

# Antibiotikabehandling av erythema migrans

Notat fra Kunnskapsenteret  
April 2012

 kunnskapsenteret

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Notat: ISBN 978-82-8121-461-3

**April 2012**

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

<b>Tittel</b>	Antibiotikabehandling av erythema migrans
<b>English title</b>	Treatment of erythema migrans with antibiotics
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Sæterdal, Ingvil, <i>seniorforsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i> Ringerike, Tove, <i>seniorforsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i> Harboe, Ingrid, <i>forskningbibliotekar, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i> Eliassen, Knut Eirik, <i>almennlege og stipendiat, Universitetet i Oslo</i> Klemp, Marianne, <i>forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-461-3
<b>Rapport</b>	Notat 2012
<b>Prosjektnummer</b>	969
<b>Publikasjonstype</b>	Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	31 (47 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Nøkkelord</b>	Erythema migrans, Lyme disease, antibiotika
<b>Sitering</b>	Antibiotikabehandling av erythema migrans. Report from Kunnskapssenteret no. Notat–2012. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2012.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Helene Arentz-Hansen, Ingeborg Beate Lidal, og Harald Reiso for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, April 2012

# Hovedfunn

Borreliose, Lyme disease eller Lyme borreliose er en bakterieinfeksjon der bakterien *Borrelia burgdorferi* (Bb) overføres til mennesket via flåttbitt. Hudsymptomer på bittstedet, erythema migrans, er ofte første tegn på sykdom. Sykdommen *kan i verste fall* utvikle seg til en alvorlig systemisk sykdom med bl.a. nevrologiske utfall og kroniske plager dersom den forblir ubehandlet eller utilstrekkelig behandlet.

Vi har oppsummert og vurdert dokumentasjonen for effekt av behandling av erythema migrans med følgende perorale antibiotika: fenoksymetylpenicillin, amoksisillin, doksycyklin, erythromycin og azithromycin, og sammenlignet behandlingene med hverandre. Vi har sett på effekt i forhold til varighet av hudutslett, fravær av andre symptomer etter behandling og forekomst av senmanifestasjoner (alvorlige og mindre alvorlige).

- Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjeller i effekt for de aktuelle antibiotikabehandlingene. Dette betyr ikke at det ikke kan være forskjeller, men kvaliteten på dokumentasjonen er lav og effektestimatene dermed for usikre til at vi kan trekke sikre konklusjoner om dette.
- Vi har ikke funnet dokumentasjon for om det er forskjell i effekt for legemidlene og utfallene nevnt over når det gjelder dosering og varighet av behandlingen.

## Tittel:

Antibiotikabehandling av erythema migrans

## Publikasjonstype:

### Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap - med kort tidsfrist og med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering.

## Svarer ikke på alt:

- Ikke omfattende søkestrategi
- Søk i få litteraturbaser
- Ingen gradering av studienes kvalitet
- Ikke vurdert av ekstern fagfelle
- Enkel intern kvalitetssjekk av prosjektplan og sluttprodukt
- Ingen anbefalinger

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i februar 2011.

# Key messages (English)

Lyme disease or Lyme borreliosis is a bacterial infection where the bacterium *Borrelia burgdorferi* (Bb) is transmitted to humans through tick bites. Skin symptoms at the site of the bite, erythema migrans, is often the first sign of illness. The disease may develop into a severe systemic disease including neurological and chronic pain if left untreated or inadequately treated.

We have summarized and reviewed the documentation for the efficacy of treatment of erythema migrans with the following oral antibiotics: Fenoksymetylpenicillin, amoxicillin, doxycycline, erythromycin and azithromycin, and compared the treatments with each other. We have summarized the treatment effect for the duration of the rash, the absence of other symptoms after treatment and the occurrence of later manifestasjoner (serious and less serious).

- The documentation provides no basis for determining whether there are differences in the effects of the current antibiotic treatments. This does not mean that there are no differences, but the results are too uncertain for us to draw conclusions about this.

- We did not find evidence on whether there are differences in the effects of these antibiotics for the outcomes mentioned above with regard to dosage and duration of treatment.

**Title:**

Treatment of erythema migrans with antibiotics

**Type of publication:**

## Rapid review

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited timeframe, e.g. less comprehensive search strategy, search in fewer databases, no grading of the quality of selected studies, no external peer review, and simpler quality check of both project plan and final manuscript.

## Doesn't answer everything:

- Limited search strategy
- Search in few databases
- No grading of study quality
- No recommendations

**Publisher:**

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

**Updated:**

Last search for studies: February 2011.

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>KEY MESSAGES (ENGLISH)</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>4</b>
<b>FORORD</b>	<b>6</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>7</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>8</b>
Lyme borreliose	8
Behandling av erythema migrans	8
<b>METODE</b>	<b>10</b>
Litteratursøk	10
Inklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering	11
Analysering av data	11
Gradering av dokumentasjonen om effekt	12
<b>RESULTAT</b>	<b>13</b>
Litteratursøk	13
Inkluderte studier	14
Effekt av doksyklin sammenlignet med azithromycin	16
Effekt av doksyklin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin	17
Effekt av amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med azithromycin	18
Effekt av amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med doksyklin	19
Effekt av azithromycin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin	20
Effekt av fenoksymetylpenicillin sammenlignet med erythromycin	22
<b>DISKUSJON</b>	<b>24</b>
<b>KONKLUSJON</b>	<b>27</b>
Behov for videre forskning	27
<b>REFERANSER</b>	<b>29</b>

<b>VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER</b>	<b>32</b>
<b>VEDLEGG 2 RISK OF BIAS ASSESSMENTS</b>	<b>37</b>
<b>VEDLEGG 3 TABLE OF EXCLUDED REFERENCES</b>	<b>41</b>
<b>VEDLEGG 4 ANALYSER</b>	<b>43</b>
Doxycyclin sammenlignet med Azithromycin	43
Doksycylin sammenlignet med penicillin	44
Amoksicillin pluss probenecid sammenlignet med azithromycin	45
Amoksicillin pluss probenecid sammenlignet med doksycylin	45
Azithromycin sammenlignet med penicillin	46
Penicillin sammenlignet med erythromycin	47

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i november 2010 i oppdrag fra Helsedirektoratet å finne litteratur om effekt av antibiotikabehandling av erythema migrans (hudmanifestasjon av borreliainfeksjon). Rapporten er tenkt brukt som en del av dokumentasjonsgrunnlaget i arbeidet med å utarbeide nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus som lages i regi av Helsedirektoratet.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Ingvil Sæterdal, seniorforsker, Kunnskapssenteret
- Tove Ringerike, seniorforsker, Kunnskapssenteret
- Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar, Helsedirektoratet
- Knut Eirik Eliassen, allmennlege og stipendiat, Universitetet i Oslo

Tusen takk til Ingeborg Beate Lidal, Helene Arentz-Hansen, Harald Reiso som har vært interne og ekstern fagfelle.

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp  
*Forskningsleder*

Ingvil Sæterdal  
*Prosjektleder*



---

# Problemstilling

I denne hurtigoversikten adresserer vi følgende problemstillinger:

Er det forskjell i effekt mellom fenoksymetylpenicillin, amoksicillin, doksycylin, erythromycin og azithromycin ved behandling av erythema migrans når det gjelder varighet av hudutslett etter igangsatt behandling, fravær av andre symptomer etter behandling og forekomst av senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige)?

Er det forskjell i effekt for disse legemidlene og utfallene når det gjelder dosering og varighet av behandlingen?

Vi har oppsummert resultater fra studier som inkluderer pasienter over 15 år.

---

# Innledning

---

## Lyme borreliose

---

Borreliose, Lyme disease eller Lyme borreliose er en bakterieinfeksjon der spiroketen *Borrelia burgdorferi* (Bb) overføres til mennesket via flåttbitt. I Norge er skogflåtten *Ixodes ricinus* den mest alminnelige vektoren. Borreliabakterien har flere undertyper der de tre mest alminnelige i Norge er *Bb afzelii*, *Bb garinii* og *Bb sensu stricto*. Under ett betegnes undergruppene som Bb sensu lato. Alle undergrupper av borreliabakterien kan medføre alle typer manifestasjoner av infeksjonen, men for de tre mest alminnelige i Norge er hud-, nervesystem- og leddsymptomer vanligst.

Tradisjonelt tenker man på Lyme borreliose som en trestadiesykdom der det først oppstår hudsymptomer på bittstedet – *erythema migrans*. Om ubehandlet eller inadekvat behandlet, kan infeksjonen gå over av seg selv, men senere gjenoppstå i stadium II eller III, henholdsvis multiple erythema migrans, betennelse i ledd (artritt), infeksjon i nervesystemet – *nevroborreliose* eller kronisk infeksjon i enten hud eller nervesystem. Det har imidlertid vist seg at kanskje så mye som halvparten av pasienter med nevroborreliose aldri har hatt erythema migrans (1) og man mener nå at alle sykdomsmanifestasjoner kan oppstå som første (erkjente) symptom.

Utover de nevnte symptomene finnes også borrelialymfocytom samt hjerteinfeksjon og sjeldnere infeksjon i øye eller indre øre. Det finnes senmanifestasjon i huden – *Acrodermatitis chronica atroficans* på sted for ubehandlet erythema migrans.

På grunn av ulik geografisk fordeling av borreliabakteriens undergrupper, kan det være vesentlig ved utarbeidelse av retningslinjer å støtte seg på mest mulig lokal forskning. I USA er det overvekt av Bb sensu stricto, mens det i Europa er mest vanlig med Bb afzelii og Bb garinii.

---

## Behandling av erythema migrans

---

Den hyppigste sykdomsmanifestasjonen i Norge er erythema migrans. Dette sees i hovedsak i allmennpraksis og er en klinisk diagnose som skal behandles uten bruk

av mikrobiologisk diagnostikk. Riktig behandling av erythema migrans har vært diskutert. Fra 1997 er det nordisk konsensus om at antibiotikumet fenoksymetylpenicillin er førstevalg ved ukomplisert erythema migrans. Dette ses i danske retningslinjer fra 2006 (2), i svenske fra 2009 (3) og i de norske retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten fra 2008 (4). Flere kritikere mener imidlertid at EM bør behandles med mer bredspektret antibiotika enn penicillin for å unngå utvikling av nevroborreliose. Den teoretiske vurderingen går på fenoksymetylpenicillins manglende evne til å trenge igjennom den såkalte blod-hjerne-barrieren og å trenge inn intracellulært (5;6). De bredspektrede antibiotika doksycyklin og amoksisillin er trukket frem som alternativer.

Høsten 2008 satte Helsedirektoratet ned en arbeidsgruppe for diagnostikk og behandling av borreliainfeksjon i Norge, men det ble ikke oppnådd enighet på dette feltet (7). I EUCALBs (European Concerted Act on Lyme Borreliosis) retningslinjer (8) sidestilles doksycyklin, amoksisillin og fenoksymetylpenicillin. I tillegg er azitromycin med som alternativ samt cefuroxim axetil, et preparat som ikke er tilgjengelig i Norge.

Revidert utgave av retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten vil foreligge omtrent samtidig med antibiotikaretningslinjene for bruk i sykehus, våren 2012. Det er på denne bakgrunn at man har bedt Kunnskapssenteret om en kunnskap rapport når det gjelder behandling av erythema migrans (omtales også som "Early Lyme Disease"). Det primære utfallet for en slik sammenligning av behandlingalternativene vil være "terapisvikt", altså hvor mange med erythema migrans som senere får nevroborreliose.

Kunnskapsoversikten vil danne grunnlag for arbeidsgruppens utarbeidelse av retningslinjer for behandling av erythema migrans. Retningslinjene gjelder for behandling i sykehus, men det vil være naturlig at disse samordnes med retningslinjer for primærhelsetjenesten slik at det ikke er sprikende anbefalinger for samme tilstand.

---

# Metode

---

## Litteratursøk

---

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present
- EMBASE (Ovid) 1980 to 2011 Week 06
- Cochrane Library
- Centre for Reviews and Disseminations

I tillegg søkte vi i utvalgte elektroniske kliniske oppslagsverk (Mc Master Pluss, UpToDate, ClinicalTrials.gov, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ISRCTN)).

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe utførte samtlige søk. Søkestrategien ble utarbeidet i samarbeid med prosjektgruppen. Den fullstendige søkestrategien er vist i vedlegg 1. Søket ble avsluttet 08. februar 2011.

---

## Inklusjonskriterier

---

Vi inkluderte studier som var publisert i fulltekst og som oppfylte følgende kriterier:

**Studiedesign** (i prioritert rekkefølge):

1. Kunnskapsbaserte retningslinjer (retningslinjer som baserer seg på systematiske oversikter og/eller det er søkt systematisk etter litteratur)
2. Systematiske oversikter av høy kvalitet
3. Randomiserte kontrollerte studier

**Populasjon:** Personer > 15 år med erythema migrans (tidlig hudmanifestasjon av borreliainfeksjon).

**Intervensjoner:** Peroral: Fenoksymetylpenicillin, amoksisillin, doksycylin,

	erythromycin, azithromycin
<b>Sammenlikning:</b>	Peroral: Fenoksymetylpenicillin, amoksisicillin, doksykyklin, erythromycin, azithromycin
<b>Utfall:</b>	Varighet av hudutslett Fravær av symptomer etter behandling (andre symptomer enn erythema migrans) Alvorlige senmanifestasjoner (inkludert nevroborreliose) Mindre alvorlige senmanifestasjoner (for eksempel muskel-skjellettplager, tretthet, hodepine).
<b>Språk:</b>	Ingen språkbegrensninger i litteratursøket, men vi inkluderte kun artikler som var publisert på engelsk eller skandinavisk

---

## Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering

---

To personer (Tove Ringerike (TR) og Ingvil Sæterdal (IS)) gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler og abstrakt til referansene som ble funnet ved litteratursøket. Studier som kunne være relevante i forhold til inklusjonskriteriene ble bestilt i fulltekst. To personer (TR og IS) vurderte fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Uenighet ble løst ved diskusjon.

TR og IS kvalitetsvurderte de systematiske oversiktene og de randomiserte kontrollerte studiene. Uenighet ble løst ved diskusjon. Vi brukte sjekklister i Kunnskapssenterets metodebok til disse vurderingene (10).

---

## Analysering av data

---

Vi oppsummerte resultatene for de predefinerte endepunktene som et beskrivende sammendrag og i tabellform.

For kontinuerlige endepunkt (varighet av hudutslett) presenterer vi resultatene som 'Mean difference' (MD). For dikotome endepunkt (fravær av symptomer etter et gitt tidspunkt, senmanifestasjoner) presenterer vi resultatene som relativ risiko (RR).

Vi utførte egne analyser basert på tilgjengelige data hentet fra randomiserte kontrollerte studier som ble funnet ved litteratursøket. Vi tilstrebet å gjøre våre analyser etter et "Intention-to-treat"-prinsipp, hvor alle randomiserte deltakere er tatt med i analysene i den gruppen som de ble randomisert til, uansett hvilken behandling de faktisk fikk. Som følge av dette, må vi gjøre antakelser om hva resultatene ville ha blitt for de deltakerne som ikke fullførte studiene:

- For utfallet ”Fravær av symptomer”: Det antas at hendelsen ikke har inntruffet for de som ikke har fullført studien, dvs. vi antar at pasientene som ikke fullførte studiene har symptomer.
- For utfallet ”Senmanifestasjoner”: Vi antar at hendelsen ikke har inntruffet for de som ikke har fullført studien, dvs. vi antar at pasientene som ikke fullførte studiene ikke har fått senmanifestasjoner.

I alle analysene tok vi utgangspunkt i en ”random effects” modell. Dette gjorde vi, fordi det antas at det er karakteristika ved hver enkelt studie som gjør at resultatene ikke kan antas å være like fra studie til studie. Det vil si, at det tas hensyn til en studie-effekt i analysen.

---

## Gradering av dokumentasjonen om effekt

---

To personer (TR og IS) vurderte den samlede dokumentasjonen for hvert utfall ved hjelp av GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

GRADE definerer kvaliteten på den samlede dokumentasjonen slik:

**Høy kvalitet:** Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater.

**Middels kvalitet:** Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater. Videre forskning kan også endre estimatet.

**Lav kvalitet:** Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.

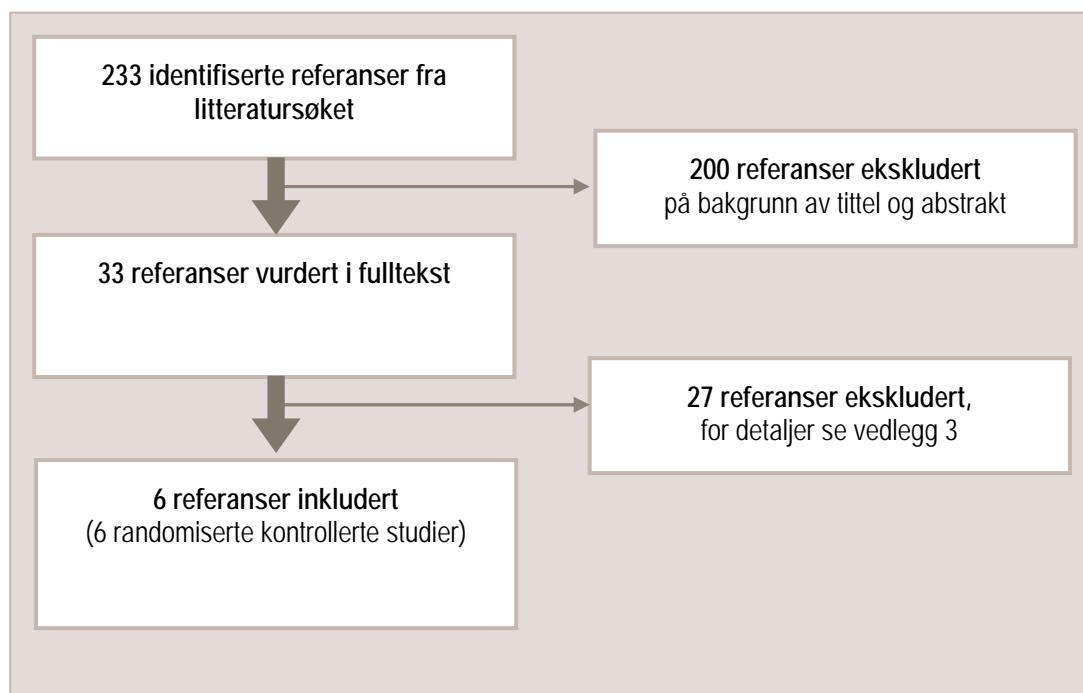
**Svært lav kvalitet:** Effektestimateret er veldig usikkert.

En fyldigere beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt 2008 (11).

# Resultat

## Litteratursøk

Litteratursøket etter retningslinjer, systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier som omhandler antibiotikabehandling av erythema migrans, ble utført i februar 2011. Vi identifiserte 233 referanser. Vi vurderte 33 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Seks av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. Alle de seks inkluderte referansene var randomiserte kontrollerte studier. De 27 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 3 med begrunnelse for eksklusjon. Flytskjema over søkeresultater og håndtering av referansene er vist i figur 1.



**Figur 1.** Flytskjema for litteratursøk og håndtering av innhentet litteratur

---

## Inkluderte studier

---

En detaljert beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene er vist i tabell 1. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene er vist i vedlegg 2.

Vi har funnet resultater og utført analyser for følgende sammenligninger der noen av behandlingene er kombinasjonsbehandlinger:

- Doksycyklin sammenlignet med azithromycin
- Doksycyklin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin
- Amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med azithromycin
- Amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med doksycyklin
- Azithromycin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin
- Fenoksymetylpenicillin sammenlignet med erythromycin

Analyser for de ulike sammenligningene er vist i vedlegg 4.

Tabell 1. Inkluderte randomiserte kontrollerte studier.

Studie/	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning	Utfall som rapporteres i studien	Risiko for systematiske skjevheter
Dattwyler 1990 (12)	Voksne pasienter med erythema migrans. N=75  Tre pasienter ble ekskludert i studien, men de er inkludert i våre analyser.  Pasientene ble rekruttert mellom juni 1988 og august 1989, USA	Amoksisillin 500 mg og probenecid 500 mg, begge tre ganger daglig i 21 dager	Doksycyklin 100 mg to ganger daglig i 21 dager.	Mindre alvorlige senmanifestasjoner  Alvorlige senmanifestasjoner  Tilbakefall av erythema migrans  Antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i>	Høy
Massarotti 1992 (13)	Pasienter >16 år med erythema migrans (n= 58) og/eller influensalignende symptomer (n=23) i løpet av sommeren. N=81  Pasientene ble rekruttert fra fire sentre i USA.  Pasienter med erythema migrans som hadde tegn på radikulopati eller pleocytose i cerebrospinalvæsken ble ikke inkludert. Pasienter med influensalignende symptomer som var seronegative for IgM eller IgG antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i> ble ikke inkludert i analysene.	Azitromycin 500 mg to ganger daglig første dag, deretter 250 mg daglig i de fire neste dagene.  Dersom symptomer fortsatt var tilstede etter ti dager ble deltagerne behandlet med amoksisillin kombinert med probenecid eller doksycyklin i ti dager til.	Amoksisillin 500 mg og probenecid 500 mg, begge tre ganger daglig i ti dager.  eller doksycyklin 100 mg to ganger daglig i ti dager.  Dersom symptomer fortsatt var tilstede etter ti dager ble deltagerne behandlet med amoksisillin kombinert med probenecid eller doksycyklin i ti dager til.	Fravær av symptomer innen tre til ti dager  Antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i>  Senmanifestasjoner  Bivirkninger av antibiotikabehandling	Høy



<b>Steere 1983 (14)</b>	<p>Voksne pasienter med erythema migrans. N=112</p> <p>Fire pasienter falt ut av studien (ukjent hvilken gruppe de tilhørte) og er ikke inkludert i våre analyser.</p> <p>Pasientene ble rekruttert sommeren 1980 og 1981 i USA.</p> <p>Sommeren 1982 inkluderte studien pasienter som fikk tetracyclin (250 mg fire ganger daglig i 10 eller 20 dager). Somrene 1980 til 1982 inkluderte studien barn som fikk penicillin (250 mg fire ganger daglig i ti dager).</p>	<p><b>Fenoksymetylpenicillin</b> 250 mg fire ganger daglig i 10 dager.</p> <p>Dersom hudutslett eller assosierte symptomer (bortsett fra fatigue) vedvarte etter 10 dagers behandling, eller symptomene kom raskt tilbake, ble samme antibiotikaregime gitt igjen i ti dager.</p>	<p><b>Erytromycin</b> 250 mg fire ganger daglig i 10 dager.</p> <p>eller <b>tetracycline*</b> 250 mg fire ganger daglig i 10 dager.</p> <p>Dersom hudutslett eller assosierte symptomer (bortsett fra fatigue) vedvarte etter 10 dagers behandling, eller symptomene kom raskt tilbake, ble samme antibiotikaregime gitt igjen i ti dager.</p>	<p>Varighet av hudutslett</p> <p>Alvorlige senmanifestasjoner</p> <p>Mindre alvorlige senmanifestasjoner</p>	Høy
<b>Strle 1992 (15)</b>	<p>Pasienter &gt;15 år med erythema migrans. N=68</p> <p>Fire pasienter ble ekskludert i studien, men de er inkludert i våre analyser.</p> <p>Pasienter rekruttert ved en poliklinikk mellom 15. september og 31. desember 1988 i Slovenia.</p>	<p><b>Doksycyklin</b> 100 mg to ganger daglig i 14 dager</p>	<p><b>Fenoksymetylpenicillin</b> 1x10<sup>6</sup> IU i 14 dager,</p> <p>eller <b>azitromycin</b> 250 mg to ganger daglig i to dager, deretter 250 mg en gang daglig i de neste åtte dagene.</p>	<p>Varighet av hudutslett</p> <p>Alvorlige senmanifestasjoner</p> <p>Mindre alvorlige senmanifestasjoner</p> <p>Antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i></p> <p>Bivirkninger av antibiotikabehandling</p>	Høy
<b>Strle 1993 (16)</b>	<p>Pasienter &gt;18 år med erythema migrans. N=107</p> <p>Pasientene ble rekruttert mellom 16. mai og 15. juli 1990 samt sommeren 1991 i Slovenia</p> <p>Ekklusjonskriterier: Gravide og pasienter som tok antibiotika eller hadde tegn på mer langtkommet sykdom (evidence of later manifestations).</p>	<p><b>Azitromycin</b> 500 mg to ganger daglig første dag, deretter 500 mg daglig i de fire neste dagene.</p>	<p><b>Doksycyklin</b> 100 mg to ganger daglig i 14 dager.</p>	<p>Varighet av hudutslett</p> <p>Mindre alvorlige senmanifestasjoner</p> <p>Alvorlige senmanifestasjoner</p> <p>Antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i></p> <p>Bivirkninger av antibiotikabehandling</p>	Høy
<b>Weber 1993 (17)</b>	<p>Voksne pasienter med erythema migrans. N=66.</p> <p>Én pasient ble ekskludert i studien, men er inkludert i våre analyser.</p> <p>Pasientene ble rekruttert mellom 1989 og 1991 ved ni sentre i Tyskland.</p>	<p><b>Azitromycin</b> 500 mg en gang daglig i ti dager.</p>	<p><b>Fenoksymetylpenicillin</b> 1x10<sup>6</sup> U (0,6 g) tre ganger daglig i ti dager.</p>	<p>Fravær av symptomer</p> <p>Senmanifestasjoner</p> <p>Antistoff respons for <i>B. burgdorferi</i></p> <p>Bivirkninger av antibiotikabehandling</p>	Høy

\*Vi har ikke oppsummert resultater for behandling med tetracycline.

## Effekt av doksycyklin sammenlignet med azithromycin

Vi inkluderte tre studier som sammenlignet behandling med doxycycline med azithromycin (13;15;16). Studiene inkluderte totalt 190 pasienter med erythema migrans. To studier var utført i Slovenia og én i USA og deltakerne ble fulgt opp i 6 til 24 måneder. I studien utført av Massarotti et al. ble pasientene evaluert etter 10 dagers behandling og de som ikke var blitt friske ble behandlet videre med amoksisillin/probenecid eller doksycyklin i ytterligere 10 dager. Vi rapporterer derfor resultater etter 10 dager for utfall hentet fra denne studien. Resultatene er oppsummert i tabell 2 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studiene viser at:

- For varighet av hudutslett (erythema migrans) er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom doksycyklin og azithromycin.
- For fravær av symptomer etter ti dager er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom doksycyklin og azithromycin.
- For senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige) er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom doksycyklin og azithromycin etter 12-24 måneder.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for alle utfallene, tabell 2. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og det er små studier med få deltakere.

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med doksycyklin sammenlignet med azithromycin for pasienter med erythema migrans.

Patient or population: patients with erythema migrans

Settings: outpatients' clinic in Slovenia and USA

Intervention: doxycycline

Comparison: azithromycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Azithromycin (control)	Doxycycline (intervention)			
Duration of skin lesions duration of skin lesions Follow-up: 12-24 months	The mean duration of skin lesions in the control groups was <b>10.0 days</b>	The mean duration of skin lesions in the intervention groups was <b>1.91 days lower</b> (5.92 lower to 2.11 higher)		152 (2 studies)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>
Resolution of signs and	812 per 1000	683 per 1000	RR 0.84	38	⊕⊕○○

symptoms Follow-up: mean 10 days		(472 to 984)	(0.58 to 1.21)	(1 study)	low <sup>3,4</sup>
Major later manifestations (meningitis with peripheral facial palsy, meningoradiculitis, arthritis) Follow-up: median 12-24 months	6 per 100	39 per 100 (5 to 100)	RR 5.97 (0.74 to 48.44)	152 (2 studies)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>
Minor later manifestations Follow-up: 12-24 months	169 per 1000	257 per 1000 (137 to 480)	RR 1.52 (0.81 to 2.84)	152 (2 studies)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>

\*The basis for the **assumed risk** is based on the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

<sup>1</sup> Unclear randomization, allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only two small studies included

<sup>3</sup> Unclear allocation concealment and blinding

<sup>4</sup> Only one study with 38 participants

## Effekt av doksycyklin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin

Vi inkluderte én studie som sammenlignet behandling med doxycyklin med fenoksymetylpenicillin (15). Studien inkluderte totalt 46 pasienter. Studien var utført i Slovenia, og deltakerne ble fulgt opp i 24 måneder. Resultatene er oppsummert i tabell 3 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studien viser at:

- For varighet av hudutslett er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom doksycyklin og fenoksymetylpenicillin.
- For senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige) er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom doksycyklin og fenoksymetylpenicillin.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for alle utfallene, tabell 3. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studien ble fordelt til behandlingsgruppene og at det er få deltakere i studien.

**Tabell 3** Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med doksycyklin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin for pasienter med erythema migrans.

Patient or population: patients with erythema migrans

Settings: outpatients clinic, Slovenia

Intervention: doxycycline

Comparison: phenoxymethylpenicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	Relative effect	No of Participants	Quality of the
	Assumed risk			
	Corresponding risk			

	Phenoxymethylpenicillin (control)	Doxycycline (intervention)	(95% CI) (studies)	evidence (GRADE)
<b>Duration of skin lesions</b> Follow-up: 24 months	The mean duration of skin lesions in the control groups was <b>10.5 days</b>	The mean duration of skin lesions in the intervention groups was <b>1.70 days lower</b> (4,33 lower to 0,93 higher)	46 (1 study)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>
<b>Major late manifestations</b> Follow-up: mean 24 months	87 per 1000	87 per 1000 (13 to 566)	RR 1.00 46 (0.15 to 6.51) (1 study)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>
<b>Minor late manifestations</b> Follow-up: mean 24 months	304 per 1000	173 per 1000 (58 to 514)	RR 0.57 46 (0.19 to 1.69) (1 study)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

<sup>1</sup> Unclear randomization, allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only one study with 46 patients for this outcome

## Effekt av amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med azithromycin

Vi inkluderte én studie som sammenlignet kombinasjonsbehandling bestående av amoksisillin og probenecid med azithromycin (13). Studien inkluderte 35 pasienter for denne behandlingen. Studien var utført i USA og deltakerne ble fulgt opp i 6 måneder. Etter 10 dagers behandling ble pasientene evaluert og de som ikke var blitt friske ble behandlet videre med amoksisillin/probenecid eller doksycyklin. Vi rapporterer derfor resultater etter 10 dager. Resultatene er oppsummert i tabell 4 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studien viser at:

- For fravær av symptomer etter ti dager er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom amoksisillin/probenecid og azithromycin.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for dette utfallet, tabell 4. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studien ble fordelt til behandlingsgruppene og at det er få deltakere i studien.

**Tabell 4** Oppsummering av dokumentasjonsgrunnet for behandling med amoksisillin/probenecid sammenlignet med azithromycin for pasienter med erythema migrans.

**Patient or population:** patients with erythema migrans  
**Settings:** four centers in the USA  
**Intervention:** amoxicillin plus probenecid  
**Comparison:** azithromycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Azithromycin (control)	Amoxicillin plus probenecid (intervention)			
Resolution of signs and symptoms Follow-up: mean 10 days	812 per 1000	846 per 1000 (618 to 1000)	RR 1.04 (0.76 to 1.41)	35 (1 study)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>

\*The basis for the **assumed risk** is based on the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

<sup>1</sup> Unclear allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only one study with 57 participants. For this comparison, only 35 participants were eligible due to which antibiotics they took.

## Effekt av amoksicillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenlignet med doksycyklin

Vi inkluderte to studier som sammenlignet behandling med kombinasjonen amoksicillin og probenecid med doksycyklin monoterapi (12;13). Studiene inkluderte totalt 116 pasienter med erythema migrans som fikk denne behandlingen. Begge studiene var utført i USA og deltakerne ble fulgt opp i 6 måneder. I studien utført av Massarotti et al. ble pasientene evaluert etter 10 dagers behandling og de som ikke var blitt friske ble behandlet videre med amoksicillin/probenecid eller doksycyklin. Vi rapporterer derfor resultater etter 10 dager for utfall hentet fra denne studien. Resultatene er oppsummert i tabell 5 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studiene viser at:

- For fravær av symptomer etter ti dager er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom amoksicillin/probenecid og doksycyklin.
- For fravær av senmanifestasjoner etter 6 måneder er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom amoksicillin/probenecid og doksycyklin.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for alle utfallene, tabell 5. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og det er små studier med få deltakere.

**Tabell 5** Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med amoksicillin/probenecid sammenlignet med doksycyklin for pasienter med erythema migrans.

**Patient or population:** patients with erythema migrans

**Settings:** outpatients at Stony Brook Lyme Disease Clinic, New York, USA and four other centres in the USA.

**Intervention:** amoxicillin plus probenecid

**Comparison:** doxycycline

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Doxycycline (control)	amoxicillin plus probenecid (intervention)			
Resolution of signs and symptoms Follow-up: mean 10 days	682 per 1000	846 per 1000 (593 to 1000)	RR 1.24 (0.87 to 1.74)	41 (1 study)	⊕⊕○○ low <sup>3,4</sup>
Late disease absent Follow-up: mean 6 months	892 per 1000	838 per 1000 (705 to 1000)	RR 0.94 (0.79 to 1.13)	75 (1 study)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>

\*The basis for the **assumed risk** is based on the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

<sup>1</sup> Unclear randomisation, allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only one study with 75 participants

<sup>3</sup> Unclear allocation concealment and blinding

<sup>4</sup> Only one study with 81 participants. For this comparison, only 41 participants were eligible due to which antibiotics they took.

## Effekt av azithromycin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin

Vi inkluderte to studier som sammenlignet behandling med azithromycin med fenoksymetylpenicillin (15;17). Studiene inkluderte totalt 112 pasienter som fikk denne behandlingen. Studiene var utført ved ni sentre i Tyskland og ett senter i Slovenia og deltakerne ble fulgt opp i 3 til 32 måneder. Resultatene er oppsummert i tabell 6 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studiene viser at:

- For varighet av hudutslett er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom azithromycin og fenoksymetylpenicillin.
- For fravær av symptomer etter tre måneder er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom azithromycin og fenoksymetylpenicillin.
- For senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige) er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom azithromycin og fenoksymetylpenicillin.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for alle utfallene, tabell 6. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og det er små studier med få deltakere.

**Tabell 6** Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med azithromycin sammenlignet med fenoksymetylpenicillin for pasienter med erythema migrans.

**Patient or population:** patients with erythema migrans  
**Settings:** nine study centers in Germany, one center in Slovenia  
**Intervention:** azithromycin  
**Comparison:** phenoxymethylpenicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Phenoxymethylpenicillin (control)	Azithromycin (intervention)			
Duration of skin lesions Follow-up: 24 months	The mean duration of skin lesions in the control groups was <b>8.6 days</b>	The mean duration of skin lesions in the intervention groups was <b>1.90 lower</b> (4.75 lower to 0.95 higher)		45 (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>
Resolution of signs and symptoms, >= 3 months Follow-up: mean 3 months	<b>848 per 1000</b>	<b>755 per 1000</b> (594 to 967)	<b>RR 0.89</b> (0.7 to 1.14)	66 (1 study <sup>5</sup> )	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,4</sup>
Later manifestations and/or elevated antibody titer >= 3 months Follow-up: mean 3 months	<b>182 per 1000</b>	<b>242 per 1000</b> (95 to 622)	<b>RR 1.33</b> (0.52 to 3.42)	66 (1 study <sup>5</sup> )	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,4</sup>
Major late manifestations Follow-up: mean 24 months	<b>87 per 1000</b>	<b>18 per 1000</b> (1 to 358)	<b>RR 0.21</b> (0.01 to 4.12)	45 (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>
Minor late manifestations Follow-up: mean 24 months	<b>304 per 1000</b>	<b>137 per 1000</b> (40 to 462)	<b>RR 0.45</b> (0.13 to 1.52)	45 (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>

\*The basis for the **assumed risk** is based on the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

<sup>1</sup> Unclear randomization, allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only one study with 45 participants

<sup>3</sup> Strle 1992

<sup>4</sup> Only one study with 66 participants

<sup>5</sup> Weber 1993

## Effekt av fenoksymetylpenicillin sammenlignet med erythromycin

Vi inkluderte én studie som sammenlignet behandling med fenoksymetylpenicillin med erythromycin (14). Studien inkluderte totalt 69 pasienter som fikk denne behandlingen. Studien var utført i USA og deltakerne ble fulgt opp i inntil seks dager etter avsluttet behandling, samt med en årlig telefonkontakt til studien ble avsluttet. Pasientene ble rebehandlet med samme behandling dersom ikke hudutslett eller assosierte symptomer var borte inntil seks dager etter første behandling. For utfallet senmanifestasjoner inkluderer resultatene også pasienter som fikk rebehandling. Resultatene er oppsummert i tabell 7 og analysene er vist i vedlegg 4.

Studien viser at:

- Behandling med fenoksymetylpenicillin fører muligens til noe kortere varighet av hudutslett enn erythromycin.
- For senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige) er det muligens liten eller ingen forskjell i effekt mellom fenoksymetylpenicillin og erythromycin.

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av lav kvalitet for alle utfallene, tabell 7. Dette skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studien ble fordelt til behandlingsgruppene og at det er få deltakere i studien.

Tabell 7 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med fenoksymetylpenicillin sammenlignet med erythromycin for pasienter med erythema migrans.

**Patient or population:** patients with erythema migrans

**Settings:** outpatient, USA

**Intervention:** phenoxymethylpenicillin

**Comparison:** erythromycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative No of effect Participants (95% CI) (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk		
	erythromycin	phenoxymethylpenicillin		
Duration of skin lesions Follow-up: until 6 days after end of treatment	The mean duration of skin lesions in the control groups was 9.2 days	The mean duration of skin lesions in the intervention groups was <b>3.80 days lower</b> (7.51 to 0.09 lower)	69 (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>
Minor late disease Follow-up: unclear	379 per 1000	500 per 1000 (284 to 875)	RR 1.32 69 (0.75 to 2.31) (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>
Major late disease (meningoencephalitis, myocarditis or recurrent attack of arthritis)	138 per 1000	75 per 1000 (18 to 311)	RR 0.54 69 (0.13 to 2.25) (1 study <sup>3</sup> )	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>



---

Follow-up: unclear

---

\*The basis for the **assumed risk** is based on the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

---

<sup>1</sup> Unclear allocation concealment and blinding

<sup>2</sup> Only one small study included

<sup>3</sup> Steere 1983

---

---

# Diskusjon

Vi har oppsummert og vurdert dokumentasjonen som undersøker effekt av ulike typer antibiotikabehandling mot erythema migrans. Behandling med peroral fenoksymetylpenicillin, amoksisillin, doksycylin, erythromycin og azithromycin har blitt sammenliknet. Vi har vurdert effekt i forhold til varighet av hudutslett, fravær av symptomer etter behandling og i forhold til senmanifestasjoner (både alvorlige og mindre alvorlige).

Vi har funnet resultater og utført analyser for følgende sammenligninger:

- Doksycylin sammenliknet med azithromycin
- Doksycylin sammenliknet med fenoksymetylpenicillin
- Amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenliknet med azithromycin
- Amoksisillin gitt i kombinasjon med probenecid sammenliknet med doksycylin
- Azithromycin sammenliknet med fenoksymetylpenicillin
- Fenoksymetylpenicillin sammenliknet med erythromycin

For de ulike behandlingsmålene fant vi ingen signifikante forskjeller i effekt bortsett fra for behandling med penicillin som muligens fører til noe kortere varighet av hudutslett enn behandling med erythromycin. Vi har ikke funnet dokumentasjon for om dosering og behandlingens lengde gir forskjell i effekt på utfallene nevnt over.

Vi har vurdert kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert utfall ved hjelp av GRADE, og har funnet at kvaliteten på dokumentasjonen gjennomgående er lav. Dette betyr at selv om resultatene viser at det muligens er liten eller ingen forskjell (ingen statistisk signifikante forskjeller) mellom de ulike legemidlene, så er resultatene for usikre til at vi kan trekke sikre konklusjoner om dette. Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene.

Den lave dokumentasjonsstyrken skyldes blant annet at studiekvaliteten til de inkluderte studiene ikke er tilfredsstillende. Vi har vurdert at det er høy risiko for systematiske feil i studiene blant annet på grunn av usikkerhet ved randomisering og fordeling av deltakerne til de ulike behandlingsgruppene. Alle de inkluderte studiene ble publisert for mer enn 15 år siden, og uklarhet rundt rapportering av randomiseringen kan kanskje forklares ved at eldre studier hadde en mindre detaljert metodebeskrivelse enn det som er vanlig i dag. Lav kvalitet på dokumentasjonen skyldes også at det for hver sammenligning foreligger få studier

som ofte har få deltakere og dermed få tilfeller av hvert utfall, spesielt sjeldne. Dette medfører stor usikkerhet i resultatene.

Denne rapporten skal brukes som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for anbefalinger om antibiotikabehandling for voksne i sykehus. Vi har derfor kun vurdert studier med voksne pasienter. Likevel har vi inkludert to studier med pasienter med en alder ned til 15 og 16 år. Vi har antatt at effekt av behandlingen ikke vil være ulik den for voksne selv om disse pasientene ville blitt behandlet på barneavdeling i de fleste norske sykehus.

Av de seks studiene som er undersøkt her er tre fra USA, to fra Slovenia og én fra Tyskland. Særlig sammenlignet med USA vil sammensetning av undergruppene av borreliabakterien kunne være annerledes i Norge. Alle studiene er gjennomført ved poliklinikker ved sykehus, mens erythema migrans i hovedsak diagnostiseres og behandles i allmennpraksis i Norge. De ulike settingene som studiene er basert på, kan gi et for Norge ikke-representativt utvalg av pasienter. Størrelsen på studiegruppene varierer fra 20-50 pasienter for hver behandling. Det er ikke gjort rede for styrkeberegning i noen av studiene.

Behandlingsregimene gitt i de ulike studiene kan langt på vei sammenlignes med det som er aktuelt å bruke i Norge (4). Doksykyklin er i alle studiene gitt som 100 mg to ganger daglig, det samme som vi anbefaler i Norge. Amoksicillin er gitt som 500 mg tre ganger daglig, det samme som her, men gitt i kombinasjon med probenecid, noe vi ikke anbefaler i Norge. Azithromycin er i de fleste tilfellene gitt som 1 g første dag og 500 mg de påfølgende fire dager, mens det i en av studiene er gitt en lavere dose enn det som nå anbefales i Norge. Fenoksymetylpenicillin er generelt gitt i lavere dose enn det som nå er anbefalt, 1 mill I.E. tre ganger daglig, mot nå anbefalt 1,5-2 mill I.E. tre ganger daglig.

Varigheten av behandlingen var i de fleste studiene 10 dager, men varierer fra 10-21 dager. For erythema migrans anbefales nå 14 dagers behandling, mens det ved disseminert sykdom anbefales 21 dagers antibiotikabehandling.

Rapporten ble bestilt som en hurtigoversikt, og vi har derfor kun rapportert resultater for de utfall som klinikerne vurderte som viktige for å kunne gi en anbefaling om behandling. Vi har ikke oppsummert resultater for bivirkninger av de ulike behandlingene. Studiene vi har oppsummert var randomiserte kontrollerte studier hvor den primære hensikt var å vurdere effekt av et tiltak. Studiene har for få deltakere til at sjeldne og potensielt alvorlige bivirkninger kan oppdages. Dette gjelder også for sjeldne utfall for effekt.

Man kan argumentere for at varighet av erythema migrans (hudutslett) ikke er det mest klinisk relevante utfallet, og at et hovedutfall for å undersøke forskjellen av effekten av de ulike antibiotikaregimene burde være om det er ulik grad av

terapisvikt, dvs er det flere som får nevroborreliose etter behandling med f eks fenoksymetylpenicillin i forhold til doksyklin? Vi har ikke funnet dokumentasjon som svarer på dette spørsmålet. En studie for å undersøke dette vil være svært vanskelig å gjennomføre hvis vi antar at et estimat for insidens for erythema migrans og nevroborreliose er henholdsvis fem per 1000 år og en til to per 10 000 år i Norge.

---

# Konklusjon

Vi har oppsummert og vurdert dokumentasjonen for effekt av behandling av erythema migrans med peroral fenoksymetylpenicillin, amoksisillin, doksycylin, erythromycin, azithromycin sammenlignet med hverandre. Vi har sett på effekt i forhold til varighet av hudutslett, fravær av symptomer etter behandling og alvorlige og mindre alvorlige senmanifestasjoner.

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjeller i effekt mellom de vurderte antibiotikabehandlingene bortsett fra for behandling med penicillin som muligens fører til litt kortere varighet av hudutslett enn behandling med erythromycin. Dette betyr ikke at det ikke kan være forskjeller, men kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav og effektestimaterne er dermed for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Vi har ikke funnet dokumentasjon for om det er forskjell i effekt for legemidlene og utfallene nevnt over når det gjelder dosering og varighet av behandlingen.

---

## Behov for videre forskning

---

Det har vært vanskelig å finne studier av god kvalitet for å underbygge behandlingsanbefalingen for erythema migrans. I hovedsak vil det for norske forhold være behov for mer *nasjonal* forskning på grunn av den ulike geografiske fordelingen av borreliabakteriens undergrupper. Vi vil kunne støtte oss mer på europeiske studier enn på amerikanske, og i enda større grad på nordiske eller norske studier.

I tillegg kommer at diagnosen erythema migrans stilles og behandles nærmest utelukkende i allmennpraksis i Norge. Derfor vil en studiesetting i allmennpraksis være mest relevant for å understøtte norske retningslinjer.

For infeksjonssykdommer generelt finnes det få studier når det gjelder effekt av ulike dosering og behandlingens lengde. For borreliose spesielt, gjelder at det finnes mange teoretiske overveielser og sterke meninger i ulike fagmiljøer om både langvarig og kombinert antibiotikabehandling. Disse behandlingsoalternativene er det behov for å

undersøke nærmere i kontrollerte studier. Dette gjelder først og fremst i tilfeller for systemisk infeksjon med borreliabakterien, men også for erythema migrans.

---

# Referanser

1. Ljostad U, Mygland A, Skarpaas T. [Neuroborreliosis in Vest-Agder]. Tidsskr Nor Laegeforen 2003;123(5):610-3.
2. Dessau Ram B et al. Borreliose. Klinik, diagnostik og behandling. April 2006. 2006.
3. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – ny rekommendation. Information från lakemedelverket . 2009.
4. Nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, oktober 2008. 2008.
5. Bjark P, Ormaasen V, Skjelmerud T. [Treatment of erythema migrans]. Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(24):2844.
6. Wahlberg P, Nyman D. [Penicillin V treatment in erythema migrans can give a false security]. Lakartidningen 2006;103(9):668.
7. [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00269/Rapporten\\_Diagnost\\_269839a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00269/Rapporten_Diagnost_269839a.pdf). 2009.
8. European Concerted Act on Lyme Borreliosis. 2011.
9. Legemiddelhåndboka. 2011.
10. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 2009.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336(7651):995-8.
12. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990;336(8728):1404-6.
13. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al. Treatment of early Lyme disease. The American journal of medicine 1992;92(4):396-403.
14. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med 1983;99(1):22-6.

15. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1992;30(4):543-50.
16. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: Clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21(2):83-8.
17. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayr R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367-72.
18. Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauperl H, Berghold A. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2006;212(2):160-7.
19. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *American journal of diseases of children* (1960) 1993;147(9):945-7.
20. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153-6.
21. Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. [Review] [31 refs]. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):566-71.
22. Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: Three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24(1):69-72.
23. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2009;100(2):171-2.
24. Cerar D, Cerar T, Ruzic E, Sabljic E, Wormser GP, et al. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *The American journal of medicine* 2010;123(1):79-86.
25. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(11-12):393-7.
26. 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. *The New England journal of medicine* 1997;337(5):289-94.
27. Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. [Review] [72 refs]. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1590-7.
28. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69(1):91-102.
29. Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, Dagan T, Romem A, Orr N, et al. Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. *The New England journal of medicine* 2006;355(2):148-55.



30. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785-91.
31. Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661-7.
32. Maretic T, Strugar J, Santini M, Barsic N, Rakusic S. Azithromycin in the treatment of Erythema migrans. [Croatian]. *Infektoloski Glasnik* 2002;22(2):71-5.
33. Monsel G, Canestri A, Caumes E. [Antibiotherapy for early localized Lyme disease]. [Review] [43 refs] [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2007;37(7-8):463-72.
34. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117(4):273-80.
35. 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. *The New England journal of medicine* 2001;345(2):79-84.
36. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *The New England journal of medicine* 1992;327(25):1769-73.
37. Steere AC, Green J, Hutchinson GJ, Rahn DW, Pachner AR, Schoen RT, et al. Treatment of Lyme disease. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology* 1987;263(3):352-6.
38. Volkman DJ. Comment on: Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(10):2271.
39. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1137-44.
40. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18(2):91-6.
41. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):697-704.

---

# Vedlegg 1 Søkestrategier

## Søkehistorikk - Antibiotikabehandling - Erythema migrans

**Databaser:** Embase og Medline (Ovid), Cochrane Library, Centre for Reviews and Disseminations (CRD), Mc Master Pluss, UpToDate, ClinicalTrials.gov, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ISRCTN)

**Søk utført:** 19.01.11/ 08.02.11

**Referanser:** Syst. oversikter: 26  
RCT/ enkeltstudier: 207  
Totalt: 233 (256 inkludert duplikater)

### Studiefilter:

Systematisk oversikt: Medline Ovid "reviews (specificity)"  
EMBASE "reviews (2 or more terms high specificity)"  
Randomisert kontr. st.: Medline: "therapy (optimized)"  
EMBASE "treatment (2 or more terms min difference)"

**Kommentar:** Søket ble revidert 08.02.2011  
Legemiddelet Ceftriaxone ble fjernet. Azithromycin og erythromycin inkludert.

**Søk utført av:** Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

**Database: fellessøk i EMBASE** 1980 to 2011 Week 06, **Ovid MEDLINE(R)** In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present

- 1 Lyme disease/
- 2 Lyme neuroborreliosis/
- 3 Erythema chronicum migrans/
- 4 exp Borrelia/
- 5 Borrelia Infections/
- 6 (lyme adj (disease or neuroborreliosis)).tw.
- 7 (erythema adj (chronicum or migrans)).tw.
- 8 (borrelia or borreliosis).tw.
- 9 or/1-8
- 10 Penicillin V/
- 11 Amoxicillin/
- 12 Azithromycin/
- 13 Doxycycline/
- 14 Erythromycin/
- 15 Anti-Bacterial Agents/ use prmz [Medline]

- 16 Antibiotic agent/ use emez [Embase]
- 17 (penicillin? or amoxicillin or azithromycin or dox?cycline or erythromycin\*).mp.
- 18 (antibiotic\* or ((anti-bacterial or antibacterial) adj agent\*)).tw.
- 19 (antimicrobial or anti-microbial).tw.
- 20 or/10-19
- 21 9 and 20
- 22 systematic\* review\*.tw.
- 23 21 and 22
- 24 limit 21 to "reviews (specificity)" [Medline]
- 25 23 or 24
- 26 24 use prmz [Medline]
- 27 limit 21 to "reviews (2 or more terms high specificity)" [Embase]
- 28 23 or 27
- 29 28 use emez [Embase]
- 30 26 or 29 [SR in Medline or Embase]
- 31 remove duplicates from 30 [SR]
- 32 limit 21 to ("treatment (2 or more terms min difference)" or "therapy (optimized)") [Limit not valid in EMBASE,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained]
- 33 remove duplicates from 32 [RCT]

**Database: Cochrane Library**

**Dato:** 19.01./08.0211

**Antall treff:** Cochrane Reviews [1] Other Reviews [2] Clinical Trials [72]

- #1 MeSH descriptor Lyme Disease, this term only
- #2 MeSH descriptor Lyme Neuroborreliosis, this term only
- #3 MeSH descriptor Erythema Chronicum Migrans, this term only
- #4 MeSH descriptor Borrelia explode all trees
- #5 MeSH descriptor Borrelia Infections, this term only
- #6 (lyme next (disease or neuroborreliosis)):ti,ab,kw
- #7 (erythema next (chronicum or migrans)):ti,ab,kw
- #8 (borrelia or borreliosis):ti,ab,kw
- #9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
- #10 MeSH descriptor Penicillin V, this term only
- #11 MeSH descriptor Amoxicillin, this term only
- #12 MeSH descriptor Azithromycin, this term only
- #13 MeSH descriptor Doxycycline, this term only
- #14 MeSH descriptor Erythromycin, this term only
- #15 MeSH descriptor Anti-Bacterial Agents, this term only

- #16 (penicillin\* or amoxicillin or azithromycin or dox\*cycline or erythromycin\*):ti,ab,kw
- #17 (antibiotic\* or ((anti-bacterial or antibacterial) next agent\*)):ti,ab,kw
- #18 (antimicrobial or anti-microbial):ti,ab,kw
- #19 (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)
- #20 (#9 AND #19)

**Database: Centre for Reviews and Dissemination**

**Dato:** 19.01/ 08.02.2011

**Antall treff:** DARE (4)

- # 1 MeSH Lyme Disease
- # 2 MeSH Lyme Neuroborreliosis
- # 3 MeSH Erythema Chronicum Migrans
- # 4 MeSH Borrelia
- # 5 MeSH Borrelia Infections EXPLODE 1 2
- # 6 "lyme disease" OR "lyme neuroborreliosis"
- # 7 "erythema chronicum migrans"
- # 8 "erythema migrans"
- # 9 borrelia OR borreliosis
- # 10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 OR #8 OR #9
- # 11 penicillin\* OR amoxicillin OR azithromycin OR doxycycline OR erythromycin\* OR antibiotic\* OR "anti-bacterial agent\*" OR "antibacterial agent\*"
- # 12 MeSH Penicillins
- # 13 MeSH Amoxicillin
- # 14 MeSH Azithromycin
- # 15 MeSH Erythromycin
- # 16 MeSH Anti-Bacterial Agents
- # 17 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
- # 18 #10 and #17

**Database: McMaster**

**Dato:** 08.02.2011

**Søk:** lyme disease or borrelia or borreliosis or erythema migrans

**Antall treff:** 3 ref. registrert i Ref. Man.

**Database: UpToDate**

**Dato:** 08.02.11

**Søk:** "lyme disease or borrelia burgdorferi sensu lato infection or borreliosis or erythema migrans" / Treatment of Lyme disease

**Antall treff:** 5 ref., registret i Ref. Man.

**Database: ClinicalTrials.gov**

**Dato:** 08.02.11

**Søk:** Closed Studies | Interventional Studies |  
lyme disease OR lyme neuroborreliosis OR erythema migrans |  
penicillin or antibiotic\* or amoxicillin OR azithromycin OR

**Antall treff:** doxycycline OR erythromycin  
3 studier (ikke reg. i Ref. Man)

- 1 Active, not recruiting [Duration of Antibiotic Treatment of Erythema Migrans](#)  
Condition: Erythema Chronicum Migrans  
Interventions: Drug: doxycycline;  
Drug: placebo
- 2 Completed [Safety, Skin and Plasma Concentration of Azithromycin Dermal Formulation](#)  
Condition: Lyme Disease  
Intervention: Drug: Application of SHB001
- 3 Completed [Post Exposure Treatment With Doxycycline for the Prevention of Relapsing Fever](#)  
Conditions: Relapsing Fever, Tick-Borne;  
Jarisch Herxheimer Reaction  
Intervention: Drug: doxycycline treatment

**Database: [International Clinical Trials Registry Platform \(ISRCTN\)](#)**

**Dato:** 08.02.11

**Søk:** Title: lyme disease or lyme neuroborreliosis or borrelia or borreliosis or erythema migrans  
OR  
*Condition:* lyme disease or lyme neuroborreliosis or borrelia or borreliosis or erythema migrans  
AND  
*Intervention:* penicillin or antibiotic\* or amoxicillin or azithromycin or doxycycline or erythromycin

**Antall treff:** 6 unike studier, ikke registrert i Ref. Man. (6 dupl., overlapp med ClinicalTrials.gov)

(Feltkoder: Recruitment status / Main ID / Public Title / Date of Registration)

**Studier:** Recruiting NCT01207739  
[Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe](#)

true 22/09/2010

Not recruiting NCT01205464  
[Effects of Doxycycline on Persistent Symptoms Post-neuroborreliosis](#)

true 17/09/2010

Not Recruiting NTR2469

[A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of prolonged antibiotic treatment after intravenous ceftriaxone in patients with \(possible\) persistent Lyme disease.](#)

true 02/08/2010

Recruiting NCT01163994

[Antibiotic Treatment of Multiple Erythema Migrans](#)

true 13/07/2010

Not recruiting NCT00942006

[Doxycycline and Ceftriaxone in Suspected Early Lyme Neuroborreliosis](#)

true 17/07/2009

Not recruiting NCT00000937

[Study and Treatment of Post Lyme Disease \(STOP-LD\)](#)

02/11/1999

true

## Vedlegg 2 Risk of bias assessments

*"Risk of bias" table for Strle 1992 (15)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	No	"Patients were randomised according to the order of their visit; the first patient was given doxycycline, the second phenoxymethylpenicillin, the third azithromycin, the fourth doxycycline and so on".
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Some of the outcomes were partially self reported. "Patients were asked to record the time when their skin lesion and co-existing local symptoms began to clear and the time to complete resolution".
Incomplete outcome data addressed?	No	Four of 68 patients were not included in the analysis (two female patients from the azithromycin group and two female patients from the penicillin group were excluded from the analysis due to pregnancy, failure to attend follow-up and allergy to penicillin).
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Yes	This study appears to be free of other sources of bias
<b>Conclusion</b>	<b>High risk of bias</b>	

*"Risk of bias" table for Strle 1993 (16)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"One hundred seven patients were randomly assigned to one of the treatment regimens".
Allocation	Unclear	Not described

concealment?		
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Not described
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Unclear	"Of the 596 patients with typical erythema migrans, 389 fulfilled the criteria for inclusion in the study and consented to participate. This report presents only the group of 107 patients in whom <i>B. burgdorferi</i> skin culture was carried out".
Conclusion	<b>High risk of bias</b>	

*"Risk of bias" table for Weber 1993 (17)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"Patients were randomly assigned to one of the two treatment groups".
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Some of the outcomes were partially self reported. "In most patients, a final interview, usually by telephone, was made by the physicians of the study centers more than 3 months after therapy (final follow-up).
Incomplete outcome data adressed?	No	"One patient was unable to take the full course of azithromycin due to nausea and vomiting and was excluded."
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Yes	This study appears to be free of other sources of bias
Conclusion	<b>High risk of bias</b>	

*"Risk of bias" table for Dattwyler 1990 (12)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"72 adults with erythema migrans were enrolled in a randomised prospective trial".
Allocation	Unclear	Not described



concealment?		
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Some of the outcomes were partially self reported. "The clinical features of Lyme disease were described to each patient and they were advised to notify the clinic immediately if signs and symptoms of progression developed"
Incomplete outcome data adressed?	No	"Three patients were excluded from the study because of antibiotic side-effects: 2 were from the doxycycline group and 1 was from the amoxycillin/probenecid group".
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Yes	This study appears to be free of other sources of bias
Conclusion	High risk of bias	

*"Risk of bias" table for Massarotti 1992 (13)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"Randomization was performed using a random number table, and the antibiotic assignments were then distributed to all four study sites".
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Not described
Incomplete outcome data adressed?	No	81 patients were enrolled. "Fifty-eight of the 81 patients had erythema migrans and associated symptoms, and 23 had flu-like symptoms alone. Three of the 58 patients with erythema migrans were excluded from the final analysis because they did not return for the 6-month follow-up evaluation, and 21 of the 23 patients with flu-like symptoms alone were excluded because they did not have serologic evidence of infection with <i>B. burgdorferi</i> ".
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Yes	This study appears to be free of other sources of bias
Conclusion	High risk of bias	

*Risk of bias" table for Steere 1983 (14)*

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"...were assigned randomly (a labelled card was drawn from an envelope) to receive either phenoxymethylpenicillin, erythromycin or tetracyclin therapy".
Allocation concealment?	Unclear	"a labelled card was drawn from an envelope"
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Some of the outcomes were partially self reported. "Patients were asked to keep a record of symptoms including the day of disappearance of erythema migrans".
Incomplete outcome data adressed?	No	112 patients were assigned randomly, but four patients were lost to follow-up. Unknown which group they belonged to.
Free of selective outcome reporting?	Yes	It seems like the pre-specified outcomes are reported
Free of other bias?	Yes	This study appears to be free of other sources of bias
Conclusion	High risk of bias	

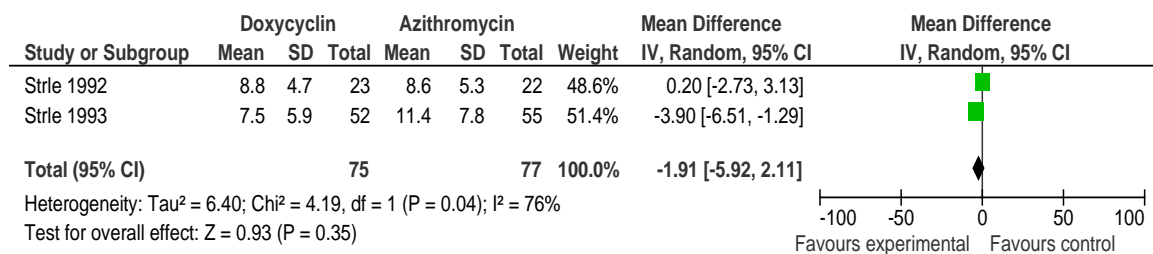
## Vedlegg 3 Table of excluded references

Study	Cause for exclusion of study
Aberer 2006 (18)	Not a randomized controlled trial (Initially this study was designed as a randomized study but the randomization protocol was refilled with consecutive patients)
Agre 1993 (19)	Fulltext not available
Barsic 2000 (20)	Population 12 years or older
Bratton 2008 (21)	Non-systematic review
Breier 1996 (22)	Not relevant drug
Cameron 2009 (23)	Comparator was placebo
Cerar 2010 (24)	Not a randomized controlled trial
Dattwyler 2005 (25)	Not relevant drug
Dattwyler 1997 (26)	Not relevant drug
Donovan 2002 (27)	Non-systematic review
Halperin 2007 (28)	Not relevant population
Hasin 2006 (29)	Comparator was placebo
Hayes 2004 {Hayes, 2002 242 /id}	Fulltext not available
Loewen 1999 {Loewen, 1999 35 /id}	Systematic review, excluded because it did not add extra studies that we had not already identified
Luft 1996 (30)	Not relevant population, 12 years or older
Luger 1995 (31)	Not relevant drug
Maretic 2002 (32)	Excluded because of language (not english or scandinavian)
Monseil 2007 (33)	Excluded because of language (not english or scandinavian)
Nadelman 1992 (34)	Not relevant drug
Nadelman 2001 (35)	Comparator was placebo
Shapiro 1992 (36)	Comparator was placebo

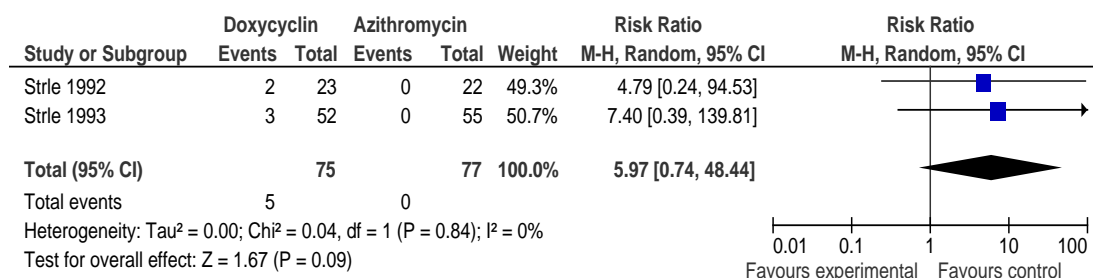
<b>Steere 1987 (37)</b>	Non-systemativ review
<b>Volkman 2010 (38)</b>	Commentary
<b>Warshafsky 2010 (39)</b>	Comparator was placebo
<b>Weber 1990 (40)</b>	Not relevant drug
<b>Wormser 2006 {Wormser GP, 2006 39 /id}</b>	Not evidence based
<b>Wormser 2003 (41)</b>	Not relevant drug

# Vedlegg 4 Analyser

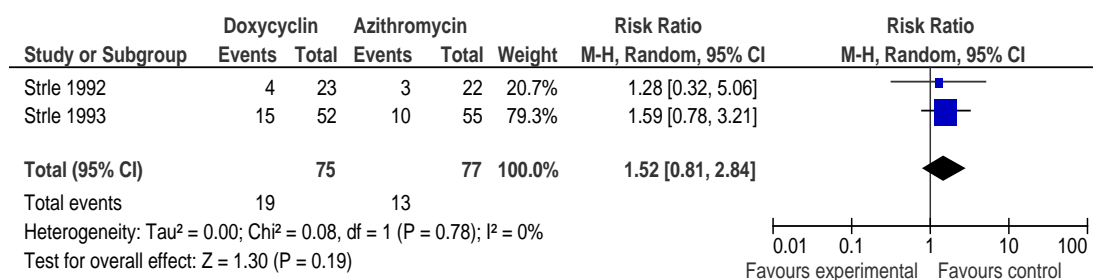
## Doxycyclin sammenlignet med Azithromycin



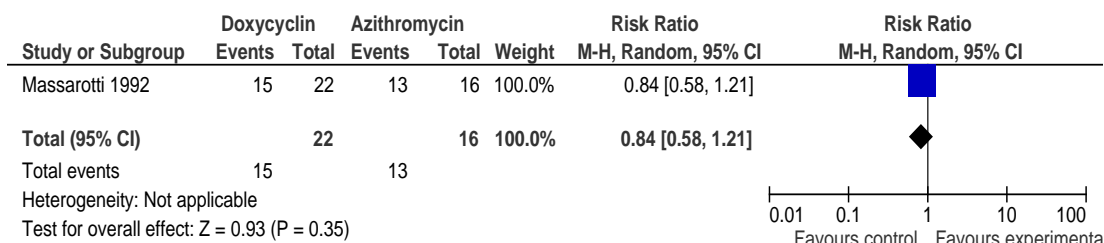
### Duration of skin lesions



### Major late manifestations

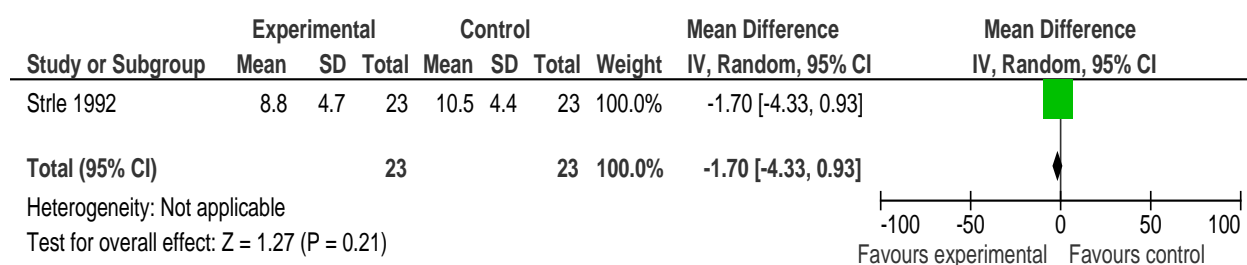


### Minor late manifestations

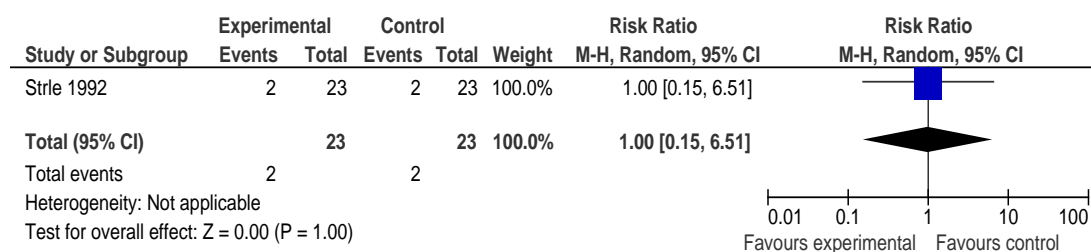


## Resolution of signs and symptoms

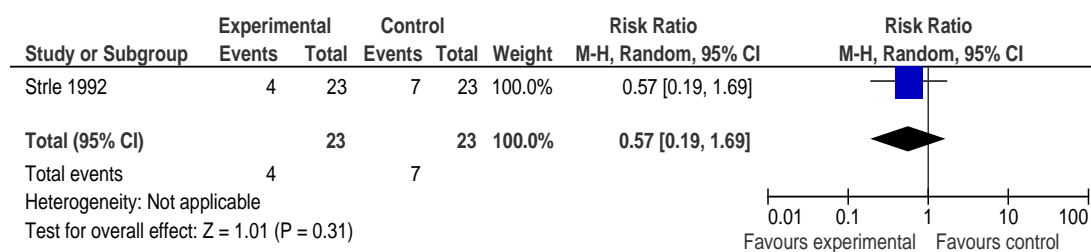
### Doksycyklin sammenlignet med penicillin



## Duration of skin lesions

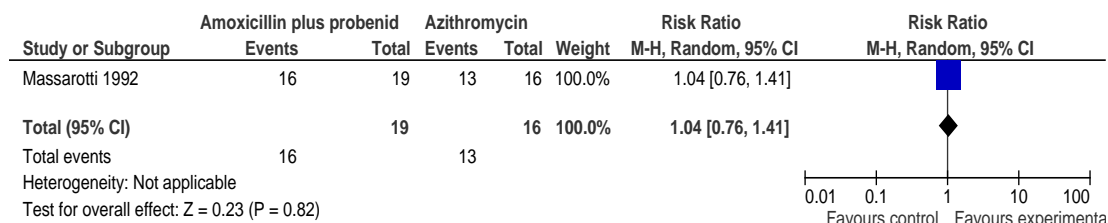


## Major late disease



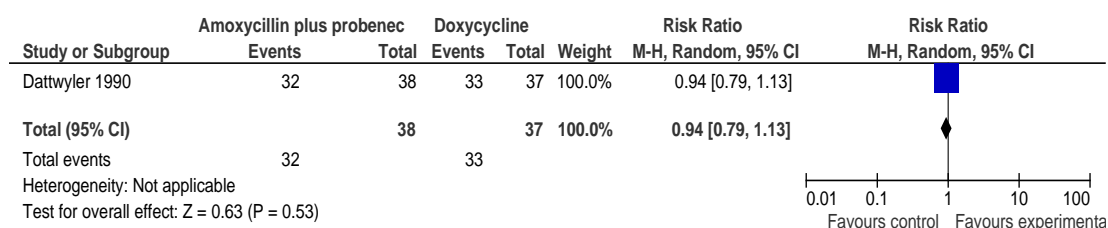
## Minor late disease

## Amoksicillin pluss probenecid sammenlignet med azithromycin

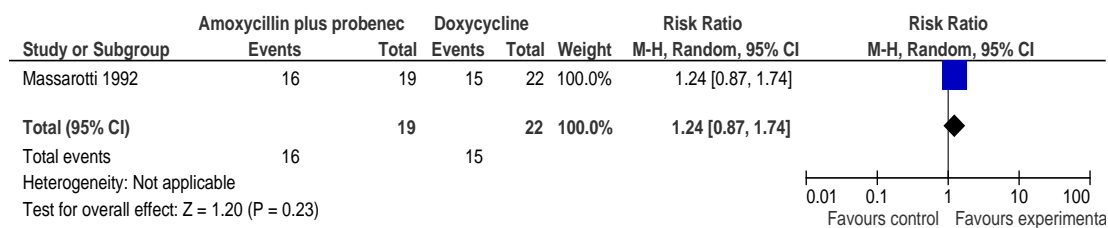


Resolution of signs and symptoms

## Amoksicillin pluss probenecid sammenlignet med doksyklin

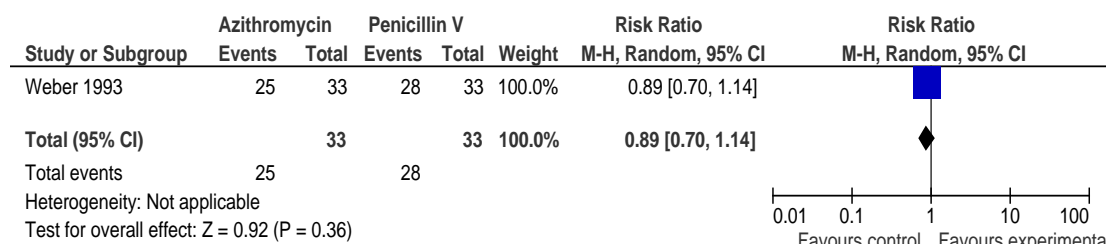


Late disease absent

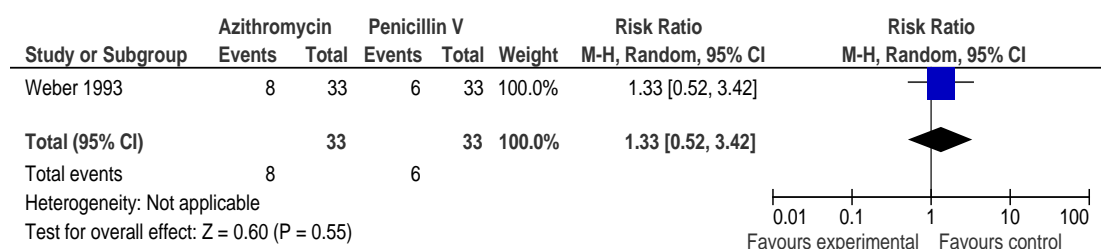


Resolution of signs and symptoms

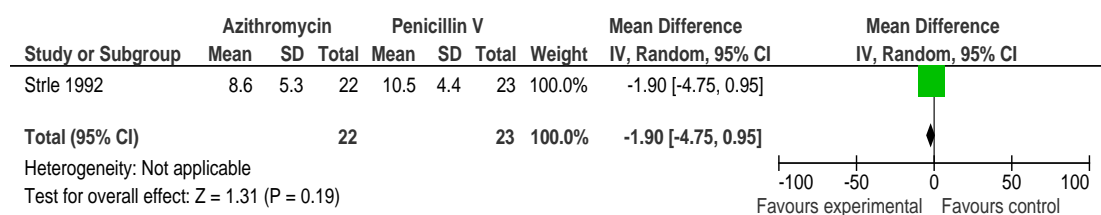
## Azithromycin sammenlignet med penicillin



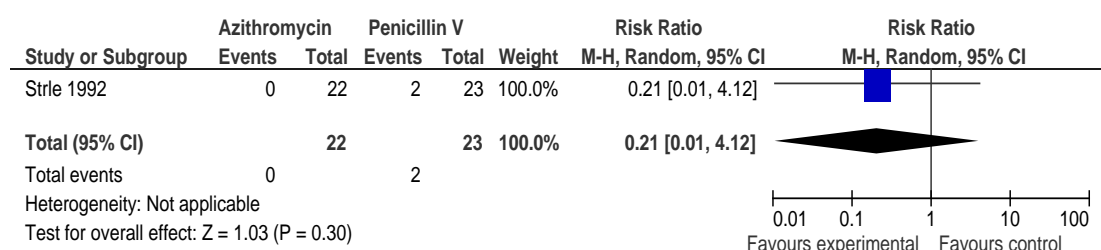
### Resolution of signs and symptoms



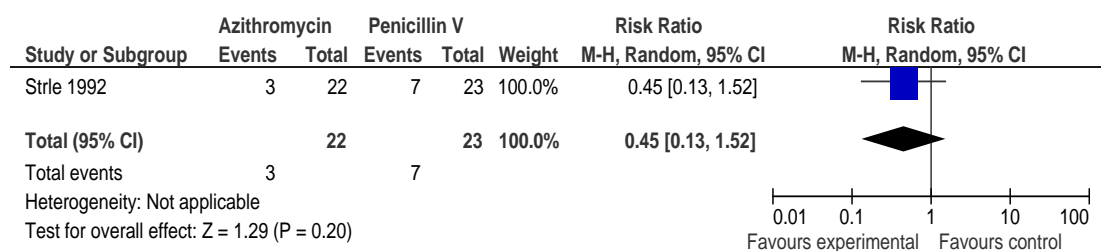
### Later manifestations



### Duration of skin lesions



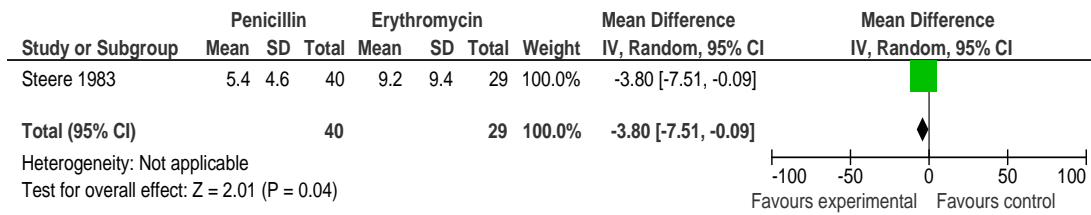
### Major late manifestations



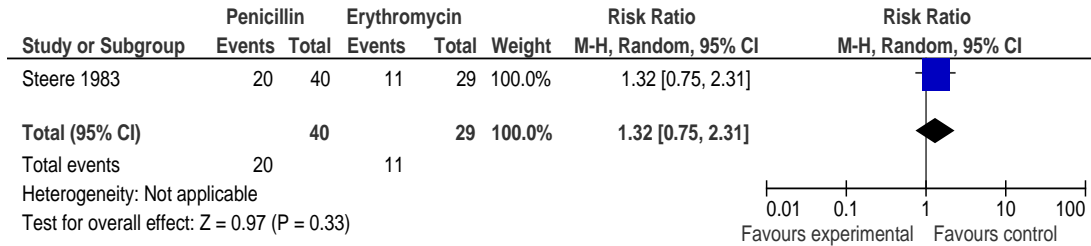
### Minor late manifestations



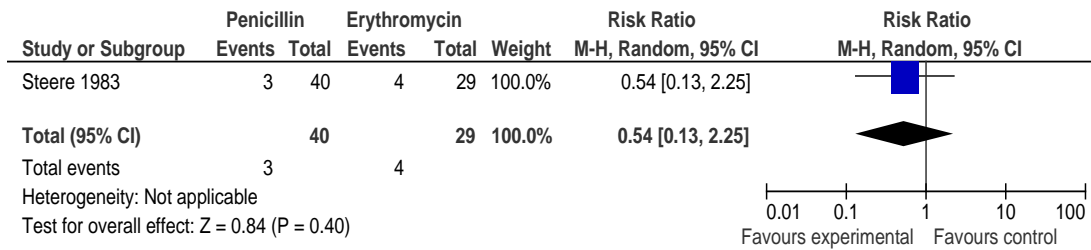
## Penicillin sammenlignet med erythromycin



### Duration of skin lesions



### Minor late disease



### Major late disease