

# Behandlingstid vid borreliainfektion

SBU ALERT-RAPPORT NR 2013-05 • 2013-12-06 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Borrelia är den vanligaste fästingburna infektionen på norra halvklotet. Infektionen kan yttra sig på flera sätt. Det vanligaste är en karakteristisk ringformad hudrodnad, så kallad erythema migrans. Betydligt mindre vanligt är neurologiska yttringar eller ledpåverkan, så kallade neuroborrelios respektive borreliaartrit. Enligt gällande svenska rekommendationer behandlas borreliainfektion med antibiotika i 10–14 dagar. Syftet med denna rapport är att undersöka om det finns evidens för att längre tids behandling med antibiotika är mer effektiv än den som rekommenderas i Sverige idag.

### Slutsatser

- ▶ Det behövs bättre forskning om lämplig behandlingstid. Nyttan och risker måste jämföras i välgjorda studier. Idag går det inte att avgöra om antibiotika i mer än 10–14 dagar förbättrar behandlingsresultatet för patienter med erythema migrans.
- ▶ Inte heller vid neuroborrelios, borreliaartrit eller kvarstående symtom efter borreliainfektion är det möjligt att avgöra om längre tids antibiotikabehandling har betydelse.
- ▶ Vid längre tids behandling (>21 dagar) med antibiotika (ceftriaxon) via central venös infart finns en inte oväsentlig risk för allvarliga och potentiellt livshotande komplikationer.

### Metod och population

Borreliainfektion (eng. Lyme borreliosis eller Lyme disease) behandlas med antibiotika. För vuxna med erythema migrans rekommenderas i Sverige fenoximetylpenicillin i 10 dagar. För behandling av neuroborrelios och borreliaartrit rekommenderas doxycyklin alternativt ceftriaxon i 10–14 dagar. För gravida och barn finns särskilda rekommendationer (Appendix 1). Populationen i denna rapport är i första hand personer som har blivit infekterade med borrelia efter fästingbett och som fått erythema migrans, neuroborrelios eller borreliaartrit. En ytterligare population är personer med kvarstående symtom efter genomgången och behandlad borreliainfektion.

### Patientnytta

SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE för att sammanfatta resultaten. En sammanställning av de studier som utgjorde underlag för

gradering av evidensstyrka samt skälen till nedgradering framgår av Table 1.

### Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om 20 dagars antibiotikabehandling är effektivare än 10–14 dagars behandling för patienter med erythema migrans (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om längre tids antibiotikabehandling är mer effektiv än 14 dagars behandling för patienter med neuroborrelios respektive borreliaartrit (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om antibiotika är effektivt för behandling av patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion (⊕○○○).

### Etiska aspekter

Med tanke på sjukvårdens begränsade resurser och risken för undanträngningseffekter ska vården vara evidensbaserad och styrd av medicinska behov. En följd av detta kan bli att patientens upplevda behov och önskemål hamnar i konflikt med professionen, som dessutom måste väga risken för att skada patienten mot en ibland osäker nytta av en behandling. Sådana konflikter förekommer när det gäller borrelia, framför allt avseende patienters önskemål om längre tids behandling (månader till år). En slutsats i rapporten är att det inte finns evidens för nyttan av längre tids behandling, eftersom det saknas välgjorda studier som undersöker effekten av längre tids behandling med antibiotika för patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion. Däremot finns risk för allvarliga komplikationer i samband med längre tids behandling. Det är viktigt att ge saklig information till patienter som efterfrågar sådan.

### Ekonomiska aspekter

Kostnaden för behandling av erythema migrans är låg och utgörs främst av priset för antibiotika. För neuroborrelios är kostnaden högre. Baserat på en studie från Sverige är medelkostnaden per patient med neuroborrelios cirka 43 000 kronor. Eftersom det saknas evidens för att längre tids behandling är effektivare än kortare tids behandling, är det inte möjligt att göra en relevant analys av kostnads-effektiviteten.

**Table 1** Summary of findings table and quality of evidence of the effect of antibiotic treatment of varying length for Lyme borreliosis.

Population characteristics	Sample size/ number of studies	Intervention	Risk of failure after 12 months follow-up	Relative risk of failure (RR, 95% CI)	Absolute risk per 1 000 individuals	Quality of evidence
Early Lyme borreliosis (Solitary or multiple EM lesions)	343/3	Penicillin V or doxycycline 10–14 vs 20 days*	<u>10–14 day group</u> 17/165  <u>20 day group</u> 20/178	RR: 0.92 (0.5; 1.7)	–	⊕○○○ –1 Study quality –1 Indirectness –1 Precision
Disseminated Lyme borreliosis (Mainly LNB and LA)	145**/1	Iv ceftriaxone 21 days +: amoxicillin vs placebo 100 days	<u>Placebo</u> 7/54  <u>Intervention</u> 4/53	RR: 1.7 (0.53; 5.53)	50 more	⊕○○○ –1 Indirectness –2 Precision

EM = Erythema migrans; LA = Lyme arthritis; LNB = Lyme neuroborreliosis

\*Number of days in intervention groups varied from 15 to 20 days; \*\*38 patients with possible Lyme borreliosis are excluded in the analysis.

**Studie kvalitet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrkan** är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer (påverkansfaktorer), dvs studie kvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har starkt vetenskapligt stöd.

- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer bedöms ha måttligt starkt vetenskapligt stöd.

- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har begränsat vetenskapligt stöd.

- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid.

**Slutsatser** innebär att man gör en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

LÄS HELA RAPPORTEN PÅ [WWW.SBU.SE/201305](http://WWW.SBU.SE/201305).

INFORMATION OM SBU:S METOD FINNS PÅ [WWW.SBU.SE/METODBOK](http://WWW.SBU.SE/METODBOK)

KONTAKTPERSONER: INGEGERD MEJÄRE OCH SOFIA TRANÆUS (REGISTRATOR@SBU.SE)

### Projektgrupp

- **Pia Forsberg**, professor, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
- **Katharina Ornstein**, med dr, överläkare, Hässleholms sjukhusorganisation, Region Skåne
- **Ingegerd Mejäre**, professor emirita, projektledare från 2013-05-01, SBU
- **Christel Hellberg**, med dr, projektledare från 2012-10-01 t o m 2013-04-30, SBU
- **Frida Mowafi**, med dr, biträdande projektledare t o m 2013-03-25, SBU

- **Anna Attergren Granath**, projektadministratör, SBU
- **Agneta Brolund**, informationsspecialist, SBU
- **Thomas Davidson**, hälsoekonom, SBU

### Granskare

- **Sven Britton**, professor emeritus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- **Lars Hagberg**, professor, Infektionskliniken SU/Östra, Göteborg
- **Björn Ohlson**, professor, Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Behandlingstid vid borreliainfektion

### Problembeskrivning

Enligt svenska rekommendationer är upp till 14 dagars antibiotikakur adekvat för behandling av såväl erythema migrans som neuroborrelios och borreliartrit [1]. Det råder dock kontroverser om hur en borreliainfektion ska behandlas [2–9]. Det handlar framför allt om patienter med kvarstående symtom efter initialt antibiotikabehandlad infektion. En del av dessa patienter söker sig till särskilda kliniker i bl a Norge och Tyskland, där man erbjuder längre tids antibiotikabehandling (månader till år). Under 2012 ansökte ett 40-tal patienter om ersättning för sådan behandling hos Försäkringskassan (personlig kommunikation). Försäkringskassan, Socialstyrelsen, Svenska Infektionsläkarföreningen samt Borrelia och TBE Föreningen i Sverige har uttryckt önskemål om att SBU undersöker nyttan av längre tids antibiotikabehandling. Huvudsyftet med denna rapport är därför att undersöka det vetenskapliga underlaget för nyttan (effekt och risker) med längre tids behandling med antibiotika vid borreliainfektion.

### Frågor och avgränsningar

1. Förbättras behandlingsresultatet om antibiotika initialt ges i mer än 10–14 dagar för patienter med påvisad borreliainfektion (erythema migrans, neuroborrelios respektive borreliartrit)?
2. Vilken effekt har ytterligare behandling med antibiotika för patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion?
3. Vilka biverkningar kan uppkomma vid behandling med antibiotika i mer än 14 dagar hos dessa patientgrupper?
4. Medför behandling med antibiotika i mer än 14 dagar ökad livskvalitet för patientgrupperna?
5. Är förlängd behandling kostnadseffektiv?
6. Vilka etiska aspekter finns?
7. Vilka kunskapsluckor (områden där studier saknas eller visar på osäker effekt) finns avseende längre behandling med antibiotika för dessa patientgrupper?

Antibiotikabehandling vid borrelialymfocytom (borreliainfektion på örsnibb eller bröstvårta), borreliakardit (inflammation i hjärtat orsakad av borreliabakterier) och acrodermatitis chronica atrophicans (kronisk hudinflammation) studeras inte i denna rapport. Endast randomiserade eller kliniska kontrollerade studier beaktas avseende frågan om effekten av behandlingstidens längd.

### Inklusionskriterier

Uppföljningstiden ska vara minst 2 månader.

*P* = population; *I* = intervention; *C* = kontroll/jämförelse (eng control); *O* = effektmått (eng outcome)

### Behandlingstid vid borreliainfektion

**P:** Patienter med påvisad borreliainfektion (erythema migrans, neuroborrelios eller borreliartrit)

- erythema migrans – klinisk diagnos
- neuroborrelios – neurologiska symtom, lymfocytär pleocytos (ökat antal vita blodkroppar) samt förhöjda nivåer av antikroppar i spinalvätska
- borreliartrit – antikroppar i serum eller påvisad borrelia genom PCR-diagnostik, alternativt positiv odling i ledvätska (synovialvätska) samt pågående artrit.

**I:** Antibiotikabehandling i mer än 14 dagar

**C:** Antibiotikabehandling i 10–14 dagar

**O:** Dödlighet, livskvalitet, symtomlindring/kliniska tecken (t ex kognitiv funktionsförmåga/trötthet/fysisk funktionsförmåga/smärta/yrsel/depression/ansiktsförflaming/sömnpblem/hudrodnad/inflammerad led) och kostnadseffektivitet.

### Behandlingstid vid kvarstående symtom efter behandlad borreliainfektion

**P:** Patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad (upp till 14 dagar) borreliainfektion

**I:** Antibiotikabehandling i mer än 14 dagar

**C:** Antibiotikabehandling i 10–14 dagar

**O:** Dödlighet, livskvalitet, symtomlindring/kliniska tecken (t ex kognitiv funktionsförmåga/trötthet/fysisk funktionsförmåga/smärta/yrsel/depression/ansiktsförflaming/sömnpblem/hudrodnad/inflammerad led) och kostnadseffektivitet.

### Beskrivning av den utvärderade metoden

Borreliainfektion orsakas av bakterier, borreliaspiroketer, och är den vanligaste fästingburna infektionen i Sverige, Europa och Nordamerika [10]. I Europa ger i huvudsak tre *Borrelia* (*B*) arter, *B afzelii*, *B garinii* och *B burgdorferi sensu stricto* infektion hos människa medan endast *B burgdorferi* är identifierad som orsak till borreliainfektion i USA. Små gnagare och fåglar kan vara reservoarer för borreliabakterien och samtidigt blodvärd för fästingen (*Ixodes ricinus* i Europa) vilket innebär att när fästingen tar sitt blodmål kan borreliabakterien spridas vidare via fästingen från en blodvärd till nästa. Fästingen genomgår tre olika stadier i sin utveckling, och för varje stadium krävs ett blodmål. Rådjur spelar en viktig roll, främst som

blodvärdar, och de bidrar också till att sprida fästingarna till större geografiska områden. Under perioden mars till november är fästingen aktiv och söker blodvärd, vilket gör att den fästingburna infektionen är säsongsbunden.

Infektionen startar med ett fästingbett som kan utvecklas till en hudinfektion, erythema migrans, som är det vanligaste symtomet på borreliainfektion. Erythema migrans har ofta ett typiskt utseende med en ringformad rodnad som bleknar i mitten när den växer till. Infektionen kan sprida sig till det centrala nervsystemet (neuroborrelios), påverka leder (artrit) och hjärtat (kardit). Neuroborrelios kan leda till en lindrig form av hjärnhinneinflammation. Det kan också leda till att kranialnerverna påverkas, och då är det vanligast att facialisnerven påverkas, vilket leder till ansiktsförlamning. Svårare smärtutstrålning på grund av spinalnervpåverkan (radikulit) förekommer också. Andra mer ospecifika symtom är trötthet, ledvärk, muskelvärk och huvudvärk [10]. Antibiotikabehandling påskyndar tillfrisknandet och förhindrar spridning av infektionen till andra delar av kroppen. Sannolikt förekommer infektionen ofta också utan några symtom [11,12].

### Barn och borrelia

Den kliniska bilden av borreliainfektioner hos barn skiljer sig något från den hos vuxna. Barn blir oftare fästingbitna i huvud-hals regionen. Erythema migrans är den vanligaste yttringen, men multipla erythema migrans (flera hudläsioner), lymfocytom (borreliainfektion på örsnibb eller bröstvårta) och neuroborrelios är vanligare hos barn än hos vuxna [13]. Om ett barn drabbas av facialis pares (ansiktsförlamning) under fästingsäsongen bör det medföra en stark misstanke om neuroborrelios, eftersom orsaken till ansiktsförlamning då ofta är borrelia [14,15]. Liksom för vuxna ingår i utredningen ett spinalvätskeprov (prov från den vätska som omger ryggmärgen) för att påvisa en inflammatorisk spinalvätska med lokalt bildade borreliaantikroppar som är säkra tecken på en aktuell neuroborrelios. I vissa fall kan konvalescenstiden vara relativt lång med både ospecifika symtom och kvardröjande ansiktsförlamning [16]. Borreliaartrit, ledinflammation, drabbar även barn [17]. Komplikationer i samband med intravenös antibiotikabehandling förekommer hos barn liksom hos vuxna. En allmän uppfattning är att barn med borreliainfektion har en snabbare utläkning än vuxna [18].

### Epidemiologiska data

I Sverige har borreliainfektion en speciell geografisk utbredning, eftersom fästingar främst förekommer i landets södra och mellersta delar samt längs Östersjö- och Bottenhavskusten. Uppskattningsvis 5 000–10 000 personer diagnostiseras varje år i Sverige, och södra delen av landet utgör ett högendemiskt område. I en epidemiologisk studie från södra Sverige fann man en årlig incidens på 69 fall per 100 000 invånare [13]. Av dessa fall var

77 procent erythema migrans, 16 procent neuroborrelios och 7 procent borreliaartrit. I vissa högriskområden var incidensen över 100 fall per 100 000 invånare. Risken att smittas av borrelia i södra Sverige uppskattades till cirka 1 per 150 fästingbett [13]. I en pågående svensk studie, där fästingbitna individer följs och fästingen undersöks för förekomst av borrelia, visar delresultat att ungefär var tredje till var fjärde fästing är Borrelia-infesterad. Få individer fick symtom (3,7 procent), och hos dessa var erythema migrans den vanligaste manifestationen. Neuroborrelios utvecklades hos ytterst få individer [19].

De vanligaste kliniska manifestationerna av borrelia är till stor del desamma i Europa och USA, men de skiljer sig åt i vissa avseenden, troligen beroende på att det finns en större artvariation (genospecies) som orsakar borreliainfektion hos människa i Europa. Acrodermatit och lymfocytom förekommer sällan i USA, medan multipla erytem och artrit är vanligare i USA. Övriga data på skillnader i frekvens av kliniska manifestationer är osäkra på grund av olikheter både vid utredning och avseende diagnostiska kriterier.

### Diagnostik

Tillförlitlig diagnostik är en förutsättning för att kunna ge rätt behandling. Borreliainfektion hos människa diagnostiseras genom en syntes av patientens berättelse, kliniska sjukdomstecken och provtagning (blodprov och spinalvätskeprov) samt uteslutande av annan sjukdom. En bra genomgång av patientens sjukdomshistoria kan ofta styrka borreliainfektion, vilket innebär kronologisk och karakteristisk symtomutveckling med möjlig fästingexposition, fästingbett, hudutslag och utveckling av symtom för hjärnhinneinflammation eller ledinflammation. Symtomen kan utvecklas under en period av veckor till månader efter fästingbett.

Förekomst av antikroppar mot borreliabakterien i blodet, borreliaserologi, är den metod som är tillgänglig idag i Sverige [20]. Patientens blod testas för förekomst av IgM- och IgG-borreliantikroppar. Begränsningen med denna typ av diagnostik är att antikropsutvecklingen vid borrelia inte utvecklas som vid en klassisk serologi, utan uppvisar en långsam antikropsutveckling. Antikroppar kan också kvarstå under lång tid (år) och korsreagerande-ospecifika antikroppar (framförallt IgM) förekommer. Ett annat problem är brister i standardisering av laboratoriernas analysmetoder och enhetlighet vid tolkning av laboratorietester. Direkt påvisning av borreliabakterien kan ske med hjälp av odling, men metoden används inte i rutindiagnostik. Molekylärbioologisk metod med modern PCR-teknik anses idag inte vara tillräckligt tillförlitlig.

Utmaningen är att identifiera och behandla tidig borreliainfektion för att förhindra spridning och därmed undvika

att exempelvis neuroborrelios och borreliaartrit utvecklas. Tidig diagnos och behandling minskar också risken för långvariga kvarstående symtom [21].

Tidig hudborrelios, erythema migrans, är en klinisk diagnos, där hudutslaget utseende är typiskt. Blodprov, för påvisande av antikroppar i serum, används inte som diagnostiskt stöd för erythema migrans, eftersom få patienter har utvecklat antikroppar vid symtomdebut, och endast 35–50 procent utvecklar positiv serologi inom sex veckor, särskilt vid tidig antibiotikabehandling. Laboratoriebaserad diagnostik av borreliaorsakad hjärnhinneinflammation, neuroborrelios, omfattar påvisande av inflammation, neuroborrelios, omfattar påvisande av inflammation. Antikroppar mot borrelia i spinalvätskan (intratekala antikroppar) utvecklas senast inom 6–8 veckor efter debuten av neurologiska symtom. Ledinflammation, så kallad borreliaartrit, är vanligast i knäleden, då patienten har höga nivåer av antikroppar mot borrelia i blodet.

Diagnostiska kriterier har utarbetats i flera länder, både i Sverige, Europa och i USA [1,8,20,22], och Smittskyddsinstitutet har i år gjort en översyn av europeiska rekommendationer och aktuell metodik för laboriediagnostik av borreliainfektion [20]. Rekommenderade laborietester i Sverige för borrelia diagnostik skiljer sig på några punkter från de som används i USA och en del europeiska länder. Förutom förekomst av specifika borreliaantikroppar vid neuroborrelios, verifieras diagnosen i dessa länder med en kompletterande serologisk metod, Western blot. För information om Western blot, se SMI:s rapport [20]. I USA tas inte alltid spinalvätskeprov.

Kvarstående symtom efter behandlad borreliainfektion ses i 5–20 procent av fallen. Vanligast är ospecifika symtom som trötthet, ledvärk, muskelvärk och koncentrationssvårigheter [23–25]. Objektiva symtom som kvarstående ansiktsförflamning vid neuroborrelios och synovit (ledhinneinflammation) vid borreliaartrit kan innebära längre konvalescenstid [26].

### Målgrupp

Den huvudsakliga målgruppen för rapporten är patienter som fått en borreliainfektion i form av erythema migrans, neuroborrelios eller borreliaartrit. Andra målgrupper är allmänheten som löper risk att drabbas av borreliainfektion, läkare som handlägger patienterna, annan vårdpersonal, journalister och politiker samt laboratorier, inklusive laboratoriepersonal som analyserar prover. Även andra beslutsfattare inom vården utgör en målgrupp.

### Patientnytta

Sju originalstudier, som jämförde den terapeutiska effekten av kortare med längre tids antibiotikabehandling, uppfyllde inklusionskriterierna [24,27–32]. Samtliga stu-

dier var gjorda på vuxna individer. Fyra av studierna uppfyllde kriterier för medelhög kvalitet [24,28–30], se Table 2. Några studier på barn, enligt inklusionskriterierna, kunde inte identifieras. En identifierad systematisk översikt exkluderades, eftersom de inkluderade originalstudierna inte uppfyllde inklusionskriterierna [4].

### Kortare jämfört med längre tids behandling av erythema migrans

Tre studier jämförde effekten av kortare med längre tids behandling av erythema migrans. En av studierna jämförde 14 dagar med 20 dagars behandling med penicillin V [28], medan de två övriga jämförde 10 dagars behandling med 15 respektive 20 dagars behandling med doxycyklin [24,29]. En av studierna undersökte också om en enstaka intravenös behandling med ceftriaxon hade någon tilläggs effekt [24].

Efter varierande uppföljningstider från 14 dagar till 30 månader sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan den kortare och den längre behandlingstiden. Det fanns heller ingen skillnad i effekt om en initial intravenös tilläggsbehandling med ceftriaxon gavs eller inte [24]. Efter 21 dagars respektive 12 månaders uppföljningstid hade 10–14 dagars behandling med penicillin V eller doxycyklin gett god terapeutisk effekt hos mer än 90 procent av patienterna i två av studierna [28,29], medan effekten var sämre i den tredje studien [24]. Här var den numeriska effekten sämre efter 20 dagars jämfört med tio dagars behandling. Studierna är överlag små och konfidensintervallen vida (Table 1).

### Kortare jämfört med längre tids behandling av neuroborrelios och borreliaartrit

En studie undersökte tilläggs effekten av längre tids antibiotikabehandling, i huvudsak hos patienter med diagnosticerad neuroborrelios eller borreliaartrit [30]. Samtliga patienter fick först ceftriaxon i 21 dagar. Därefter jämfördes 100 dagars behandling med amoxicillin med placebobehandling. Efter 12 månaders uppföljningstid fanns ingen skillnad i effekt mellan dem som enbart fick ceftriaxon i 21 dagar och dem som fick ytterligare behandling i 100 dagar med amoxicillin. Detta gällde för båda diagnoserna. I studien inkluderades också en grupp patienter med sannolik borreliainfektion, dvs anamnes (sjukdomshistoria) och symtom talade för borreliainfektion, men diagnosen var inte säkert verifierad. Effekten var bättre för patienter med diagnosticerad borreliainfektion; 87–93 procent jämfört med 44–50 procent för patienter med sannolik borreliainfektion.

### Upprepad behandling vid kvarstående symtom

Inga studier kunde identifieras som besvarade frågan om upprepad behandling med antibiotika i 14 dagar



eller längre tid har någon tilläggs effekt för patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion.

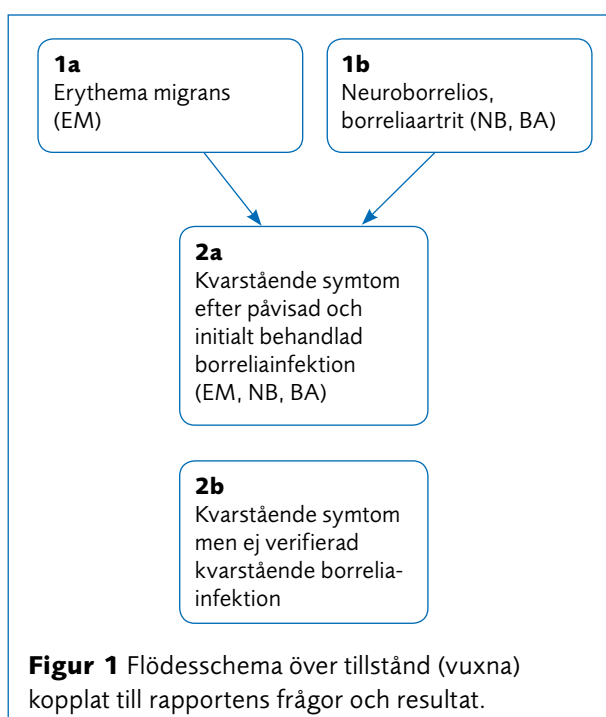
### Längre tids behandling vid kvarstående symtom

Sex studier undersökte effekten av längre tids behandling med antibiotika [33–38]. Studierna uppfyllde inte rapportens inklusionskriterier, dvs patienternas symtom (t ex huvudvärk, trötthet, muskelsmärta, koncentrationssvårigheter) var inte konsekvent verifierade diagnostiskt som en effekt av borreliainfektion med analys av spinal-respektive synovialvätska (ledvätska). Trots det, valde projektgruppen att tabellera dem (Table 3 i Appendix 2). Huvudskälet till att lyfta fram och tabellera studierna var att de utgör det huvudsakliga underlaget för slutsatserna i en systematisk översikt [4], som i sin tur är det väsentliga underlaget för Läkemedelsverkets rekommendationer för handläggning av patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion [1,39]. En av studierna [34] beaktades på grund av att den också ingår som en del i Läkemedelsverkets underlag. Fyra av studierna [35–38] ingår också i det vetenskapliga underlaget för såväl europeiska som amerikanska rekommendationer för behandling av neuroborrelios och borreliaartrit [8,40,41]. Ytterligare ett skäl att tabellera studierna var att flera av dem [33,35,38] används som argument av vissa författare [5,6,9] för att rättfärdiga längre tids behandling med antibiotika.

Samtliga dessa sex studier är randomiserade och alla utom en dubbelblindade studier [33–38]. Förutom att diagnoserna neuroborrelios och borreliaartrit ofta inte var verifierade med spinal-respektive synovialvätskeanalys, bedömdes alla vara av låg studiekvalitet. Skälen till detta var flera: små studier utan tillräcklig redovisning för hur patienterna rekryterats, blandad population med generella ospecifika symtom, ibland med oklar orsak, subjektiva utfallsmått, t ex självrapporterad trötthet, eller stort bortfall som inte hade analyserats. Tre av studierna [33,35,38] fann förbättring hos patienterna efter 3–6 månaders uppföljningstid, men Fallon [35] konkluderar att risken för allvarliga biverkningar vid intravenös behandling med ceftriaxon inte uppvägde den begränsade och kortvariga förbättringen, en slutsats som också Krupp [38] drar. Dattwyler [34] fann ingen skillnad mellan 14 och 28 dagars behandling med ceftriaxon, och Kaplan [36] och Klempner [37] fann ingen tilläggs effekt med doxycyklin i 60 dagar efter 30 dagars behandling med ceftriaxon. De aktuella diagnoserna/tillstånden som undersökts i denna SBU-rapport kopplat till rapportens frågor och resultat visas i Figur 1.

### Frågor

- 1a** Förbättras behandlingsresultatet om antibiotika ges i mer än 10–14 dagar?
- 1b** Förbättras behandlingsresultatet om antibiotika ges i mer än 14 dagar?
- 2a** Vilken effekt har upprepad behandling med antibiotika för patienter med kvarstående symtom efter påvisad och initialt behandlad infektion?
- 2b** Vilken effekt har ytterligare behandling med antibiotika för patienter med kvarstående egenskattade symtom (ej verifierad kvarstående borreliainfektion) efter initialt misstänkt och behandlad borreliainfektion? Frågan faller utanför inklusionskriterierna och resultaten redovisas enbart i Appendix 2 (Table 3).



**Figur 1** Flödesschema över tillstånd (vuxna) kopplat till rapportens frågor och resultat.

### Resultat

- 1a** Aberer [28], Stupica [29], Wormser [24]. Otillräckligt underlag
- 1b** Oksi [30]. Otillräckligt underlag
- 2a** Inga studier. Saknas underlag
- 2b** Utanför inklusionskriterierna (Cameron [33], Dattweiler [34], Fallon [35], Kaplan [36], Klempner [37], Krupp [38])

### Sammanfattning patientnytta

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om behandling av erythema migrans i 20 dagar är mer effektivt än behandling under 10–14 dagar. För neuroborrelios och borreliaartrit är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att kunna besvara frågan om mer än 14 dagars behandling med antibiotika förbättrar behandlingsresultatet. Det saknas studier av tillräcklig kvalitet som undersöker om ytterligare antibiotikabehandling är effektiv för patienter med kvarstående symptom efter påvisad och behandlad borreliainfektion.

**Table 2** Effect of short versus longer duration of antibiotic treatment in early and disseminated Lyme borreliosis.

First author Year Reference Country	Study design Study type, setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention (I) Control (C) Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors' conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Aberer et al 2006 [28] Austria	CCT Double-centre 1997–2001  <u>Exclusion criteria</u> Prior antibiotic treatment for EM, pregnancy, allergy to penicillin V	Eligible n =102 Patients aged 49–52 years (mean) with EM  <u>Diagnostic procedure</u> Clinical diagnosis and serology  <u>Intervention</u> I1: Penicillin V 2.7 g/day x 14 days; n=44 I2: Penicillin V 2.7 g/day x 20 days; n=58  <u>Outcome measures</u> Recovery (no recurrence of EM or concomitant symptoms)	<u>Time to follow-up</u> 21 days, 3, 6 and 12 months  <u>Drop-out rate</u> 19/102=19%  <u>Adverse events</u> Diarrhea, nausea, pruritis, urticaria in single patients	<u>Authors' conclusion</u> No significant differences were noted between the treatment groups concerning treatment outcome  <u>Recovery after 21 days</u> I1: 33/36=92% I2: 43/47=91% Patients with treatment failure after 21 days were retreated  After 12 months all patients had recovered	Moderate  Randomisation interrupted, unclear how  Small sample size

The table continues on the next page

Table 2 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type, setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention (I) Control (C) Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors' conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Stupica et al 2012 [29] Slovenia	<p>CCT Outpatient clinic June–October 2009</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Prior antibiotic therapy n=93, history of LB n=72, multiple EM n=52, immune- compromised n=9, pregnant or lactating n=9, declined to participate n=3, EM and meningitis n=2, serious adverse reaction against tetracycline n=1, absence of the study investigator n=73</p>	<p>Eligible n=225 exclusion before intervention n=241 Patients aged ≥15 years with solitary EM</p> <p><u>Diagnostic procedure</u> Clinical diagnosis: a. EM ≥5 cm b. EM &lt;5 cm with tick bite and without tick bite reaction</p> <p><u>Intervention</u> I1: Doxycycline 100 mg x 2 x 10 days; n=108 I2: Doxycycline 100 mg x 2 x 15 days; n=117</p> <p><u>Controls</u> <u>(for comparing new or</u> <u>increased symptoms)</u> Family member/friend without LB history; n=81</p> <p><u>Outcome measures</u> 1. Complete response at 12 months: resolution of EM and return to pre-LB health status 2. Partial response: incomplete resolution of EM or presence of new or increased symptoms or Failure: new objective manifestation of LB or persistence of <i>Borrelia</i> <i>burgdorferi</i> in skin</p> <p>Evaluation of non-specific symptoms: A 14-symptom questionnaire for patients and controls</p>	<p><u>Time to</u> <u>follow-up</u> 14 days, 2, 6 and 12 months</p> <p><u>Follow-up</u> 6 months: I1: n=96 I2: n=101 12 months: I1: n=86 I2: n=91</p> <p><u>Drop-out rate</u> After 6 months: 13% After 12 months: 21%</p> <p><u>Adverse</u> <u>events</u> Phototoxicity (3%)</p>	<p><u>Authors' conclusion</u> Doxycycline treatment for European patients with solitary EM is highly effective and 10 days regimen is not inferior to 15 days regimen</p> <p>Treatment 15 days vs 10 days (complete response): OR=1.31 (CI=0.69; 2.27), NS</p> <p><u>Complete response</u> After 6 months: I1: 81/96=84% I2: 95/101=94% (difference NS)</p> <p>After 12 months: I1: 79/86=91.9% I2: 85/91=93.4% (difference NS)</p> <p><u>6 months after treatment</u> The number, frequency and severity of non- specific symptoms among patients were comparable to that of the control group</p>	<p>Moderate</p> <p>Treatment regimen changed on a weekly basis, unclear how it was done</p> <p>Patients were balanced with respect to demographic and clinical characteristics at baseline</p>

The table continues on the next page



Table 2 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type, setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention (I) Control (C) Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors' conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Wormser et al 2003 [24] USA	<p>RCT Walk-in Diagnostic Lyme center, N.Y. Single centre Double blind Consecutive enrolment not stated</p> <p>Stratified according to systemic symptoms or multiple EM lesions</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Pregnancy or lactation, allergy to tetracycline, receipt of antibiotic treatment for Lyme disease for more than 48 hours before enrolment, meningitis or advanced heart block, any other underlying condition that might interfere with evaluability or follow-up</p>	<p>Eligible n=180 Patients aged &gt;16 years (mean 42–47) with EM</p> <p><u>Diagnostic procedure</u> Clinical diagnosis: EM ≥5 cm in diameter. About 3/4 had systemic illness including 13–24% with multiple EM lesions</p> <p>Three treatment groups: 1) Placebo single iv, placebo 10 days +doxycycline 100 mg x 2 x 10 days, n=61 2) Placebo single iv+doxycycline 100 mg x 2 x 20 days, n=59 3) Ceftriaxone 2 g single iv+doxycycline 100 mg x 2 x 10 days, n=60</p> <p><u>Outcome measures</u> Clinical observation <u>Complete response</u>: no recurrence of EM or associated symptoms, return to pre-Lyme disease health status. Failure: objective manifestations of Lyme disease</p> <p>Neurocognitive testing by a psychologist</p> <p>27 healthy volunteers served as controls</p> <p>Structured questionnaires</p> <p>Symptoms recorded on a VAS-scale</p>	<p><u>Time to follow-up</u> 20 days, 3, 12 and 30 months</p> <p><u>Drop-out rate</u> 3 months: 20% 12 months: 25% 30 months: 38%</p> <p><u>Adverse events</u> Nausea, vomiting, diarrhea or urticaria in single patients</p>	<p><u>Authors' conclusion</u> Extending treatment with doxycycline from 10 to 20 days or adding one dose of ceftriaxone did not enhance therapeutic efficacy in treating patients with early Lyme disease</p> <p><u>Complete response</u> After 3 months: 36/47=77% 30/41=73% 36/48=75%</p> <p>After 12 months: 36/43=84% 30/40=75% 37/45=82%</p> <p>No difference in complete response outcome after 20 days, 3, 12 and 30 months follow-up</p>	<p>Moderate</p> <p>No power analysis</p> <p>Findings may not pertain to Europe</p>

The table continues on the next page

Table 2 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type, setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention (I) Control (C) Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors' conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Oksi et al 2007 [30] Finland	RCT Double blinded Multi-centre (3 centres) Consecutive enrolment 1998–2003  <u>Inclusion criteria</u> Definite LB according to diagnostic criteria Possible LB: EM noted within previous 3 months or microbial evidence of LB/high level of antinuclear antibodies or symptoms without other known etiology (eg Lymphocytic meningitis, multiple sclerosis)  <u>Exclusion criteria</u> Allergy, age <16 years, pregnancy or antibiotic treatment within 1 month before start	Eligible n=152  Patients with disseminated LB, n=145, age not reported  Definite LB, n=107: 62 with LNB (58/62 confirmed by lumbar puncture)  LA confirmed by synovial test, n=45 Possible LB, n=38  <u>Diagnostic procedure</u> Clinical, MRI, serology, DNA from <i>B. burgdorferi</i> from synovial or cerebrospinal fluid  <u>Intervention</u> All: Ceftriaxone iv 2 g x 1 x 21 days, n=145 I: Amoxicillin 1 g x 2 x 100 days, n=73 C: Placebo 1 g x 2 x 100 days, n=72  <u>Outcome measure</u> VAS (0–100) assigned by patient and investigator	<u>Time to follow-up</u> 1, 3, 6 and 12 months  <u>Drop-out rate</u> 7/152=5%  <u>Adverse events</u> Diarrhea after iv ceftriaxone (23%), drug fever (10%), headache, facial paresis, pain from knee in single patients	<u>Authors' conclusion</u> An extended period of adjacent oral antibiotic treatment after ceftriaxone for 3 weeks cannot be justified  <u>After 12 months follow-up</u> All patients, LNB and LA: no difference in mean VAS values (14–18) between intervention and placebo  <u>Excellent/good outcome</u> (VAS <30 and patient records) All patients: 114/145=78.6% Patients with definite LB: I: 49/53=92.5% C: 47/54=87% Patients with possible LB: I: 10/20=50% C: 8/18=44%  <u>Definite LNB*</u> I: 29/30=97% C: 30/32=94%  <u>Definite LA*</u> I: 19/22=86% C: 18/23=78%	Moderate  Small sample size in subgroups  Several patients were treated previously with antibiotics*

C = Control; EM = Erythema migrans; I = Intervention; iv = Intravenous injection; LA = Lyme arthritis; LB = Lyme borreliosis; LD = Lyme disease; LNB = Lyme neuroborreliosis; MRI = Magnetic resonance imaging; NS = Not statistically significant; RCT = Randomised controlled trial; VAS = Visual analogue scale. \*Data/information obtained from personal contact with the author.

## Komplikationer och biverkningar

Vanliga biverkningar i samband med antibiotikabehandling finns redovisade i respektive produktmonografi (www.mpa.se). Tjugofyra studier (14 procent av de artiklar som lästes i fulltext) rapporterade biverkningar i samband med antibiotikabehandling [18,24,29–31,33–38,42–54]. Behandlingstider och typ av antibiotika varierade liksom prevalensen av biverkningar; allt från några få fall till 7,5 procent [53], 19 procent [35], 23 procent [36] och 40 procent [54]. Här redovisas de typer biverkningar som rapporteras efter behandling med de antibiotika som huvudsakligen används i Europa: doxycyclin, amoxicillin och ceftriaxon.

## Doxycylin

Påverkan på mag-tarmkanalen, framför allt diarré, är inte ovanligt speciellt vid långvarig behandling med antibiotika. Detta rapporterades också vid behandling av borreliainfektion, där diarré rapporterades i de flesta studierna. Enstaka fall av svampinfektion förekom i två studier [33,50].

*Andra biverkningar.* Andra relativt vanliga biverkningar var illamående, kräkningar och klåda [24, 30,31,36,50,53]. Så kallad läkemedelsfeber rapporteras i två studier [30,37]. Mindre vanliga biverkningar var allergiska reaktioner [35,38,53], huvudvärk [36,50,53], slidkatarr [31,37,50], och ljuskänslighet [29,31,42].

### Amoxicillin

Rapporterade biverkningar var milda och övergående. Oksi [30] rapporterade övergående diarré hos 13 procent av patienterna. Förutom diarré rapporterade Cameron övergående illamående och Jarisch-Herxheimer-reaktion (symtomgivande reaktion på antibiotikabehandling orsakad av endotoxiner från bakterier) hos 10 procent av patienterna [33].

### Ceftriaxon

Biverkningar från ceftriaxon rapporterades i flera studier, framför allt i form av diarré, feber, huvudvärk eller klåda. Allvarliga biverkningar som neutropeni (en blodsjukdom) [54], hemolytisk anemi (röda blodkroppar bryts ned i ökad mängd) [37,43,52], blödning i mag-tarmkanalen [37], blodförgiftning eller allergisk chock förekom också [37,38,54]. Leverpåverkan rapporterades av White [54], medan gallblåsekomplikationer (kolik, avlägsnande av gallblåsan) rapporterades hos patienter som långtidsbehandlats med ceftriaxon [44].

### Intravenös administrering av ceftriaxon

Perifert inlagd central venkateter används för att administrera t ex läkemedel. Administreringssättet gav upphov till biverkningar i flera studier. Thomson [18] angav att detta orsakade komplikationer hos 17 procent av patienterna, t ex i form av infektioner eller tromboembolier (blodproppar). I en stor retrospektiv studie (n=1352) fann man infektioner hos två procent av patienterna [44]. Enstaka fall med livshotande tillstånd som lungemboli (blodpropp i lungan) förekom [37] och ett fall med dödlig utgång på grund av infekterad tromboemboli [48]. I en SBU Alert-rapport från 2011 utvärderades perifert inlagd central venkateter som metod för att ge t ex läkemedel [55]. Underlaget var otillräckligt för att kunna bedöma risken för komplikationer, men resultaten tydde på att det generellt kan finnas en förhöjd risk för djup ventrombos (blodpropp i benet) vid användning av perifert inlagd central venkateter.

### Livskvalitet

Studier av tillräcklig kvalitet som undersökte om patientens livskvalitet förbättrades om behandlingstiden förlängdes kunde inte identifieras.

### Ekonomiska aspekter

En studie från Sverige har beräknat kostnader till följd av neuroborrelios [56]. I studien inkluderades samtliga personer som diagnostiserats med neuroborrelios i Jönköpings län under perioden 2000 till 2005. Kostnader i studien presenterades i euro, men i den här rapporten omvandlades detta till svenska kronor, med en kurs på 1 euro = 9 svenska kronor. Dessutom räknades värdet upp med konsumentprisindex från 2005 till 2013, dvs en uppräknings med 14 procent. Studien är retrospektiv, och totalt ingick 150 individer. Den totala kostnaden beräkna-

des till cirka 43 000 kronor per patient. Av detta utgjorde cirka 34 000 kronor sjukvårdskostnader och 9 000 kronor produktionsbortfall, till följd av sjukskrivning. Kostnaden varierade mycket mellan olika patienter. Vissa patienters vård ledde nästan inte till några kostnader, medan andra behövde omfattande vård och sjukskrivning under en längre period.

### Kostnader för antibiotikabehandling

Kostnaden för antibiotikabehandling är låg. Behandling i tio dagar med penicillin V för erythema migrans kostar cirka 100 kronor (www.fass.se). Tjugo dagars behandling kostar det dubbla. Kostnaden för läkarbesök och fastställande av diagnos är densamma för de två alternativen.

### Kostnadseffektivitet

Litteratursökning avseende hälsoekonomiska aspekter i samband med behandling av borreliainfektion identifierade totalt 266 abstrakt (Bilaga 1). Inget av dessa var relevant för att bedöma kostnadseffektiviteten av längre tids behandling med antibiotika. Eftersom det saknas evidens för effekten av kortare jämfört med längre tids behandling är det inte möjligt att göra en relevant analys av kostnadseffektiviteten.

### Sjukvårdens struktur och organisation

Patienter med erythema migrans behandlas oftast av läkare på vårdcentraler. Vid misstanke om neuroborrelios, borreliartrit eller andra mer generella yttringar av borreliainfektion, remitteras patienten oftast vidare för utredning. Det finns dock ingen nationell, enhetlig organisation för utredning och handläggning av patienter med generella manifestationer eller andra symtom på borreliainfektion. Beroende på var i landet man bor, sker remittering till specialistkliniker såsom kliniker för infektion, neurologi, ortopedi, reumatologi eller internmedicin.

### Etiska aspekter

Med tanke på sjukvårdens begränsade resurser och risken för undanträngningseffekter ska värden vara evidensbaserad och styrd av medicinska behov. En följd av detta kan bli att patientens upplevda behov och önskemål hamnar i konflikt med professionen, som dessutom måste väga risken för att skada patienten mot en ibland osäker nytta av en behandling. Diagnostik och behandling vid borreliainfektion debatteras livligt såväl i massmedia som i vetenskapliga artiklar både i Sverige och i andra länder. När det gäller nyttan av längre tids behandling (månader till år) vid kvarstående och ofta ospecifika symtom lång tid efter primär antibiotikabehandling vid borreliainfektion, ställs enskilda patienters uppfattning och önskemål ibland mot professionens uppfattning och ställningstaganden.

En slutsats i rapporten är att nyttan av längre tids behandling med antibiotika är osäker. Däremot finns risk för all-

varliga komplikationer i samband med längre tids behandling och dessutom risk för bakteriers resistensutveckling. Det är viktigt att saklig information ges till patienter som efterfrågar sådan och att i möjligaste mån utreda orsakerna till patientens symtom och överväga andra behandlingsmöjligheter.

### Identifierade kunskapsluckor

Rapporten visar att det finns flera viktiga kunskapsluckor. Det behövs väl designade och väl genomförda studier som undersöker nyttan (inklusive livskvalitet) i förhållande till riskerna med:

- antibiotikabehandling i mer än 10–14 dagar för patienter, inklusive barn, med erythema migrans
- antibiotikabehandling i mer än 14 dagar för patienter, inklusive barn, med neuroborrelios eller borreliartrit
- längre tids behandling för patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion.

### Användning av metoden i Sverige

Antibiotika för behandling av borreliainfektion är en vedertagen metod som används generellt i Sverige, se Läkemedelsverkets rekommendationer i Appendix 1. Behandlingstidens längd är angiven i rekommendationerna. Det är inte känt om enskilda läkare förskriver antibiotika under längre tid än rekommendationerna anger, t ex om patienten uttrycker sådana önskemål.

### Pågående studier

I databasen Clinicaltrials.gov identifierades två studier vars syften anknyter till våra frågeställningar:

- Turku University Hospital, Finland. *Study of Lyme Neuroborreliosis*. gov Identifier: NCT01635530
- Radboud University, Nijmegen Medical Centre, The Netherlands Organisation for Health Research and Development. *Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe*. gov Identifier: NCT01207739.

### Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

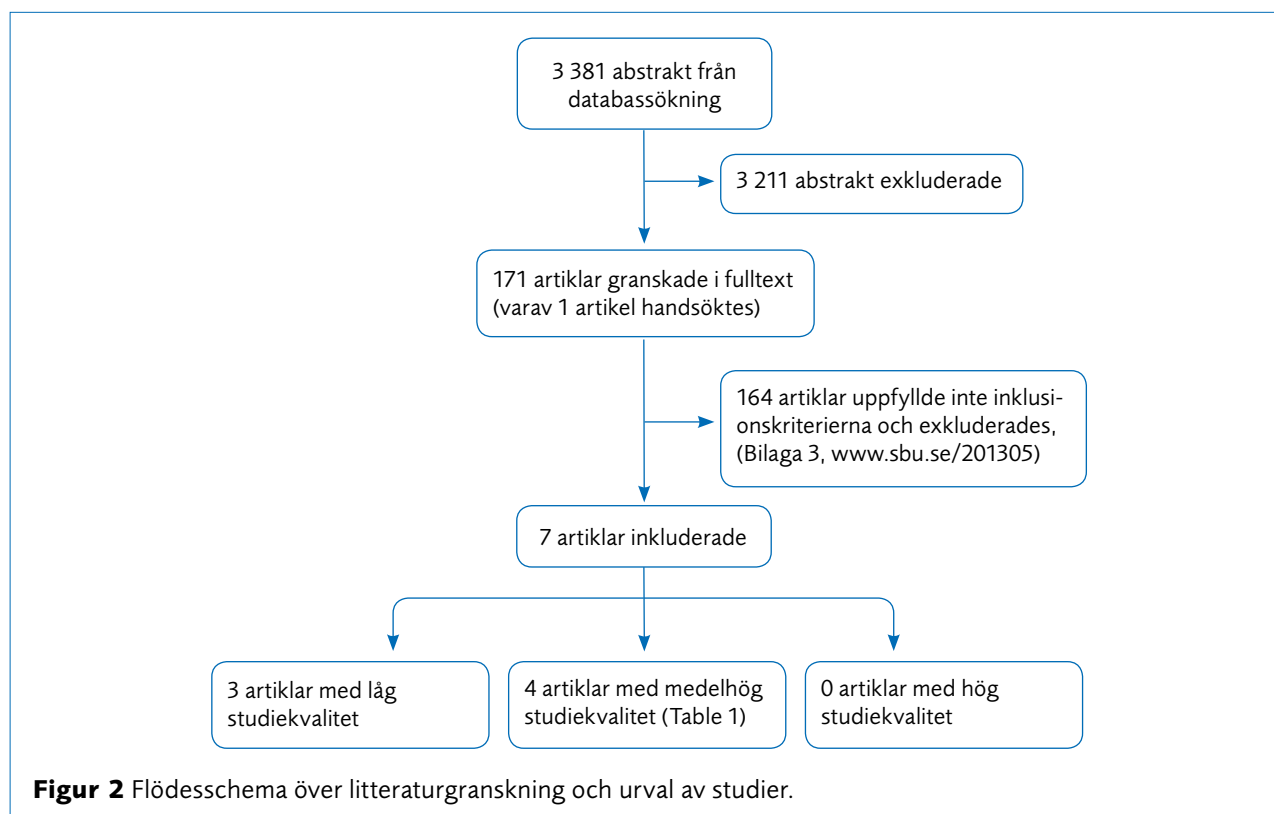
#### Litteratursökning

Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library t o m 2013-01-10. En uppdaterad sökning i PubMed gjordes 2013-08-08. Sökning av litteratur avseende hälsoekonomi gjordes i PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Economic Evaluations och NHS EED (CRD) t o m 2013-04-22.

För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 1 på [www.sbu.se/201305](http://www.sbu.se/201305).

#### Kvalitetsgranskning

Abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av var-



andra. Studier som bedömdes relevanta för projektets frågeställningar av minst en av de sakkunniga granskades i fulltext med hänsyn till inklusionskriterierna. De inkluderade studierna kvalitetsgranskades och bedömdes ha hög, medelhög eller låg kvalitet. Som stöd för bedömningen användes granskningsmallar, se Bilaga 2 på [www.sbu.se/201305](http://www.sbu.se/201305). Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion, se Bilaga 3 på [www.sbu.se/201305](http://www.sbu.se/201305). Studier av minst medelhög kvalitet tabellerades, se Table 1. Av särskilda skäl (avsnittet Patientnytta) tabellerades ytterligare sex amerikanska studier, trots att de inte uppfyllde inklusionskriterierna, se Table 3 i Appendix 2. Flödesschema över litteraturgranskning, urval av studier och de inkluderade studiernas kvalitet visas i Figur 2.

## Diskussion

Syftet med rapporten var att undersöka om behandlingsresultatet förbättras om antibiotikabehandling ges i mer än 10–14 dagar vid borreliainfektion, och att undersöka om det finns risker för komplikationer, framför allt vid längre tids antibiotikabehandling. Bakgrunden var önskemål från Försäkringskassan, Infektionsläkarföreningen, Socialstyrelsen och Borrelia och TBE Föreningen i Sverige om att undersöka evidensen för gällande rekommendationer avseende behandlingstid vid borreliainfektion.

Trots att litteratursökningen resulterade i mer än 3 000 artiklar identifierades anmärkningsvärt få välgjorda kliniska studier som var relevanta för våra frågeställningar. Totalt inkluderades fyra studier med medelhög studie-kvalitet [24,28–30]. Tre av dessa stöder svenska och europeiska rekommendationer för behandling av erythema migrans, dvs att 10–14 dagars antibiotikakur ger lika god effekt som längre behandlingstider [24,28,29]. Evidensstyrkan bedömdes dock som otillräcklig, eftersom endast en av studierna använde fenoximetylpenicillin (det antibiotikum som rekommenderas i Sverige), och konfidensintervallet i den samlade bedömningen var brett; relativ risk 0,92 (95% KI, 0,5 till 1,7), se Table 1.

En livlig debatt har pågått i många år både i Sverige och i andra länder avseende behandlingstidens längd vid neuroborrelios och borreliaartrit, samt vid kvarstående symtom efter genomgången antibiotikabehandling. Därför är det uppseendeväckande att vi bara kunde identifiera en enda sådan välgjord studie [30]. I studien undersöktes tilläggs-effekten av mer än 21 dagars behandling med antibiotika, och man använde metoder för diagnostik av neuroborrelios respektive borreliaartrit enligt svenska och europeiska rekommendationer. Resultaten visade ingen tilläggs-effekt av längre tids behandling för patienter med påvisad neuroborrelios respektive borreliaartrit, men materialet i undergrupperna är litet, och evidensen därför

otillräcklig. Vi identifierade ingen studie med tillräckligt god kvalitet som undersökte effekten av olika behandlingstider för barn.

Två pågående studier som berör våra frågeställningar identifierades i [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (se under Pågående studier). En av dem undersöker effekten av antibiotikabehandling hos patienter med kvarstående symtom efter påvisad och behandlad borreliainfektion, och förhoppningsvis kan resultaten ge oss bättre kunskap om nyttan av förlängd behandlingstid med antibiotika för denna patientgrupp.

Resultaten från de sex amerikanska studierna som inte uppfyllde våra inklusionskriterier [33–38] används flitigt i debattartiklar, där resultaten tolkas på olika sätt som argument både för [5,6,9] och emot [2–4, 7] längre tids behandling (Table 3, Appendix 2). Det beror på att resultaten i vissa undergrupper inte alltid ger en entydig bild. Förutom Cameron [33] som redovisar en förbättring i livskvalitet, konkluderar författarna till de övriga fem studierna att längre tids behandling med antibiotika inte har någon effekt, eller att nyttan med behandlingen inte överväger riskerna för komplikationer. I samtliga sex studier beskrivs biverkningar, där de allvarligaste förekom i samband med central venös infart för administrering av ceftriaxon.

Patienter kan uppvisa en ospecifik symtombild lång tid efter en borreliainfektion. Tillsammans med serologins och odlingens begränsningar är detta utan tvekan en utmaning. Bättre följsamhet till befintliga riktlinjer för utredning och handläggning av patienter med misstänkt neuroborrelios, borreliaartrit eller andra generella manifestationer av sjukdomen är önskvärd. Det finns också stort behov av standardisering av laboratoriernas analysmetoder och enhetlighet vid tolkning av laboratorietester.

Sammanfattningsvis är kunskapsunderlaget otillräckligt för att bedöma om längre behandlingstider än de som rekommenderas idag har bättre effekt för behandling av erythema migrans, neuroborrelios och borreliaartrit. Däremot finns risker för allvarliga biverkningar vid långvarig antibiotikabehandling. Att det saknas vetenskapligt underlag för val av behandling innebär inte att det i klinisk praxis saknas grund för att välja en viss behandling framför en annan. I frånvaro av vetenskapligt stöd bör man hålla sig till etablerade behandlingsrutiner. En viktig fråga är hur man ska handlägga patienter med kvarstående symtom, dvs patienter med långvariga besvär efter genomgången och behandlad borreliainfektion. Ett rehabiliterande synsätt är här väsentligt.

## Kunskapsluckor

Det finns ett stort behov av bättre kunskapsunderlag både avseende diagnostik och behandling av borrelia-



infektion, framför allt för patienter med kvarstående symtom efter genomgången och behandlad infektion. Det behövs välgjorda studier med definierade patientgrupper som undersöker nyttan och riskerna med längre tids behandling med antibiotika mot borreliainfektion i relation till alternativa behandlingsformer. Ett annat lika viktigt område är diagnostiken vid borreliainfektion, där det behövs tillförlitligare tester, standardisering av analysmetoder och enhetlig tolkning av tester.

### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

### Förkortningar och ordförklaringar

**Central venös infarkt** – kateter eller venport som används för att ge t ex läkemedel intravenöst till en patient

**Hemolytisk anemi** – röda blodkroppar bryts ned i ökad mängd. Nybildning ökar i de flesta fall också

**Jarisch-Herxheimer reaktion** – symtomgivande reaktion på antibiotikabehandling orsakad av endotoxiner från bakterier

**Lumbalpunktion** – spinalvätskeprov

**Lymfocytom** – borreliainfektion på örsnibb eller bröstvårta

**Lymfocytär pleocytos** – ökat antal inflammatoriska celler (vita blodkroppar) i hjärn- och ryggmärgsvätska

**Neutropeni** – hematologisk sjukdom som kännetecknas av ett onormalt lågt antal neutrofiler, den viktigaste typen av vita blodkroppar i blodet

**PCR** – polymeraskedjereaktion (eng Polymerase Chain Reaction) är en metod som används för att framställa stora mängder av en viss DNA-sekvens

**Spinalvätska (likvor)** – vätska som omger hjärnhinnorna

**Synovialvätska** – ledvätska

**Western blot** – kvalitativ metod som används inom proteinkemin för att detektera och identifiera specifika proteiner med hjälp av antikroppar

### Inkluderade studier av medelhög kvalitet

- Aberer, 2006 [28]
- Stupica, 2012 [29]
- Wormser, 2003 [24]
- Oksi, 2007 [30]

### Inkluderade studier av låg kvalitet samt huvudskäl till detta

- Kowalski [27] – Retrospektiv studie med oklar uppföljningstid
- Nowakowski 1995 [31] – Retrospektiv studie
- Steere 1983 [32] – Oklar uppföljningstid

### Bilagor

Bilagor på [www.sbu.se/201305](http://www.sbu.se/201305)

1. Sökstrategier
2. Granskningsmallar
3. Exkluderade studier

### Referenser

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion - ny rekommendation. Hämtad från [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Borreliarek\\_webb.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Borreliarek_webb.pdf). Information från Läkemedelsverket 2009;4. ISBN 978-91-633-5378-9.
2. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweeney E, et al. Scientific evidence and best patient care practices should guide the ethics of Lyme disease activism. *J Med Ethics* 2011;37:68-73.
3. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422-30.
4. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:91-102.
5. Johnson L, Stricker RB. Attorney general forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process. *J Med Ethics* 2009;35:283-8.
6. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45:149-57.
7. Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med* 2013;126:665-9.
8. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessments treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:1089-1134.
9. DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012;33:1132-42.
10. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme Borrelia complex—clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:487-93.
11. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindbgrén P, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. 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* 2010;15:e174-81.
12. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, et al. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis* 2011;2:129-36.
13. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-27.
14. Christen HJ, Hanefeld F. Lyme borreliosis in children. *Ann Rheum Dis* 1993;52:390-1.
15. Tveitnes D, Natas OB, Skadberg O, Oymar K. Lyme meningitis, the major cause of childhood meningitis in an endemic area: a population based study. *Arch Dis Child* 2012;97:215-20.
16. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1089-94.
17. Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The



- Pediatric Rheumatology Collaborative Group. *Arthritis Rheum* 1995;38:361–8.
18. Thompson AD, Cohn KA, Shah SS, Lyons T, Welsh EJ, Hines EM, et al. Treatment complications in children with Lyme meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1032–5.
  19. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland. Submitted. 2013.
  20. Smittskyddsinstitutet, SMI. Laboratoriediagnostik av borreliainfektion. En översyn av europeiska rekommendationer och aktuell metodik. [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se). 2013. ISBN: 978-91-86723-22-4.
  21. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 2013;127:154–60.
  22. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Journal Compilation* 2009.
  23. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:659–68.
  24. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697–704.
  25. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand* 2011;124:349–54.
  26. Smith BG, Cruz AI, Jr., Milewski MD, Shapiro ED. Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:91–100.
  27. Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis* 2010;50:512–20.
  28. Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauerl H, Berghold A. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology* 2006;212:160–7.
  29. Stupica D, Lusa L, Ruzic-Sabljic E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin Infect Dis* 2012;55:342–50.
  30. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:571–81.
  31. Nowakowski J, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:223–7.
  32. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:22–6.
  33. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99:489–96.
  34. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393–7.
  35. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992–1003.
  36. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916–22.
  37. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85–92.
  38. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923–30.
  39. Läke medelsverket. Läke medelsbehandling av borreliainfektion - bakgrunds dokumentation. Patogenes, smittsamhet, epidemiologi, prevention och vaccin. Hämtat från [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/Borreliabakgrund\\_webb.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/Borreliabakgrund_webb.pdf). Information från Läke medelsverket 2009;4. ISBN 978-91-633-5378-9.
  40. Lantos PM, Charini WA, Medoff G, Moro MH, Mushatt DM, Parsonnet J, et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;51:1–5.
  41. O'Connell S. Recommendations for diagnosis and treatment of Lyme borreliosis: guidelines and consensus from specialist societies and expert groups in Europe and North America. In: <http://www.aldf.com/eucalb/pdf/>; 2009.
  42. Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:346–51.
  43. Boggs SR, Cunnion KM, Raafat RH. Ceftriaxone-induced hemolysis in a child with Lyme arthritis: a case for antimicrobial stewardship. *Pediatrics* 2011;128:e1289–92.
  44. Centers for Disease C, Prevention. Ceftriaxone-associated biliary complications of treatment of suspected disseminated Lyme disease--New Jersey, 1990–1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:39–42.
  45. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 2003;9:PI136–42.
  46. Dotevall L, Hagberg L. Adverse effects of minocycline versus doxycycline in the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:410–1.
  47. Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R. Death due to community-associated *Clostridium difficile* in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010;51:369–70.
  48. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107–9.
  49. Van Haaren CPLC, Wijnhuizen TJ, Van Den Broek PJ, Vermeij P. Home intravenous treatment of Lyme disease ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE INTRAVENEUZE THUISBEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN LYME. *Pharmaceutisch Weekblad* 1994;129:680–3.
  50. Zochling N, Mullegger RR, Schlupe EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica* 1996;5:163–8.
  51. Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM. [Ceftriaxone-induced cholelithiasis-a harmless side-effect?]. *Klin Padiatr* 1993;205:421–3.
  52. Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Ceftriaxone associated hemolysis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:368–70.
  53. Stricker RB, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L. Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med* 2010; 101:1–7.
  54. White B, Seaton RA, Evans TJ. Management of suspected Lyme borreliosis: experience from an outpatient parenteral antibiotic therapy service. *QJM* 2012.
  55. SBU. Perifer inlagd central venkaterer (PICC). Stockholm. Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-08. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>
  56. Henningson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis - an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clinical Microbiology and Infection* 2010;16:1245–51.

### **SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2013. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

---

SBU Alert-rapport 2013-05 • ISSN 1652-7151 (webb)  
Rapporten kan beställas från SBU:  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • Telefon: 08-412 32 00

### **Alerträdet**

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad  
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik  
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)  
Eva Lindström, Docent, Psykiatri  
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)  
Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)  
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin  
Lars Sandman, Professor, Etik  
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

### **SBU:s nämnds arbetsutskott**

Susanna Axelsson, Jan Liliemark, Sven Ohlman,  
Nina Rehnqvist, Måns Rosén och Sofia Tranæus.

---

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Sofia Tranæus, SBU  
Grafisk produktion: Typoform

## Appendix 1 Behandlingsrekommendationer mot borrelia, Läkemedelsverket 2009 [1].

Behandlingsrekommendationer för vuxna				
Diagnos	Antibiotikum	Dos	Duration	Rekommendation
EM Solitära	Fenoximetylpenicillin	1 g × 3	10 dagar	A
	Högdos fenoximetylpenicillin till gravid	2 g × 3	10 dagar	D
	Doxycyklin vid allergi mot penicillin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	10 dagar	A
	Azitromycin vid allergi mot penicillin (ej till gravid första trimestern)	500 mg × 1 Dag 1 250 mg × 1 Dag 2–5	5 dagar	A
EM + feber EM multipla	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	10 dagar	B
	Vid graviditet: ceftriaxon	2 g × 1 intravenöst	10 dagar	
Borrelia lymfocytom	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	C
	Fenoximetylpenicillin	1 g × 3	14 dagar	C
Neuroborrelios	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	200 mg × 1 200 mg × 2	14 dagar 10 dagar	A* B
	Ceftriaxon	2 g × 1 intravenöst	14 dagar	A
Kardit	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	C
	Ceftriaxon	2 g × 1 intravenöst	14 dagar	C
Acrodermatitis chronica atrophicans	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	21 dagar	C
	Fenoximetylpenicillin	2 g × 3	21 dagar	C
Borreliaartrit	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	A
	Ceftriaxon	2 g × 1 intravenöst	14 dagar	A

\* Stor erfarenhet finns även med doseringen 100 mg × 2 i 14 dagar.

Det finns goda vetenskapliga belägg för att längre behandlingstid än 10–21 dagar inte har någon ytterligare effekt vid borreliainfektion, däremot ökar risken för läkemedelsbiverkningar.

Behandlingsrekommendationer för barn				
Diagnos	Antibiotikum	Dos	Duration	Rekommendation
EM Solitära	Fenoximetylpenicillin	25 mg/kg × 3	10 dagar	B
	Vid allergi mot penicillin: Azitromycin peroralt#	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
EM multipla, EM med feber, EM i huvud- halsregion	≥8 år: Doxycyklin peroralt	4 mg/kg × 1	14 dagar	B
	<8 år: Amoxicillin peroralt	15 mg/kg × 3	14 dagar	B
	Vid allergi mot penicillin: <8 år: Azitromycin peroralt#	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
Borrelia lymfocytom	≥8 år: Doxycyklin peroralt	4 mg/kg × 1	14 dagar	C
	<8 år: Amoxicillin peroralt	15 mg/kg × 3	14 dagar	C
	Vid allergi mot penicillin: <8 år: Azitromycin peroralt	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	C
Neuroborrelios	≥8 år: Doxycyklin peroralt	4 mg/kg × 1	10 dagar	B
	<8 år: Ceftriaxon intravenöst*	50–100 mg/kg × 1	10 dagar	B
Borrelia artrit	≥8 år: Doxycyklin peroralt	4 mg/kg × 1	3 veckor	B
	<8 år: Amoxicillin peroralt*	15 mg/kg × 3	3 veckor	B

# I två studier på barn har man använt Azitromycin i dubbel FASS-dos, dvs 20 mg/kg × 1 dag 1 och 10 mg/kg × 1 dag 2–5 med god effekt.

\* Vid allergi mot penicillin typ 1 finns inget bra behandlingsalternativ, man får då använda doxycyklin peroralt trots de relativa kontraindikationerna.

### Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999;  
<http://www.cebm.net>).

- 1a** Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b** Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c** "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a** Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b** Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc)
- 2c** "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3a** Systematisk analys av fall–kontrollstudier med homogenitet
- 3b** Individuella fall–kontrollstudier
- 4** Fallserier med fall–kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5** Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

### Gradering av rekommendationer

- A** Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B** Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C** Baseras på evidensgrad 4
- D** Baseras på evidensgrad 5

## Appendix 2

**Table 3** Studies from USA on the effect of longer duration of antibiotic treatment in patients with persisting symptoms of Lyme borreliosis.

First author Year Reference Country	Study design Study type Setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention Control Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Cameron et al 2008 [33] USA	RCT Double blinded Primary care Consecutive not stated 2001–2003  <u>Inclusion criteria</u> Recurrence of LD symptoms after previous successful treatment (eg fatigue, painful or stiff joints, headache, poor concentration, sore muscles, disturbed sleep)  <u>Exclusion criteria</u> Inadequate initial antibiotic treatment, allergy to amoxicillin, previous amoxicillin failure, evidence of new tick-borne infection or another condition that could explain the presentation	Eligible n=86 ≥18 years of age  <u>Diagnostic procedure</u> Symptoms of arthralgia or neurologic involvement with or without fatigue (referring to previous study)  <u>Previous treatment</u> Mean n=2.2  <u>Months of illness</u> 7.1 (mean)  <u>Intervention</u> I: Amoxicillin 3 g x 1 x 3 months, n=31 C: Placebo 3 g x 1 x 3 months, n=17  <u>Outcome measures</u> QoL (quality of life); 36 questions using the physical (PCS) and mental (MCS) component summaries. A change of 6.5 points in PCS and 7.9 points in MCS was considered significant	<u>Time to follow-up</u> 3 months  <u>Drop-out rate</u> Intervention: 21/52=40% Placebo: 17/34=50%  <u>Adverse events</u> Diarrhea, nausea or yeast infection (n=3)	<u>Authors' conclusion</u> Antibiotics were more effective than placebo in achieving clinically meaning benefits  <u>Prevalence of improvement in QoL after 3 months</u> I: 46% C: 18% (p <0.007)	Low  Heterogeneous population  Small sample size  High drop-out rate  Enrolment of subjects unclear  Mechanisms of improvement from long term antibiotic treatment not known
Dattwyler et al 2005 [34] USA	RCT Open-label, Multi-centre (n=10) Consecutive not stated 1990–1994  <u>Inclusion criteria</u> Endemic area or history of erythema migrans. Objective evidence of neurologic, rheumatologic or dermatologic manifestations. Positive serology to borrelia  <u>Exclusion criteria</u> Prior antibiotic treatment for Late Lyme disease with persistence of the same symptoms for which the patient had been treated	Eligible n=143 ≥1 year of age  <u>Diagnostic procedure</u> Serology: ELISA and Western blot  <u>Intervention</u> I1: ceftriaxone iv or im 2 g x 1 x 14 days, n=65 I2: ceftriaxone iv or im 2 g x 1 x 28 days, n=43 Children's dose: 50 mg/kg up to 2 g  <u>Outcome measures</u> Cure: resolution of all signs and symptoms, Improvement: incomplete resolution Failure: no apparent response to treatment	<u>Time to follow-up</u> 3, 6, and 12 months  <u>Drop-out rate</u> I1: 15/80=19% I2: 20/63=32%  <u>Adverse events</u> Diarrhea (up to 42%), rash or urticaria (up to 12%), Clostridium difficile infection (n=3), pseudo-membranous colitis (n=1)	<u>Authors' conclusion</u> In view of the increased risk of giving ceftriaxone or any antibiotic for an extended period of time, and considering the relative risk versus benefit in late Lyme disease, longer courses of treatment should not routinely be given  <u>Cure</u> I1: 54/65=83% I2: 34/43=79% (Difference NS)	Low  Heterogeneous population  Small sample size  High drop-out rate in one subgroup  Outcome measures poorly described

The table continues on the next page

Table 3 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type Setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention Control Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Fallon et al 2008 [35] USA	RCT 2:1 ratio (to encourage enrolment), double blinded 2000–2005  <u>Inclusion criteria</u> History of erythema migrans, positive serology, previous treatment for Lyme disease (at least 3 week of ceftriaxone completed at least 4 months before study entry, subjective and objective memory impairment (post-treatment Lyme encephalopathy))  <u>Exclusion criteria</u> Prior learning disability, medical condition impairing neuropsychological assessment, major psychiatric disorder, cephalosporin allergy	Eligible n=37  <u>Diagnostic procedures</u> Rheumatology exam, lumbar puncture (33/37), Western blot, ELISA serology, Wechsler Memory Scale  <u>Intervention</u> I: iv ceftriaxone 2 g x 1 x 10 weeks, n=20 C: iv 0.9% saline x 1 x 10 weeks, n=12  Healthy controls, n=18  <u>Outcome</u> Neurocognitive performance; (memory and cognition), mental and physical functioning, depression, fatigue, pain (including number of joints with pain)	<u>Time to follow-up</u> 12 and 24 weeks  <u>Drop-out rate</u> 5/37=14%  <u>Adverse events</u> From PICC-line or medication in 7/37 (19%) of the patients: Allergic reactions (n=2), thrombus (n=2), infection (n=1), cholecystectomy (n=1)	<u>Authors' conclusion</u> Considering both the limited duration of cognitive improvement and the risks, 10 weeks of iv ceftriaxone and then 14 weeks of no antibiotic treatment is not an effective strategy for sustained cognitive improvement  Benefit from ceftriaxone for cognition at week 12; not lasting at week 24  Benefit from ceftriaxone at week 12 and 24 for physical functioning, current pain and fatigue for patients with greater severity at start	Low  Heterogeneous population  Small sample size

The table continues on the next page



Table 3 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type Setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention Control Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Kaplan et al 2003 [36] USA	RCT Double blinded, multi-centre (3 centres) 1997–2000  <u>Inclusion criteria</u> Seropositive or documentation of previous erythema migrans with chronic symptoms interfering with functioning (starting within 6 months after primary infection): widespread musculoskeletal pain, cognitive impairment, radicular pain, paresthesias, dysesthesias, profound fatigue  <u>Exclusion criteria</u> Hypersensitivity to study medications, previously received ceftriaxone, active inflammatory synovitis, coexisting conditions accounting for the symptoms	Eligible n=129 Seropositive n=78 Seronegative n=51  <u>Diagnostic procedures</u> Physician-documented history of Lyme disease, measures for pain, cognition and role functioning, neuropsychological tests  <u>Intervention</u> I: ceftriaxone iv 2 g x 1 x 30 days+oral doxycycline 100 mg x 2 x 60 days, n=64  C: Placebo ceftriaxone iv 2 g x 1 x 30 days+placebo doxycycline x 2 x 60 days, n=65  <u>Outcome measures</u> Improvement in health-related quality of life: MOS (36-item Short Form General Health Survey), Beck depression Inventory, Minnesota Multiphasic Personality Inventory	<u>Time to follow-up</u> 3 and 6 months  <u>Drop-out rate</u> 27/125=22% (analyzed)  <u>Adverse events</u> Diarrhea after iv ceftriaxone (23%), drug fever (10%), headache, facial paresis, pain from knee in single patients	<u>Authors' conclusion</u> Additional antibiotic therapy was not more beneficial than administering placebo  No difference between intervention and placebo on any measure including seropositive/seronegative patients  <u>After 3 and 6 months follow-up</u> Significant decrease (p<0.05) in MOS symptoms, higher objective neurological test scores and improved mood	Low  Same material as Klempner 2001 [37]  Heterogeneous population  Subjective rating only weakly related to objective testing
Klempner et al 2001 [37] USA	(Same as Kaplan 2003 [36])  <u>Inclusion criteria</u> See Kaplan 2003  <u>Exclusion criteria</u> See Kaplan 2003	Eligible n=129 Seropositive n=78 Seronegative n=51  <u>Diagnostic procedure</u> Complete medical history taking, detailed physical examination, neuro-psychological testing, lumbar puncture, sampling of peripheral blood  <u>Intervention</u> I: ceftriaxone iv 2g x 1 x 30 days+oral doxycycline 100 mg x 2 x 60 days, n=64 C: placebo ceftriaxone iv 2g x 1 x 30 days+placebo doxycycline x 2 x 60 days, n=65  <u>Outcome measures</u> In addition to Kaplan 2003: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	<u>Time to follow-up</u> 3 and 6 months  <u>Drop-out rate</u> 27/125=22% (analyzed)  <u>Adverse events</u> Serious events: life-threatening pulmonary embolism during iv (n=1), fever, anemia and gastro-intestinal bleeding (n=1)	<u>Authors' conclusion</u> There were no significant differences between clinical responses of patients who received intravenous and oral antibiotics for 90 days and those of patients who received placebo  <u>After 6 months</u> Improvement of fibromyalgia (≥25% decrease in FIC): I: 28/51=55% C: 22/53=42% (difference NS)	Low  Same material as Kaplan [36]  Heterogeneous population  Outcome measure cut-off pre-specified?

The table continues on the next page

Table 3 continued

First author Year Reference Country	Study design Study type Setting Time for study Exclusion criteria	Population Intervention Control Outcome measures	Follow-up Drop-out rate Adverse events	Results Authors conclusion CI=95% confidence interval	Study quality Comments
Krupp et al 2003 [38] USA	RCT Double-blinded Single-centre 1995–1997  <u>Inclusion criteria</u> History of physician-documented erythema migrans or defined late manifestations of Lyme disease confirmed by positive ELISA and Western blot serology, completion of standard antibiotic therapy for Lyme disease (at least 3 weeks course)  <u>Exclusion criteria</u> Other documented medical disorders, e.g. B12 deficiency, anemia, hypothyroidism or head trauma	Eligible n=55 Age: 18-70 years  <u>Diagnostic procedure</u> See inclusion criteria  <u>Intervention</u> I: iv ceftriaxone 2 g x 28 days; n=26 C: iv placebo x 28 days; n=22  <u>Outcome</u> Change in pain and fatigue. VAS for pain assessment. Self-report assessment of fatigue (Fatigue Severity Scale). Questionnaires for perceived health, depressive or psychological distress. Cognitive testing with scales and a structured interview. Biologic measure: clearance of borrelial OspA antigen	<u>Time to follow-up</u> 1 and 6 months  <u>Drop-out rate</u> 7/55=13%  <u>Adverse events</u> Severe events: iv sepsis in the placebo group (n=3), anaphylaxis in ceftriaxone group (n=1)	<u>Authors' conclusion</u> Because fatigue (a non-specific symptom) was the only outcome that improved and because treatment was associated with adverse events, this study does not support the use of additional antibiotic therapy with parental ceftriaxone in post-treatment, persistently fatigued patients with post Lyme syndrome  <u>Decrease in fatigue score after 6 months</u> I: 28.6% C: 9.9% (p=0.08)  No difference between intervention and placebo for other outcomes	Low  Small sample size  Self-reported assessment of fatigue

C = Control; EM = Erythema migrans; I = Intervention; im = Intramuscular injection; iv = Intravenous injection; LA = Lyme arthritis; LB = Lyme borreliosis; LD = Lyme disease; LNB = Lyme neuroborreliosis; NS = Not statistically significant; RCT = Randomised controlled trial