



Linnéuniversitetet

Institutionen för Kemi och Biomedicin

Examensarbete

Är behandling med doxycyklin motiverat
vid borreliainfektion?

Daniel Wööras
Huvudområde: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Nr: 2015:F25

Är doxycyklin motiverat vid borreliainfektion?

Daniel Wööras

Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar

Handledare

Britt-Inger Marklund, Fil. dr.

Inst. för Kemi och Biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Examinator

Michael Lindberg, Professor

Inst. för Kemi och Biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Sammanfattning

Bakgrund: I Sverige diagnosticeras årligen cirka 5 000- 10 000 personer för borreliainfektion. I Europa är incidensen cirka 65 000 personer/år. Borreliainfektion är en fästingburen zoonos, transmitterad av *Ixodes*-fästingar (i Sverige primärt *I. ricinus*). De flesta drabbade, botas med tillgänglig antibiotikaterapi. Hos 5-15 procent förekommer dock ett resttillstånd, varandes längre än sex månader, med symtom som man idag inte vet orsaken till. Vissa av dessa patienter söker hjälp utomlands. Så kallade borreliakliniker instiftar ibland patienter på långa antibiotikakurer, mot gällande svensk praxis. Farmaceuten i sin yrkesroll kan bli varse problematiken, genom expediering av EES-antibiotikarecept förskrivna mot gällande svenska riktlinjer.

Syfte: Syftet med föreliggande studie var att undersöka verkningar av doxycyklin vid korttids (postexpositionsprofylax)-, normaltids- och långtidsbehandling vid borreliainfektion samt undersöka farmaceutens möjligheter att påverka expediering av EES-antibiotikarecept förskrivna mot gällande svenska riktlinjer.

Metod: Studien är uppdelad i två delar: en undersökande del avseende doxycyklin och en granskande del av farmaceutens roll vid EES-antibiotikarecept. Första delen baserades på 5 vetenskapliga artiklar från PubMed. Artiklarna behandlar kort-, normal- och långtidsbehandling avseende doxycyklin och borreliainfektionspatienter. Den andra delen använder material erhållit per mailkorrespondens med apotekskedjor, myndigheter och fackförbund.

Resultat: En större medvetenhet kring fästingar och borreliainfektion, avseende protektiva åtgärder, synes av vikt. Bättre diagnostiska metoder, enhetligare tolkning av utfall, standardisering av laboratorieanalyser är av vikt. Farmaceutens roll vid EES-antibiotikarecept är expediering och rådgivning. Doxycyklin vid borreliainfektionsbehandling (10-14 dagar), sågs vara ett alternativ stött av svenska riktlinjer. Medan det vid korttidsbehandling (postexpositionsprofylax) och i synnerhet vid långtidsbehandling, krävs fler vetenskapliga studier av hög kvalitet – för att entydigt svar skall kunna ges.

Slutsats: Fästingen, vektor för *borrelios*, gynnas av klimatutveckling mot varmare och mildare vintrar. Framgent kan vi förvänta oss en expansion av dess geografiska utbredningsområde, en förhöjd interaktion med människor och ökad incidens för borreliainfektion. Prevention och upplysthet kring ämnet är av vikt. Farmaceuten utsätts ibland under arbetet för moraliska dilemman, ett sådant kan vara expedition av EES-antibiotikarecept avseende långtidsbehandling mot gällande svenska riktlinjer. I dagsläget gäller expedition och rådgivning. Doxycyklin som postexpositionsprofylax efter fästingbett, ses idag inte som ett alternativ. Doxycyklin som behandling under 10-14 dagar, har hos de vanligaste borreliamanifestationerna ett gott resultat. Hos de patienter som efter avslutad adekvat antibiotikakur, ändå drabbas av persisterande, residerande symtom – finns idag ett för tunt vetenskapligt underlag anbelangades huruvida prolongerad antibiotikaterapi är av patientnytta eller ej. Inom området efterfrågas bättre vetenskapliga studier, diagnostiska metoder, analysstandardisering och homogen resultattolkning.

SUMMARY

Background: Every year approximately 5 000-10 000 persons in Sweden are diagnosed for Lyme disease. In Europe the incidence is about 65 000 persons per year. Lyme disease is a tick-borne zoonosis, the causative agents – *Borrelia burgdorferi*-genospecies - are transmitted by *Ixodes*-ticks (in Sweden primary *I.ricinus*). Lyme disease is treated with antibiotic-therapy. Though, in 5-15 percent of the cases, post-treatment symptoms can appear and persist for six months, or longer. Today we don't know the origin of the phenomena. Some patients seek help outside the Swedish borders, and turn to so called Lyme disease-clinics – which, in some cases, institutes long-term antibiotic-treatment. The pharmacist may encounter this particular matter, while carrying out EES-antibiotic-prescriptions, prescribed non-analogous to Swedish guidelines.

Objective: The aim of this study was to investigate the efficacy of doxycycline, with respect to short-, middle-, and long-term Lyme disease-treatment. The intention was also to investigate the pharmacist role in executing EES-antibiotic-prescriptions.

Methods: The study was divided into two parts. The first part was investigating doxycycline, and was based on five scientific articles collected from PubMed. The second part was a review of the pharmacist role in processing EES-antibiotic-prescriptions; information was collected by email correspondence with pharmacy chain stores, authorities and federation of labor unions.

Results: Awareness and protective measures regarding ticks and Lyme disease seems dire. Improved diagnostic methods, uniform interpretation of outcome, standardized laboratory-analysis is of paramount importance. The pharmacist concerns with EES-antibiotic-prescriptions is carrying out the medical prescription and giving medical advice. Doxycycline in 10-14 days Lyme disease-treatment was seen as an alternative, supported by Swedish guidelines. The post-exposure prophylaxis was not a recommended alternative. Regarding doxycycline and long-term Lyme-disease-treatment, it was postulated that additional scientific studies was needed.

Conclusions: The tick, vector of *Borrelia burgdorferi*, will be favoured of recent and upcoming climate changes. In the future to come, we can expect an expansion of the tick-habitats and with it follows the probability of more frequent encounters with the human race. This will most likely contribute to a higher incidence of Lyme disease. Prevention and subject-enlightenment is of need. The pharmacist will in the professional role be exposed to daily moral dilemmas; one of these dilemmas can be the execution of EES-antibiotic-prescriptions, not prescribed accordingly to Swedish guidelines, with respect to Lyme disease. As things stand today, the primary commitment will be medical advice and carrying out the prescription. The post-exposure prophylaxis regarding doxycycline and Lyme disease is not recommended. The 10-14 days doxycycline-cure, regarding some Lyme disease-manifestations, is mostly a preferable alternative today. Prolonged antibiotic-treatment with doxycycline, in respect to post-treatment symptoms, needs to be further evaluated with better diagnostic methods, scientific studies, standardized analysis and more uniform interpretation of results.

FÖRORD

Det här examensarbetet har utförts under vårterminen 2015 (10 veckor). Det omfattar 15 hp av totalt 180 hp, som ingår i Farmaceutprogrammet vid Linnéuniversitetet i Kalmar.

Jag vill tacka min mor och far, Siv och Harald, för att ni alltid ställer upp. Jag sänder även en tanke till min dotter, Tuva – you are the sunshine of my life!

Jag skulle också vilja tacka min handledare Britt-Inger Marklund, som under arbetets gång gett mig råd, synpunkter och stöd – utan dig hade det här inte varit möjligt.

Borås 2015-05-28

Daniel Wööras

FÖRKORTNINGAR

ACA – Acrodermatitis chronica atrophicans

Bb – *Borrelia burgdorferi*

BI – Borreliainfektion

BA – Borreliartrit

BK – Borreliakardit

CDC – Center for Disease Control and Prevention

CNS – Centrala NervSystemet

csv – ”Cerebro Spinal Fluid”, cerebrospinalvätska

CXCL13 – ”C-X-C motif ligand 13”

ELISA – ”Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”

ELISPOT – ”Enzyme-Linked ImmunoSpot”

EM – Erythema migrans

ESCMID – ”European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease”

ESGBOR – ”Studiegrupp avseende BI inom ESCMID”

EUCALB – ”European Concerted Action On Lyme Borreliosis”

FIAX – ”polyvalent fluorescence immunoassay”

FIQ – ”Fibromyalgia Impact Questionnaire”

FKM – Faskontrastmikroskopi

GI – GastroIntestinal

IFA – ”ImmunoFluorescence Assay”

IgG – Immunoglobulin G

IgM – Immunoglobulin M

JHR – Jarisch-Herxheimer reaction (reaktion mot endotoxin-lika ämnen när antibiotikabehandlade skadliga mikroorganismer dör i kroppen)

LTT - LymfocytTransformationsTest

MAB – Monoklonala antikroppar

MFM – Mörkfältsmikroskopi

MOS – ”Medical Outcome Study”

MS – Multipel Skleros

NB – Neuroborrelios

PCR – Polymerase Chain Reaction

PLDS – Post-Lyme Disease Syndrome

RB – Round Bodies

SBU – Statens Beredning för medicinsk Utvärdering

SLE – Systemisk Lupus Erythematosus

SD – ”Standard Deviation”; Standardavvikelse

SF-36 – ”Short-Form General Health Survey”: inkluderar multipeldels skalor för mätning av fysisk funktion, fysisk begränsning, vardagsaktiviteter, kroppssmärta, allmän hälsouppfattning, vitalitet, socialfunktion, emotionell begränsning på vardagsaktiviter, mental hälsa.

TBE – ”Tick-Borne Encephalitis”

VCST – ”Visual Contrast Sensitivity Test”

VDRL – ”Venereal Disease Research Laboratory”

WB – Western Blot

Innehållsförteckning

Är behandling med doxycyklin motiverat vid borreliainfektion?.....	1
INTRODUKTION.....	1
Etiologi.....	1
Epidemiologi.....	1
VEKTORN.....	1
Biologi.....	2
Habitat.....	2
Livscykel.....	2
Borreliasmittspridning.....	3
Vektorkompetens.....	3
<i>BORRELIA BURGDORFERI SENSU LATO</i>	3
Spiroketer.....	3
Patogenes.....	3
CO-INFEKTIONER.....	4
PREVENTION.....	4
BORRELIAMANIFESTATIONER.....	5
Erythema Migrans.....	5
Borrelialymfocytom.....	5
Acrodermatitis Chronica Atrophicans.....	5
Neuroborrelios.....	6
Borreliaartrit.....	6
Borreliakardit.....	6
Okulära manifestationer.....	7
KRONISK BORRELIAINFEKTION och POST-LYME DISEASE SYNDROME.....	7
Kronisk borreliainfektion.....	7
Post-Lyme disease syndrome (PLDS).....	8
DIAGNOSTIK.....	8
Odling.....	8
PCR.....	9
ELISA.....	9
Western blot.....	9
Serologi.....	9

Histopatologi.....	10
ICKE REKOMMENDERADE DIAGNOSTISKA METODER.....	10
CXCL13.....	10
Datortomografi och magnetkamera vid NB.....	10
Urinantigentest.....	10
Borreliainducerad cytokinsekretion.....	10
CD57 ⁺ /CD3 ⁻	11
Gråskaletest (VCST).....	11
Atypiska borreliaformer.....	11
Faskontrastmikroskopi och Mörkfältsmikroskopi.....	12
REKOMMENDATIONER EU: NATIONELLT, PROFESSIONELLA ORGANISATIONER, REFERENSLABORATORIER OCH EES-RECEPT.....	12
EES-recept.....	12
DOXYCYKLIN.....	13
SYFTE.....	13
MATERIAL OCH METODER.....	13
RESULTAT.....	15
Del 1: Är doxycyklin motiverat vid BI?.....	15
<i>Studie "Nadelman et al., 2001"</i>	15
<i>Studie "Wormser et al., 2003"</i>	17
<i>Studie "Stupica et al., 2012"</i>	18
<i>Studie "Dattwyler et al., 1997"</i>	20
<i>Studie "Klempner et al., 2001"</i>	22
Del 2: EES-antibiotikarecept och farmaceuten:.....	25
Mail från försäkringskassan:.....	25
Mail från Borrelia och TBE Föreningen i Sverige:.....	25
Mail från apotekskedjor:.....	25
Statistikförfrågan:.....	26
DISKUSSION.....	26
Del 1: Är doxycyklin motiverat vid BI?.....	26
Är doxycyklin motiverat som postexpositionsprofylax vid BI?.....	26
Är doxycyklin motiverat vid behandlingstider om 10-14 dagar vid BI?.....	27
Är doxycyklin motiverat som långtidsbehandling vid BI?.....	29
Del 2: EES-antibiotikarecept och farmaceuten.....	31

SLUTSATS.....	32
REFERENSER.....	33
<i>Bilaga 1</i>	1

INTRODUKTION

Etiologi

Lyme disease (USA) eller Lyme borreliosis (Europa) – i Sverige: borrelios eller borreliainfektion (BI) – härstammar namnledes från byarna Lyme och Old Lyme i Connecticut, USA [1,2]. I mitten av 1970-talet noterades en hög koncentration av något som misstänktes vara ungdomsrelaterad reumatoid artrit i nämnd region, senare isolerades en gramnegativ extracellulär spiroket från en *Ixodes scapularis (dammini)*-fästing; spiroketen tilldelades senare namnet *Borrelia burgdorferi* (Bb) [2,3]. I Sverige beskrev Afzelius under 1900-talets början, fästingassocierade hudåkommor – numera kända som erythema migrans (EM) [4,5]. BI är en vektorburen zoonos som transmitteras medelst bitt avhängigt *Ixodes*-fästingar; i Sverige artspecifikt: *Ixodes ricinus*. Mellan 1,4-42 procent av dessa bär på spiroketbakterier [5]. I Sverige är spiroketerna *B. afzelii* och *B. garinii* vanligast. I Nordamerika ses genospecien Bb sensu stricto [2].

Epidemiologi

BI ses på norra halvklotet i Europa, i norra Asien och Nordamerika [5]. I Sverige habiterar fästingen de sydliga delarna, samt Östersjö- och Bottenshavskusten. I andra landsregioner är dess närvaro mer sparsmakad. BI-distribution följer per naturlighet fästinghabiteten [6]. Approximativt i Europa är incidensen av BI 65 000 personer per år [3]. Tyskland toppar listan (20 700 fall per år), längst ner återfinns Irland (30 fall per år) [4,7]. BI-incidensen har sedan 2006 ökat; sannolikt ses även en ökning framgent [4,5]. BI är i ett antal länder i Europa, Amerika, Asien och Australien anmälningsplikt. Dock ej i Sverige [3]. BI diagnosticeras hos 5 000-10 000 personer i Sverige årligen, ofta i perioden april till november. Kvinnor är mer drabbade än män, sett över alla manifestationer. Hos barn råder omvänt förhållande [5,6]. 69 fall per 100 000 invånare ses i högendemiska områden i södra Sverige [8]. Skillnaden mellan länen kan dock te sig avsevärd: 26-160 fall per 100 000 invånare [3,5]. I Sveriges sydliga län har risken att drabbas av BI fastställts till 1 på 150 fästingar [3,6]. Vid granskning av 23 län befanns 3 procent av fästingarna i Jämtland och 23 procent i Södermanland, vara infesterade (19 procent i Östergötland) [9,10]. Två studier från 2009 och 2011 framför önskemål att neuroborrelios (NB) i Europa bör förpassas till etiketteringen anmälningspliktig åkomma [11,12].

VEKTORN

Biologi

Fästingar delas familjemässigt in enligt följande: mjuka (Argasidae) och hårda (Ixodidae). Hårda fästingar är till skillnad från mjuka mer platta med framskjutande mundelar. De har ofta ornamenterad sklerotiserad övre plåt (scutum). *Ixodes* är det enda släktet hårda fästingar som överför spirokretbakterier tillhörande Bb sensu lato-komplexet [4]. Sett över världen har fyra falanger *Ixodes*-fästingar karaktäriserats som vektorer av Bb-spiroketer. På den amerikanska östkusten ses *Ixodes scapularis*, medan kontinentens västkust härbärgerar *I. pacificus*. I Västeuropa och mot Östeuropa återfinns *I. ricinus* och från Östeuropa och in i den tempererade zonen i Asien, ses *I. persulcatus* [4]. I norra Europa är *I. ricinus* den vanligaste fästingen [13]. Hos *I. ricinus* är det honliga fästingar, både i nymf- och adult-stadiet, som är vektorer. Hos *I. persulcatus* är det endast den vuxna, honliga fästingen som kan tillskrivas epitetet vektor av dignitet [4,14].

Habitat

Fästingens överlevnad är avhängigt vissa förutsättningar. Undvikande av uttorkning är av vikt. För upprätthållande av vattenbalans, måste miljön ha erforderlig luftfuktighet. Det måste finnas värddjur, för att fästingen skall kunna genomleva de tre stadierna: larv, nymf och adult. Utvecklingsfasen (från ett stadie till nästa) kan vara månadsvis. Dessa perioder tillbringas i skydd, nära marken [4]. Fästingen kan sekrenera av en hygrokopisk vätska (från spottkörtlarna), sedan återinmundiga vätskan och på så sätt bibehålla vätskebalans samt överleva (förutsatt ett mikroklimat hållandes 80-95 procents luftfuktighet) [4,15]. Adulta honliga fästingar nyttjar värddjur, såsom hjort, får, ko och hund. Larver och nymfer tar sig an gnagare, fåglar och reptiler. Skogslandskap med lövfällande träd, med både stora och små däggdjur, är gynnsamma fästinghabitat – likaså barrskog, givet de rätta förutsättningarna, och hedar/ängar [4,16].

Livscykel

Ixodes ricinus livscykel består av tre stadier som vanligtvis fullbordas under en treårsperiod. Varje stadie tar approximativt ett år [4]. Livscykelen kan dock variera mellan 2 till 6 år [17,18]. I varje stadie tas ett blodmål. En larv som nyss kläcks är redo att äta inom ett par dagar [4]. Larven anträder vid tillfälle mus eller dylikt, tar under 2-3 dagar blodmål och ökar viktledes 10-20 gånger. Därefter påbörjas transformation, varefter larven blir nymf. Nymfen intar blodmål under 4-5 dagar på ekorre eller snarlikt. Därefter transformeras nymfen till en adult fästing. Adulta, honliga fästingar tar blodmål på större kreatur såsom hjort, stannar där under cirka 7 dagar, varunder cirka 5 mL blod inmundigas. Hanliga, adulta fästingars primära syfte är inte tagande av blodmål på värddjur, utan parning [4].

Borreliasmittspridning

Fastande fästingar har Bb-spiroketen i tarmkanalen. Vid tagande av blodmål transporteras den till salivkörtlarna, vilket kan ta 2-3 dagar. Det antas vara anledning till BI-överföring sker först efter 24 timmar [4]. Tiden kan dock variera, inom 16 timmar och ofta inom 24 timmar – visar en studie [18]. Det kan vara så att vissa fästingar redan har spiroketerna i salivkörtlarna, trots att de inte tagit blodmål. [4,19]. När fästingar tar blodmål infekteras de ofta själva. Därefter kan de i nästa stadie föra smittan vidare, så kallad transstadial transmission. Hos *I. ricinus* svarar nymferna för mest Bb-överföring. De är mer bitbenägna och de är mindre (svårare att upptäcka). Larv-stadiet spelar viss roll i kretsloppet av borreliaspikroketen – genom att infektera reservoarvärdar; exempelvis gnagare [4,20,21].

Vektorkompetens

Ett vektorkompetent värddjur besitter förmågan att bära på ett smittoämne, vilket i vektorn kan replikeras och inte bara bäras passivt. Exempel är gnagare och harar. Rådjuret bidrar till smittspridning, men är inte vektorkompetent [4,22].

BORRELIA BURGdorFERI SENSU LATO

Spiroketer

Spiroketer är skruvformade bakterier, de rör sig fram genom ett medium medelst roterande axiala filament; förankrade i det periplasmatiske utrymmet [23].

Bb-spiroketen är gramnegativ, mikroaerofil (syrekrävande, dock intolerant mot gängse halter) och långsamväxande. Det finns flera olika Bb genospecies (minst 15-20).

I Europa ses *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. burgdorferi*, *B. finlandensis*, *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* och *B. valaisiana*. De primärt patogena är dock: *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* och *B. spielmanii*. De finns ytterligare tre genospecies – *B. bissettii*, *B. lusitaniae* och *B. valaisiana* – vilka kan vara patogena, men evidens därom saknas fortfarande [4,24,25,26,27,28,29,30]. Spiroketerna sprids ofta genom fåglar, vilka är bärare av parasiterande fästingar. Det har hittats fästingar på sjöfåglar långt upp i de arktiska områdena i Nordnorge [5].

Patogenes

Bb sensu stricto har ett starkt samband med borreliartrit (BA), speciellt i Nordamerika. *B. garinii* är associerat med neurologiska symtom, medan *B. afzelii* och *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) är sammankopplade [4].

Patogenesens grund är ej fullständigt kartlagd [5]. Oklarheter råder i huruvida skador på nerver, hud, leder är avhängigt cytotoxiska spiroketeffekter eller om infektionen utlöser ett autoimmunt försvar [5,32]. Då fästingen bitit sig fast, binder borreliapiroketerna med ytproteinet OspA till fästingreceptorer och börjar föröka sig; det är ett sätt att undvika immunförsvaret. När sedan spiroketerna injiceras, nedregleras OspA för att plocka bort bakterien från immunförsvarets radar. Samtidigt uppregleras istället ytproteinet OspC, vilket vid överföringen binder till komplementinaktiverande protein i fästingens saliv (Salp15); detta bidrar till att skydda spiroketen i den nya miljön. OspC kommer senare nedregleras, vilket resulterar i en svag immunreaktion [5]. Borreliapiroketen kan också inducera kroppsegna immunhämmande cytokiner, såsom IL-10. Spridning av bakterien till centrala nervsystemet och leder, går via vävnader, längs med perifera nerver eller blodbana. Tar sig spiroketen över blod-hjärnbarriären, ses ökning av proinflammatoriska cytokin i cerebrospinalvätska (csv). Detta stimulerar bland annat monocytter och dendritiska celler att producera chemokinen CXCL13, vilken kan ses i förhöjda nivåer vid tidig NB [5,32,33]. Vid BI är flera mekanismer bakomvarande skada i centrala nervsystemet (CNS), exempelvis neurotoxiska mediatorer och direkt cytotoxicitet [32]. Bakteriens ytprotein OspA, kan fästa vid nervceller och inducera apoptos [34].

CO-INFEKTIONER

Ixodes ricinus kan förutom *Bb sensu lato*, även transmitta andra organismer. Exempelvis *Babesia divergen*, *Babesia microti*, *Anaplasma* och TBE virus. Vissa av dessa kan co-infektera tillsammans med *Bb sensu lato* – ett faktum som försvårar diagnosticering av BI [4]. TBE tillsammans med NB, ses som en synnerligen besvärlig co-infektion [3]. I Sverige verkar det vara ovanligt att andra smittor överförs samtidigt. Fenomenet skall dock inte avfärdas; gravare symtombild är en varningssignal. Individer som inte är rätt vaccinerade, skall vid kustområdena i mellersta Sverige vara särskilt uppmärksamma [3].

PREVENTION

Det bästa sättet att undvika smitta, är att undvika vistelse i fästingterräng. Kan inte detta undvikas, bör heltäckande klädesel bäras [5]. Nogsam kroppslig inspektion efter vistelse i skog och mark anbefalles. Kvickt avlägsnande av attacherad fästing – helst inom 24 timmar – rekommenderas. Insektsrepellerter fungerar: applicering var fjärde till sjätte timma. Medlet skall innehålla DEET (N, N-diethyl-3-metylbenzamide) [5]. I Europa finns idag inget tillgängligt vaccin, avseende BI – kliniska försök pågår. Tidigare fanns ett vaccin i USA och Kanada, det drogs dock tillbaka på grund av ekonomiska skäl [5].

BORRELIAMANIFESTATIONER

BI delas ofta in i tre stadier: tidig lokaliserad infektion (EM och lymfocytom), tidig disseminerad infektion (t.ex. multipla EM, NB) och sen kvarhängande infektion (t.ex. ACA, BA). Sjukdomen går sällan från stadium till stadium, varför den strikta uppdelningen blivit ifrågasatt på senare tid. I Sverige ses en högre andel EM (72 procent) än i USA (25 procent). I USA har man istället mer BA (41 procent mot 6 procent i Sverige) och högre halt NB (29 procent i USA och 16 procent i Sverige). Det har också visat sig att EM-patienter i USA upplever ett snabbare växande erythem, med förekommande huvudvärk, feber, led/muskelvärk [5].

Erythema Migrans

EM är den vanligaste yttringen av BI och uppstår ofta som en expanderande hudrodnad [5]. Diagnos ställs brukligt på anamnes, avseende fästingexposition och erythemets utseende, vid uppnådd area om 5 cm i diameter (\approx 14 dagar efter bett) [2,5]. I initialskedet visar serologisk provtagning ofta negativt. Positiv serologi, bevisar inte heller EM – i vissa regioner kan patienter vara serologiskt positiva sedan innan. Därav rekommenderas serologisk utvärdering inte. Erythemets utseende kan variera från ringformat, runt, ovalt, ljusrosa till blårott. Vanligast i Sverige är homogen oval hudrodnad med centralt bettmärke. Klåda, led- och muskelvärk, trötthet, huvudvärk och feber förekommer [2,5]. Differentialdiagnoser kan vara bettreaktion, erysipelas, kontaktallergiska reaktioner, svampdermatoser och urtikaria. För att undvika vidare komplikationer skall EM behandlas med antibiotika, vilket i Sverige vanligast sker under 10 dagar [2,5]. Fenoximetylpenicillin, amoxicillin, doxycyklin, cefuroxime axetil, azitromycin, ceftriaxone är exempel på användbara antibiotikum [4,5].

Borreliallymfocytom

Lymfocytom (proliferation av lymfoida celler i samband med BI) ses ofta uppstå på örsnibb eller bröstvårta [5]. Lymfocytomet kan vara blårott, tumörlikt och mellan 1-5 centimeter stort [2,5]. Diagnos på anamnes (nyligt fästingbett/EM) och borreliaspecifika antikroppar (IgG 70 procent). Differentialdiagnostik är Kutana lymfom och andra maligniteter; histologi kan användas för utvärdering. Ofta är patienterna seropositiva då lesionen visar sig; de som inte är det brukar snabbt serokonvertera [2]. Borreliallymfocytomet läker vid behandling utan ärrbildning, men utläkning kan ta längre tid än EM. Svenska riktlinjer ger 14 dagars antibiotikaterapi med doxycyklin eller fenoximetylpenicillin[5].

Acrodermatitis Chronica Atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) är en hudförändring som kan uppstå månader till år efter icke initierad antibiotikaterapi [5]. Primärt drabbas vuxna kvinnor [2]. I initialskedet kan en blåaktig misspyrdning, vanligast på händer eller fötter ses. I senare stadie ses hudatrofi, huden blir tunn, blårodaktig, ”potatisskalliknande”. Ofta ses neuropati och ledpåverkan i området [2,5]. Diagnosen ställs på anamnes, borreliaspecifika antikroppar (IgG 100 procent) och histologi [5]. Differentialdiagnostiken är avhängigt sjukdomstadiet. Ibland tolkas hudlesioner på de nedre extremiteterna, som vaskulär problematik – exempelvis kronisk venös insufficiens. Fibrösa knölar antas ibland vara reumatoida ditos, eller i vissa fall gikt [2,5]. I Sverige är behandlingstiden 21 dagar, antibiotika-sorter som doxycyklin och fenoximetylpenicillin har visat sig fungera [5].

Neuroborrelios

NB visar sig ofta 4-8 veckor efter fästingbettet [5]. Hos vuxna ses ofta sjukdomen som en smärtsam lymfocytär meningoradikulit, även kallat Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome [2,5]. Syndromet karaktäriseras av intensiv radikulär smärta – avhängig spinalnervspåverkan [6,35] Smärtorna brukar förhöjas nattetid och influeras icke av analgetika [5]. Involvering av det perifera nervsystemet och kronisk lymfocytisk meningit inkluderas även i tidigare nämnda syndrom [35]. Ensidig eller dubbelsidig ansiksförlamning – facialispares – är frekvent förekommande symtombild hos NB-patienter [2,5]. Diagnosställande på meningit, facialispares, annan perifer pares, meningoradikulit, myelit, meningoencefalit, mononukleär pleocytos (onormal cellökning i hjärn- och csv). Intratekal antikroppsproduktion (borreliaspecifik), samtidig serum- och csv-provtagning tarvas. Svenska riktlinjer säger 10-14 dagars antibiotikabehandling med doxycyklin eller ceftriaxone [5].

Borreliartrit

Ledsvullnad (synovit) i en eller flera av de större lederna, exempelvis knäleden, är vanligt [2]. Det kan ta veckor till månader (medel sex månader) efter fästingbettet, innan symtom på BA visar sig [5]. Om borreliartrit (BA) tillåts progrediera obehandlad, kan den persistera i månader och år [2,5]. Hos ett fåtal persisterar dock inflammation ehuru rekommenderad antibiotikaterapi. En möjlig anledning torde vara intrasynovial autoimmunitet. Diagnos ställs på återfallande eller direkt ledsvullnad, borreliaspecifika antikroppar eller med PCR på ledvätska [5]. Differentialdiagnoser ses som reaktiv artrit, kristallartrit och reumatoid artrit. Svensk behandling innefattar doxycyklin och ceftriaxone under 14 dagar [5].

Borreliakardit

Förekomsten av borreliakardit (BK) är låg [2], i Europa ses tillståndet sällan [5]. Vanliga symtom är atroventrikulärt ledningshinder/blockering i vissa fall med växlingar mellan AV-block I, II och III [5]. Diagnosen ställs på störningar i retledningssystemet (AV-block II-III), borreliaspecifika antikroppar och anamnes på aktuellt eller genomgånget fästingbett [5]. Palpitationer, bradykardi eller andra rimliga orsaker är exempel på differentialdiagnoser [5]. Behandling i Sverige innefattar doxycyklin och ceftriaxone under 14 dagar [5].

Okulära manifestationer

BI kan drabba ögat[2]. Differentialdiagnostiken är dock bred. Vid diagnos krävs specifika antikroppar i serum och uteslutande av andra orsaker. Tidigare BI hos patient och patologiska fynd i likvor, bidrar till stärkande av diagnos. PCR kan nyttjas för prov i tårvätska och eventuella fynd av DNA [2].

KRONISK BORRELIAINFEKTION och POST-LYME DISEASE SYNDROME

I Sverige framträder läkaren Mats Reimer i en artikel från 2013-07-08 i Aftonbladet: ”*Kronisk borrelia*” är en påhittad sjukdom [36]. Han fastslår att patienter inte hjälps av pseudodiagnoser. Det framkommer en oro över att ”politiker och okunniga journalister skall detaljstyra vården för enskilda diagnoser”. Artikeln behandlar patienter som inte anser sig fått adekvat hjälp från svensk sjukvård, utan istället vänt sig till borreliakliniker utomlands – exempelvis Tyskland. Mats Reimer ifrågasätter inte patienternas lidande, men anser att vården på de alternativa borreliaklinikerna är oansvarig: patienter feldiagnosticeras, behandlingarna är dyra med potentiellt farliga biverkningar.

I Läkartidningen Nr. 48, 2007, Volym 104 [37], presenterar Lars Hagberg (professor, leg läkare) och Leif Dotevall (med dr, leg läkare) en artikel *Neuroborrelios i vanrykte – detta är ingen mystisk, svårbehandlad infektion!*). Sammanfattande anser författarna att det varken finns vetenskapligt belägg, eller beprövad erfarenhet av långvarig antibiotikabehandling vid det som benämns som kronisk borrelios.

Borrelia och TBE Föreningen i Sverige [38], har uttryckt kritik gentemot den svenska sjukvårdens syn och handhavande med BI-problematiken; i synnerhet anses tillgängliga diagnostiska metoder vara undermåliga. Folkhälsomyndigheten och SBU har på förekommen anledning granskat rådande vetenskapligt underlag till behandling och diagnostik [3,6].

Kronisk borreliainfektion

Kronisk BI är en luddig term som nyttjats tämligen brett; ibland används den växelvis med benämningen sen borrelios. I Europa benämns sena neurologiska manifestationer, avhängigt obehandlad eller inadekvat behandlad infektion, som kronisk NB. Andelen sena europeiska BI

har sjunkit, prevalensen är 1-5 procent. Fenomenet är avhängigt faktorer som snabbt avlägsnade av fästing och tidig antibiotikaterapi, vilka i sin tur är avhängigt en ökad varseblivning hos såväl allmänhet som sjukvårdspersonal [3,5,39,40]. Smärta, neurokognitiva symtom, trötthet/utmattning – eller mixtur av dessa och liknade yttringar är vanliga [40]. Feder et al. framlägger fyra kategorier [40]. Kategori 1: symtom av okänd orsak, inga bevis på Bb-infektion. Kategori 2: väldefinierad sjukdom ej relaterad till Bb-infektion. Kategori 3: symtom av okänt ursprung; antikroppar mot Bb men ingen historia av objektiva kliniska fynd som är i enlighet med BI. Kategori 4: symtom som vid post-Lyme disease syndrome (PLDS). De flesta diagnosticerade för kronisk BI, hamnar i kategori 1 och 2. De flesta kontrollerade kliniska prövningar har dock involverat patienter i kategori 4 [40,42].

Post-Lyme disease syndrome (PLDS)

Subjektiva symtom varandes mer än sex månader, benämns PLDS. Orsakerna är ännu inte helt utredda; det kan vara persisterande cytokinproduktion, kvarstående infektionsskador, autoimmunitet, eller en fortgående infektion. Vanliga symtom vid PLDS är: utmattning, artralgi, myalgi, huvudvärk, nackstelhet, irritabilitet, sömnlöshet, minnes- och koncentrationssvårigheter. Likheterna mellan kronisk BI och PLDS är många och ofta överlappande. Kronisk BI antas vara, som namnet antyder, en pågående aktiv infektion, medan PLDS-patienter ofta har haft föregående antibiotikabehandlade BI-manifestationer. Cirka 10-20 procent av de som genomgått antibiotikaterapi vid BI upplever PLDS [3,5,39,40,41]. Då symtombilden är bred – symtomlikheter med andra sjukdomar (t.ex. MS, kroniskt trötthets syndrome, reumatoid artrit), både gällandes kronisk BI och PLDS, är såväl diagnosticering som behandling komplex. Huruvida prolongerad antibiotikaterapi är av nytta eller ej vid dessa tillstånd, vet man inte idag [3,5,6,39,40,42].

DIAGNOSTIK

För att kunna ge adekvat behandling, tarvas säker, reliabel diagnostik. BI diagnosticeras medelst sammanslagning av patientberättelse, kliniska sjukdomstecken, tagande av prov (blodprov och spinalvätskeprov) samt uteslutande av annan sjukdom [6]. Tidig identifikation av BI minskar risken för progression till exempelvis NB eller BA och ger möjlighet till snabbt insättande av terapi [6].

Odling

På grund av hög tidsåtgång, ses odling som ett komplement för diagnosstöd. Svenska laboratorier för diagnostik använder inte odling [3]. Odlingar från hudbiopsier har störst känslighet (upp till 80 procent hos EM-patienter och 60 procent hos ACA-patienter). Odling

från CSF (likvor) och blod har låg sensitivitetgrad (17 procent) [4,5]. Otillförlitliga källor för odling är synovialvätska och hjärtmuskelvävnad [4].

PCR

I kontrast till odling, inriktar sig PCR (Polymerase Chain Reaction) på att upptäcka spiroket-DNA och inte levande organismer. Således kan inte fastställande om aktivt pågående infektion inte göras. PCR kan upptäcka borrelia-DNA: I synovialvätska (> 50 procent av fallen), EM- och ACA-patienter (50-70 procent av fallen), från csv vid NB (20-30 procent av fallen). Urin-PCR har visat motsägelsefulla resultat, rutinmässigt bruk rekommenderas inte [4,5]. I Sverige utför enstaka laboratorier PCR – och då som diagnosstödande av BA [3].

ELISA

ELISA är indirekt metod som används inom BI-diagnostiken [5]. I vissa europeiska länder anses diagnos ställd med enbart ELISA vara tillfyllest. I andra europeiska länder samt USA anses att diagnos bör baseras på två test: ELISA och Western blot (WB) [4].

Dagens ELISA-metoder använder upprepade antigen: extrakt från bakterier där korsreagerande ämnen avlägsnats, eller rekombinanta/upprepade proteiner såsom flagell, OspC, VlsE eller dess peptid C6. Med ELISA kan man bestämma både IgM- och IgG-antikroppar. Svenska ELISA-kit brukar nyttja antigen som flagell eller VlsE/C6. Capture-ELISA mot flagellprotein kan användas vid diagnosticering av NB; borrelia-specifika antikroppar i csv och serum jämförs, för påvisande av intratekal antikroppsproduktion [4,5].

Western blot

WB nyttjar helcellsantigen, separerade genom elektrofores. Efter separationen överförs antingen till ett nitrocellulosamembran, som sedan behandlas med serum från avsedd och utvald patient. Bindande antikroppar fastställs med sekundära antikroppar. Kriterier för resultattolkning har fastställts av CDC och grundar sig på påvisande av vissa, specifika proteinband [5]. CDC:s huvudenhet är lokaliserad till Atlanta, USA. Deras kriterier är inte direkt applicerbara på europeiska förhållanden, då divergerande borreliavarianter manifesterar de båda kontinenterna [5,43].

Serologi

Antikroppssvaret vid BI inleds med IgM följt av IgG. IgM kan persistera i över ett år och IgG kan ses flera år efter initial infektion [5]. Serologi skall ses som stödande till kliniska tecken på BI [3,5]. Begränsningar med serologi: svårt att skilja mellan aktiv och avslutad infektion,

tidig BI kan vara seronegativ, icke-standardiserade tester ger varierande, svårtolkade mätresultat [3].

Histopatologi

Vid kutana manifestationer av BI, kan histopatologi vara ett bra stödjande redskap [4]. Svenska rekommendationer ser histopatologi som ett stöd vid diagnosticering av ACA [5]

ICKE REKOMMENDERADE DIAGNOSTISKA METODER

Det finns laboratorier som utför BI-diagnostik stick i stäv med officiella riktlinjer. Metoderna är ofta inte utvärderade och resultattolkningar sker ibland utifrån icke accepterade kriterier [2,3,44]. Nedan följer några exempel:

CXCL13

CXCL13 är ett cytokin (C-X-C motif ligand 13). Det bildas från monocyter och dendritceller efter borreliapiroketinvasion. CXCL13 har rapporterats i csv hos patienter med NB [3]. Därav ansågs CXCL13 vara en god markör för Bb. CXCL13 veckar dock inte vara specifik för NB, det ses även vid neurosyfilis och asymptomatisk hiv-infektion. Europeiska och svenska riktlinjer ser än så länge inte CXCL13-analys som ett alternativ [3].

Datortomografi och magnetkamera vid NB

För tillfället finns det för bristfälligt underlag gällandes datortomografi och magnetkamera och NB-diagnosticering. Metoderna ingår inte heller i nationella riktlinjer [3].

Urinantigentest

Har låg känslighet (sällan över 30 procent), vissa laboratorier utför dessa analyser. *Borrelia* ses förekomma i låg koncentration urinledes [3]. Det har arbetats på koncentrationshöjande metoder av Bb-antigen (upp till 100 gånger) för bättre testsensitivitet. Urinantigens test är ännu inget som gängse rekommenderas [3].

Borreliainducerad cytokinsekretion

För att komplettera ELISA och WB, har försök gjorts för påvisning av involvering av det adaptiva immunsystemet (cytokinutsöndring från lymfocyter). Fördelar: diagnosticering innan erhållit antikroppssvar, möjlighet till påvisande av aktiv/inaktiv BI. ELISPOT är en metod som kan påvisa interferon (IFN)-gamma (framställd av T-hjälparceller typ 1 och typ 2 och är borreliaantigenspecifikt). Man nyttjar med metoden uppenade Bb-ytprotein för att försöka få T-lymfocyter i färskt blod att svara [3]. I en studie fann man vid användandet av Bb som antigen hos patienter med BI, ett cytokinsekretionssvar från T-lymfocyter. Dock visade sig samma svar även hos friska individer. LTT har ofta visat kontradiktoriska resultat i studier. I Sverige och EU rekommenderas tekniken inte [3].

CD57⁺/CD3⁻

I en studie från 2001 framlades ett samband mellan kronisk BI och ett förändrat, ospecifikt cellulärt immunförsvar. Hos 73 individer ingående i studien, sågs en nedreglering av de naturliga mördarcellerna CD3⁻ och CD57⁺ (särskilt vid kronisk NB). Tillståndet tedde sig dock reversibelt och gick tillbaka till utgångsstatus, då insättande av adekvat antibiotikaterapi gjordes. Därav föreslog författarna att antalet CD57⁺-celler kunde användas som terapimonitorering, eller analyser grundade på kvoten CD57⁺CD3⁻. Andra studier har dock inte visat på skillnad i antal CD57⁺-celler mellan PLDS-patienter, kontroller eller antibiotikabehandlade NB-patienter. Vissa laboratorier utför analyser i samma regi, men testet rekommenderas ej nationellt [3].

Gråskaletest (VCST)

VCST är ett test som kontrollerar förmågan att se kontraster. Ögonläkare nyttjar tekniken för påtalande av synrubbingar hos patienter. VCST:s användbarhet inom BI-diagnostiken grundar sig på uppfattningen om att Bb sekreterar ett neurotoxin, vilket kan binda till fett- och nervvävnad som recirkulerar i det enterohepatiska kretsloppet. Än så länge har neurotoxinet inte påvisat. De som hävdar att neurotoxinet existerar, menar även att det är bidragande orsak till PLDS. Nationellt rekommenderas VCST inte [3].

Atypiska borreliaformer

Vissa delar inom BI-forskningen menar att infektionen inte läker ut helt. Det kan bildas RB (Round Bodies (cystor, sfäroplaster, L-former)) och kolonier innehållandes RB. Dessa

atypiska former kan persistera i kroppen under år. Vid gynnsamma betingelser kan de åter bli spridningsbenägna spiroketer. Vilken vikt atypiska former äger vid Kronisk BI/PLDS återstår att vidare utvärderas. Diagnostiska metoder för påvisande av dessa atypiska former, rekommenderas ej nationellt [3].

Faskontrastmikroskopi och Mörkfältmikroskopi

FKM och MFM görs på ofärgat blod för diagnostik vid infektioner innefattande spiroketer. Exempelvis för att bevisa Bb i fästingar, verifikation av Bb i odlingsmedier, påvisande av Bb i humana vävnadsprov vid EM. Dock verkar vetenskapligt underlag vara för tunt, när det gäller diagnosställande på blod eller csv vid förmodad BI; detta gäller särskilt vid persisterande problematik efter behandling vid NB eller vid symtom ej karaktäristiska för BI. FKM eller MFM har ännu ingen plats i nationella rekommendationer [3].

REKOMMENDATIONER EU: NATIONELLT, PROFESSIONELLA ORGANISATIONER, REFERENSLABORATORIER OCH EES-RECEPT

Sverige, Norge, Finland, Nederländerna, Storbritannien, Tyskland och Frankrike har aktuella, offentliggjorda, nationella rekommendationer för hantering av BI. I stort ses liknande laboratoriediagnostik och val av antibiotikabehandling. Divergens ses angående bruket av WB. Diskrepans ses också gällandes val av penicillin och behandlingstid vid EM. PLDS ses inte som en pågående infektion, vilket ger avrådan från antibiotikabehandling [3]. Vid 43 tillfrågade nordiska diagnostiklaboratorier, sågs 13 olika ELISA-kit användas, 16 laboratorier brukade ELISA och WB – 27 laboratorier utförde enkom primärscreening, 6 laboratorier utförde PCR [3].

EES-recept

Nya regler angående expediering av recept inom EES (Europeiska ekonomiska samarbetsområdet), utkom 2013. Reglerna skiljer sig från de tidigare, genom att recept på narkotiska läkemedel och recept till animalieproducerande djur – inte är tillåtna. Dessutom framgår det nu tydligare, vilken information receptet skall innehålla. För- och efternamn patient och förskrivare), födelsedatum (patient) och utfärdardatum skall finnas. Förskrivaren skall uppge yrkeskvalifikationer (skall vara behörig), kontaktuppgifter, arbetsadress och namnteckning. Förskrivet läkemedel skall vara med gängse benämning, eller namn. Läkemedelsform, mängd, styrka och dosering fordras också. Enligt kapitel 5, 28 §, skall förskrivare kontaktas vid tvetydigheter. Saknas uppgifter receptledes, men apotekspersonalen ändå bedömder att expedition är rimlig – finns inget expeditionshinder. Inte heller

språkförbistring innebär expeditionshinder, så till vida att patienten ändå förstår hur läkemedlet skall användas. Vidare innebär förändringen att patienter kan utkvittera sina receptbelagda mediciner på apotek inom hela EES (förutom EU även Norge, Island och Liechtenstein) [45].

DOXYCYKLIN

EUCALB i Europa och IDSA (The infectious Disease Society of America) i USA framhåller doxycyklin – ett tetracyklinderivat ursprungligen framtagit i USA [46], som terapi vid BI-manifestationer [4,47]. I Sverige är förstahandsvalet fenoximetylpenicillin vid solitära EM (doxycyklin vid pc-allergi, för denna indikation). Men vid disseminerad sjukdom, exempelvis NB och BA, rekommenderas doxycyklin [5,6,48].

Doxycyklins verkningsmekanism innebär inhibering av ribosomal proteinsyntes, effekt (primärt bakterostatisk) synes på såväl intra- som extracellulära patogener. Läkemedlet har en hög absorptionsgrad (93 procent), terapeutisk blodkoncentration fås i regel inom 30 minuter. Doxycyklin är en lipofil substans, vilket gör att den binds högvärdigt till serumproteiner (80-90 procent). Samtidigt ger den höga fettlösligheten också hög vävnadsdistribution och en halveringstid på 18-22 timmar [48].

På grund av risk för inlagring i växande skelett och påverkan på tandemalj (t. ex missfärgning), skall barn under 8 år enkom insättas på doxycyklin i undantagsfall. Det föregående är ävenledes en anledning till försiktighet hos gravida, i synnerhet under den sista hälften av graviditeten. Doxycyklin interagerer minimalt med föda, men samtidig mineraladministration skall beaktas – då dylikt kan minska absorption. UV-strålning från sol och artificiella källor, kan ge överkänslighetsreaktioner – varför försiktighet bör iakttas upp till fem dagar efter avslutat behandling. Andra vanliga biverkningar är ofta magrelaterade, såsom diarré, illamående och kräkningar [48]. En vanlig dosering (NB) är 2 tabletter 1-2 gånger dagligen i 10-14 dagar [48].

SYFTE

Syftet med föreliggande studie var att undersöka verkningar av doxycyklin vid korttids (postexpositionsprofylax)-, normaltids- och långtidsbehandling hos BI-patienter samt undersöka farmaceutens möjligheter att påverka expediering av EES-antibiotikarecept förskrivna mot gällande svenska riktlinjer.

MATERIAL OCH METODER

Denna studie kan delas in i två delar. Den första delen av studien är en granskning av tetracyklinderivatet, doxycyklin, och är en litteraturstudie. Den initiala frågeställningen: Är doxycyklin motiverat vid BI? I denna frågeställning döljer sig tre underliggande frågor: 1. Är doxycyklin motiverat som postexpositionsprofylax vid BI? 2. Är doxycyklin motiverat vid behandlingstider om 10-14 dagar vid BI? 3. Är doxycyklin motiverat som långtidsbehandling vid BI? I frågeställningarna ryms biverkningar, effektivitet, patientnytta etc. För att bringa

klarhet i detta har studier avseende doxycyklin och korttids-, medel- och långtidsbehandling sökts och granskats. Studierna har sökts i databasen PubMed mellan mars till maj 2015. Sökord som användes och vilka därefter också kombinerades: ”doxycycline”, ”chronic lyme disease”, ”erythema migrans”, ”long-term treatment”, ”lyme borreliosis”, ”lyme disease”, ”post-Lyme disease syndrome”, ”post-Treatment Lyme disease syndrome”, ”prophylaxis”. Därefter användes även referenslistor i funna studier, för vidare undersökning av intressant studiematerial. Sökningar gjordes med fritext, inga begränsningar. Fem studier valdes ut (tabell I). De behandlade alla doxycyklin med olika behandlingsstrategier och behandlingsdurationer. Inklusionskriterier: utvalda studier skulle behandla doxycyklin med avseende på korttids-, medel- och långtidsbehandling i samband med BI. Studierna skulle ha fullständiga fulltexter; fria från kostnad. Exklusionskriterier: studier utan fulltexter. I tabell I ses de utvalda studierna.

Den andra delen i studien granskar farmaceutens roll, avseende expediering av EES-antibiotikarecept, indikation kronisk BI/PLDS, där långtidsbehandling stipulerats. Brev innehåll problembeskrivning (bilaga 1) samt förfrågan om ståndpunkt i ämnet, sändes till central kundservice/farmaciansvarig hos apotekskedjorna Kronans Apotek, Apoteket AB, Apotek Hjärtat, Cura Apoteket och Apoteksgruppen, samt till fackförbunden Sveriges Farmaceuter och Unionen (Farmaciförbundet). Brev skickades även till eHälsomyndigheten med statistikförfrågan. Stoppdatum för svar sattes till 2015-05-20.

Tabell I. Sammanställning av utvalda studier.

Studie	Titel och år	Syfte
Dattwyler et al., 1997	Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease, 1997 [49]	Att jämföra effekt och tolerabilitet av parenteral ceftriaxone och oral standardterapi hos patienter med disseminerad BI utan meningit
Nadelman et al., 2001	Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite, 2001 [50]	Syftet med studien var att utvärdera hur effektivt en singeldos om 200 mg doxycyklin är för förebyggande av BI efter fästingbett (<i>I. scapularis</i>).
Klempner et al., 2001	Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, 2001 [51]	Att utvärdera effekten av prolongerad antibiotikabehandling hos patienter med kvarstående symptom efter rekommenderad antibiotikabehandling vid BI.
Wormser et al., 2003	Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-	Att utvärdera olika behandlingstider av oralt doxycyklin och doxycyklin i kombination med en

	controlled trial., 2003 [41]	singeldos ceftriaxione hos patienter med hos patienter med tidig BI-infektion.
Stupica et al., 2012	Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days, 2012 [52]	Det primära syftet med studien var utvärdera 10 dagar med doxycylin peroralt, mot 15 dagar med doxycylin peroralt hos europeiska patienter med EM.

RESULTAT

Del 1: Är doxycylin motiverat vid BI?

Studie "Nadelman et al., 2001"

"Prophylaxis with a single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes ricinus* tick bite" [50].

Syfte

Syftet med studien var att utvärdera hur effektivt en singeldos om 200 mg doxycylin är för förebyggande av BI efter fästingbett (*I. scapularis*).

Material och metod

Studien var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad prövning, utförd mellan maj 1987 och december 1996 i det för BI hyperendemiska området Westchester County, New York. Inklusionskriterier var personer ≥ 12 år, vilka avlägsnat *I. scapularis*-fästing inom 72 timmar. Exklusionskriterier var patienter med kliniska tecken på BI, stående på eller just initierad antibiotikaterapi med effekt på Bb, gravida, ammande, patienter vaccinerade mot BI, patienter som ej uppvisade bitande fästing för författarna. De patienter vars fästingar längre fram visade sig vara annat än *I. scapularis*, inkluderades i säkerhetsanalysen.

Vid inskrivning, vid 3 och 6 veckor skedde utvärdering genom undersökning och intervju. Vid varje besök togs blodprov för antikroppsdetektion och Bb-odling.

Deltagarna randomiserades till placebo alternativt 2 kapslar doxycylin 100 mg.

Det primära utfallsmåttet var utveckling av EM vid bettställe, sekundärt utfallsmått var EM på annat ställe och laboratorievidens på BI utan EM.

Med en alfanivå på 0,05 och en statistisk kraftberäkning på 80 procent, skulle varje behandlingsarm innehålla 129 patienter.

Resultat

Den primära intentionsbehandlings-analysen var 482 patienter, som tagit bort verifierade *I. scapularis*-fästingar (tabell II). Demografiska karaktäristika i doxycyklin-gruppen (235 patienter) och placebo-gruppen (247 patienter) var likvärdiga. EM visade sig hos 8 av 247 (3,2 procent) patienter i placebogrupper och 1 av 235 i doxycyklin-gruppen (0,4 procent, $P < 0,04$). Fler EM utvecklades efter bett från fästingnymfer (8 av 142 bett) än av adulta, honliga fästingar (0 av 97 bett) (tabell II). 59 av 329 utfrågade rapporterade efterföljande fästingbett. Hos två deltagare (en i doxycyklin-gruppen och en i placebo-gruppen), sågs EM på andra ställen än det initiala bettstället

Biverkningar (främst illamående och kräkningar), sågs mer frekvent i doxycyklin-gruppen (30,1 procent) än i placebo-gruppen (11,1 procent, $P < 0,001$) (tabell III). Biverkningarna var milda och självbegränsande. Inga rapporter på fotosensitivitet och utslag avhängigt medicineringen förekom.

Tabell II. EM vid bettstället hos de 482 patienterna

Fästingstadiet och Uppfyllnadsstatus	Doxycyklin-grupp (N=235)	Placebo-grupp (N=247)	P-värde*
Antal med EM/totalt antal (%)			
Nymf	1/124 (0,8)	8/142 (5,6)	<0,04
Delvis uppfylld	1/78 (1,3)	8/81 (9,9)	0,03
Fastetillstånd	0/43	0/59	1,00
Adult honlig	0/100	0/97	1,00
Delvis uppfylld	0/28	0/36	1,00
Fastetillstånd	0/66	0/57	1,00
Larv	0/10	0/8	1,00
Adult hanlig	0/1	0/0	1,00
Alla	1/235 (0,4)	8/247 (3,2)	<0,04

*P-värden härledda från Fischer's exakta test

Tabell III. Biverkningar*

Händelse	Doxycyklin-Grupp (N=156)	Placebo-Grupp (N=153)	P-värde**
Antal patienter (%)			
Icke specificerad biverkning	47 (30,1)	17 (11,1)	<0,001
Illamående	24 (15,4)	4 (2,6)	<0,001
Kräkning	9 (5,8)	2 (1,3)	0,06
Magrelaterat obehag	11 (7,1)	6 (3,9)	0,34
Diarré	6 (3,8)	6 (3,9)	0,79
Yrsel	4 (2,6)	1 (0,7)	0,37
Annat***	6 (3,8)	1 (0,7)	0,12

*Data från 309 patienter.

**Härledda från Fisher's exakta test eller chi test

***Annat inkluderade huvudvärk, nackstelhet, trötthet/utmattning, svaghet, minskad aptit, feberkänsla, värmevallningar/ansiktsrodnader

Studie "Wormser et al., 2003"

"Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease" [41].

Syfte

Att utvärdera olika behandlingstider av oralt doxycyklin och doxycyklin i kombination med en singeldos ceftriaxone hos patienter med tidig BI-infektion.

Material och Metod

Studien var en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad prövning, utförd mellan 1992 och 1994 vid Lyme Disease Diagnostic Center (Westchester Medical Center, Valhalla, New York). Patienterna gav skriftligt medgivande och studieprotokollet godkändes av till centret tillhörande granskningsnämnd.

Personer ≥ 16 år, uppfyllandes CDC övervakningsdefinition av BI (EM ≥ 5 centimeter i diameter) [43], inkluderades. Exkluderades gjordes gravida, ammande, tetracyklin- och β -laktam-allergiker, individer som förskrivits antibiotika för EM 48 timmar innan studieingång, patienter med meningit, hjärtblock eller underliggande tillstånd som skulle kunna påverka studieresultatet.

Sammanlagt randomiserades 180 patienter till en av tre grupper: 1). Ceftriaxone 2 gram singeldos, därefter 10 dagar doxycyklin 2 gånger dagligen, följt av 10 dagar av oral placebo 2 gånger dagligen. 2). Placeboinjektion (dextros), 10 dagar doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen, följt av 10 dagar placebo 2 gånger dagligen. 3). Placeboinjektion följt av 20 dagar doxycyklin 2 gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades genom symptomatiska patienter (systemiska symptom, multipla EM) eller asymtomatiska (inga systemiska symptom, enskilt EM). Detta för att få lika fördelning av patienter med disseminerad BI i de tre grupperna. Vid utvärdering användes frågeformulär med både öppna och slutna frågor, symptom mättes med en visuell analog skala. Vid varje besök togs blodprov (utvärderade med ELISA). Utfallet bestod i fullständigt behandlingssvar, partiellt behandlingssvar och terapivikt. Utfallet mättes genom klinisk observation och neurokognitiva prover vid baslinje, 10 dagar, 20 dagar, 3 månader, 12 månader, 24 månader och 30 månader. Vid missade uppföljningsmöten, användes telefonintervju (< 5 procent).

Biverkningar framtoogs genom intervjuer samt resultat på laboratorieprov. 42 patienter per grupp skulle ge en statistisk kraft om 80 procent, medräknat bortfall och icke utvärderbara patienter – antogs 60 patienter per grupp vara fullgott.

Resultat

Demografiska karaktäristika i de tre grupperna visade en högre andel män från 59,3 procent till 68,9 procent och överrepresentation av vita (gentemot afroamerikaner, asiater och latinamerikaner) från 93,4 procent till 96,6 procent. Varaktighet av EM, laboratorieprovsresultat och kliniska karaktäristika syntes likvärdiga. Icke utvärderbara var 6

av 60 patienter i ceftriaxone-doxycyklin-gruppen, 11 av 61 patienter i 10-dagars doxycyklin-gruppen och 14 av 59 patienter i 20-dagars doxycyklin-gruppen. Anledningarna varierade från dålig behandlingsfölsamhet, icke infinnande till uppföljning etc. Vid 30 månader visade mellan 83,9-90,3 (tabell IV) procent av patienterna komplett behandlingssvar, jämfört med intentionsbehandlings-analysen vid 30 månader (83,0-85,4 procent) ($P < 0,2$). En patient erhöll terapivikt. Patienten (10-dagarsgruppen), utvecklade feber, huvudvärk och nackvärk. En patient i 10-dagars doxycyklin-gruppen avslutade behandlingen på grund av illamående, kräkning och diarré (utvecklad på 6:e behandlingsdagen). Diarré sågs mest i ceftriaxone-doxycyklin-gruppen (35 procent) ($P < 0,001$), tabell V.

Tabell IV. Kliniskt svar för utvärderbara patienter*

Evaluering	Komplett behandlingssvar			Partiellt behandlingssvar		
	Doxy-Ceft.**	10-dag Doxy***	20-dag Doxy***	Doxy-Ceft.**	10-dag Doxy***	20-dag Doxy***
20 dag	34 (65,4)	34 (70,8)	29 (64,4)	18 (34,6)	13 (27,1)	16 (35,6)
3 mån	36 (75,0)	36 (76,6)	30 (73,2)	12 (25,0)	10 (21,3)	11 (26,8)
12 mån	37 (82,2)	36 (83,7)	30 (75,0)	8 (17,8)	6 (14,0)	10 (25,0)
30 mån	32 (86,5)	28 (90,3)	26 (83,9)	5 (13,5)	2 (6,5)	5 (16,1)
Sista**	47 (87,0)	44 (88,0)	39 (86,7)	7 (13,0)	5 (10,0)	6 (13,3)

*Utvärderbara patienter: Doxy-ceft: 54 st., 10-dag doxy: 50 st., 20-dag doxy: 45 st. $P > 0,2$

**Sista kontakten med patient, oavsett tidpunkt.

***Doxy-ceft=Doxycyklin-Ceftriaxone, Doxy=Doxycyklin.

Tabell V. De vanligaste biverkningarna, vissa patienter upplevde mer än en biverkan.

Biverkningar (de vanligaste)	Doxy-ceft. (n=60)	10-dagars Doxy (n=61)	20-dagars Doxy (n=59)
Fotosensitivitet	3	5	2
Anorexi	2	1	6
Diarré	21	4	5
Illamående	15	16	12

*Doxy-ceft=Doxycyklin-Ceftriaxone, Doxy=Doxycyklin.

Studie "Stupica et al., 2012"

"Treatment of Erythema Migrans with Doxycycline for 10 days versus 15 days"[52].

Syfte

Det primära syftet med studien var utvärdera 10 dagar med doxycyklin peroralt, mot 15 dagar med doxycyklin peroralt hos europeiska patienter med EM. Sekundärt syfte var jämföra ospecifika symtom hos patienter och kontroller 6 månader efter enrulling.

Material och metod

Studien pågick mellan juni och oktober 2009 vid Lyme Borreliosis Outpatient Clinic, University Medical Center Ljubljana, Slovenien

Patienter ≥ 15 år med solitära EM per CDC-definition [43], inkluderades.

Exkluderades gjordes patienter med föregående antibiotikabehandling, historia av BI, multipla EM, gravida och ammande, patienter med EM och meningit och tetracyklin-allergiker.

Initialt utvärderas 539 patienter, 314 av dessa föll bort i analogi med exklusionskriterierna. Av kvarstående 225 patienter, erhöll 108 peroralt doxycyklin 100 mg x 2 i 10 dagar och 117 fick samma dos i 15 dagar. Åldersmatchade (± 5 år) kontroller frambingades (initialt 86 st., efter bortfall (historia av BI): 81 st.) Säkerhet och bieffekter utvärderades genom notering och laboratorietester.

Komplett behandlingssvar vid 12 månader efter studieinskrivning, var primärt utfallsmått.

Komplett behandlingssvar vid 14 dagar, 2 och 6 månader efter inskrivning och vid det sista besöket, var sekundärt utfallsmått.

Utvärdering skedde vid baslinje, 2, 6 och 12 månader. Patienterna undersöktes och utfrågades om hälso-relaterade problem. Symtom som inte var avhängigt andra medicinska tillstånd, bedömdes som nya eller ökade symtom (New or Increased Symptoms (NOIS)). Utvärdering skedde också med frågeformulär som sökte efter 14 specifika symtom (t.ex. utmattning, yrhet, myalgi, koncentrationssvårigheter). Komplett behandlingssvar definierades som resolution av EM. Partiellt behandlingssvar definierades som inkomplett resolution av EM eller NOIS.

Biopsier togs från EM och granskades i mörkfältsmikroskop för spiroketnärvaro.

Biverkningar och behandlingsföljsamhet självrappporterades av deltagarna vid dag 14.

IgM och IgG i serum mättes vid baslinje, 2, 6 och 12 månader.

Resultat

Utvalda demografiska karakteristika ses i tabell VI. 217 av 225 patienter deltog vid minst 2 uppföljningsmöten: 176 återundersöktes 4 gånger. Medianvaraktigheten för EM i båda grupperna var 7 dagar. Biverkningsfrekvensen var likvärdig i de båda grupperna, förutom fotosensitivitet – vilket var vanligare i 15-dagars-doxycyklingruppen. Inga biverkningar ledde till avslutande av behandling. Kliniskt utfall i de båda behandlingsgrupperna visade att 12 månader efter studien hade 85 av 91 patienter i 15-dagarsgruppen och 79 av 86 i 10-dagarsgruppen komplett svar (tabell VII). Ingen av patienterna utvecklade objektiva bevis på BI. Vid sex månader var icke-specifika symtom likvärdiga i kontrollgruppen och behandlingsgrupperna (tabell VI).

Tabell VI. Demografisk karakteristik och frekvens och allvarlighet av 14 icke-specifika symtom hos patienter i 15-dagars- och 10-dagarsbehandlingsgruppen och hos kontroller efter 6 månader.

Karakteristika	15-dagars (n=101)	10-dagars (n=96)	Kontroller (n=81)	P ^a
Ålder	52 (39-60)	56 (44,8-62)	51 (34-63)	.19
Manligt kön	46 (45,5)	39 (40,6)	38 (46,9)	.66
Co-morbiditeter	40 (39,6)	45 (49,5)	36 (44,4)	.58
Icke-specifika symtom vid 6 månader				
Vilka som helst	72 (71,3)	79 (82,3)	60 (74,1)	.18
Utmattning	57 (56,4)	55 (57,3)	44 (54,3)	.92
Sjukdomskänsla	40 (39,6)	40 (41,7)	37 (45,7)	.71
Artralgi	42 (41,6)	47 (49,0)	34 (42,0)	.52
Huvudvärk	44 (43,6)	44 (45,8)	33 (40,7)	.79
Myalgi	36 (35,6)	39 (40,6)	30 (37,0)	.76
Parestesi	37 (36,6)	39 (40,6)	25 (30,9)	.40
Yrhet	30 (29,7)	33 (34,4)	13 (16,1)	.02
Illamående	21 (20,8)	19 (19,8)	16 (19,8)	.98
Insomnia	36 (35,6)	42 (43,8)	29 (35,8)	.42
Trötthet	42 (41,6)	44 (45,8)	38 (46,9)	.74
Glömskhet	38 (37,6)	43 (44,8)	28 (34,6)	.35
Konc. Svårighet*	36 (35,6)	42 (43,8)	29 (35,8)	.42
Irritabilitet	37 (36,6)	44 (45,8)	42 (51,9)	.11
Ryggradsmärta	57 (56,4)	53 (55,2)	45 (55,6)	.98
Antal symtom	5 (0-9)	6 (1-10,3)	6 (0-9)	.51
Symtom allvarlig poä.*	10 (0-25)	11 (4-30,8)	10 (0-30)	.61

Data avser median (interkvartil spann), eller antal (%) patienter.

^aFastställt genom X²-test (för kategoriska variabler) eller genom Kruskal-Wallis-test (för numeriska variabler)

*Koncentrationssvårigheter. Poängbaserad symtomallvarlighet

Tabell VII. Erhållande av komplett svar, genom tid efter enrolling till 15-dagar och 10-dagar doxycyklin-behandlingsregi.

Tid	15-dagargrupp	10-dagargrupp	Skillnad ^a (95 % CI ^b)
14 dagar	71/117 (60,7)	60/108 (55,6)	5,1 (16,8)
2 månader	98/113 (86,7)	88/104 (84,6)	2,1 (10,9)
6 månader	95/101 (94,1)	81/96 (84,4)	9,7 (17,9)
12 månader	85/91 (93,4)	79/86 (91,9)	1,6 (9,1)
Sista utv. Besök*	107/117 (91,5)	101/108 (93,5)	-2,1 (4,6)

Data är antal patienter med komplett svar/antal behandlade (%). CI=Konfidensintervall

^aSkillnad i procent avseende proportion av patienter i varje grupp med komplett svar.

^bÖvre gräns av konfidensintervall

*Sista utvärderbara besöker

Studie "Dattwyler et al., 1997"

"Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease" [49].

Syfte

Att jämföra effektivitet och tolerans av parenteral ceftriaxone och oral standardterapi hos patienter med direkt disseminerad BI utan meningit.

Material och metod

Studien var en prospektiv, icke-blindad, kontrollerad, randomiserad, flercenter-studie. Den genomfördes mellan maj 1990 och juni 1994 och godkändes av granskningsnämnder tillhörande berörda institutioner, alla patienter gav skriftligt medgivande i enlighet med 1983 års Helsingforsdeklaration. Studien jämförde ceftriaxone-terapi med doxycyklin-terapi hos patienter med akut disseminerad BI utan meningit. Disseminerad sjukdom var: multipla EM, BK uttryckt som hjärtblock, neurologiska abnormiteter och artrit i större leder.

Patienter ≥ 8 år, vilka bevistat BI-endemiska områden, inkluderades. Exkluderades gjorde gravida, ammande, syfilispatienter, meningitpatienter, eller patienter med kollagen vaskulär sjukdom. Vidare exkluderades individer som nyligen antibiotikabehandlats för BI, samt personer med allvarlig underliggande sjukdom (behandlingsvarsparverkande); överkänslighet mot studiemedicin samt patienter med encefalit och meningit.

Rekryterade patienter randomiserades till ceftriaxone-terapi (2 g x 1 i 14 dagar) eller doxycyklin-terapi (100 mg x 2 i 21 dagar).

Före behandlingen undergick deltagarna fysisk undersökning. Vid tecken på meningit eller neurologisk involvering, utfördes lumbalpunktion. EM fotograferades och utvärderades. Vid baslinje togs serologiska test för syfilis, reumatoid faktor och antinukleära antikroppar.

Undersökningarna upprepades veckovis under behandlingen och vid tre, sex och nio månader efter behandlingens slut. Vid baslinje och efterföljande besök, utvärderades kliniska tecken och rankades som milda, måttliga eller allvarliga. Biverkningar noterades.

Vid varje av de tre uppföljningsbesöken, klassificerade författarna patienternas kliniska svar som botad (inga objektiva tecken på borrelios), misslyckad behandling (objektiva tecken på pågående borrelios) eller icke utvärderbar.

Resultat

140 patienter invigdes i studien, 68 randomiserades till ceftriaxone-gruppen och 72 till doxycyklin-gruppen. Vid sista utvärderingen sågs 85 procent i ceftriaxone-gruppen och 88 procent i doxycyklin-gruppen vara kliniskt botade (tabell VIII). 4 patienter i varje grupp avslutade på grund av biverkningar, en person på grund av administrativa skäl. Demografisk karaktäristika, avseende de båda grupperna (ålder, kön och symtomsvårighet vid baslinje), var generellt likvärdiga ($P \geq 0,090$). På grund av felaktig uppföljning och biverkningar, kunde bara svaren från 59 av 68 (58 av dessa ansågs kliniskt botade) i ceftriaxone-gruppen och 64 av 72 (63 av dessa ansågs kliniskt botade) i doxycyklin-gruppen utvärderas. 18 av 67 patienter i ceftriaxone-gruppen och 10 av 71 i doxycyklin-gruppen, rapporterade persisterande symtom vid den sista uppföljningen. De flesta av dessa symtom var milda. En patient i doxycyklin-gruppen uppgav allvarlig artralgi, men hade i sin medicinska historia multipla dorsala och lumbala frakturer.

Biverkningar sågs oftare i ceftriaxone-gruppen (39 av 68) än i doxycyklin-gruppen (31 av 72) ($P=0,128$). GI-problematik sågs mer hos ceftriaxone-patienter. Hela 25 patienter i ceftriaxone-gruppen och bara 4 i doxycyklin-gruppen, rapporterade diarré ($P<0,001$). Dubbelt så många i doxycyklin-gruppen (9 mot 4) rapporterade hudreaktioner, primärt fotosensitivitetsreaktioner. Urtikaria sågs hos en patient i varje grupp. En patient i ceftriaxone-gruppen fick angioödem och fem patienter i samma grupp, fick flebit avhängigt intravenös administration. En 77-årig kvinna fick GI-blödning efter sex dagars behandling med doxycyklin (patienten hade duodenalsår, mellangärdsbräck och levercysta). En patient dog 27 dagar efter avslutad 14 dagars ceftriaxone-terapi. Orsaken tedde sig inte avhängigt antibiotikabehandlingen.

Tabell VIII. Författarnas utvärdering av kliniskt svar, vid varje uppföljningstillfälle*

Evaluering	Totalt antal	Kliniskt botad		Behandlingssvikt		Utvärdering ej möjlig	
		Ceftriaxone	Doxycyklin	Ceftriaxone	Doxycyklin	Ceftriaxone	Doxycyklin
Antal patienter (procent)							
3 mån	127	55 (92)	63 (94)	1 (2)	1 (1)	4 (7)	3 (4)
6 mån	119	51 (88)	54 (89)	0	0	7 (12)	7 (11)
9 mån	120	56 (97)	58 (94)	0	0	2 (3)	4 (6)
Sista ⁺⁺	140	58 (85)	63 (88)	1 (1)	1 (1)	9 (13)	8 (11)

*Utvärderingsbara patienter vid 3, 6 och 9 månaders uppföljning var 60, 58, 58 i ceftriaxone-gruppen och 67, 61, 62 i doxycyklin-gruppen. Samtliga patienters utfall kunde utvärderas vid det uppföljningsmötet, oavsett när det inträffade. Avhängigt avrundning uppnår inte alltid procenten 100 för en behandlingsgrupp.

⁺⁺Vanligaste orsakerna till att patienter inte kunde utvärderas var inadekvat uppföljning, död och biverkningar.

Studie "Klempner et al., 2001"

"Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease" [51].

Syfte

Att utvärdera effekten av prolongerad antibiotikabehandling hos patienter med kvarstående symtom efter rekommenderad antibiotikabehandling vid BI.

Material och metod

Studierna utfördes mellan den 24 juli 1997 och 14 november 2000 och godkändes av granskningsnämnder tillhörande deltagande centers. Rekrytering genom annonsering och rekommendationer från läkare.

Patienter ≥ 18 år, med BI i bakgrundshistorien, erhållen i USA inkluderades. Dessutom skulle minst ett av följande finnas: historia av singel eller multipla EM, tidiga neurologiska eller hjärtrelaterade symtom avhängigt BI, radikuloneuropati eller BA, dokumenterad tidigare

antibiotikabehandling för BI. Vid studieinskrivning hade patienter ett eller flera av följande symtom: spridd rörelseapparatassocierad smärta, kognitiv nedsättning, radikulärsmärta, parestesier, dysestesier. Associerat till dessa symtom sågs ofta utmattning. Symtom, avhängigt Bb-infektion, påbörjade sex månader tidigare – varaktighet minst sex månader, inte mer än tolv år. Exklusionskriterierna var överkänslighet mot studiemedicinen, nylig erhållen parenteral antibiotika i mer än 60 dagar för aktuella symtom, pågående inflammatorisk synovit, samexisterande tillstånd vilket skulle kunna ansvara för nuvarande symtom, ej möjlig utsättning av pågående medicinering, vilket skulle kunna påverka studieresultatet. Patienter med positiv PCR för Bb-DNA i plasma eller csv vid baslinje.

Valbara individer invigdes i två dubbelblinda, placebo-kontrollerade prövningar. De med positiv WB för IgG, hamnade i en seropositiv grupp (78 st.). De med negativ WB för IgG, hamnade i en negativ grupp (51 st.). Patienterna randomiserades (1:1) till placebo eller antibiotika (ceftriaxone 2 g/dag i 30 dagar, därefter doxycyklin 100 mg x 2 i 60 dagar).

Utvärdering skedde vid baslinje, dag 3, 5, 13, 21, 30, 45, 75, 90 och 180.

Utfallsmåtten var hälsorelaterad livskvalitet, mätt vid baslinje, dag 30, 90 och 180, med SF-36 (fysisk och mental komponent), MOS för smärta, kognition och vardagslivsfunktion samt en modifierad version av FIQ. Definierat som förbättrat, försämrat eller oförändrat status.

Behandlingsföljsamheten tillsågs av sköterskor genom hembesök (räkning av utdelade piller/doser och återstående piller/doser). Biverkningar noterades och analyserades.

Det primära kliniska utfallsmåttet var den del patienter som vid 180 dagar, enligt SF-36:s fysiska och mentala komponent, kategoriserades som: förbättrad, försämrad, oförändrad.

Sekundärt utfallsmått var förbättring/försämring vid 30 och 90 dagar (SF-36), FIQ och MOS (smärta, kognition och vardagslivsfunktion) vid 30, 90 och 180 dagar.

Initialt planerades indragning av 260 patienter (194 seropositiva (90 % statistisk kraft) och 66 seronegativa (80 % statistisk kraft)).

Resultat

Sett över de olika grupperna, så var medelåldern 53 ± 13 år. Det var likartad fördelning på kvinnor och män. Det var en kraftig överrepresentation av vita (90 procent till 100 procent i grupperna). Deltagarna hade tagit i genomsnitt tre antibiotikakurer innan inträde i studierna och de hade haft persisterande symtom (t.ex. artralgi, neurokognitiva, utmattning) i genomsnitt i 4,9 år. Totalt deltog 129 patienter; av dessa uppvisade 8 intratekal antikroppsproduktion och 14 avslutade behandlingen (biverkningar etcetera). Vid baslinjen sågs SF-36 (fysisk komponent), ligga 1,5 SD (mentalkomponent 0,5 SD), under åldersmatchade individer i den generella amerikanska befolkningen (tabell IX). Hos patienter som fullföljde samtliga 180 dagar, låg medicineringsföljsamheten på 75 procent. Interimistisk analys, genomförd av en data- och säkerhetsövervakningsnämnd, på 107 patienter som fullföljt 180 dagar, visade 1,4 procent chansen (seropositiv grupp) och 4,0 procent chansen (seronegativ grupp), att signifikant skillnad mellan placebo och behandling skulle ses vid studiestopp. Nämnden rekommenderade därav att studierna skulle avslutas i förtid.

I tabell X, ses svar från 115 patienter vid 180 dagar.

Intentionsbehandlings-analys vid 30, 90 och 180 dagar, visade inga signifikanta skillnader i hälsorelaterad livskvalitet mellan antibiotikagruppen och placebogrupperna (oavsett seropositiva, seronegativa eller båda grupperna). Inte heller FIQ visade vid 180 dagar några signifikanta skillnader. Per definition var 25 procent minskning vad som gällde för en förbättring på FIQ och 25 procent ökning gav försämring. Med dessa definitioner sågs 28 av

55 (55 procent) i de kombinerade antibiotikagrupperna och 22 av 53 i placebogrupperna (42 procent) (P=0,17) ha förbättrad hälsostatus enligt FIQ.

Minst en studierelaterad biverkning inträffade hos 16 av 64 patienter i den kombinerade antibiotikagrupperna (25 procent) samt hos 11 av 65 patienter i de kombinerade placebogrupperna (17 procent). De flesta biverkningarna var milda, resolution nåddes utan intervention. Två patienter, båda i antibiotikagrupperna, drabbades dock av allvarigare biverkningar. En livshotande lungemboli (intravenös behandling) och den andra erhöll feber, anemi och GI-blödning. Hos 9 av 64 patienter i antibiotikagrupperna sågs hudutslag och diarré. I placebogrupperna var det 2 av 65 som drabbades. Inga kateterassocierade infektioner (intravenös behandling) sågs. Inga dödfall.

Tabell IX. Baslinje: SF-36, MOS, FIQ (samtliga patienter sammanslaget)

SF-36	Alla patienter	
	Antibiotika-grupp (N=64)	Placebo-grupp (N=65)
Fysisk komponent	34,2±9,4	35,5±9,1
Mental komponent	44,7±10,9	42,5±12,5
MOS		
Smärta	55,1±24,3	52,0±23,2
Kognition	53,9±21,5	63,5±22,6
Vardagslivsfunktion	54,5±33,0	53,7±32,3
FIQ	54,3±18,7	54,7±21,6

Tabell X. Kliniskt svar vid 180 dagar.

SF-36 utfall	Samtliga patienter		
	Antibiotikagrupp (N=57)	Placebogrupp (N=58)	Skillnad i risk % (95 % CI)
Fysisk komponent			P=0,55
Förbättrad	20 (35)	15 (26)	9 (-8 till 26)
Oförändrad	25 (44)	28 (48)	
Försämrad	12 (21)	15 (26)	-5 (-20 till 11)
Mental komponent			P=0,87
Förbättrad	19 (33)	22 (38)	-5 (-22 till 13)
Oförändrad	25 (44)	24 (41)	
Försämrad	13 (23)	12 (21)	2 (-13 till 17)
Totalt			P=0,90
Förbättrad	23 (40)	21 (36)	4 (-14 till 22)
Oförändrad	16 (28)	17 (29)	
Försämrad	18 (32)	20 (34)	-3 (-20 till 14)

*Patienter ansågs vara seropositiva om de sett med WB hade höga nivåer av IgG-antikroppar mot Bb vid enrullering. Negativ WB = seronegativ. Skillnaden i risk är den del patienter med förbättrad eller försämrad poäng minus den delen av placebogruppen med förbättrad eller försämrad poäng. P-värdena är härledda från chi-test.

Del 2: EES-antibiotikarecept och farmaceuten:

Anledningen till att det blev en del två – och att den just handlade om EES-antibiotikarecept – var att kollegor till undertecknad, uppmärksammat dessa expeditioner och vissa fall inte känt dem som riktiga. Frågor har höjts över hur andra apotekskedjor resonerar i dylika situationer. Därav skickades mail till i studien utvalda apotekskedjor (bilaga 1), fackförbund (bilaga 1), Försökringkassan (förfrågan om ersättning vid kronisk BI/PLDS-relaterad vård utomlands) och Borrelia och TBE Föreningen i Sverige (bilaga 1). Nedan följer svaren:

Mail från försäkringskassan:

”Försäkringskassan utreder ansökningar om planerad vård inom EU/EES-länder och Schweiz. Regelverket som ligger till grund för sådana utredningar är sedan den 1 oktober 2013 ”Lag (2013:513) om ersättning för kostnader till följd av vård i ett annat land inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet”. I enlighet med den lagen är det numera det landsting som patienten tillhör som gör en bedömning om vården ges i enlighet med ”internationell vetenskap och beprövad erfarenhet”. Om landstinget gör bedömningen att den planerade vården inte följer dessa kriterier så kan inte patientens utgifter ersättas. Vi har ingen sammanställning av landstingens ställningstaganden till men troligen så gör landstingen i de flesta fall bedömningen att den typen av vård inte skulle ha bekostats av landstinget i Sverige och då kan inte Försäkringskassan ersätta patientens kostnader för behandlingen” (se bilaga 1), 2015-04-15.

Mail från Borrelia och TBE Föreningen i Sverige:

*”Om man åker inom EU ska man ha rätt till att få behandlingen betalt via Försäkringskassan Utland, vissa av våra medlemmar har fått delar eller hela delen av behandlingen betalt därifrån.” (se bilaga 1), 2015-04-04. Bifogad länk:
http://www.forsakringskassan.se/privatpers/utomlands/om_du_planerar_vard_utomlands*

Mail från apotekskedjor:

Apoteket AB gav en indirekt hänvisning till ”Recept som utfärdats i annat land inom EES” § 27 (LVFS 2013:17) [45], genom att klistra in gällande direktiv i erhållet svarsmail.

Apoteksgruppen svarade med frågan om central eller lokal farmaciänsvarig avsågs. Återkom inte efter att detta besvarats.

Apotek Hjärtat hänvisade till lokalt apotek för ställande av fråga. Svaret därifrån lød: ”Det är okej att expediera EES-recept, men endast en gång per recept.”

Kronans Apotek ansåg att inget annat än expedition var möjligt, med hänvisning till ”Recept som utfärdats i annat land inom EES” § 27 (LVFS 2013:17) [45].

Cura Apoteket svarade att mail mottagits och bad att få återkomma. Återkom inte.

Sveriges Farmaceuter fann frågeställningen intressant, svarande person ansåg sig dock själv inte vara någon expert inom området, men hänvisade till ”Recept som utfärdats i annat land inom EES” § 27 (LVFS 2013:17) [45].

Unionen meddelade att de inte kunde besvara frågeställningen, rekommenderade istället kontakt med apotek

Statistikförfrågan:

För att försöka få uppfattning om till vilken grad expediering av doxycyklin-EES-recept skedde, skickade mail till eHälsomyndigheten innehållandes statistikförfrågan.

eHälsomyndigheten meddelade att rapport innehållandes parametrar som försäljningsvärde, antal varunummer, antal förpackningar – kunde tas fram. Framtagandet av rapporten skulle approximativt kosta mellan 2000-4000 kr (ex moms). För att bedöma eventuell mängd data, gjordes en slagning mot databasen efter efterfrågad typ av transaktioner (doxycyklin förskrivit inom EES och expedierat i Sverige): 5 transaktioner sågs under januari 2015.

DISKUSSION

Del 1: Är doxycyklin motiverat vid BI?

Är doxycyklin motiverat som postexpositionsprofylax vid BI?

Studien av Nadelman et al. [50] visar gentemot tidigare studier [53,54,55] att 200 mg doxycyklin fungerar som profylax vid fästingbett (tabell II). Författarna ställer upp det som ett alternativ till vaccin [50]. Profylaktisk behandling ur perspektivet: undslippande av längre behandling, mindre kostnad, mindre biverkningar – är intressant. Statistisk kraftberäkning (80 procent) gav att varje behandlingsarm skulle innehålla 129 deltagare. Initialt var patientantalet 506, den primära intentionsbehandlings-analysen involverade dock 482 patienter (431 av dessa fullföljde alla tre uppföljningsbesöken), som tagit bort identifierbara *I. scapularis*-fästingar. EM visade sig på 8 av 247 i placebo-gruppen (3,2 procent) och 1 av 235 (0,4 procent ($P < 0,04$)) i doxycyklin-gruppen. Fästingnymfer var orsaken till EM (8 i

placebogruppen och 1 i doxycyklin-gruppen, se tabell II), vilket är konsistent med att dessa ofta är mer bitbenägna, samt att deras oansenliga storlek försvårar detektion [4]. Relativ få utvecklade EM, trots att studien utfördes i ett högendemiskt område. Studieresultatet är troligen en produkt av studiestorleken. Det framkommer att en ”signifikant mindre andel” patienter i behandlingsgruppen än i placebogruppen, utvecklade EM. Föregående studier hade betydligt färre deltagare, vilket gav mindre statistisk kraft – mindre möjlighet att påvisa små skillnader. En signifikant statistisk skillnad, behöver inte ha någon klinisk betydelse. Uppföljningstiden var satt till sex veckor. Trots kort tid, rapporterade två studiedeltagare erhållna EM och 59 av 325 rapporterade efterföljande fästingbett. Det visar på svårigheten att genomföra dylika studier i fästingtäta områden. Profylaktisk behandling skulle kunna dölja en BI-infektion genom att visuellt undertrycka EM. Infektionen tillåts obemärkt fortskrida och utvecklas till BA eller NB. Biverkningarna som framkommer i studien (tabell III) var inte av allvarlig art, med ändå överrepresenterade i doxycyklin-gruppen: vanligast var GI-påverkan (t.ex. illamående, kräkning) – vilket är välkända biverkningar avseende doxycyklin [48]. Föda tillsammans med doxycyklin, skulle kunna minska dessa besvär och ändå inte påverka absorptionen [48]. Studiens resultat förutsätter också vistelse i ett för BI högendemiskt område. I studien sågs ett NNT (Number-Needed-To-Treat) på 35,7. I Europa är de flesta *I. ricinus*-fästingarna inte infekterade. I Sverige skulle det krävas profylaktisk behandling av mer än 200 fästingbett, för undvikande av ett EM. Det finns risk att amerikanska förhållanden inte är direkt applicerbara på svenska (inte samma fästing och troligtvis inte samma spiroket) [4,5,50]. Biverkningar, brist på entydig effekt och risk för ökad resistensutveckling [56], är faktorer som i nuläget inte talar för doxycyklin som postexpositionsprofylax vid BI. Snarare är heltäckande klädsel, en ordentlig kroppsinspektion och ett snabbt borttagande av fastbitande fästing samt nyttjande av fästingrepellerter, att föredra. Så till vida att du inte blir biten av en *I. persulcatus* (bär ofta spiroketer i salivkörtlarna), då skulle profylaktisk antibiotika kunna övervägas [4,5]. Rådgivning och material (t.ex. fästingbortagare och fästingmedel), skulle farmaceuten i sin yrkesroll kunna bistå med.

Är doxycyklin motiverat vid behandlingstider om 10-14 dagar vid BI?

Läkemedelsverkets rekommendation vid doxycyklin-behandling av EM, lymfocytom, BK och BA varaktighet om 10-14 dagar. Vid ACA, däremot, är behandlingsrekommendationen 21 dagar; denna rekommendation är dock grundad på kohortstudier och fall-kontrollstudier av låg kvalitet [5]. IDSA (the Infectious Disease society of America) rekommenderar vid EM behandling mellan 14-21 dagar [47]. Vid disseminerad infektion, t.ex. NB, anses 10-14 dagars duration vara fullgott i Sverige [5]. Andra instanser i Europa och USA anser att spannet skall vara större (upp mot 30 dagar i vissa fall) [4,47]. En tidig och fullgod behandling, kan skydda mot en progredierande infektion och engagemang av andra kroppsliga system [52]

I en studie av Wormser et al. [41] testades olika behandlingstider med doxycyklin, samt tilläggsbehandling med intravenös singeldos ceftriaxone. Resultaten i den studien visade att 10-dagarsbehandling var lika effektivt som 20-dagarsbehandling och att ett tillägg med singeldos ceftriaxone, inte var fördelaktigare. Utvärdering efter 30 månader visade komplett behandlingssvar hos 83,9 procent i 20-dagarsgruppen, 90,3 procent i 10-dagarsgruppen och hos 86,5 procent i den kombinerade doxycyklin-ceftriaxone-gruppen (tabell IV). I Studien ingick en Intentionsbehandlings-analys, vilken inkluderade icke studiefullföljande patienter. Denna analys visade vid 30 månader också att ingen större skillnad mellan grupperna rådde: 83,0 procent (doxycyklin-ceftriaxone), 85,4 procent (10-dagars doxycyklin) och 85,4 procent

(20-dagars doxycyklin). Mellan 6,5 procent och 16,1 procent hade partiellt behandlings svar vid 30-månadersuppföljningen, vilket är i enlighet med andra liknande studier och verkar vara något som inte går att frångå vid snarlika studier[41]. Intentionsbehandlingsanalysen visade 12,2 procent till 17,0 procent. En patient erhöll terapivikt (tabell IV). Tillägg med ceftriaxone, ett antibiotikum som lätt passerar blod-hjärnbarriären, gjordes eftersom BI kan ha disseminerat redan vid visuellt solitärt EM. Tillägget visade sig dock inte ge bättre resultat – däremot mer biverkningar (diarré). I doxycyklin-grupperna sågs sedan vanligt kända biverkningar (diarré, illamående, kräkningar, fotosensibilitet [48]) (tabell V). Ingen större skillnad, avseende sidoeffekter, mellan 10-dagars- och 20-dagarsgruppen, visade sig heller. En magrelaterad biverkan skedde i 10-dagarsgruppen, vilket ledde till att patienten avslutade behandlingen. Demografiska karaktäristika var generellt i samklang mellan grupperna. Sammantaget sågs dock övervägande manliga studiedeltagare (sett för samtliga BI-manifestationer, är kvinnor mer drabbade än män [5]). Etniskt sett överrepresenterades vita. Nämnade faktorer är sådant som kan påverka generaliserbarheten. EM definierades enligt CDC:s kriterier [43] (det finns dock EM som inte är visuella, eller har divergerande utseende mot det förväntade [57]). Under uppföljningstiden, sågs 48,0 procent till 64,8 procent ($P=0,154$) använda antibiotika för andra åkommor. Författarna ansåg dock inte att det skulle påverka studieresultatet, då det är vanligt förekommande i den övriga populationen. Det framkommer i studien att mellan 21,6 procent till 36,4 procent (av de som svarade) listat ut vid 30-månadersuppföljningen, vilken grupp de tillhörde. Resultaten stödjer svenska behandlingsrekommendationer [5,6]. Studien säger inget om vilket behandlingsalternativ som är att föredra, endast att 10 dagars behandling inte ter sig sämre – under givna förutsättningar. Utfallet backas upp av en nyare studie från 2012 [52]. Studiens applicerbarhet på europeiska förhållanden är oviss, då det rör sig om divergerande Bb-genospecies kontinentledes [4,5].

I en studie av Dattwyler et al. [49] jämförs 21 dagars doxycyklin-behandling med 14 dagars intravenös ceftriaxone-terapi hos patienter med disseminerad Bb-infektion. I introduktionen framkommer att doxycyklin och amoxicillin är vanliga behandlingsalternativ vid EM, men att tvetydigheter föreligger om hur disseminerad infektion utan meningit skall behandlas. Studien sponsrades av Hoffmann-La Roche, som marknadsför Rocephin (ceftriaxone) (i Sverige Rocephalin, Roche) [48]. Studien inkluderade 140 patienter (mer än 60 procent män). 85 procent (ceftriaxone-gruppen) och 88 procent (doxycyklin-gruppen) ansågs botade efter studiens slut (tabell VIII). 18 patienter i ceftriaxone-gruppen och 10 patienter i doxycyklin-gruppen rapporterade persisterande symtom vid sista uppföljningsmötet. 39 av 68 patienter i ceftriaxone-gruppen upplevde biverkningar (57 procent) och 31 av 72 patienter (43 procent) i doxycyklin-gruppen ($P=0,128$). Det framgår att ceftriaxone och doxycyklin under givna förutsättningar var likvärdiga. Sett totalt, så var alltså ceftriaxone 3 procent sämre, fler patienter rapporterade kvarstående symtom och fler drabbades av biverkningar – under en 7 dagar kortare behandlingstid (14 dagar), gentemot doxycyklin (21 dagar). Studien togs med i främst i biverkningsanalyssyfte, då ena behandlingsarmen bestod av tre veckors doxycyklin-terapi. 25 procent i doxycyklin-gruppen uppgav GI-relaterade biverkningar, vilket är en vanlig problematik [48]. Endast 4 patienter ur denna grupp erhöll dock diarré, medan 9 patienter fick hudreaktioner, i första hand fotosensibilitetsreaktioner – vilket också är välkänt med doxycyklin-behandling [48]. En 77-årig kvinna i doxycyklin-gruppen fick blödande magsår under den sjätte behandlingsdagen. En person i ceftriaxone-gruppen dog 27 dagar efter avslutad 14-dagarsbehandling. Dödsorsaken var troligtvis avhängigt hjärtarytmi (ischemisk) under påverkan av alkohol, nortriptyline och amitriptyline. Patienten befanns inte ha kvarstående BI, såsom exempelvis BK [49]. Studien var på goda grunder en marknadsföringsstudie (flercenterstudie, som ville jämföra ceftriaxone med vad som benämns som standardterapi: doxycyklin, dessutom sponsrad av det företag som marknadsför

ceftriaxone). Resultatet i studien var väntat, förvånande hade varit om ceftriaxone under givna förutsättningar visat sig vara sämre. Det några procent bättre behandlingsresultatet, den lägre biverkningsfrekvensen och den lägre graden persisterande symtom samt den mer tilltalande administreringsformen – talar dock till doxycyklinns fördel. Det är svårt att jämföra exempelvis biverkningar mellan studier, det är inte alltid de registreras på samma sätt. Är biverkningarna milda till sin natur, så kan de vara uthärdliga – om behandlingen hjälper. Även lite kraftigare biverkningar kan accepteras, så länge patientnyttan är större. En risk/nytta-balans är och bör städse vara närvarande. Av studien går inte avgöra om 21 dagars behandling, är mer fördelaktigt eller mindre fördelaktigt, än 10-14 dagar som förespråkas i Sverige vid indikation disseminerad BI. I SBU:s senaste rapport framkommer dock att de vetenskapliga studier som kunnat identifieras i ämnet, har för dålig evidensstyrka. Ett antagande om att biverkningsgrad torde stå i korrelation till behandlingsduration, kan kanske göras – men behöver evidensmässigt förankras stadigare [6,52].

Är doxycyklin motiverat som långtidsbehandling vid BI?

Även om långtidsbehandling med antibiotika idag diskuteras häftigt – både för [57,58] och emot [43,47] – så verkar det underlag grundat på vetenskap och beprövad erfarenhet vara tunt [6]. Det krävs fler och mer kvalitativa studier, för att kunna utvärdera om exempelvis nyttan är större än risken för patienterna. För tillfället finns pågående studier i ämnet på Clinical trials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) [6].

I en studie utförd i Ljubljana, Slovenien, 2012 [52], utvärderades huruvida de fanns någon effektmässig skillnad på behandling med doxycyklin 100 mg två gånger dagligen i 10 dagar och samma dos under 15 dagar hos patienter med EM. Dessutom jämfördes förekomsten av ospecifika symtom sex månader efter behandlingsavslut. Snabbt insatt och effektiv behandling vid EM, kan skydda mot disseminerad sjukdom och persisterande symtom. Kortare kur om den är lika effektiv som längre, utsätter patienten för mindre behandlingsrelaterade risker/biverkningar, är billigare, påverkar miljön mindre och är positiv ur antibiotikaresistenssynvinkel [40,52,56]. Studien innehöll 108 patienter i 10-dagarsbehandlingen, 117 patienter i 15-dagarsbehandlingen samt 81 kontroller. Fullständigt behandlingsvar definierades som resolution av EM och sågs tolv månader efter enrullering hos 85 av 91 i 15-dagarsgruppen och hos 79 av 86 i 10-dagarsgruppen (tabell VII). Sex månader efter behandlingsstopp, var förekomsten av icke-specifika symtom hos patienterna likvärdiga med kontrollerna (tabell VI). 3,1 procent rapporterade fotosensitivetsbiverkning (15-dagarsgruppen). Sidoeffekten är välkänd när det gäller doxycyklin [48], men förknippas oftast inte med behandlingens längd – utan ses vara dos- och UVA-intensivitetrelaterad [52]. Långtidskuror med doxycyklin, som sträcker sig över sommarhalvåret, skall beakta hudreaktionsrisken, skyddande klädsel och solkräm är bra komplement. Studiens resultat tillsammans med resultatet i Wormser et al.-studien stödjer svenska riktlinjer, när det gäller doxycyklin och EM [5,6,41]. Resultatet är också intressant, då det visar på liten skillnad av icke-specifika symtom mellan patienter och kontroller vid sexmånadersuppföljningen. Något som ger en vink om hur komplext problematiken med PLDS är. Det finns brister med studien. Det framgår att ”The treatment duration option changed on a weekly basis”, men det framgår inte hur. Patienterna verkar själva fått uppge följsamhet till behandling. Frågeformuläret avseende 14 icke-specifika symtom var av subjektiv art. Ett visst antal deltagare fick antibiotika för andra tillstånd under den ettåriga uppföljningsperioden. Andra begränsningar är att endast individer med solitära EM involverades, patienter med multipla EM (disseminerad

sjukdom), skulle kunna haft större risk att utveckla PLDS. Rinns risken att 15-dagarskuren, skulle visat sig mer framträdande om så varit fallet. Underliggande medicinska tillstånd (sort och allvarlighetsgrad) redovisas inte. Generaliserbarheten gäller områden med liknande sammansättning av Bb-genospecies (*B. afzelii* och *B. garinii*), exempelvis Sverige [5].

Individer som efter adekvat antibiotikabehandlad BI, ändå lider av persisterande symtom (t.ex. utmattning, myalgi och kognitiv problematik) hamnar ofta i kategorin PLDS (Post-Lyme Disease Syndrome) eller PLTDS (Post-Lyme Treatment Disease Syndrome). Enligt Läkemedelsverket är det mellan 5-15 procent som drabbas av kvarhängande symtom – alltså en väsentlig andel. Orsaken eller orsakerna är ännu inte klarlagda [5,39,40,43]. Placebo-kontrollerade, dubbelblinda, randomiserade studier har än så länge antytt större risk än nytta [59,60]. En multicenter, placebo-kontrollerade, dubbelblind, randomiserad studie från 2007 genomförd i Helsingfors och på Åland [61], provade om 152 patienter med disseminerad BI (t.ex. NB och BA) – som inledningsvis under 3 veckor behandlats med intravenös ceftriaxone – hade nytta av tilläggsbehandling i form av peroral antibiotika. Patienterna randomiserades till placebo eller amoxicillin under 100 dagar. I studien användes diagnostik enligt svenska och europeiska riktlinjer. Författarna konkluderade att den perorala tilläggsbehandlingen efter givna förutsättningar, inte var av nytta för patienterna [61]. Enligt SBU:s rapport var materialet i studiens undergrupper för litet, vilken påverkade bevisvärde [6].

Randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade kliniska prövningar avseende doxycyklin och långtidsbehandling, ses inget överflöd på. Klempner et al. genomförde dock två sådana mellan 1997-2000. Studierna innefattande individer med persisterande symtom efter adekvat antibiotikabehandling vid BI [51]. Den första involverade 78 patienter som var seropositiva och den andra 51 patienter som var seronegativa. Patienter i båda grupperna erhöll initialt en månad intravenös/intramuskulär ceftriaxone följt av två månader peroral doxycyklin, eller så fick de placebobehandling. I studien användes SF-36 som måttstock för det primära utfallsmåttet, vilket var förbättring i patienternas hälso-relaterade livskvalitet. De 129 studiedeltagarna hade snarlika demografiska karakteristika, men det var en överrepresentation av vita. Deltagarna hade också tidigare genomgått i snitt tre antibiotikabehandlingar för besvären, men inte blivit hjälpta. De hade även haft en symtomduration på 4,5 år. Där framkommer att SF-36, vid baslinjen, låg cirka 1,5 SD under åldermatchade individer i den allmänna amerikanska populationen, avseende SF-36 fysisk komponent och 0,5 SD under avseende den mentala komponenten. Baslinjestatus ses i tabell IX. Av detta ses tydligt att patienter med persisterande symtom, lider såväl fysiskt som mentalt. Studiens fulla storlek planerades till 260 patienter. Data från 107 patienter indikerade dock att det var högt osannolikt, att skillnad mellan grupperna skulle nå statistik skillnad. Därför rekommenderade data- och säkerhetsövervakningsrådet, att studierna skulle avbrytas. Svaren från de 115 som deltog i studien minst 180 dagar, innan rekryteringen stoppades, kan ses i tabell X. Inga signifikanta skillnader framstår vid 30, 90 och 180 dagar. Inte heller den modifierade FIQ vid 180 dagar gav några signifikanta skillnader.

Minst en biverkning sågs hos 16 av 64 patienter i den kombinerade antibiotikagruppen och hos 11 av 65 i den kombinerade placebogruppen. De flesta var av mild art. Två patienter i antibiotikagruppen drabbades dock av allvarligare biverkningar. En erhöll en livshotande lungemboli under intravenös behandling. Den andra erhöll feber, anemi och GI-blödning. Klåda och diarré visade vara vanligare i antibiotikagruppen, det redovisas dock inte vilken antibiotikasort som orsakade vad. Generaliserbarheten av den här studien då? Den kroniska BI/PLDS-population är tämligen heterogen [40,42,57,58]. Här sågs mestadels vita, med en symtomduration på i de flesta fall över fyra år, som fått i genomsnitt 3 antibiotikakurer för

sina tidigare besvär. Chanserna att det skulle bli hjälpta den här gången, med tanke på studiens korta tid (i synvinkel hur länge de haft sina besvär), var nog inte så stora.

Är således doxycyklin motiverat vid långtidsbehandling av BI? Det finns inget entydigt svar på den frågan. Sett till biverkningar så är illamående, kräkningar och diarré vanliga och välkända. Allvarlighetsgraden är ofta låg [6,41,51,52]. Fotosensitivitetsreaktioner är också vanliga. Solkräm eller skyddande klädsel bör användas då tillfället påkallar [48]. Biverkningar kan de flesta leva med, så länge nyttan uppväger. Nyttan ter sig dock vid längre behandling minska och risken öka. Intravenös antibiotikaadministration, verkar vara mer förknippat med större risker [6,49,51]. BCA-kliniken i Tyskland och fler med den, använder sig av långtidsbehandling med antibiotika, däribland doxycyklin. De är också medvetna om problematiken. Därför rekommenderar de regelbunden övervakning med laboratorieprov, ultraljud, EKG och symtombild. Dessutom anses bruk av probiotika [58,62] och CoEnzym Q10 minska diarré och pseudomembranös kolit [58]. Den sistnämnda är dock en sällsynt förekomst anbelangandes doxycyklin, men prolongerat bruk ökar risken [48]. Samtidigt födointag i samband med doxycyklin-administrering, för minskande av GI-problematik, är också rekommenderat [48]. På BCA-klinikens hemsida framgår att tuberkulos behandlas under lång tid (från 6 månader till 2 år), då tuberkelbakterien är långsamväxande i likhet med Bb [58]. Idag vet vi för lite om kronisk BI och PLDS. Det förstnämnda antas vara en kronisk Bb-infektionen, men den kvarstående pågående infektion som Philips et al. [63] visade, har inte kunnat reproduceras annat än i djurmodeller [64]. Orsakerna till PLDS ligger fortfarande i dunkel; det kan vara en inflammation av autoimmun karaktär, det kan vara persisterande inflammation, det kan vara en annan sjukdom [5]. Doxycyklin verkar inte bara ha antimikrobiella egenskaper – utan även antiinflammatoriska sådana [65], något som naturligtvis skulle kunna ha inverkan på resultatet på en persisterande inflammation vid PLDS. I en nylig studie, publicerad 2015, har det visat sig att en antibiotikakombination av doxycyklin, daptomycin och cefoperazone har god effekt mot mikrokoloniformer av Bb och Round Bodies (RB) [3] in vitro. Överförande av dessa studieresultat till behandling av människor är ännu inte rådligt – fler studier krävs [66]. Till dags dato finns ett för litet vetenskapligt underlag, för att avgöra om doxycyklin – samt annan antibiotika – är lämpligt som långtidsbehandling vid BI [6]. Det finns brister i diagnostiska metoder (t.ex. serologi, odling), det finns divergerande behandlingslinjer, det saknas standardiserade laboratorieanalytmetoder etcetera. Fram till dess att evidensbaserade grunder i detta framtages, bör man hålla sig till det som är etablerat – inte minst med tanke på den resistenssituation som idag ses i världen [3,6,47,56].

Del 2: EES-antibiotikarecept och farmaceuten.

För stora delar av hälso- och sjukvården är effektiv och tillgänglig antibiotika ett måste. Infektionsförebyggande vid kirurgi, infektionsbehandling för intensivvårdspatienter är exempel därpå. Men också primärvården nyttjar dess användbarhet. Felaktig och irrationell antibiotikaanvändning leder till en ökad andel resistenta bakterier, vilket i sin tur leder till att effekten av antibiotika minskar [56]. För farmaceuten, insatt i antibiotikaresistensproblematiken, kan expediering av EES-antibiotikarecept förskrivna mot gällande svenska riktlinjer, antagligen innebära ett etiskt dilemma. Syftet med denna undersökning, var ingalunda att frånta någon vård och behandling. Snarare att belysa en problematik i båda riktningarna. Dels sker en expediering av ett läkemedel till en behandling, där det idag – än så länge – inte finns någon evidensbaserad vetenskaplig grund [6,40,42].

Dels finns det någon på andra sidan, som inte upplever sig tillräckligt hjälpt av vården i sitt hemland – utan tvingas ge sig utomlands i sök på bot. En resa, behandling och medicinering som innebär stora utgifter.

Svaren från svarande apotekskedjor och ett fackförbund (se resultat), var entydiga. Enligt gällande lagstiftning skall expedition ske [45]. Något annat var inte att vänta. Sveriges Farmaceuter kommenterade dock frågeställningen som intressant. Antagligen förekommer expediering av EES-antibiotikarecept för långtidsbehandling av BI i ganska liten omfattning. Det har väckt visst intresse från kollegor till undertecknad, när kunder vid upprepade tillfällen hämtar ut långtidsbehandlingar med doxycyklin på EES-recept. I nuläget är dock farmaceutens roll att bidra med en säker expedition, samt medicinsk rådgivning.

Statistikmöjligheterna från eHälsomyndigheten negligerades. Skälen där till var: kostnad (2000-4000 kr, ex moms), liten förväntad datamängd (endast 5 transaktioner i januari 2015), mätetalen (antal varunummer, försäljningsvärde, antal förpackningar). Önskvärt hade möjlighet till framtagande av indikation och förpackningsstorlek varit; något som möjligtvis kunnat tas fram genom parametern ”antal varunummer”. Hade kostnaden varit motiverad, skulle naturligtvis underlag för ett år kunnat tas ut. Sökningen skulle även kunnat expanderas till fler antibiotika-sorter, men nu var föreliggande studie riktad mot doxycyklin.

Enligt Borrelia och TBE Föreningen i Sverige [38], så är mörkertalet för kronisk NB enormt – enär många sjukskrivs under andra diagnoser som utmattningsdepression, Multipel skleros, Parkinson etcetera (se bilaga 1). Man anger att diagnosticering skiljer mellan Sverige och borreliakliniker i Tyskland, vilket gör att många borreliafall missas i Sverige. Skillnaden består i, enligt föreningen, att Tyskland nyttjar säkrare och tillförlitligare prov – exempelvis WB, Elispot-LTT och CD57 (se bilaga 1); metoder som har granskats i Folkhälsomyndighetens rapport [3]. Föreningen för ingen statistik över hur många av deras medlemmar som vänt sig till kliniker utomlands (se bilaga 1). Uppgifter från Försäkringskassan gör gällande att ett 40-tal patienter sökte ersättning för liknande vård 2012 [6]. En artikel publicerad i Dagens Nyheter 8 augusti 2013 [67] var Armin Schwarzbach (specialist i laboriemedicin vid Infectolab, Augsburg, Tyskland [68], redovisar att omkring 200-300 svenskar årligen söker BI-utredning vid kliniken. Vidare framkommer i artikeln att tester och påföljande instiftade behandlingar kan kosta upp mot 100 000 kronor.

En studie av Jaenson et al. från 2011 [69] visar att klimatförändringar under nuvarande århundrade kommer ge fästingen möjlighet att bryta ny terräng, ackompanjerade av Bb och BI. Det grundar sig i sambandet av mildare väderlek, vilket ökar fästingens aktivitet, och längre vegetationsperiod. Tillsammans med potentiellt bättre och tillförlitligare diagnostik kommer den grupp individer som drabbats av BI och/eller kronisk BI/PLDS påverkas. Huruvida det kommer ske en ökning eller minskning av denna grupp återstår att se. I dagsläget finns få studier avseende patientnyttan av långtidsbehandling med antibiotika, detta tillsammans vetenskapen om ökande resistensutveckling [6,56], gör att antibiotikabehandlingar där dubier avseende effekt och nytta finns – kräver en starkare vetenskaplig bas [6].

SLUTSATS

Fästingen, vektor för borrelios, gynnas av klimatutveckling mot varmare och mildare vintrar. Framgent kan vi förvänta oss en expansion av dess geografiska utbredningsområde, en förhöjd interaktion med människor och ökad incidens för borreliainfektion. Prevention och upplysthet kring ämnet är av vikt. Farmaceuten utsätts ibland under arbetet för moraliska dilemman, ett sådant kan vara expedition av EES-antibiotikarecept avseende långtidsbehandling mot gällande svenska riktlinjer. I dagsläget gäller expedition och rådgivning. Doxycyklin som postexpositionsprofylax efter fästingbett, ses idag inte som ett alternativ. Doxycyklin som behandling under 10-14 dagar, har hos de vanligaste borreliamanifestationerna ett gott resultat. Hos de patienter som efter avslutad adekvat antibiotikakur, ändå drabbas av persisterande, residerande symtom – finns idag ett för tunt vetenskapligt underlag anbelangades huruvida prolongerad antibiotikaterapi är av patientnytta eller ej. Inom området efterfrågas bättre vetenskapliga studier, diagnostiska metoder, analysstandardisering och homogen resultattolkning.

REFERENSER

1. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA et al. Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2013 Tick-borne diseases (79): 1846-1862.
2. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 2011 Jan17(1):69-79.
3. Folkhälsomyndigheten [internet]. Folkhälsomyndigheten 171 82 Solna [updated 2014-09-17; cited: 2015-04-25]. Laboratoriediagnostik av borreliainfektion – En översyn av europeiska rekommendationer och aktuell metodik. September, 2013. Art nr. 2013-101-28. ISBN 978-91-86723-27-9. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/13257/laboratoriediagnostik-av-borreliainfektion-2013-101-28.pdf>
4. EUCALB – European Concerted Action Of Lyme Borreliosis [internet]. Media Owner: Professor Gerold Stanek, Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität Wien, Kinderspitalgasse 15, 1095 Wien, Österrike. Editor: Professor Jeremy Gray, University College Dublin, Belfield, Dublin 4, Dublin, Irland. [updated: 2009-08-16; cited: 2015-04-25]. History. Spirochaete; classification, strains, reservoir hosts. Tick; introduction, habitat, life cycle, seasonality, transmission, vector competence. Available from: <http://www.eucalb.com/>
5. Läkemedelsverket [internet]. Box 26, 751 03 Uppsala. [updated 2013-12-03; cited: 2015-04-18]. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – bakgrundsdokumentation/ny rekommendation: Laboratoriediagnostik vid borrelios (Wretling Bengt, Jung Karin); Lyme borrelios – klinisk bild, differentialdiagnostik och primär behandling (Berglund, Johan); Borreliainfektion hos barn (Hedin-Skogman B, Benneth R, Eriksson M); Patogenes, smittsamhet, epidemiologi, prevention och vaccination (Dotevall, Leif). Tryckt version: 2009:(20)4. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Borrelia/>
6. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering [internet]. Box 3657, 103 59 Stockholm. [updated 2013-01-01; cited: 2015-04-25]. Behandlingstid vid

- borreliainfektion 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-05. ISSN 1652-7151. Available from: <http://www.sbu.se/201305>
7. World Health Organization – Regional Office for Europe [internet]. WHO Regional Office for Europe. UN City. Marmorvej 51. DK-2100 Copenhagen Denmark. [cited: 2015-04-25]. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures (Lindgren, E. Jaenson T GT). ISBN: 9289022914. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf
 8. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*. 1995 Nov;333(20):1319-27.
 9. Gustafson R, Jaenson T, Gardulf A, Mejlon H, Svenungsson B. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato Infection in *Ixodes ricinus* in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 597-601.
 10. Wilhelmsson P, Fryland L, Börjesson S, Nordgren J, Bergström S, Ernerudh J, Forsberg P, Lindgren P-E. Prevalence and Diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4169-4176.
 11. Hubálek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:31-50.
 12. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill*. 2011;16(27).
 13. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Péter O, Aeschlimann A. Erythema chronicum migrans--a tickborne spirochetosis. *Acta Trop*. 1983 Mar;40(1):79-83.
 14. Korenberg EI, Gorban LY, Kovalevskii YV, Frizen VI, Karavanov AS. Risk for human tick-borne encephalitis, borrelioses, and double infection in the pre-Ural region of Russia. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):459-62.
 15. Kahl O, Hoff R, Knülle W. Gross morphological changes in the salivary glands of *Ixodes ricinus* (Acari, Ixodidae) between bloodmeals in relation to active uptake of atmospheric water vapour. *Exp Appl Acarol*. 1990 Oct;9(3-4):239-58.
 16. Gray, JS. The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. *Experimental & Applied Acarology*, 22 (1998) 249-258.
 17. Gray, JS. The development and seasonal activity of the tick *Ixodes ricinus*: a vector of Lyme borreliosis. *Rev Med Vet Ent* 1991 Vol. 79 No. 6 pp. 323-333.
 18. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med*. 2015;8:1-8.
 19. Macháková M, Oborník M, Kopecký J. Effect of salivary gland extract from *Ixodes ricinus* ticks on the proliferation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in vivo. *Folia Parasitol (Praha)*. 2006 Jun;53(2):153-8.
 20. Kurtenbach K, Peacey M, Rijpkema SG, Hoodless AN, Nuttall PA, Randolph SE. Differential transmission of the genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by game birds and small rodents in England. *Appl Environ Microbiol*. 1998 Apr;64(4):1169-74.
 21. De Boer R, Hovius KE, Nohlmans MK, Gray JS. The woodmouse (*Apodemus sylvaticus*) as a reservoir of tick-transmitted spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) in The Netherlands. *Zentralbl Bakteriol*. 1993 Aug;279(3):404-16.
 22. Socialstyrelsen [internet]. 106 30 Stockholm. [updated 2011-01-01; cited: 2015-04-15]. Smittsamma sjukdomar i ett förändrat klimat. Tryckt version: 2011. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18292/2011-4-1.pdf>

23. Bauman RW. Microbiology – With Diseases By Body System. Third ed. Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings, 1301 Sansome St., San Francisco, CA 94111; 2006, 2009, 2012 Characterizing and Classifying Prokaryotes (11): 341.
24. Canica MM, Nato F, du Merle L, Mazie JC, Baranton G, Postic D. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(4):441-8.
25. Margos G, Vollmer SA, Cornet M, Garnier M, Fingerle V, Wilske B, et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes. *Appl Environ Microbiol.* 2009 Aug;75(16):5410-6
26. Postic D, Ras NM, Lane RS, Henderson M, Baranton G. Expanded diversity among Californian borrelia isolates and description of *Borrelia bissettii* sp. nov. (formerly *Borrelia* group DN127). *J Clin Microbiol.* 1998 Dec;36(12):3497-504.
27. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol.* 1992 Jul;42(3):378-83.
28. Casjens SR, Fraser-Liggett CM, Mongodin EF, Qiu WG, Dunn JJ, Luft BJ, et al. Whole genome sequence of an unusual *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolate. *J Bacteriol.* 2011 Mar;193(6):1489-90.
29. Le Fleche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S ribosomal DNA sequence analysis. *Int J Syst Bacteriol.* 1997 Oct;47(4):921-5.
30. Richter D, Postic D, Sertour N, Livey I, Matuschka FR, Baranton G. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006 Apr;56(Pt 4):873-81.
31. Pancher AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity and inflammation. *Lancet Neurol* 2007;6(6):544-52.
32. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle, et al. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation. *Mol Med* 2008;14(3-4):205-12.
33. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, et al. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005;65(3):448-50.
34. Ramesh G, Borda JT, Dufour J, et al. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators from glia cells as well as glial and neuronal apoptosis. *Am J Pathol* 2008;173(5):1415-27.
35. Hörstrup P, Ackermann R. [Tick born meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth) (author's transl)]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb.* 1973 Nov;41(11):583-606.
36. Aftonbladet – “Kronisk borrelia” är en påhittad sjukdom [internet]. [cited; 15-05-27, updated; 2013-07-08]. Available from: <http://www.aftonbladet.se/debatt/article17095848.ab>
37. Läkartidningen nr 48, 2007 volym 104 – Neuroborrelios i vanrykte [internet]. [cited; 2015-05-27]. Available from: http://www.lakartidningen.se/OldWebArticlePdf/8/8371/LKT0748s3621_3622.pdf
38. *Borrelia* och TBE Föreningen I Sverige [internet]. [cited; 2015-05-27, updated: 2015-04-30]. Available from: <http://www.borrelia-tbe.se/>
39. Marques A. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am.* 2008 Jun;22(2):341-60, vii-viii.
40. Feder HM, 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 Oct;357(14):1422-30.

41. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 May 6;138(9):697-704.
42. Lantos, Paul M. Chronic Lyme Disease: The Controversies and the Science. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(7):787-797. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/748084_2
43. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [internet]. 1600 Clifton Road. Atalanta, GA 30329-4027 USA. [updated: 2015-04-27; cited: 2015-04-27]. Available from: <http://www.cdc.gov/>
44. PHE – Public Health England [internet]. Wellington House, 133-155 Waterloo Road, London, SE1 8UG, England. [updated: 2015-05-09; cited: 2015-05-09]. Unorthodox and unvalidated laboratory tests in the diagnosis of Lyme borreliosis and in relation to medically unexplained symptoms (Duerden BI et al.). Available from: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>. Report available from: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4138917.pdf
45. Läkemedelsverket [internet]. Box 26, 751 03 Uppsala. [updated 2013-11-15; cited: 2015-05-17]. Läkemedelverkets författningssamling; ISSN 1101-5225, LVFS 2013:17. Available from: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Recept-kan-hamtas-ut-i-hela-Europa/> (https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2013_17.pdf)
46. eMedExpert [internet]. [updated: 2015-04-16; cited: 2015-05-05]. Available from: <http://www.emedexpert.com/facts/doxycycline-facts.shtml#ref37>
47. IDSA – The Infectious Disease Society of America [internet]. 1300 Wilson Blvd, Suite 300, Arlington VA 22209. [cited: 2015-05-19]. Available from: <http://www.idsociety.org/lyme/>
48. Fass [internet]. Fass-verksamheten, Box 17608, 118 92 Stockholm. [Produktresumé: 2014-05-21, cited: 2015-05-05]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?6&userType=2&nplId=19930319000041&docType=3>
49. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med.* 1997 Jul;337(5):289-94.
50. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001 Jul;345(2):79-84.
51. 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 Jul;345(2):85-92.
52. Stupica D, Lusa L, Ruzić-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(3):343-50.
53. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis* 1989;159:136-9.
54. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child* 1993;147:945-7.
55. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird ND, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease. *Am J Dis Child* 1993;147:945-7.

56. Socialstyrelsen [internet]. 106 30 Stockholm. [updated 2015-03-30; cited: 2015-05-17]. Handlingsplan mot antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner – underlag för myndigheternas fortsatta arbete. 2015, ISBN: 978-91-7555-299-6. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19789/2015-3-37.pdf>
57. ILADS – International Lyme and Associated Disease Society [internet]. PO Box 341461, Bethesda, Maryland 20827-1461. [cited: 2015-05-20]. Available from: <http://www.ilads.org/>
58. BCA-clinic – Borreliose Centrum Augsburg [internet]. BCA-clinic, Morellstrasse 33, 3. OG. 861 59 Augsburg. [cited: 2015-05-20]. Available from: <http://borreliose-centrum-augsburg.de/>
59. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
60. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GP, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
61. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta 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 Aug;26(8):571-81.
62. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jul;105(7):1636-41.
63. Phillips SE, Mattman LH, Hulinská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection.* 1998 Nov-Dec;26(6):364-7.
64. Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. *PLoS One.* 2012;7(1):e29914.
65. Bernardino AL, Kaushal D, Philipp MT. The antibiotics doxycycline and minocycline inhibit the inflammatory responses to the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis.* 2009 May;199(9):1379-88.
66. Feng J, Auwaerter PG, Zhang Y. Drug combinations against *Borrelia burgdorferi* persists in vitro: eradication achieved by using daptomycin, cefoperazone and doxycycline. *PLoS One.* 2015;10(3):e0117207.
67. Dagens Nyheter – Strid om nya metoder för att upptäcka borrelia [internet]. [updated: 2013-08-08; cited: 2015-05-27]. Available from: <http://www.dn.se/nyheter/vetenskap/strid-om-nya-metoder-for-att-upptacka-borrelia/>
68. Infectolab [internet]. Morellstrasse 33, 861 59 Augsburg, Tyskland. Available from: www.infectolab.de
69. Jaenson TG, Lindgren E. The range of *Ixodes ricinus* and the risk of contracting Lyme borreliosis will increase northwards when the vegetation period becomes longer. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011 Mar;2(1):44-9.

Bilaga 1

Mail till apoteksaktörer:

” Svenska riktlinjer stödjer ju inte prolongerad antibiotikabehandling vid indikation kronisk BI eller post-Lyme disease syndrome. Patienter kan dock bege sig till borreliakliniker i exempelvis Tyskland och erhålla behandling, därefter kan de få recept hemskickade - EES-recept - som de sedan kan lösa ut på svenska apotek - och således komma runt systemet.

Låt oss anta en patient gör detta vid upprepade tillfällen på ett och samma apotek. Har expedierande farmaceut några möjligheter att påverka expeditionen och hänvisa till svensk sjukvård, eller måste receptet expedieras?”

Mail till Borrelia och TBE Föreningen i Sverige:

Fråga (2015-04-04):

”... vad som skiljer diagnosticering i Sverige gentemot borreliakliniken i Tyskland?”

Svar (2015-04-04):

” Diagnosticeringen i Tyskland skiljer sig emot att de har bättre tillförlitligare prover inom sjukvården som Western Blot, Elispott LTT, CD57 mm medans i Sverige använder man bara ELISA som tyvärr bara är 40-70% tillförlitligt beroende på tillverkare finns 7-8 tillverkare i Norden. Så ca 49% tillförlitlighet räknar man med vilket gör att 51% av patienterna med borrelia inte upptäckts.

Ja det är väl största skillnaden och att man i Tyskland inte förlitar sig på en prov utan ofta får patienten göra 2-3 olika prover som Western Blot, Elispott LTT och CD57 vilket då inte bara visar om patienten haft borrelia utan också om patienten har aktiv borrelia och hur länge de haft den beroende på hur påverkat immunförsvaret är och vilken stam av borreliabakterien de fått vilket påverkar symtombilden.”

Fråga (2015-04-04):

”... finns fler liknande borreliakliniker i Europa?”

Svar (2015-04-04)

” Det finns kliniker som arbetar efter ILADS riktlinjer i flera länder i Europa, vi känner bäst till dem som förutom sina egna medborgare tar emot utländska medborgare som vi svenska patienter, de klinikerna finns i Finland, Tjeckien, Tyskland, Storbritanien och Ungern. Vissa enstaka svenskar har fått behandling i Frankrike, Spanien och Polen också.”

Fråga (2015-04-04):

”... det är ganska dyrt att åka till Tyskland och få behandling, har de drabbade möjlighet att få ekonomisk kompensation genom försäkringar eller svensk sjukvård eller liknande?”

Svar (2015-04-04):

”Om man åker inom EU ska man ha rätt till att få behandlingen betalt via Försäkringskassan Utland, vissa av våra medlemmar har fått delar eller hela delen av behandlingen betalt därifrån.”

Fråga (2015-04-04):

”... hur många i Sverige som lider av kronisk neuroborrelios?”

Svar (2015-04-04):

”Nej mörkertalet är enormt eftersom de flesta måste bli sjukskrivna under andra diagnoser som kronisk infektion, utmattningsdepression, ME, MS, Parkinson; ALS, vissa reumatiska sjukdomar, fibromyalgi, depression mm. Detta har föreningen i våra möten med Socialstyrelsen påtalat flera gånger att mörkertalet är enormt vilket gör att man inte får någon bra statistik över hur många som får kronisk borreliosa varje år.”

Fråga (2015-05-06):

”... hur många medlemmar ni är i föreningen? Finns någon uppskattning över hur många av dessa som tvingats söka sig utomlands för att få erforderlig hjälp?”, 2015-05-06.

Svar (2015-05-10):

”Vi är en patientförening där alla som arbetar i styrelsen och som kontaktmän för patienter själva är sjuka och därför har begränsade resurser. Vi arbetar främst med att hjälpa och stötta de patienter som drabbats av fästing-relaterade infektioner att få vård. Idag är det få som kan hitta den hjälpen inom landet så de flesta åker till andra länder för att kunna träffa läkare som är kunniga inom detta område. Vi för ingen statistik på hur många av våra medlemmar, eller vilka, som behandlas utomlands. Vi för ingen statistik på hur många av våra medlemmar, eller vilka, som behandlas utomlands.”



Linnéuniversitetet

391 82 Kalmar
Tel 0480-446200
info@lnu.se
Lnu.se