekke spørsmål som vi ser som grunnleggande i forhold til dagens praksis i pasientbehandling.

Dei to mest grunnleggande spørsmåla var:

- 1) Kva er det vitenskaplege grunnlaget for å seie at langvarig sjuke borreliosepasientar alltid vil teste positivt med dagens antistofftestar? -Dagens kliniske praksis legg dette til grunn, slik at pasientar med negative eller gråsone antistofftestar som regel blir nekta behandling, også om dei skulle ha positiv PCR...
- 2) Kva er det vitenskaplege grunnlaget for å seie at dagens anbefalte behandlingsregime med 2-4 veker av anbefalt antibiotika alltid vil utrydde *Borrelia*-bakterien? Dagens kliniske praksis legg dette til grunn, slik at behandling blir avslutta etter kalenderen, og pasientar blir nekta vidare behandling sjølv om samme symptom kjem tilbake etter kort tid.

På siste møtet blei vi enige om at ein kanskje ikkje har alle svara på desse spørsmåla. Frå pasientane sin synsvinkel vil det virke positivt om fagmiljøa er meir åpen for å snakke om at ein ikkje veit. Det er meir tillitvekkande å innrømme at kunnskapen på enkelte felt har manglar, enn å halde fast på dogmer som pasientar opplever på kroppen at ikkje kan stemme...

NLBF har også lagt fram fleire spørsmål som er grunnleggande viktig for å forstå samanhengar, og der det manglar kunnskap i dag:

- Betydning av persistens. Dette blir forska på i dyremodellar, frå mus til apar, og det er vist gang på gang at borrelia-bakteriar kan overleve heftig antibiotikabehandling. Kva betyr dette? Kva eigenskapar har desse "overlevar-cellene"?
- Betydning av ulike Bb-strains. Det fins forskning som viser at ulike strains har ulike eigenskapar, gir ulike symptom. Kan og bør det etter kvart få konsekvensar for diagnostikk og behandling?
- Betydning av ulike morfologiske former. Ulike former som f.eks cysteliknande former fins. Har dette klinisk relevans? Det er ikkje eintydig vist per i dag, men det betyr ikkje at dei *ikkje* har relevans
- Betydning av samtidige infeksjonar (co-infeksjonar). Flått kan overføre mange fleire patogenar enn Borrelia-bakterien, og mange av desse er kjent for å gi sjukdom hos menneske. Kanskje kan samtidige, eller ukjente og uventa infeksjonar, gjere at symptombildet blir vanskelegare å tolke? Vanskeligare å komme fram til rett diagnose og behandling?

Alle desse spørsmål som vi stilte i utgangspunktet, venta vi vel eigentleg ikkje å få svar på. Men vi venta vilje til å søke svara, vi venta forståelse for kvifor spørsmåla vart stilt. I løpet av prosjektet har vi etter kvart følt at vi har fått meir forståelse for spørsmåla.

Ein av aktivitetane i prosjektet, åpent medlemsmøte med inviterte eksterne foredragshaldarar var svært positivt, og var med på å gi pasientane meir kunnskap med forskjellige vinklingar.

Eit av dei konkrete måla i prosjektet, som skulle bidra til meir faktakunnskap for pasientane, var ein fagartikkel som skulle skrivast av personell frå SSHF. NLBF ba om å få ein artikkel om analysemetodar som blei brukt i diagnostikk av borreliose, ein artikkel som skulle beskrive metodane på ein populærvitenskapleg måte, slik at det skulle gå an for pasientane å forstå. Vi ønska først og fremst ein teknisk artikkel med faglege vurderingar av kvifor enkelte metodar blir valgt framfor andre. Det blei lagt ned mykje arbeid i denne artikkelen, og store delar av den var veldig bra. Men dessverre blei det, mot vår vilje, tatt med avsnitt med innhald som berre var fronting av "politiske" standpunkt frå forfatarane. Dette svekka tilliten til resten av artikkelen frå pasientane, og derfor er den lite brukt av dei den var meint for.

Denne episoden med "politisk" markering i fagartikkel var ein stor årsak til frustrasjon for pasientsida i prosjektet. Tilsvarande opplevde vi problem etter første prosjektmøtet, der det var uenighet om kva som kunne skrivast i møtetreferat, og om referatet skulle vere hemmeleg. Kanskje kan vi tilskrive denne "referat-diskusjonen" til generell usikkerhet i startfasen; usikkerhet omkring roller i prosjektet og tillit mellom partane. Etter kvart har vi, innad i prosjektgruppa, fått ein åpen og ærleg dialog.

Den største frustrasjonen for oss, som representantar for ei pasientgruppe har det vanskeleg, er at det ikkje har skjedd noko som i praksis har gjort situasjonen lettare for desse menneska. Vi kjenner tungt på det ansvaret vi har for å tale saka til denne gruppa. Vi blir ofte kontakta av fortvila pasientar og pårørande. Vi møter enkeltmenneske, menneske mesom har alvorlege problem her og no. Dei har faktisk fått det vanskelegare siste året, heller enn bedre. Og kvifor har det gått slik? Den offentlege debatten, i aviser og i sosiale media, har blir hardare. Skarpe ord sit laust på begge sider. Legar

observerer dette og vil ikkje blande seg, vil iallfall ikkje te seg så dei blir mistenkt for å "tru" på desse pasientane som fantaserer om umulige diagnoser. Sjuke menneske blir faktisk feilbehandla fordi legar ikkje tør eller vil tenke flåttsjukdom. Pasientar kjem til legen med EM og får beskjed om å sjå det an, eller ta ein blodprøve for å utelukke borreliose. Alvorleg sjuke pasientar der helsevesenet etter langt tid ikkje har klart å finne årsak til lidelse, blir nekta testing for borreliose med grunngjeving at legen "er redd pasienten skal bli nervøs"...

Er dette med diagnoser egentleg ei tvangstrøye for både legar og pasientar? Får pasienten ein ME-diagnose, så er h*n sikra eit økonomisk minimum å leve for, men ingen hjelp med sjukdommen. Får pasienten ein nevroborreliose-diagnose, får h*n standard behandling og 50% sjanse for å bli frisk. Kva om alt dette er feil? Kvifor er ikkje pasienten og tilstanden i fokus, framfor å finne *ein* diagnose. Dersom ein pasient av ein eller annan grunn får antibiotika for ein tilstand og blir bedre/frisk, så burde det vere viktigare enn ein teoretisk diagnose. Kor ofte skjer det at pasientane som oppsøker fastlegen med eit problem der det ikkje kan settast ein sikker diagnose, men legen ber pasienten om å "prøve dette, for det ser vi at hjelper" ?? Evidensbasert medisin er målet, men i mange situasjonar må ein bygge på praktisk klinisk erfaring til evidensbasert kunnskap er tilgjengeleg.

Erfaringane er forskjellige i forskjellige miljø, også når vi snakkar om borreliose. Frå forskarane ved SSHF har vi fått høyre at det er nevroborreliose som er problemet, det står for den aller største andelen av tilfella. Pensjonert overlege Per Bjark, som har ein mannsalder erfaring med borreliose i Vestfold, har sagt at i hans praksis var det desidert mest av borreliose med muskel/skjelett-plager. Kven skal vi tru på? Alle oppdagar lettast dei dei sjøl kan best?

Trass i frustrasjonar kan vi konkludere med at vi har oppnådd viktige ting i prosjektet.

- Vi har fått ein open dialog mellom fagmiljø og pasientorganisasjon; prosjektet har gitt oss eit grunnlag for samarbeid som har blitt utvida og brukt i andre samanhengar (NorTick, forskningssøknader, referansgruppe NKFS)
- Vi har fått ein viss forståelse for vårt fokus på dei langtidssjuke pasientane
- Vi har fått ein viss forståelse for vårt fokus også på andre flåttbårne infeksjonar enn Bb

Med utgangspunkt i målet om ein arena for samarbeid, har vi også tenkt på muligheter for framtidige fellesprosjekt. Då vil det vere naturleg for oss at det er NKFS (Flåttsenteret) som er vår samarbeidspartner i staden for SSHF. Slik vi har oppfatta den politiske prosessen bak oppretting av NKFS, var det meininga at dette senteret skulle vere eit svar på uroa omkring dei kronisk sjuke pasientane som meinte seg å vere sjuke på grunn av flåttbårne sjukdommar. Derfor bør NKFS ha eit klart mål om å gjere noko for denne gruppa. I den samanhengen vi vi gjerne komme med våre ønsker og våre råd for at NKFS skal kunne bety noko i positiv retning:

- Det er viktig å lytte til pasientane, ta deira erfaringar på alvor. Husk at dette er eit fagfelt som er større enn nevroborreliose, og der det manglar mykje kunnskap
- Det er viktig å vere bevisst på den definisjonsmakta NKFS har. Ved å gi aksept til enkeltpersonar gjennom å gi dei offiselle roller, gir ein større legitimitet til det slike personar gjer i fleire samanhengar. Derfor bør ein tenke over kven som totalt sett kan bidra positivt i ein prosess der ein søker kunnskap i ein felles prosess mellom pasientar og fagmiljø. Vi er alle klar over at det er ein konkret person som er årsaken til at vi tar opp dette, og motivasjonen er ikkje på nokon måte å hindre nokon i å ytre meiningane sine. Tvert

imot. Alle skal få kome med sine synspunkt om det er aldri så mykje på tvers av NLBF sine synspunkt. I dagens mediavirkelighet har alle og ein kvar stor mulighet for å ytre seg slik dei vil og når dei vil. MEN; ikkje alle bidrag i debatten er like konstruktive eller informative. OG ein skal vere bevisst kva for rolle ein offisielt tildeler dei forskjellige aktørane. Derfor vil vi oppfordre NKFS til å tenke nøye gjennom kven dei samarbeider med, - tilstrebe personar og prosess som bidrar til å dempe konflikter, og som søker samarbeid og kunnskap framfor provokasjon og konfrontasjon.

- Det er viktig å søke kunnskap utanfor den kjende "boksen"
Vi ser at NKFS viser vilje til å høre på andre synspunkt enn det dei sjøl representerer, ved å delta i dette prosjektet, ved å delta på NorVect-konferanse, osv. Vi ser at det er vilje til å gå inn på nye felt, som f.eks i TickVA-prosjektet og deler av søknaden BorrSci. Vi håper at dette kan brukast til å dra i gang forskningssamarbeid på tvers av tradisjonelle grupperingar. Vi tenker for eksempel på meir samarbeid med veterinærmedisinske miljø og universitetsmiljø med grunnleggande biologisk kunnskap om mikroorganismer og vertsydyr.
- Det er viktig å gjere noko for pasientane her og no.
Vi ser at NKFS/SSHF viser vilje til å sjå på pasientane på ein meir heilhetlig måte, at fleire spesialistar kan samarbeide i prosessen med å finne årsak til sjukdom, at ME ikkje skal kunne brukast som ein "søppelkasse-diagnose" der legar fråskriv seg ansvar for å hjelpe. For enkelte pasientar kan antibiotika vere rette hjelpa, for andre pasientar kan det vere heilt andre ting. For oss er det ikkje viktig kva diagnose pasientane får, eller kva for hjelp som er effektiv. Det viktige er at det blir gjort ærlege forsøk på å hjelpe.

Til slutt: Tillit er basert på openheit og ærleg kommunikasjon på den eine sida, og praktiske resultat på andre sida. Vi har fokus på langtidssjuka, og flåttsenteret må fortelje klart og tydeleg korleis dei hjelper denne gruppa, og korleis dei vil arbeide for å bedre situasjonen for desse pasientane. Dersom dei ikkje kan hjelpe, må også dette også kommuniserast ut til pasientane.

Kap 4. Oppsummering/Konklusjon/Videre planer

Vi planlegger fortsatt samarbeid med treffpunkter som NorTick, referansegruppe NKFS, felles kongress med Helsedirektoratet, og linker til hverandres nettsider på hjemmesidene. Det vil også være naturleg å samarbeide vidare i forskningsprosjekt og ved arrangering av konferansar og møter hvor vi har felles interesser, også i samarbeid med myndighetene.

Referanser/Litteratur

Se prosjektbeskrivelsen

Vedlegg:

Referat fra dialogmøtene

Pressemelding Minikongress

Diagnostikkartikkel

Dialogmøte 1 mars

Vedlegg Referat av møtet:

Referat prosjektmøte i «Flått dialog» 1.mars 2013

Sted: Radisson SAS, Gardermoen, Oslo

Tid: Kl. 9 – 16

Deltakere:

Randi Eikeland, Gerd Berge, Kristin Sørheim, Ottar Longva, Sølvi Noraas, Vivian Kjelland (referent)

Sak 1/13 Innledning, orientering

- Kort presentasjon av deltagere
Randi Eikeland: SSHF, forsker, nevrolog, doktor.grad på langtidsprognose av LB
Gerd Berge: NLBF (leder), forsker Nofima
Kristin Sørheim: NLBF, senterleder Bioforsk, veterinær, involvert i flere studier på flått og flåttbårne sykdommer, bl.a. Tickless -prosjektet
Ottar Longva: NLBF, seksjonssjef hos fylkesmannen i Møre og Romsdal
Sølvi Noraas: SSHF, overlege mikrobiologisk avd., ansvarlig for lab-diagnostikk av LB
Vivian Kjelland: SSHF og Universitetet i Agder, forsker, molekylærbiolog, Doktorgrad på *Borrelia* i Norge
- Kort bakgrunn for prosjektet, søknad, innhold
- Kort om planer og arbeidsmetode
- Rammer for prosjektet er gitt i prosjektbeskrivelse
- Referater skal godkjennes av alle før offentliggjøring
- Økonomi

Sak 2/13 Forventning til prosjektet

NLBF og SSHF presenterte sine forventninger til prosjektet. Begge parter ønsker å kartlegge forståelser og misforståelser omkring diagnostikk og behandling av LB. Begge sider ønsker å skape tillit og respekt. Fokus for NLBF: langtidssyke. Fokus for SSHF: både akutfase og rekonvalesensfase.

Sak 3/13 Faglige spørsmål

Diagnostiske metoder og behandlingsrutiner ble diskutert.

Sak 4/13 Videre arbeid

- Eventuelle fremtidige samarbeidsprosjekt vil diskuteres videre i prosjektperioden.
- Det vil produseres en populærvitenskapelig artikkel som forklarer hvilke diagnostiske tester som benyttes og prinsippet bak testene. Det vil også beskrives hvilke tester som ikke benyttes og årsak til at disse ikke er i bruk.
- Arrangere åpent møte og/eller medlemsmøte

Sak 5/13 Eventuelt

Møte 060613

Referat fra møtet:

Flått dialog - Møtereferat 6. juni 2013

Møtested: Radisson SAS, Gardermoen, Oslo

Tid: kl 9-15

Deltakere: Randi Eikeland, Hanne Quarsten, Unn Ljøstad, Sølvi Noraas, Vivian Kjelland, Gerd Marit Berge, Ottar Longva, Kristin Sørheim

Svein H. Henrichsen, seniorrådgiver Helsedirektoratet

Innledning: valg av møteleder og referent, presentasjon av deltakerne

Møteleder: Vivian Kjelland

Referent: Kristin Sørheim

Sak 6/13: Gjennomgang av referat fra møtet 1. mars

Referatet ble godkjent.

Sak 7/13: Status etter første møte

Gerd presenterte NLBF sitt syn på hva som er hovedutfordringen med en figur:

Spesialisthelsetjenesta sitt hovedfokus og ansvarsområde er klassisk borreliose, samt noe fokus på stadium 3. Foreninga sitt hovedfokus er pasienter med langvarig sykdom, og vi spør om det er en gruppe her som kan ha underdiagnostisert kronisk borreliose-infeksjon.

NLBF spør hvorfor er grensa satt der den er, og mener det er fordi oppfatninga til helsevesenet (og SSHF) er at langtidssyke alltid har positiv antistofftest og at standard behandling alltid vil drepe bakterien.

SSHF mener vi har mye tilgjengelig kunnskap om kronisk borreliose og at denne tilstanden også er i fokus for vårt arbeid, men er, uenige med NLBF i definisjonen på hva som er kronisk borreliose. Spør hvor mange prosent av pasientene som NLBF mener kan ha underdiagnostisert infeksjon samtidig som de har langtidsplager og negative antistofftester.

SSHF er enige i at denne gruppen med langtidssyke skal tas på alvor og gjennomgå en ordentlig diagnostikk, men tror veldig mange av disse ikke har en aktiv borreliose. Stor del av vårt daglige arbeid og forskning angår denne gruppa, og enda bedre diagnostiske tester er et aktuelt tema. Sykdom skal behandles med antibiotika.. Post Lyme er en følgetilstand etter behandlet nevroborreliose som medfører plager som ikke er betinget i persisterende infeksjon. Årsaken er uklart. Kronisk nevroborreliose finnes, men er en liten gruppe som fortsatt har betennelsesaktivitet,

noen ganger på grunn av utilstrekkelig behandling som avbrutt kur og lignende.. Utfordrer NLBF på hvilke kriterier de ville satt som leger for å stille diagnosen. Kliniske symptomer som smerter, trøtthet + positiv antistofftest er nok ?. Henviser til at mange pasienter kommer med selvbekrefta borrelia-diagnose og ikke blir fornøyd hvis de ikke får antibiotikabehandling. Mange av de som mener de har borreliose har andre plager og diagnoser og trenger en mer tverrfaglig utredning, i større omfang enn det vi kan tilby ved SSHF nevrologiske poliklinikk pr i dag.

NLBF etterlyser hva som skal være holdbar dokumentasjon. Det er behov for å etterprøve hvorfor serologien har fått den status den har og serologi må kombineres med andre metoder. Får ikke positive antistofftester hos alle kronisk infiserte. NLBF mener at det ikke er ambisjoner om å hjelpe denne gruppa med bedre utredninger for å finne ut om det kan gis noen form for behandling. Kan SSHF påta seg en rolle for å utrede denne gruppa? Mener det er et rettssikkerhetsproblem at folk blir satt utenfor pga mangel på gode diagnostiske metoder.

Sak 8/13 Informasjon om prosjekt i UK, James Lind Alliance

v/Gerd

Eksempel på prosess og kommunikasjon for å sortere ut de viktigste uavklarte problemstillingene, og hva det bør forskes mer på. Etablert en gruppe med pasienter, klinikere, tilretteleggere, observatører osv. Alle pasienter og alle leger kunne sende inn spørsmål til gruppa, og disse ble utsortert og systematisert og kategorisert. Eksisterende vitenskapelig litteratur gjennomgått. Ut fra dette materialet er det enighet om de 10 viktigste forskningsspørsmåla.

F.eks. er det ikke nok kunnskap om hva som er beste behandling eller hva som er beste diagnostiske metoder for de stammer av Borrelia som finnes i UK i dag. Hva er resultatet der langtidsbehandling er blitt brukt? Hva er beste reaksjonsmåte om symptoma kommer igjen eller vedvarer etter første behandling? Er det fortsatt infeksjon eller er det autoimmune reaksjoner? Er gjentatt eller vedvarende sykdom knytta til f.eks. ko-infeksjoner, kjønn, tidspunkt for infeksjon ift behandling? Har det langtidskonsekvenser hvis behandling blir utsatt? Andre overføringsmekanismer?

SSHf: Mener vi har gode svar på mange av disse spørsmåla – noen har vi ikke svar på. Det er laget en ny standard for sykehusbehandling med antibiotika (f,eks) . Behandling må være evidensbasert, kan ikke bli slik at pasientene overtar legenes rolle.

Sak 9/1 Hva må til for å skape tillit

NLBF: Fokus på langtidssyke. Ta pasientene på alvor. Informasjonsflyten må gå begge veger. Åpenhet. Dokumentere at anbefalt behandling hjelper langtidssyke – gjøre gode case synlige. Stå opp for pasientene. Skaffe ny kunnskap og relevant kunnskap, svare på det pasientene spør om.

Mener det er et stort omdømmeproblem for spesialisthelsetjenesten. Det kan rettes opp ved større åpenhet og eksempler, informasjonsflyt oppover, vi har en mengde eksempler på pasienter med historier om ikke å bli tatt på alvor. Denne oppfatningen må snus.

Ønsker fokus på ny kunnskap, økt nysgjerrighet og åpenhet ift å finne de bakenforliggende årsakene og mekanismene. Lage en mal for pasientforløpet for å sikre riktig utredning og behandling hos alle fastleger og hos spesialisthelsetjenesten (samhandling).

Mange eksempler på at pasienter er blitt friske etter langtidsbehandling. Må være interessant å få dokumentert behandlingsresultat også. Det er bekymringsfullt at de diagnostiske metodene er for dårlige. Hadde vært spennende å se på forløpet til de pasientene som har fått behandling og se om en finner noe av verdi.

SSHF: Fokus på langtidssyke er ett av flere områder, vi har fokus på dem men prøver å være eksperter på noen av dem. For dårlig tid til å sette pasienten i fokus, prate med pasienten. . De fleste ønsker dialog og hjelp. Ikke presentere case i media, men på et egna sted med en viss kontroll på hva som blir formidlet. Stå opp for pasientene i media er en stor utfordring for oss – mye misforståelser og dårlig formidling.

Foreninga har en oppgave i å formidle at det er mange leger som tar problemet på alvor. Hvordan få ut gode historier også i media?

Mener noen strekker eksperimentell behandling langt, uten noen form for kontroll, eks Norsk Borreliosesenter og Balderklinikken. Randi eikeland har kun snakket med en dame som sier hun er blitt helt frisk etter 3 mnd. Unn Ljøstad ser gjerne på journaler fra Luneng dersom det blir satt av tid og penger til dette. SSHF har vurdert flere ganger om det er mulig å sette i gang studie på langtidsbehandling og sammenligne med placebo, men tror det kan bli problemer med å få protokollen godkjent i etisk komité da de studiene vi har per i dag peker i retning av at mekanismene bak langtidsplager etter borreliose ikke er betinget i aktiv infeksjon.

SSHF har hatt besøk av lege Bjørn Øverby og fått informasjon om hans erfaringer med mikroskopering av borreliabakterier. Det er fremdeles mange ubesvarte spørsmål, og han sa i møtet at han nå har stoppet utredning og behandling av pasientene da han sier han trenger mer kunnskap for å gjøre denne jobben. Jobbes med et mulig prosjekt mellom SSHF og Øverby, dog ikke aktuelt før om minst 6mnd i følge Øverby.

Forskningen må være fokusert på andre behandlingsformer og ikke kun antibiotikabehandling.

Helsedirektoratet : Får mange eksempler på dårlig dokumenterte symptomer og utredninger, denne pasientgruppen er der og trenger hjelp nå. Samtidig trenger vi forskning, men det tar 5-10 år for å finne noe i nærheten av svar. 2009-utredningen tok ikke opp langtidspasientene

Vi må finne hjelp til gruppen med langtidssymptomer nå – har ikke gode svar på årsaken, men hvordan kan vi møte denne gruppen nå, finnes det noen form for utredning el.a. Har få studier på langtidsbehandling.

Oppfølging av 2009 i brev til FM at alle regioner skulle samle disse langtidspasientene og se på en eksperimentell behandling ihht protokoll. Inneholde diagnostikk og utredning og behandling.

Må komme videre, kan ikke fortsette med langvarig ab-behandling uten at dette er inne i en protokoll.

Sak 10/13 Borreliosedagnostikk på Åland v/Vivian og Sølvi

Vivian orienterte om SNÄFF-konferansen i Sverige. Hverken Sverige eller Danmark har en slik situasjon med media, som fronter ei side. Erfaring fra Åland er at pasientene har stor tillit til legene. Kan bidra med kunnskap eller fungere som alternativ til Borreliose-sentret? Har fått en beskrivelse av metodene.

Stort sett som i Norge:

Klinisk bilde (hud, nevro, ledd, karditt (EKG)), erythema migrans ikke indikasjon for lab-test, men behandling umiddelbart. Kan evt kjøre PCR på hudprøver hvis tvil om utslettet.

Langvarig infeksjon skal verifiseres med serologi og evt PCR.. 4-6 uker etter infeksjon skal gi pos serologi på nesten 100 %. En Elisatest ikke nok, bruker Elisa mot et blot på usikre prøver. IgM har de utelukket (45% pos i normalbefolkningen). IgM kan ha betydning i områder der det er lite smitte og hos små barn. Beklager omfanget av langvarig antibiotikabehandling uten tilstrekkelig indikasjon.

Nevroborreliose under og over 6 mnd, spinalprøve, ser på ratio IgG, Reibers metode. CxCl13 for å øke sensitivitet.

Borelia arthritt, klinikk, antistoff + PCR (ikke nødv).

ACA (klinikk, antistoff, PCR). Ny prøve etter 4-6 uker for å se om det er titerstigning, C6 som markør.

CXC13 kan introduseres som ny markør

- Er det interesse for å invitere Åland-miljøet til konferanse eller møte?

Sak 11/13 Populærvitenskapelig artikkel v/Hanne

SSHF: Har et råutkast klart, tidligst i løpet av 2 uker klar for gjennomlesning og utsendelse.

Drøfting av hvor artikkelen skal publiseres, f.eks. på hjemmesida til NLBF og nettsida til SSHF, evt legetidsskriftet. Kan også legges på ScandTick-sida (www.scandtick.com), som er linka opp til Folkehelseinstituttet.

Kan legges på HelseNorge.no (en form for kvalitetsgodkjenning)

Sak 12/13 Mini-konferanse- tema og oppdrag

Opplegg, målgruppe, sted, tema etc ble drøfta, og det ble konkludert slik:

Konferansen holdes i Oslo 16. november (alt. 23.nov) kl 11-15.

Målgruppe er medlemmene i NLBF og representanter for helsevesenet.

Hovedtema: Diagnostikk og behandling.

SSHF og NLBF inviterer hver sin eksterne foredragsholder.

NLBF: Ewa Sapi

SSHF: Kliniker, gjerne fra utlandet?

Andre forslag: Representanter fra Åland, Vivian (om flått og flåttbårne sykdommer, utbredelse), Strle, Pia Forsberg, Ulvestad, SSHF, NLBF sjekker innspill fra medlemmene

Partene setter opp program i fellesskap, fortrinnsvis før ferien (før uke 26).

Sak 13/13 Konstruktiv dialog/spørsmål fra HDIR v/Svein

Har jobba med konstruktiv dialog i hele år, skeiv framstilling i media. Nødvendig å se på en stor gruppe pasienter som mener de ikke blir ivaretatt. Diagnostikk: uheldig med oppslag om ulik diagnose fra forskjellig hold. Må komme fram til noe for å imøtekomme denne gruppen.

Møte neste uke – statsråden. Svensk smittskyddsverk invitert. Forpliktelsene fra arbeidet i 2009 til å følge opp de med langvarig sykdom er ikke fulgt opp.

Har ikke så mye nytt å komme med. Mangler forskning, mange som har uforklarte diagnoser – bør utarbeides en protokoll for oppfølging av disse. Internasjonalt samarbeid nødvendig. Ikke nok kunnskap ift langvarig behandling med antibiotika. Ansvar må plasseres ett sted – ønsker at departementet oppretter/godtar et kompetansesenter.

Under diskusjonen: Invitere James Lind Alliance til et møte i gruppa?

Sak 14/13 Behov for forskning

Er drøfta under andre saker.

Sak 15/13 Eventuelt

- 1) Fortsettelse av prosjektet – evt søknad til Extra må sendes innen neste uke. Ikke aktuelt (ikke tid)
- 2) SSHF: Tidsklemma i helsevesenet et problem for spesialisthelsetjenesten når det gjelder flere pasientgrupper, men det rammer nok særlig langtidsyke.
- 3) HDIR: problemet for fastlegen er at det ikke er godt nok beskrevet og behandlet i sph, verken ift prøvetaking, tolking av resultater eller behandling.

Møte i Flått dialog-prosjektet 10.april 2014

Sted: Gardermoen

Tid: 10.april 2014 kl 10-15

Til stede:

Gerd Berge (NLBF)	gerd@lyme.no
Ottar Longva (NLBF)	otlos26@hotmail.com
Randi Eikeland (SSHF)	randi.eikeland@sshf.no
Hanne Quarsten (SSHF)	hanne.quarsten@sshf.no
Grete Marie Nilsen (NLBF)	grete.nilsen@lyme.no
Sølvi Noraas (SSHF)	solvi.noraas@sshf.no
Tone Synnøstvedt (NLBF)	ts.korrlfrahel@gmail.com
Helge Skjelvik (NLBF)	helgeskjelvik@hotmail.com
Carl Erik Semb (NLBF)	cesem8@hotmail.com
Vivian Kjelland (SSHF, referent)	vivian.kjelland@uia.no

Velkommen v/Gerd. Introduksjon av møtedeltagere.

1. Presentasjon av det nye styret i NLBF v/Gerd
2. Nasjonal kompetansetjeneste for flåttbårne sykdommer (NKFS): hvorfor, hvordan, hvor, hvem, hva v/Randi
 - Informasjons- og rådgivningstjeneste, ikke behandlingssenter.
 - Randi Eikeland ansatt som leder i 50 % stilling i januar 2014. Rådgiver vil ansettes i 100 % stilling snarlig.
 - Liten ledelse skal stå for det praktiske, en nasjonal referansegruppe er i ferd med å opprettes. Den nasjonale referansegruppen består av representanter med ulike fagbakgrunn fra de ulike helseregionene, fra universiteter, og fra pasientforening. Disse oppfordres til å opprette regionale referansegrupper. En regional referansegruppe er også opprettet internt ved SSHF, og vil gjennomføre månedlige møter. Disse gruppene skal besørge informasjon mellom kompetansetjenesten og andre fagmiljø.
3. Nasjonal og regional referansegruppe NKFS:
 - Karl Erik Semb vil stille som representant fra NLBF
 - Sølvi Noraas, leder for SSHFs referansefunksjon for diagnostikk av borreliose, er medlem av regional referansegruppe ved SSHF
 - Dag Tveitnes fra Helse Vest
 - Elling Ulvestad fra UiB
 - Erling Nilsen fra Helse Midt-Norge
 - Dag Hvidtsten fra Helse Nord

- Dag Berild fra Helse Sør-Øst
- Vivian Kjelland fra UiA
- Harald Reiso fra allmenntjenesten
- Randi Eikeland, NKFS
- Navn på deltagere vil offentliggjøres snarlig
- Innspill fra NLBF: er det aktuelt å ha en representant fra pasientforening i regional referansegruppe? Kan det være opp til den enkelte helseregion? Ønskelig både fra helsedirektoratet, sykehusene og brukerne.

4. Felles arenaer fremover v/Gerd

- NLBF:
 - o Ønskelig med flere møter. Ønskelig at eksterne foredragsholdere erstattes med en saklig og faglig vurdering av artikler. Randi sier at dette er noe NLBF kan søke NKFS om. Kunne dette være en oppgave for NKFS/referansegrupper? Kan disse kompenseres for denne jobben, fex gjennom eksterne midler?
 - o Arrangere møter ifb NorVect-kongress eller NorTick? Arrangere egne møter? Kongress neste år med HD?

5. Fremtidige samarbeidsprosjekter, søke midler fra ekstrastiftelsen (frist i juni), Norges forskningsråd, regionale helseforetak, regionale forskningsfond e.l.

- Ønskelig å videreføre Flått dialog-prosjektet
- NLBF:
 - o ønskelig å ha et forskningsprosjekt på Rolf Lunengs materiale
 - o Lønne noen for å utarbeide søknad? Unn Ljøstad har laget et grovkast til søknad ifb Lunengs materiale, dette ble lagt på is da han mistet lisensen. Må avklare om prosjektet fremdeles er ønskelig: NLBF kontakter Luneng, og det diskuteres internt på SSHF.
 - o To alternativ: gjennomgang av Lunengs materiale, og intervju av hans pasienters subjektive opplevelse (det ligger allerede en del materiale tilgjengelig iflg Luneng da pasienter har fylt ut skjemaer på forhånd av behandlingen)
 - o Involvere andre parter, f.ex. Folkehelseinstituttet
 - o finne andre tillitskapende aktiviteter, fex samle pasienterfaringer
- SSHF:
 - o Alt.1: TickVA-prosjektet, kartlegging av flåttbårne patogener vha serologi og sykkelighet på >5000 personer i Søgne, PhD for Erik Thortveit. Søke om driftsmidler? Fra regionale forskningsfond (RFF Agder), eller gjennom ScandTick?
 - o Alt.2: Rehabilitering (mestring) for fatigue etter nevroborreliose? Søke midler hos Extrastiftelsen?
 - o Alt.3: SSHF ønsker å opprette biobank og register. Søke midler til drift av dette?
- Bruke resterende midler fra Flått dialog-prosjektet til frikjøpe tid til å skrive forskningssøknad?

6. Nettside SSHF, Flaattsenteretshf.no info

7. Legemiddelindustrien Forholde seg til sykehusets generelle policy

8. Samarbeid Eiken rehabilitering? Se punkt 6, SSHF Alt.2.
9. Avklaringspoliklinikk v/Randi arbeide videre sammen for dette
Det er ønskelig å opprette en slik poliklinikk ved SSHF, og en søknad er sendt helsedirektoratet. Foreløpig finnes det ikke midler til å opprette dette.
10. Åpningsfest NKFS 19. juni
11. Eventuelt
 - a. Brukerstemme-seminar arrangeres til høsten. Grete sjekker dato 22 september
 - b.

Justert 080115 Yvonne, Harald, Randi

Tilstede: Randi Eikeland, Harald Reiso, Yvonne Kerlefsen, Carl Erik Semb, Gerd Marit Berge, Tone Synnestvedt, Ottar Longva

Referat

Møteleder: Gerd Marit Berge

Sak 1: Randi presentasjon fra Nasjonal kompetansetjeneste for flåttbårne sykdommer (NKFS). Se vedlegg.

Punkter i presentasjonen:

Sak 2: Gerd tar en gjennomgang av prosjektet *Flåttdialog* sett fra Norsk Lyme Borreliose Forening (NLBF) sitt ståsted. Se vedlegg.

Punkter i presentasjonen:

Diskusjon: Hva har vi oppnådd sammen i prosjektet?

- Jevnlig kontakt med hverandre og har etablert flere arenaer for samarbeid som for eksempel at NLBF er representert i nasjonal referansegruppe for NKFS. Det har vært flere fellesmøter mellom NLBF og SSHF, også flere sammen med Helsedirektoratet. Vi har hatt felles minikongress, vi har deltatt i NorVect konferanse og NorTick.
- Økt forståelse for fokus på langtidssyke pasienter som tyngdepunkt for NLBF
- Økt forståelse for at NLBF ønsker fokus også på andre flåttbårne sykdommer
- NLBF har fått bedre innsikt i den forskning som bedrives på flåttbårne sykdommer, men synes at fokuset har vært for mye på SSHFs forskning. SSHF mener at diskusjonen i Flått dialog prosjektet har vært med på å forme valg av problemstillinger i pågående og fremtidige forskningsprosjekter på flåttbårne sykdommer ved SSHF. NLBF har også fått en direkte påvirkningskraft på fremtidige forskningsprosjekter gjennom deltakelse i NKFS nasjonale referansegruppe.
-

Enkelte frustrasjoner

- Det har vært vanskelig å skrive referater fra møtene, men vi har oppnådd større åpenhet underveis, og alle referater kan legges ut offentlig.
- NLBF mener at en felles fagartikkel av 2013 om analysemetoder ble brukt til å fronte forfatterne sine politiske standpunkt, artikkelen er lagt ut på nettsiden til NLBF og skal ut på helsenett og på NKFS sin nettside. NLBF har lagt til sine egne kommentarer.
- NLBF opplever fremdeles at det er lite som skjer per dags dato som kan forbedre situasjonen for NLBF sin pasientgruppe.
- NLBF opplever økt pågang fra pasienter som for eksempel tar opp problemstillinger som møter på leger som ikke vil behandle EM og oppfølging av kronisk syke. Kan det være aktuelt å lage fellesinfo til fastleger?

Sak 3: Diskusjon om foredragsholdere på kurs. Referanse til kurs på Ernst Hotel, 9 – 10 okt. NKFS mottok en underskriftsliste med 300 underskrifter fra pasienter som ønsket å utelukke en navngitt person fra samarbeid med NKFS. NLBF understreket at de ikke var deltakende i denne aksjonen.

Sak 4: Folkehelseinstituttet (FHI) skal gjennomføre en ny studie i samarbeid med Mysterud og Laane, og fire andre laboratorier. Planen er å sammenlikne prøver av i alt 20 pasienter som Mysterud og Laane mener å ha funnet borrelia hos tidligere, og 40 friske personer. Materialinnsamling er godt i gang i følge FHI.

Sak 5: NLBF sitt fokus er på de syke pasientene med store/langvarige plager. Disse passer ikke inn i helsevesenet sine diagnostiske kriterier- og oppsøker derfor andre behandlere. Spørsmål om hvorfor mange blir bedre etter langvarig antibiotikakurer og diskusjon rundt dette.

Begge parter er enige om at man har gjensidig respekt for hverandre i flåttdialogprosjektet til tross for faglig uenighet.

Referent Yvonne Kerlefsen

ÅPENT MØTE OM DIAGNOSTIKK AV LYME BORRELIOSE 16. NOVEMBER 2013

Lørdag 16.november arrangerer Norsk Lyme Borreliose-Forening (NLBF) sammen med Sørlandet sykehus (SSHF) et åpent møte om diagnostikk av Lyme borreliose. Møtet arrangeres som en del av prosjektet "Flått dialog" finansiert av ExtraStiftelsen Helse og Rehabilitering.

Anerkjente forskere på Lyme borreliose både internasjonalt og nasjonalt vil bidra med innlegg på dette åpne møtet.

Dr Leona Gilbert fra universitetet i Jyväskylä, Finland, har i en årrekke arbeidet med å bedre diagnostikken for sykdom som følge av infeksjon med en rekke patogene bakterier og virus, inkludert *Borrelia*-bakterien. Hun er for tiden involvert i EU-prosjektet "Hilysens - Highly sensitive and specific low-cost lab-on-a-chip system for Lyme disease diagnosis". Hun vil holde et foredrag med tittelen "Developing advances in Lyme diagnostics".

Dr Franc Strle er professor ved universitetet i Ljubljana, Slovenia. Han er en anerkjent forsker og lege innen flåttbårne sykdommer med fokus på borreliose og *Borrelia*-bakterien og har jobbet i en årrekke innen fagfeltet. Hans foredrag har tittelen "Influence of borrelia species on clinical presentation of Lyme borreliosis".

Overlege Sølvi Noraas ved mikrobiologisk avdeling, SSHF vil presentere dagens diagnostikk av borreliose.

Nevrolog Randi Eikeland (PhD) vil gi en orientering om nasjonal kompetansetjeneste for flåttbårne sykdommer som nå etableres ved SSHF, mens nevrolog **Unn Ljøstad (PhD)** og assistentlege **Åslaug Rudjord Lorentzen (PhD)** vil presentere pågående og planlagte forskningsprosjekt ved SSHF.

Det vil bli satt av tid til spørsmål underveis, samt oppsummerende paneldebatt. Enkel bevertning.

16.november 2013 kl 11-15, Radisson Blu Airport Hotell, Oslo Gardermoen

Påmelding gjøres via nettsidene til Norsk Lyme Borreliose-Forening, <http://www.lyme.no/>



Diagnoseartikkel

Analysemetoder for påvisning av Lyme borreliose

Tone Skarpaas, Hanne Quarsten, Sølvi Noraas
Mikrobiologisk avdeling, Sørlandets sykehus HF

Finnes [her](#)

Analysemetoder for påvisning av Lyme borreliose

Tone Skarpaas, Hanne Quarsten, Sølvi Noraas

Mikrobiologisk avdeling, Sørlandets sykehus HF

Alle illustrasjoner ved Jahn Frederik Grue.

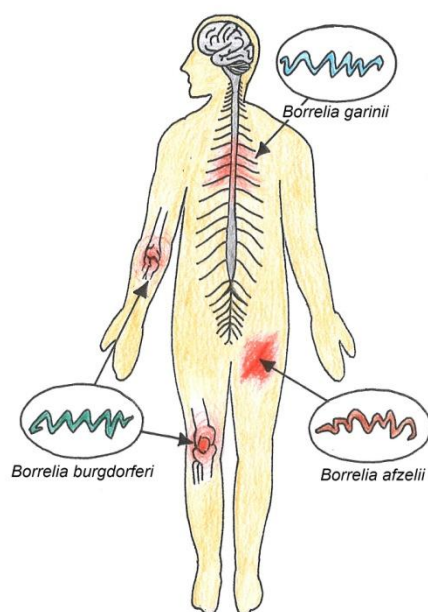
Liste over forkortelser (alfabetisk)

ACA	Acrodermatitis chronica atrophicans, kronisk hudinfeksjon
BA	Borreliaartritt, leddbetennelse
CSF	Spinalvæske (cerebrospinal fluid)
ELISA	Enzyme linked immunosorbant assay
EM	Erythema migrans, lokal, tidlig hudinfeksjon
LB	Lyme borreliose
LNB	Lyme nevroborreliose
NLBF	Norsk Lyme Borreliose-Forening
PCR	Polymerasekjedereaksjon (polymerase chain reaction)
NK-celler	Naturlige dreperceller (natural killer cells)
SLP	Sammenliknende laboratorieprøving
SSHf	Sørlandet sykehus helseforetak

Bakgrunn

Lyme borreliose (LB) er en sykdom forårsaket av bakterien *Borrelia burgdorferi* sensu lato, en spirokete. I Europa overføres bakterien til mennesket ved bitt av flåttan *Ixodes ricinus*, mens i andre deler av verden er andre flåttarter smittebærere. Flåttan har tre stadier: larve, nymfe og voksen. I Agder ble det i en studie i 2007 funnet at larver, nymfer og voksne flått inneholdt i snitt henholdsvis 0,5 %, 24,5 % og 26,9 % *Borrelia*, og i Brønnøysund ble det i 2013 funnet at 11,3 % av nymfer og 33,3 % av voksne flått inneholdt *Borrelia*. Det er store variasjoner fra sted til sted (1, 2). Vanligvis oppholder *Borrelia* seg i flåttens tarmsystem, men når flåttan biter, beveger bakterien seg til spyttkjertlene. Det tar tid før mikroben kommer over i spyttet, og det antas derfor å være liten risiko for å bli smittet om flåttan fjernes i løpet av de første 24 timer. Ved bitt av flått som inneholder *Borrelia* er det rundt 5 % sjanse for å bli syk, og den vanligste sykdomsmanifestasjon er utslettet Erythema migrans (EM) (3, 4). Hos noen vil borreliabakterien spre seg fra hud til andre kroppsorganer, da kalles det disseminert infeksjon. Bakteriene foretrekker å oppholde seg lokalt i vev, og dersom man får en disseminert infeksjon vil mikroben trolig være kortvarig i kroppsvæsker som blod og spinalvæske (CSF; cerebrospinal fluid). I Europa er det flere undertyper av *Borrelia* (minst 5) som ser ut til å foretrekke forskjellige typer vev (tabell 1/figur 1). De vanligste er *Borrelia afzelii* som foretrekker hud, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto som ofte søker til ledd og

Borrelia garinii som ofte etablerer seg i nervesystemet. De forskjellige undergruppene av *Borrelia* kan infisere mer enn en type vev. Både *B. afzelii* og *B. burgdorferi* kan f.eks. være årsak til nevroboreliose (5, 18).



Figur 1. Ulike borreliaundertyper foretrekker ulikt vev.

Det finnes flere borreliaundergrupper som alle kan forårsake ulik sykdom, men det er en klar tendens til at noen varianter oftere er assosiert med noen sykdomstyper enn andre. *Borrelia afzelii* påvises oftest i hudutslett (andre enn EM), mens *Borrelia burgdorferi* sensu stricto er den vanligste undertypen som gir leddplager. Symptomer i nervesystemet er vanligvis forårsaket av *Borrelia garinii*.

Det første symptomet på en borreliainfeksjon vil vanligvis være EM, et ringformet utslett som oppstår rundt flåttbittet etter noen dager. EM er > 5 cm i diameter og brer seg utover. Om EM ikke behandles med antibiotika eller kroppens immunforsvar ikke klarer å slå ut infeksjonen, vil bakterien kunne spre seg og gi

disseminert infeksjon som oftest i løpet av 1-2 måneder. I spredningsfasen kan man ha relativt kortvarige generelle plager som feber og smerter i ledd og muskulatur. Slike plager er kroppens svar på infeksjon, og de er uspesifikke i den forstand at de samme plagene kan forårsakes av mange andre typer smittestoff. De vanligste rapporterte formene av disseminert LB i Norge og Europa er Lyme nevroboreliose (LNB) med symptomer fra nervesystemet (6) og borreliaartritt (BA) som gir betennelse i ett eller flere store ledd. Det er oftest betydelig hevelse i leddet ved BA, og uten behandling har sykdommen vanligvis et tilbakevendende forløp. En sjelden gang kan *Borrelia* føre til karditt, en betennelse i hjertet som gir rytmeforstyrrelse. Uten behandling kan LB etter mange år føre til en kronisk hudinfeksjon, ACA (acrodermatitis chronica atrophicans), som karakteriseres av partier med tynn og misfarget hud.

Diagnosen LB baserer seg på vurdering av pasientens symptomer, sykdomshistorikk, biokjemiske tester og mikrobiologiske undersøkelser. Når man vurderer å sende inn prøver til undersøkelse for *Borrelia*, er det viktig at pasienten i utgangspunktet har plager som kan være

Tabell 1. Humanpatogene *Borrelia* undertyper i Europa og foretrukket vev

<i>Borrelia</i> arter	Foretrukket vev
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	Ledd
<i>B. afzelii</i>	Hud
<i>B. garinii</i>	Nervesystemet
<i>B. lusitaniae</i>	Hud, annet?
<i>B. valaisiana</i>	Hud, nervesystemet
<i>B. spielmanii</i>	EM (hud), annet?

forenlig med borreliainfeksjon. Hvis det undersøkes prøver fra en person som har plager som er atypisk for LB, er det mindre sannsynlig at testene er nyttige (7). Denne artikkelen omhandler mikrobiologiske og immunologiske tester for påvisning av LB. Testenes ytelse blir ofte oppgitt med sensitivitet og spesifisitet. Begrepene kan være relatert

til selve testen (analytisk sensitivitet/spesifisitet) eller pasientens tilstand (diagnostisk sensitivitet/spesifisitet). Det er viktig å forstå disse begrepene for å kunne tolke betydning av prøvesvar og diagnostisk litteratur.

- *Analytisk sensitivitet.* Testens evne til å påvise f.eks. bakterien eller antistoffet hvis den/det er til stede i prøvematerialet. Begrepet sier noe om testens tekniske kvalitet.
- *Diagnostisk sensitivitet.* Testens evne til å identifisere alle individer som har aktuell sykdom. Andre faktorer enn testens ytelse kan ha betydning for analysesvaret. Valg av feil prøvemateriale kan gi falske negative prøvesvar.
- *Analytisk spesifisitet.* Testens evne til å påvise kun det som det undersøkes for og ikke noe annet som finnes i prøvematerialet. Hvis testen påviser et annet molekyl enn ønsket og gir falske positive resultater, har den lav analytisk spesifisitet.
- *Diagnostisk spesifisitet.* Testens evne til å være positiv kun når pasienten har den sykdom det undersøkes for. Hvis testen også er positiv ved andre tilstander eller hos friske, vil det senke testens diagnostiske spesifisitet. Dette kan føre til falske positive resultater selv om analytisk spesifisitet er høy. For at en test skal kunne brukes i sykdomsdiagnostikk, må man derfor alltid ha undersøkt kontrollgrupper for å sikre at det er færrest mulig andre tilstander som gir positivt testresultat.

Metodene som beskrives her inndeles i to grupper. Det er metoder for direkte påvisning av borreliabakterien og indirekte metoder som påviser deler av kroppens immunrespons mot infeksjonen. Direkte påvisning av bakterien med riktig utførte tester gir et sikkert positivt diagnostisk funn. Ved bruk av indirekte tester kreves det derimot mer omfattende dokumentasjon for å forstå sammenhengen mellom analyseresultatet og pasientens diagnose. Artikkelen ønsker å gjøre rede for styrker og svakheter til ulike tester som brukes i forskjellige laboratorier i dagens borreliadiagnostikk. I tillegg vil bakgrunn for valg av hvilke metoder som benyttes ved Mikrobiologisk avdeling ved SSHF belyses.

Metoder for direkte påvisning av *Borrelia*

I mikrobiologisk diagnostikk generelt er påvisning av selve mikroben den sikreste måten å identifisere infeksjoner. Er det funn av en bakterie hos en pasient som har symptomer som denne bakterien vanligvis forårsaker, har man med høy sannsynlighet funnet årsaken til sykdommen. Metoder som benyttes til direkte påvisning av mikrober er mikroskopi, dyrkning og påvisning av arvemateriale (DNA) ved bruk av polymerasekjedereaksjon (PCR; polymerase chain reaction). Slike metoder kan også benyttes for å påvise *Borrelia*.

En viktig forutsetning for at direkte påvisning av en mikrobe skal gi korrekt diagnose, er at pasientmaterialet hentes fra et område hvor mikroben er til stede og infeksjonen er etablert. Borreliaspiroketen oppholder seg i varierende antall på ulike steder i kroppen avhengig av hvordan infeksjonen utvikler seg hos hver enkelt pasient. Et bekreftet positivt funn vil gi pasienten en riktig diagnose, men ofte vil *Borrelia* ikke kunne påvises i materiale fra en

pasient med LB. Direkte påvisning har derfor lav diagnostisk sensitivitet i forhold til infeksjon med *Borrelia*.

Direkte mikroskopi av *Borrelia* i pasientmateriale

Påvisning av borreliabakterier hos LB-pasienter er vanskelig. *Borrelia* er påvist ved direkte mikroskopi og sølvfarging i hudbiopsier fra EM og leddbiopsier (8). Forsøk på mikroskopisk påvisning i annet humant materiale har ikke vært vellykket, sannsynligvis fordi bakterien der finnes mer spredt og i et lavt antall. Direkte mikroskopi har lav diagnostisk sensitivitet. I tillegg vil preparering av pasientmateriale med kompleks sammensetning kunne føre til at det oppstår ”falske” strukturer (artefakter) som blant annet kan forveksles med bakterier ved mikroskopi. Hvis spiroketeliknende strukturer observeres ved direkte mikroskopi, må man derfor i tillegg benytte andre metoder for å bekrefte at det man ser faktisk er *Borrelia* og ikke et artefakt. Dette kan f.eks. gjøres med fluorescensmerkede spesifikke borreliaantistoffer som vil feste seg til bakterien, eller det kan undersøkes med PCR.

Verifisering av en metodes pålitelighet er nødvendig før den er aktuell for bruk til diagnostisering av pasienter. I en nylig publikasjon som hevder å påvise *Borrelia* direkte i pasienters blod (9), er det ikke gjort slik verifisering. Dette er en stor svakhet som gjør funnene svært usikre. Det er også nødvendig med testing av mikroskopifunn i kontrollgrupper for å sikre at metoden har forsvarlig diagnostisk spesifisitet. Direkte mikroskopi benyttes ikke i rutinediagnostikk av LB på grunn av lav diagnostisk sensitivitet. Derimot er mikroskopi nyttig for å bekrefte vekst av *Borrelia* ved dyrkning i kultur (se nedenfor). Preparat fra kultur vil gi et renere og mer oversiktlig mikroskopisk bilde som er lettere å tolke uten å bruke andre tilleggsundersøkelser enn et preparat laget direkte fra pasientmateriale.

Dyrkning av *Borrelia* fra pasientmateriale

For å oppformere *Borrelia* kreves et svært spesialisert medium (Barbour-Stoener-Kelly) og kulturen må dyrkes i minst seks uker fordi bakterien deler seg langsomt (doblingstid på 7-20 timer). Verifisering av positiv kultur kan gjøres med mikroskopi (med eller uten farging) eller PCR.

Dyrkning av *Borrelia* fra vevsbiter (biopsier) har gitt gode resultater. Det kan dyrkes *Borrelia* fra opptil 88 % av biopsier fra klassisk EM- eller ACA-utslett (10, 11). Som regel er utslettet ved EM så typisk at behandling kan gis uten at det er nødvendig å gjøre ytterligere diagnostiske undersøkelser. Det er kun ved ukarakteristiske hudforandringer det er behov for diagnostisk bekreftelse. Som regel vil man da benytte PCR fordi det er en enklere og raskere metode enn dyrkning.

Det har vist seg å være lite nyttig i diagnostikk å dyrke *Borrelia* fra blod. I USA er det derimot ved dyrkning fra stort blodvolum (over 9 ml) påvist *Borrelia* fra blod hos opptil 40 % av pasienter i tidlig fase (med EM) av sykdommen (12, 13). Ved senere stadier av LB er det mye lavere frekvens av dyrkningspositive kulturer, og den diagnostiske nytteverdi av dyrkning fra blod er derfor usikker (14, 15). Nylig har Sapi mfl. (16) publisert en optimalisert dyrkningsmetode for *Borrelia* fra blod med en sensitivitet på 90 % i det aktuelle

pasientmaterialet. Spiroketen holdes først i en vanlig korttidskultur, før denne overføres til ny kultur hvor bakterienes overlevelse og vekst er bedret ved hjelp av kollagenbelagte plater. Disse resultatene er uventet gode. Sapi har bekreftet (personlig kommunikasjon) at det vil komme mer detaljert informasjon om pasientgruppen i studien i en oppfølgingspublikasjon. Denne informasjonen er nødvendig for en grundigere vurdering av dataene. Nylig er det publisert en artikkel hvor forfatterne påpeker at det er genetisk stor likhet mellom de påviste borreliabakteriene hos pasientene i Sapis studie og en kontrollstamme fra laboratoriet (17). Laboratorieforurensning kan derfor ikke utelukkes. Denne dyrkningsteknikken må derfor bekreftes i flere studier før metoden eventuelt kan benyttes i rutinediagnostikk.

Få laboratorier benytter foreløpig dyrkning på grunn av lav sensitivitet ved disseminert LB. En viktig fordel med dyrkning er muligheten for å identifisere hvilken borreliatype pasienten er smittet med. Slik informasjon kan få betydning for valg av antibiotika til behandling (18). I forskning er imidlertid dyrkning svært nyttig. Muligheten for å holde *Borrelia* fra pasientmateriale i kultur kan bidra til økt kunnskap om hvilke typer av *Borrelia* som gir sykdom. Bakterier fra kultur brukes også for å optimalisere andre diagnostiske metoder som f.eks. PCR.

PCR-påvisning av borreliaarvestoff

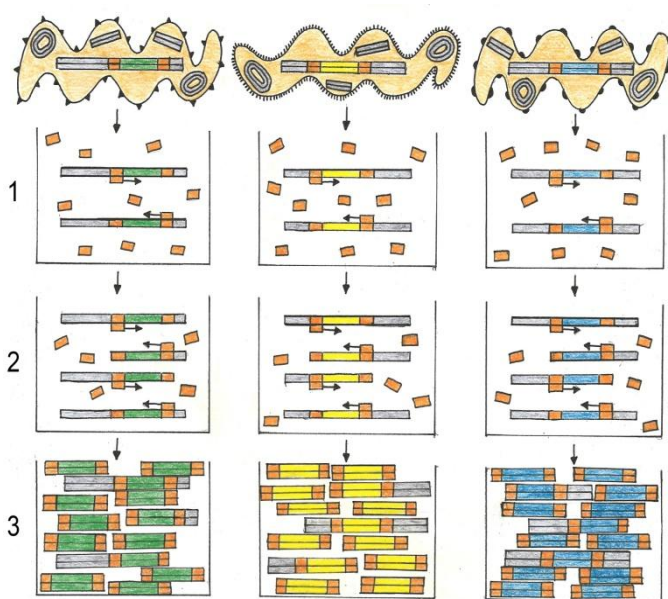
Påvisning av arvestoff (DNA) med PCR er regnet for å være en svært sensitiv metode. Sensitiviteten varierer noe avhengig av hvilken del av arvematerialet (kromosom eller plasmid) som påvises og hvilke detektorer (primere) som benyttes. Primerne er laget slik at de binder nær hverandre i DNA-området som skal påvises, og sekvensen mellom disse kan kopieres ved hjelp av blant annet DNA polymerase (et enzym). Kopieringsprosessen kontrolleres med temperaturskift, hvor skiftene i temperatur gjentas i sykler. Kopiene påvises vanligvis med en fluorescerende DNA-probe eller ved gelelektroforese. Deler av mikrobens DNA mangfoldiggjøres i løpet av et par timer med PCR. Tilsvarende økning av mikroben i kultur krever uker med dyrkning.

Det må vanligvis være 5-10 borreliabakterier tilstede i prøven som analyseres for å få en positiv PCR. PCR påviser *Borrelia*, som ved kultur, i en høy andel (50-100 %) av hudbiopsier fra EM og ved ACA (19, 20). Studier viser også at hele 50-70 % av leddvæsker tappet fra pasienter med ubehandlet BA er borrelia-DNA positive (21). PCR-analysens sensitivitet i et slikt materiale er muligens enda høyere enn oppgitt i litteraturen, og SSHF har 75 % positive funn i leddvæske fra BA-pasienter (22). Analysene etablert ved SSHF viser også høy diagnostisk sensitivitet (66 %) på biopsier fra EM (pågående prosjekt v/Eliassen KE). Siden PCR-metoden er lett å standardisere for rutine og har dokumenterte gode resultater, benyttes metoden rutinemessig for BA, ukarakteristisk EM og ACA. PCR blir av andre ofte benyttet til å kartlegge hvor mange flått som er infisert og hvilke typer *Borrelia* det finnes i flått i ulike områder.

Studier viser at det er liten mulighet (10-18 %) for å påvise borrelia-DNA med PCR i blod ved LB. Noe bedre diagnostisk sensitivitet er vist ved LNB hvor 38 % av pasientene får påvist borrelia-DNA ved hjelp av PCR i CSF i tidlig sykdomsfase, men muligheten for positivt funn

reduseres raskt etter som symptomene vedvarer (23, 24, 25, 26). PCR utføres på SSHF i noen tilfeller på CSF, men per i dag har det ikke gitt diagnostisk gevinst sammenliknet med antistoffundersøkelse.

En begrensning ved PCR er at metoden kun påviser mikrobevarianter hvor analysens primere (og probe) binder. Dette kan potensielt gi et problem om det dukker opp nye varianter hvor PCR-detektorene ikke binder på grunn av sekvensulikheter med mikrobe-DNA. Primere til mikrobepesifikk PCR skal om mulig velges fra et område hvor det vanligvis ikke er sekvensvariasjon (figur 2). SSHF har valgt å benytte to typer borreliaspesifikke PCR analyser på alt prøvemateriale som undersøkes for å redusere denne type risiko. En OspA-PCR påviser de vanligste humanpatogene variantene, mens en 16S-PCR påviser en DNA sekvens som finnes i alle kjente borreliasubtyper uavhengig om de er humant patogene eller ikke.



Figur 2. En PCR-analyse kan påvise flere borreliaundertyper selv om disse har forskjeller i DNA-sekvensen.

Figuren viser tre ulike borreliaundertyper. Bakterienes DNA har mange likheter, men også en del forskjeller. PCR-primere binder DNA som de komplimenterer (begge deler er farget oransje). Disse bindingssetene er like i de tre ulike bakteriene, slik at selv om det er forskjeller i DNA-sekvensen utenfor eller innenfor så vil PCR-analyse med disse primerne resultere i at området mellom primerne kopieres (trinn 1-3). I pasientprøven vil et høyt antall av PCR-kopier lett påvises med ulike teknikker. En PCR-analyse vil på denne måten kunne påvise ulike borreliaundertyper.

Da PCR-metoden, som anses å være en svært sensitiv metode, ble tatt i bruk, var det forventet at dette ville forbedre muligheten til å påvise *Borrelia* hos pasienter med pågående og aktiv LB. PCR er enklere, raskere og minst like sensitiv som kultur, men metoden har ikke løst alle utfordringer i borreliadiagnostikken. Ett problem er at borreliabakterien ikke er til stede i tilstrekkelige mengder i blod eller CSF. Det er derfor viktig med fokus på mulige forbedringer av den diagnostiske sensitiviteten i disse materialene. I blod og CSF bør f.eks. forbehandling som oppkonsentrerer mikroben før preparering av DNA videreutvikles. Det er også mulig at det er kritisk for analysen å undersøke på ferskt pasientmateriale noe som i dag ikke gjøres rutinemessig. Bruk av PCR for å overvåke tidlig behandlingseffekt kan ha begrenset verdi fordi arvemateriale kan være til stede en tid etter at mikroben er død. Dette vil gi falske positive resultater en stund etter at infeksjonen er fjernet. Det er gode mulighet for at PCR-metodens diagnostiske sensitivitet kan økes med mer fokus på optimaliseringsstrategier.

Metoder for påvisning av kroppens immunreaksjon mot *Borrelia*

Kroppens immunapparat er komplisert og består av et primært- og et spesialisert forsvarsverk som skal bekjempe mikroorganismer som forårsaker infeksjon. Det primære forsvarsverk er et medfødt førstelinjeforsvar som tar seg av alle inntrengere generelt. Det spesialiserte forsvarsverk består blant annet av T-celler og B-celler. Disse er hvite blodlegemer, lymfocytter, som kan bli aktivert etter møte med mikrobeantigener de gjenkjenner. Testene som er beskrevet videre er basert på både primær- og spesialisert immunrespons.

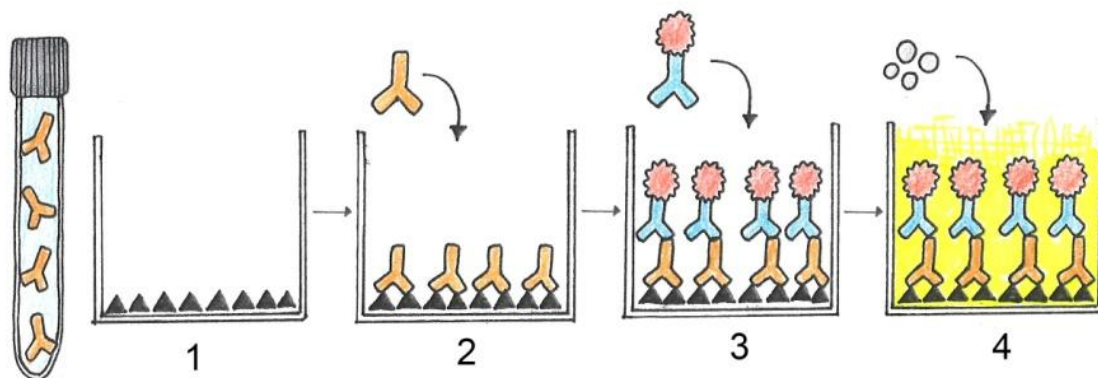
Påvisning av borreliaantistoff

B-cellene er en av flere immunceller som har en viktig rolle i den spesialiserte delen av immunforsvaret. Denne celletypen kan identifisere og feste seg til strukturer på f.eks. proteiner som sitter i overflaten til en sykdomsfremkallende mikrobe. Når dette skjer, vil B-cellene bli aktivert og modnes til plasmaceller. Plasmaceller produserer store mengder antistoffmolekyler. Disse antistoffene er spesifikke og binder den samme type mikrobe som den aktiverte B-cellen. Antistoffene fungerer som markører for immunforsvaret, og en rekke forsvarsmekanismer vil iverksettes for å ødelegge og fjerne organismen som forårsaker infeksjon. Antistoffene dannes vanligvis i løpet av noen uker etter smitte og sykdom. Dette skjer hos alle individer dersom de ikke er behandlet svært tidlig med antibiotika, har medfødte immundefekter eller andre spesielle tilstander. Ved førstegangsinfeksjon produserer kroppen først IgM-antistoffer og etter hvert også IgG-antistoffer. Særlig IgG vil være til stede i blodet i flere år etter infeksjon, kanskje livet ut.

Antistoffpåvisning utføres i serum fra blodprøver. Selv om påvisning av antistoff er en indirekte metode i forhold til påvisning av selve mikroben, er spesifikt antistoff et bevis på at kroppen har vært eller er infisert med mikroben. Analysene som påviser antistoff inneholder deler av bakterieproteiner (antigener) som det er kjent at kroppen danner antistoffer mot ved sykdom. Hvis pasientens blod inneholder antistoffer som binder testens antigener, kan dette synliggjøres med ulike teknikker, og testen vil være positiv.

Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA). ELISA er den mest brukte metoden for å påvise borreliaantistoffer (figur 3). Antigenene er festet til små brønner i et plastbrett, og dersom pasientens prøve inneholder borreliaantistoffer vil disse binde seg til antigenene i brønnene. Antistoffene synliggjøres deretter ved at det tilsettes et enzym/substratsystem som gir farge ved positiv test. Prinsippet er det samme for andre typer tester, men systemet for synliggjøring av antistoffbinding er forskjellig. Metodene CLIA (chemiluminiscence immunoassay) og ELFA (enzyme linked fluorescence assay) benytter henholdsvis kjemiluminescens og fluorescens for å påvise bundet antistoff. Testene er automatisert og avlesningen skjer maskinelt.

Et ankepunkt mot tidligere brukte *Borrelia* ELISA-tester har vært at testene inneholder forskjellige antigener, og at hver test derfor ikke detekterer alle antistoff. Utviklingen innen feltet har imidlertid vært god, og testene som norske laboratorier benytter i dag inneholder VlsE (variable major protein-like sequence expressed), et overflateantigen som finnes hos alle



Figur 3. ELISA påviser antistoffer fra pasientens blod.

Trinn 1. I en ELISA benyttes serumfraksjonen fra pasientens blodprøve hvor antistoffene befinner seg. Serum skal tilsettes plastikkbrønner hvor antigener (svarte) fra borreliabakterien er festet i bunnen.

Trinn 2. Inneholder pasientens serum antistoffer (orange) som er dannet under en infeksjon med *Borrelia*, så vil disse binde seg til borreliaantigenene i brønnen.

Trinn 3. Brønnen blir tilsatt ELISA-antistoffer (blå) som vil binde den delen av borreliaantistoffene som ikke binder antigenen i bunnen av brønnen. ELISA-antistoffer som ikke binder vaskes vekk.

Trinn 4. ELISA-antistoffene har her koplet til seg enzymer (rød) som gir en fargereaksjon i brønnen om brønnen blir tilsatt substrat. En positiv prøve vil gi en farget brønn, mens en negativ prøve vil være blank.

kjente humanpatogene borreliaarter. C6 som benyttes som antigen i noen tester er en del av VlsE-komplekset. Testene som inneholder VlsE eller C6 er rapportert å ha diagnostisk sensitivitet på 88,6-98 % i blod ved tidlig LNB og 98,3 % ved BA (27, 28, 29). Ved SSHF benyttes to forskjellige ELISA-tester som begge inneholder VlsE/C6. I rutinediagnostikk brukes den ene testen, mens den andre kun brukes som en tilleggstest. Tabell 2 gir oversikt over ELISA-tester benyttet ved norske mikrobiologiske laboratorier.

Tabell 2. ELISA- tester benyttet i norske mikrobiologiske laboratorier

Test (Produsent/Leverandør)	Påviser		Antall brukere*
	Antigen	Antistoffklasse	
Enzygnost borreliosis/IgM Lyme link VlsE/IgG (Siemens, Marburg, Germany)	Helcelle Ba* PKo + rekombinant VlsE	IgM og IgG	12
RecomWell Borrelia IgM og IgG (Mikrogen, Neuried, Germany/Orion Norsk representant)	Rekombinante antigener IgM: Osp C (Ba,Bg*), P41/internal, VlsE IgG: p100 (Ba), Osp C (Bbss*,Bg), VlsE, P 18(Ba)	IgM og IgG	3
Borrelia burgdorferi IgM og IgG (Liaison/DiaSorin, Saluggia Italy)	Rekombinante antigener IgM: OspC, VlsE IgG: VlsE	IgM og IgG	2
Vidas (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France)		IgM og IgG	2

*Totalt 19 laboratorier

De fleste antistofftester måler både IgM og IgG. Ved infeksjon med *Borrelia* legges det lite vekt på resultatet av IgM bortsett fra ved tidlig infeksjon og hos barn (30, 56). En årsak er at borrelia-IgM kan påvises ved infeksjoner som stimulerer immunceller, f.eks. Epstein Barr-virusinfeksjon (kyssesyke) og cytomegalovirusinfeksjon (31). En annen årsak er at IgM kan være falsk positiv, det vil si at testen kan bli positiv som følge av kryssreaksjon med annet

IgM, f.eks. IgM ved revmatiske sykdommer (32). Det legges derfor størst vekt på påvisning av borrelia-IgG. Ved SSHF angis konsentrasjonen av IgG i serum. Hvis en pasient har symptomer på LB og høyt IgG-nivå i blod, er det sannsynlig at pasienten har pågående infeksjon.

Ved disseminert LB, vil dagens tester påvise borreliaspesifikke antistoffer hos de aller fleste pasienter med symptomvarighet av en viss lengde. De fleste vil ha positiv antistofftest etter 6-8 uker. Ved negativ test og kort sykdomsvarighet anbefales oppfølgingsprøve etter ca. 4 uker.

I Agder har 15-20 % av frisk befolkning (blodgivere) borreliaspesifikke antistoffer i blodet (upublisert materiale). Bruk av borreliaantistofftester på befolkningen i Agder har derfor lav diagnostiske spesifisitet. Hvor stor prosentandel av frisk befolkning som har borreliaantistoff i blodet i pasientens bostedsområde vil innvirke på testens diagnostiske verdi. Når antistoff påvises og diagnostisk spesifisitet ikke er høy, står man i fare for å overdiagnostisere. I slike tilfeller er det kliniske symptomer og andre laboratoriefunn som er avgjørende for diagnosen.

Ved LNB undersøkes det både om det finnes borreliaantistoffer i blod og i CSF.

Sammenlikning av mengden antistoff påvist i disse prøvematerialene gir informasjon om hvorvidt det er en aktiv antistoffproduksjon i sentralnervesystemet, såkalt intratekal produksjon av antistoff. Når antistoffmengden i CSF er signifikant høyere enn i blod, angis dette som positiv antistoffindeks (AI) eller -ratio, noe som indikerer at pasienten har LNB. Ved seks ukers symptomvarighet, vil AI være positiv hos ~100 % av pasienter med LNB (33). Et usikkerhetsmoment er at antistoffene i både blod og CSF kan være til stede også i høye nivåer i mange år etter gjennomgått LNB. For å kunne stille diagnosen pågående LNB, må man derfor sammenholde symptomer, funn i CFS (antall hvite blodlegemer og protein) med resultatene av antistofftestene. Det er viktig å gjøre en totalvurdering nettopp fordi de enkelte diagnosekriterier ikke er tilstrekkelige hver for seg (18).

Western blot (WB). I blottester er bakteriens antigener spredd utover en strips, og antistoff mot de enkelte antigenene fra pasientens serum vil avsettes og synliggjøres som streker der antigenet er plassert (figur 4). Tidligere benyttet man ofte "hjemmelagde" WB, noe som gjorde at resultatene ble sprikende, og

Tabell 3. Immunoblot

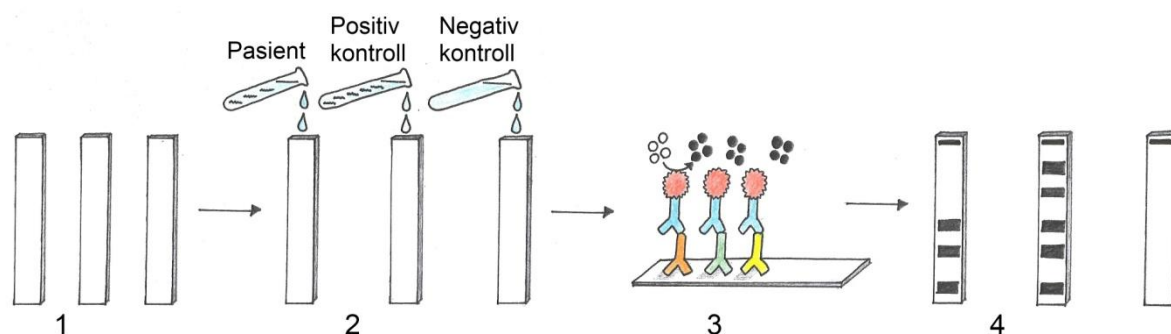
Test (Produsent/Leverandør)	Antall brukere**
RecomLine (Mikrogen, Neuried, Germany/Orion Norsk representant)	4
Euroline-RN-AT Blot (Euroimmun, Lübeck, Germany)	2

** Totalt 6 laboratorier

testene var vanskelig å sammenligne. Mangel på standardisering har gjort at eldre litteratur om WB er noe forvirrende. I Norge benyttes i dag kun kommersielle WB-tester (tabell 3).

I Europa og USA har de generelle anbefalingene vært å utføre Western

blot i tillegg til primær ELISA-test, såkalt tottrinns testing. Bakgrunnen for dette er at ELISA-testene tidligere hadde mange falske positive funn som kunne korrigeres ved å utføre blottest. Nå er imidlertid situasjonen en annen. Dagens tester er mer spesifikke, og det er sterke holdepunkter for at ELISA-tester som inneholder Vlse/C6-antigen kan benyttes som eneste test (29, 34). Blottestene kan gi noe informasjon om sykdommens varighet. I første



Figur 4. Western blot påviser ulike antistoffer i pasientens serum.

Trinn 1. I Western blot er ulike borreliaantigener avsatt som streker på en strips. Disse strekene er ikke synlige.

Trinn 2. Serumprøve fra pasienten tilsettes en strips. Her vises også strips for en negativ og en positiv kontroll. Borreliaantistoffer til stede i prøvene vil feste seg til antigenene på stripsen.

Trinn 3. Ulike varianter av borreliaantistoffer (oransje, grønne, gule) vil binde ulike borreliaantigener. Påvisning av binding av antistoffer fra pasientprøven gjøres med analyseantistoffer (blå) som er koplet til et enzym/substratsystem (rød/svart) som avgir farge.

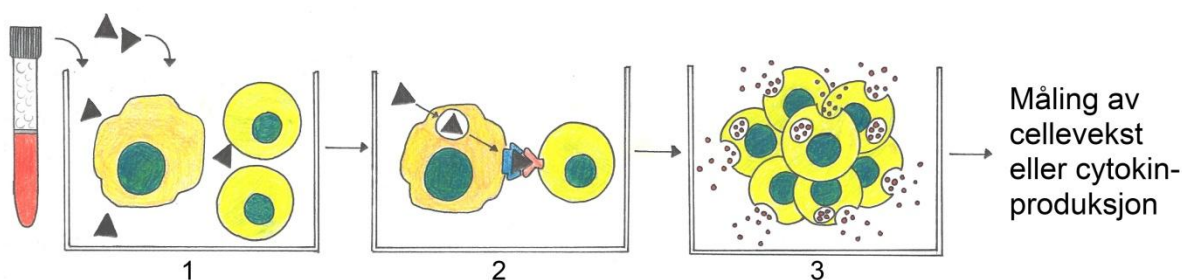
Trinn 4. Alle stripsene inneholder et kontrollbånd (øverst) som skal være positivt for at analysen skal være vellykket. Positiv kontroll har påvist alle borreliaantigenene og har synlige bånd i alle posisjonene hvor det er borreliaantigen. En strips for en positiv pasientprøve trenger ikke å ha alle båndene tilstede. I første sykdomsfase påvises færre bånd enn senere i sykdomsforløpet.

sykdomsfase påvises få bånd, mens det senere i forløpet påvises flere bånd. Erfaring ved laboratoriet i SSHF viser at blot-IgG hos noen personer er positiv i lenger tid enn ELISA-test etter en borreliainfeksjon. I Norge utføres WB av få laboratorier, og testen brukes kun som et supplement i utredning av spesielle tilfeller.

Påvisning av borreliaspesifikk T-cellerespons – lymfocytt-transformasjonstester

T-celler i det spesialiserte forsvarsverk har unike reseptorer i cellemembranen som kan gjenkjenne og binde antigen fra en mikrobe. Gjenkjennelse av fremmed antigen vil aktivere T-celler som vil begynne å dele seg og øke i antall. Aktiverte antigenspesifikke T-celler vil f.eks. kunne gi hjelp til antistoffproduksjon, utføre celledrap og produserer cytokiner som er viktige signalstoffer i immunforsvaret. Når infeksjonen er fjernet, vil de fleste aktiverte T-celler dø, mens noen få vil gå inn i en hviletilstand som hukommelsesceller. T-celler har et regulert forflytningsmønster i kroppen, slik at de skal være beredt om de møter samme mikroorganisme igjen. Det antas at antigenspesifikke T-celler oppholder seg i blodet i høyt antall kun under en aktiv infeksjon. Det er derfor mulig at borreliaspesifikke T-celler kan påvises i blodet bare ved de tilfeller borreliabakterier finnes i kroppen.

Borreliaspesifikke T-celler kan påvises med lymfocytt-transformasjonstester (LTT) (35, figur 5). Hvite blodlegemer fra pasientens blod blir i slike tester stimulert med borreliaantigen i kultur. En aktivering av T-celler måles ved økning av antall celler (f.eks. memory lymphocyte immunostimulation assay; MELISA) eller ved måling av cytokiner som aktiverte T-celler skiller ut (f.eks. ELISPOT). Det er publisert data med flere varianter av LTT. Testene utføres på svært ulike måter og er lite standardiserte, og dataene har av den grunn ikke gitt entydig informasjon om testen diagnostiske nytteverdi. Det er blant annet stor variasjon i hvilke



Figur 5. Lymfocyt transformasjonstest påviser T-celler som gjenkjenner *Borrelia*

Trinn 1. De hvite blodcellene (separert fra de røde blodcellene) fra pasientens blod tilsettes en kulturbrønn hvor det også blir tilsatt borreliaantigener.

Trinn 2. Blant pasientens celler finnes det celler som kan ta opp bakterieantigener og endrer disse slik at de kan binde spesialiserte antigenreseptorer i overflaten av disse cellene. Finnes det T-celler i blodet som er dannet på grunn av en borreliainfeksjon, så vil disse binde celler som presenterer borreliaantigen.

Trinn 3. T-celler som binder reseptorbundet borreliaantigen vil bli aktivert. Aktiverte T-celler begynner å dele seg og skille ut cytokiner.

Det finnes ulike metoder for å påvise en T-cellerespons. Radioaktive isotoper eller andre kjemikalier kan benyttes for å påvise økning i antall celler, mens ELISPOT kan måle antall cytokinproduserende celler.

typer og hvor stor mengde antigen som benyttes. To nyere studier konkluderer med at det er mulig å påvise borreliaindusert T-celleaktivitet i blodet hos pasienter som har fått antibiotika, noe som tolkes som påvisning av behandlingssvikt (36, 37). Selv om testene viser borreliaspesifikk antigenrespons, mangler data som viser at *Borrelia* samtidig finnes i pasientens kropp. I tillegg mangler verifisering i kontrollgrupper for å sikre diagnostisk spesifisitet. Det siste er svært viktig før testene kan tas i bruk. Det er kjent at også andre infeksjoner fører til cytokinproduksjon. Dette vil medføre at man i blodbanen også kan påvise stimulerte T-celler med spesifisitet for andre mikrober enn den som er aktuell (38, 39). Det er mulig at tilstander som autoimmunitet eller allergi kan bidra til at borreliaspesifikke T-celler oppholder seg i blodet uten at pasienten lenger er infisert av *Borrelia*. I tilfeller med spesielt kraftig immunrespons kan det også være at nedreguleringen av antigenspesifikke T-celler er forsinket sammenliknet med en svakere immunrespons. Nedregulering av antigenspesifikke T-celler i blod vil derfor ikke nødvendigvis samsvare med bekjempelsen av bakterien hos alle pasienter. Dette vil ha særlig betydning for metodens verdi ved overvåkning av behandlingsrespons. Disse og flere andre usikkerhetsmomenter ved LTT bør undersøkes videre. Sammenlikninger av studier blir lettere om mer standardiserte testformer benyttes. Det er ikke umulig at LTT kan utvikles slik at det kan bli et nyttig supplement til dagens diagnostikk, men testen vil være mer komplisert å gjennomføre og tolke enn antistoffmåling. Denne testen er i dag ikke anbefalt i europeiske retningslinjer og utføres ikke ved norske laboratorier.

Telling av CD3-/CD57+ lymfocytter (NK-celler) til påvisning av LB

NK-celler i det primære immunforsvaret responderer vanligvis på cytokiner og blir blant annet effektive dreperceller. Alle NK-celler bærer CD56-molekylet i sin overflate, mens bare en undergruppe bærer CD57-molekylet (CD57+). Det finnes også T-celler som er CD57+, men NK-cellene vil i motsetning til T-cellene ikke uttrykke CD3 i cellemembranen. Den

viktigste funksjonen til NK-celler er å fjerne virusinfiserte celler og kreftceller som har nedregulert HLA klasse I-molekyler. Undergruppen av NK-celler som bærer CD57 antas å være stimulert over lengre tid, og det er mulig at cellene er i et sent stadium og er døende (40). Dette understøttes av at antallet CD57+ NK-celler øker hos eldre (41).

Én studie viser at ved bruk av fluorescensmerkede antistoffer og flowcytometri har en gruppe pasienter som skal ha kronisk LB, nedsatt antall av CD57+ NK-celler (42). Samme forskergruppe har i en annen studie overvåket en langtidssyk pasient med LB og vist at antall av CD57+ NK-celler har holdt seg lavt over lengre tid (43). Studiene konkluderer med at unormalt lavt antall CD57+ NK-celler viser at pasienten har en pågående og aktiv LB, og at testen også kan benyttes til å overvåke behandlingseffekt. Sammenhengen mellom lavt CD57+ NK-celletall og levende *Borrelia* i kroppen er tilbakevist av andre (44). Det er ikke publisert flere liknende studier og testens spesifisitet er ikke studert. Det er derfor svært usikkert om denne analysen har noen betydning for diagnostikk av LB. Denne testen er ikke anbefalt i europeiske retningslinjer og utføres ikke ved norske laboratorier.

CXCL13-test

Det finnes flere familier med cytokiner, og en av dem er kjemokiner. Kjemokiner er løselige molekyler som produseres ved ulike infeksjons- og betennelsestilstander av en rekke ulike celletyper. De danner en kjemisk gradient som tiltrekker seg immunceller. CXCL13 er et kjemokin som hovedsakelig tiltrekker seg B-celler og kan påvises i en ELISA.

Det er rapportert at nivået av CXCL13 er forhøyet i CSF hos LNB-pasienter med akutt sykdom (45, 46, 47, 48). Nivået økes før antistoffproduksjon i sentralnervesystemet kan påvises og testens sensitivitet er angitt å være høy. CXCL13-nivået i CSF er derfor en mulig markør for aktiv LNB. En slik markør vil være nyttig for å påvise tidlig infeksjon og for å overvåke behandlingsrespons. Andre og nyere studier viser derimot at CXCL13 i CFS også er assosiert med andre sykdommer som multippel sklerose (49, 50, 51), nevrosyfilis (52), neurologisk asymptomatisk HIV-infeksjon (53) og systemisk lupus erythematosus (54). Selv om de forhøyede CXCL13-nivåene er lavere ved disse sykdommene enn ved LNB, kompliserer det tolkningen av testresultatene noe. Det utelukker allikevel ikke at CXCL13-testen kan være et nyttig supplement til nåværende diagnostikk av LNB.

Testen er foreløpig ikke i rutinebruk i Norge, men den benyttes i andre land i Skandinavia. SSHF ønsker i nærmeste fremtid å benytte CXCL13 i et prosjekt for å evaluere testens diagnostiske betydning og for å vurdere om testen bør tas i bruk i rutinediagnostikk.

Kvalitetssikring i laboratoriet

Hensikten med kvalitetssikring i medisinske laboratorier er å unngå feil i analysevirksomheten. Dette gjelder hele prosessen fra og med prøvetaking, analysering og til

og med svarrapportering. Ved mikrobiologisk avdeling, SSHF er det etablert et omfattende kvalitetssystem som kontinuerlig blir fulgt opp av en kvalitetskoordinator. Høsten 2013 vil Norsk Akkreditering bedømme hvorvidt laboratoriet utfører oppgaver i henhold til de standardene som gjelder nasjonalt og internasjonalt. Dette er det høyeste nivå for sertifisering av analysevirksomhet.

En viktig del av kvalitetssikringen er deltagelse i sammenliknende laboratorieprøving (SLP). Mikrobiologisk avdeling, SSHF deltar i et internasjonalt *Borrelia* SLP program hvor resultatenes riktighet blir vurdert av arrangøren. I 2012 ble det også gjennomført en nasjonal SLP i borreliadiagnostikk, som viste at de mikrobiologiske laboratoriene i Norge benytter anerkjente metoder som gir sammenlignbare analyseresultater.

Bakgrunn for valg av laboratoriemetoder

Forskning danner grunnlaget for forbedringer innen alle områder innenfor medisinske fag, også innenfor mikrobiologisk diagnostikk. Det kreves flere metodologisk gode studier for at en testmetode skal være godt nok dokumentert for bruk i medisinske laboratorier. Funn fra små studier med dårlig definert pasientmateriale uten gode kontrollgrupper har begrenset verdi og kan ikke overføres til andre pasientpopulasjoner. Det er et grunnleggende krav at forskning skal være kontrollert og etterprøvbart. Det skal være oppgitt detaljert og presis informasjon for andre, slik at funnene kan bekreftes eller tilbakevises. Slike krav gir en nødvendig kvalitetssikring for å redusere mulighetene for innføring av diagnostikk uten helsemessig nytteverdi.

Kriterier for diagnostisering av LB i Europa og USA bygger på grundig gjennomgang og vurdering av tilgjengelige publikasjoner. Dette arbeidet utføres av store organisasjoner som har medlemmer med helsefaglig erfaring og ekspertise innenfor fagområdet (55, 56, 57, 58, 59, 60). På tross av ulik forekomst av borreliatyper og ulik fordeling av forskjellige typer disseminert sykdom, har det vist seg at hovedretningslinjene fra USA også kan følges i Europa. Laboratoriene i Norge følger internasjonale retningslinjer (55, 62, 63). Det ble i 2011 arrangert nasjonalt strategimøte i borreliadiagnostikk i regi av Folkehelseinstituttet. De fleste av landets laboratorier var representert. I slike møter er det grundig gjennomgang av aktuell diagnostikk og det blir også vurdert muligheten og behovet for ny tester (64).

Noen laboratorier i utlandet tilbyr tester som ikke har fått gjennomslag i dagens internasjonale retningslinjer. Dette gjelder blant annet cystediagnostikk, mikroskopi, antigen i urin og leddvæske, LTT og CD57-telling (60, 65). Betydningen av de fleste av disse testene er ikke godt nok dokumentert, og tolkningen av resultatene er ikke standardisert slik at pasientene i mange tilfeller ender opp med usikre prøvesvar (66). Dette fører til stor fare for feiltolkning og overdiagnostisering av LB. Slik overdiagnostisering er lite ønskelig og kan blant annet øke risikoen for feilbehandling og at andre alvorlige årsaker til sykdom blir oversett.

Diagnostiske utfordringer ved langvarige sykdomsplager

Det er kjent at disseminert LB kan gi langvarige plager selv etter at pasientene har fått antibiotikabehandling. Ved gjennomgått, antibiotikabehandlet LNB er det vist at 36 % av pasienter med LNB etter 30 måneder fremdeles hadde nevrologiske symptomer og/eller kognitiv svikt. Alvorlig sykdom og sen oppstart av behandling øker risikoen for å få langtidsplager (67, 68). Generelt er det grunn til å tro at plager etter antibiotikabehandlet LB skyldes skader av vevet på grunn av gjennomgått infeksjon, og i mange tilfeller vil plagene gradvis bedres over tid. I andre tilfeller vil nye episoder med symptomer være forårsaket av ny infeksjon (69, 70). Borreliaantistoffer gir ikke immunitet mot senere sykdom. I flere tilfeller der man har mistenkt at nye symptomer skyldes oppblussing av tidligere utilstrekkelig behandlet infeksjon, er mistanken avvist fordi den nye infeksjonen er forårsaket av borrelia-subtyper som er genetisk forskjellig fra de som forårsaket førstegangssykdom. Vedvarende alvorlige plager etter behandling skaper behov for diagnostisk bekreftelse eller avkreftelse av om borrelia-infeksjonen er bekjempet (71, 72, 73, 74).

Oppsummering

Diagnostikk av LB byr på mange utfordringer. Metodene som brukes i norske mikrobiologiske laboratorier har sine begrensinger, men bygger på godt dokumentert vitenskap. De er i tråd med internasjonale evidensbaserte anbefalinger og bidrar sammen med erfaring i klinisk diagnostikk til at man som oftest kommer i mål med korrekt diagnose og effektiv behandling. Det er imidlertid stort behov for å etablere metoder for påvisning av aktiv infeksjon.

Litteratur

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 Infect Dis* 2010; 42: 579-85.
2. Soleng A, Kjelland V. *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* ticks in Brønnøysund in northern Norway. *Ticks tick Borne Dis* 2013; 4: 218-21.
3. Oschmann P, Kraiczy P, Halperin J et al. Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Side 52. UNI-MED Verlag, 1999.
4. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE et al. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi* infected tick. *Int J Infect Dis* 2011; 15:174-81.
5. Luft B, Steinman CR, Neimark HC et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992; 267: 1364-7.
6. NevroNel. Søk på NevroNel. NEL-Sykdommer- nevroborreliose.

7. Kristiansen BE, Grude N, Tveten Y, Emmert A. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129: 2132-4.
8. De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol* 1987; 23: 261-7.
9. Mysterud I, Laane MM. A simple method for the detection of live *Borrelia* spirochaetes in human blood using classical microscopy techniques. *Biological and Biochemical Reports* 2013; 3: 15-28.
10. van Dam AP, Kuiper H, Vos K et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis*. 1993;17: 708-17.
11. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol*. 1992; 30: 359-61.
12. Wormser GP, Bittker S, Cooper D, et al. Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1648-50.
13. Wormser GP, Bittker S, Cooper D, et al. Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. *J infect Dis* 2001;184: 1070-2.
14. Marques AR, Stock F. Evaluation of a new culture medium for *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4239-41.
15. Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med*. 1990; 88: 21-6.
16. Sapi E, Pabatti N, Datar A, Davies EM et al. Improved culture condition for the growth and detection of *Borrelia* from human serum. *Int J Med Sci* 2013; 10: 362-76.
17. Johnson BJB, Pilgard MA, Russell TM. Assessment of new culture method to detect *Borrelia* species in serum of Lyme disease patients. *J Clin Microbiol* Published online ahead of print Aug 2013.
18. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J et al. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *CID* 2006; 43: 704-10.
19. Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ et al. *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:109-16.
20. Steere AC, Sikand VK, Meurice F et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 209-15.
21. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann Med* 2005; 37:568-79.
22. Hansen IJW, Noraas S, Skarpaas T et al. Lyme arthritis in southern Norway – an endemic area of borreliosis. *EULAR* 2012; Poster 2685.
23. Goodman JL, Bradley JF, Ross AE, et al Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. *Am J Med* 1995; 99:6-12.

24. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1996; 174: 623-7.
25. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F et al. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000; 5:139-50.
26. Aguero-Rosenfeld ME. Lyme Disease Laboratory Issues. *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22: 301-13.
27. Skarpaas T, Ljostad U, Soby M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 675-7.
28. Tjernberg I, Schön T, Ernerudh J et al. C6 peptide serology as diagnostic tool in neuroborreliosis. *APMIS* 2008; 116: 393-9.
29. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 9-15.
30. Dessau R, Brangsborg JM, Ejlersen T et al. Utilization of serology for the diagnosis of suspected Lyme borreliosis in Denmark: Survey of patients seen in general practice. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10: 317.
31. Goossens HAT, Nohlmanns MKE, van den Bogaard AE. Epstein Barr virus and cytomegalovirus cause false-positive results in IgM two-test protocol for early Lyme borreliosis. *Infection* 1999; 27: 31.
32. Goossens HAT, van den Bogaard AE, Nohlmanns MKE. Reduced specificity of combined IgM and IgG Enzyme immuno assay testing for Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 400-2.
33. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland Å. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis . *Eur J Neurol* 2007; 14: 873-6.
34. Branda JA, Lindskey K, Yeowon A et al. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 541-7.
35. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. Review. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 484-509.
36. Valentin-Thon E, Ilseman K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:27-34.
37. Von Baehr V, Doebeis C, Volk HD, von Baehr R. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active Lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open Neurol J* 2012; 6:104-12.
38. Boyman O. Bystander activation of CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol* 2010; 40:936-9.
39. Di Genova G, Savelyeva N, Suchacki A. Bystander stimulation of activated CD4⁺ T cells of unrelated specificity following a booster vaccination with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 2010; 40: 976-85.
40. Lopez Verges S, Milush JM, Pandey S et al. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16⁺ NK subset. *Blood* 2010; 116: 3865-74.

41. Gayoso I, Sanchez-Correa B, Campos C et al. Immunosenescence of human natural killer cells. *J Innate Immun* 2011; 3:337-43.
42. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett* 2001; 76: 43-8.
43. Stricker RB, Burrascano J, Winger E. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med* 2002; 9:111-13.
44. Marques A, Brown MR, Fleisher TA: Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol* 2009, 16:1249–1250.
45. Rupprecht TA, Plate A, Adam M et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2009; 6: 42.
46. Ljøstad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011; 76: 1051-8.
47. Schmidt C, Angele B, Pfister HW et al., A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011; 76:1051-8.
48. van Burgel ND, Bakels F, Kroes AC, van Dam AP. Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuroinflammatory diseases by levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2027-30.
49. Sellebjerg F, Börnsen L, Khademi M et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology* 2009; 73: 2003-10.
50. Khademi M, Kockum I, Andersson ML et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler* 2011;17: 335-43.
51. Kowarik MC, Cepok S, Sellner J et al. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2012; 9:93.
52. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 283-7.
53. Bremell D, Mattsson N, Edsbacke M et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis and asymptomatic HIV infection. *BMC Neurol.* 2013;13:2.
54. Schiffer L, Kümper P, Davalos-Misslitz AM et al. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3708-12.
55. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol and Infect* 2011; 17: 69-79.
56. Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of European Lyme Neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8-16.
57. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al. The Assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2006; 43: 1089-134.

58. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379(9814): 461-73. Epub 2011. Review.
59. www.Eucalb.com
60. www.CDC.gov.
61. www.helsedirektoratet.no. Diagnostikk og behandling av Lyme borreliose 2009.
62. www.fhi.no. Årsrapport. Flått og flåttbårne sykdommer.
63. Tveitnes D, Hjetland R, Øymar K. Interpretation of serological tests. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133: 826.
64. Grude N, Tveten Y, Stutzer A et al. Laboratoriediagnostikk ved borreliose. Strategirapport Folkehelseinstituttet, 2011.
65. Notice to readers: caution regarding testing for Lyme disease. *MMWR, CDC Surveillance Summary*, 2005, 54:125.
66. Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. *Am J Med* 2013; 126: 264. e1-7.
67. Eikeland R, Ljøstad U, Mygland Å et al. European neuroborreliosis: Neuropsychological findings 30 months after treatment. *Eur J Neurol* 2012; 19: 480-7.
68. Eikeland R, Mygland Å, Herlofsen K, Ljøstad U. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European Neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 154.
69. Nadelmann RB, Hanincová K, Mukherjee P et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1883-90
70. Steere A. Reinfection versus relapse in Lyme disease. Editorial. *N Engl J Med* 2012; 367: 1950-51.
71. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 611-17.
72. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Nau R et al. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur J Neurol* 2011; 18: 547-55.
73. Ljøstad U, Mygland Å. The phenomenon of “chronic Lyme”; an observational study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1128-35.
74. Ljøstad U, Mygland Å. Chronic Lyme: Diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013; 196: 38-47.