

Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – ny rekommendation

Sammanfattning

I mars 2009 arrangerade Läkemedelsverket en två dagar lång workshop om diagnostik och behandling av borreliainfektion hos vuxna och barn. Klinisk bild och diagnostiska överväganden sammanfattas i en faktaruta och laboratoriediagnostik berörs i ett eget avsnitt. Behandlingsrekommendationer avseende antibiotikaval vid olika typer av borreliamanifestationer återfinns i Appendix I och II sid 16.

Neuroborrelios, borrelios hos barn samt långvariga sjukdomstillstånd orsakade av borreliainfektion berörs särskilt liksom olika resttillstånd.

Behandlingstid vid påvisad infektion är 10–21 dagar. Längre behandlingstider har inte visat sig ha bättre effekt. Upprepad och långvarig antibiotikabehandling hos patienter med restsymtom i form av kognitiv funktionsnedsättning, trötthet och muskelsmärk efter genomgången behandling har inte visat någon effekt. Patienter med restsymtom efter adekvat antibiotikabehandling bör genomgå en noggrann klinisk undersökning för att utesluta andra orsaker till symtomen. Genomgången sjukdom skyddar inte mot ny infektion.

I. Epidemiologi och prevention

Borreliainfektion är en vektorburen zoonos överförd via fästingbett av arten *Ixodes*, i Sverige uteslutande *Ixodes ricinus*. Infektionen orsakas av spiroketer tillhörande *Borrelia burgdorferi sensu lato*-komplexet, i Sverige huvudsakligen *B. afzelii*, *B. garinii* och mer sällsynt *B. burgdorferi sensu stricto*. Skillnader avseende förekomst av olika borreliaarter och kliniska manifestationer mellan borreliainfektioner i Europa ("Lyme borrelios") och Nordamerika ("Lyme disease") innebär att information baserad på nordamerikanska patientmaterial med borreliainfektion inte är fullt ut tillämplig för infektioner i Sverige.

Borreliaförekomst i fästingar varierar i olika geografiska områden i Sverige. Främst är det fästingar i nymfstadiet som överför borrelia till människa, men även bitt av adulta fästingar kan orsaka infektion. Fästingarna har en uttalad årtidsvariation och blir aktiva vid lufttemperaturer över 4–5 °C. Under perioden mars till november söker fästingarna i de södra delarna av Sverige värdar, men vid varmare väderlek kan man även finna enstaka fästingar som söker en blodmåltid under vintermånaderna. Fästingnympfen är aktiv något tidigare på våren än den adulta fästingen. Vid en klimatförändring med mildare vintrar och varma fuktiga somrar ökar risken för fästingbett och fästingöverförda infektioner under en allt större del av året och inom geografiska områden längre norrut.

I Sverige förekommer numera borreliainfektioner i större delen av landet men främst i landets södra och mellersta delar och längs Östersjöns och Bottenhavets kuster. Risk för smitta efter ett fästingbett uppskattas till 1/150 bitt, baserat på epidemiologiska studier i södra Sverige. Asymtomatisk infektion är vanlig och infektionen är i hög grad självläkande. Antibiotikabehandling påskyndar dock tillfrisknandet och förhindrar spridning av infektionen till andra delar av kroppen. Uppskattningsvis diagnostiseras 5 000–10 000 fall i Sverige varje år med kliniska symtom av borrelios, vanligen i perioden april till november men med betydande variation i incidens från år till år. Erythema migrans, den primära hudborreliosens, är den vanligaste kliniska manifestationen.

Neurologiska manifestationer av borreliainfektion diagnostiseras ofta senare på säsongen än hudborrelios. Ungefär en sjättedel av alla som får diagnosen borreliainfektion i Sverige har en neuroborrelios, vilket innebär att borrelia är den vanligaste bakteriella orsaken till hjärnhinneinflammation hos såväl barn som vuxna i Sverige.

Andra fästingburna infektioner som kan förekomma i Sverige är fästingburen virusencefalit (TBE) och fästingfeber (human granulocytär anaplasmos). Dessa tillstånd behandlas inte ytterligare i detta dokument.

Personlig prevention

1. Undvik fästingar

Fästingar kan ofta hittas på något fuktiga och solskyddade lokaler som i högt gräs eller tätare vegetation. Bästa preventionen mot bitt är att undvika fästingens favoriterräng, framför allt utan täckande klädsel. Kortklippt gräs runt bostaden är en effektiv försiktighetsåtgärd.

2. Klädsel

Heltäckande klädsel rekommenderas vid förväntad fästingexposition. Tidigare ansågs ljus klädsel vara att föredra för att kunna se fästingarna på kläderna, men en publicerad svensk studie antyder att fästingar möjligen attraheras mer av ljusa kläder än mörka.

3. Daglig inspektion av hud och borttagande av fästing

Vid vistelse i område med förekomst av fästingar rekommenderas en daglig inspektion av hela kroppen för förekomst av fästingar samt tidigt avlägsnande av fästingar från huden innan överföring av borreliaspikroter har skett, helst inom 24 timmar.

4. Fästingrepellerter

Risken att drabbas av borreliainfektion kan minskas ytterligare genom att använda vissa repellerter som finns tillgängliga på apotek.

Postexpositionsprofylax

Postexpositionsprofylax med antibiotika efter fästingbett ska inte användas då riskerna får anses vara större än nyttan för den enskilda individen, som kan drabbas av läkemedelsbiverkningar.

Vaccination

Det finns för närvarande inget tillgängligt vaccin mot borreliainfektioner i Europa (maj 2009). Kliniska försök pågår med vaccin mot olika ytprotein (OspA) från de tre mest frekventa genotyperna i *B. burgdorferi*-komplexet.

II. Klinisk bild och diagnostik

I faktarutan nedan sammanfattas klinisk bild och diagnostik av olika borreliamanifestationer. Behandlingsrekommendationer för vuxna sammanfattas i Appendix I.

Särskilda kliniska karaktäristika för borrelios hos barn beskrivs i ett eget avsnitt – IV: B – och behandlingsrekommendationer sammanfattas i Appendix II.

Faktaruta. Definitioner, kliniska manifestationer och primär och stödjande diagnostik.

Terminologi	Kliniska tecken	Primär diagnostik förutom sjukhistoria	Stödjande diagnostik i specialfall
Erythema migrans (EM)	Expanderande röd eller blårröd hudlesion (≥ 5 cm i diameter) med eller utan central uppläring.	Serologi ej aktuellt.	Aktuellt fästingbett kan ge stöd för borreliadiagnos.
EM med feber	Som ovan med temperatur $\geq 38,5$ °C.	Som ovan.	
EM multipla	Två eller flera ofta olikstora röda hudlesioner med eller utan central uppläring.	Som ovan.	
Borrelialymfocytom	Blårröd tumor, cirka 1–5 cm stor på örat (lob eller mussla), bröstvärtan eller skrotum.	Som ovan.	Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borreliadiagnos.
Acrodermatitis chronica atrophicans	Långvarig blårrödaktig missfärgning i hud distalt på extremitetens extensorsida, oftast på ben eller fötter. Lesionerna kan bli atrofiska. Ibland ses lokal sensorisk neuropati i området och ledpåverkan. I enstaka fall dominerar ödem som kan ge misstanke om ventrombos.		Borreliaspecifika antikroppar (IgG 100 %). Histologi.
Neuroborrelios*	Meningit Facialis pares Annan perifer pares Meningoradikulit Myelit Meningoencefalit (sällsynt)	Mononukleär pleocytos i likvor ($\geq 5 \times 10^9/L$ varav mononukleära celler > 90 %).	Borreliaspecifik intratekal antikroppproduktion (kräver samtidig provtagning serum och likvor). Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borreliadiagnos.
Borreliartrit	Akut eller återkommande ledsvullnad i en eller flera stora leder. Knäled typiskt. Andra rimliga orsaker ska vara uteslutna.		Borreliaspecifika antikroppar (IgG 100 %). Borrelia-PCR ledvätska.
Borreliakardit	Retledningsrubbingar. AV-block II–III. Andra rimliga orsaker ska vara uteslutna.		Borreliaspecifika antikroppar. Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borreliadiagnos.

*Vid tidig neuroborrelios kan likvorfynden initialt saknas och ny lumbalpunktion kan övervägas. I områden med hög seroprevalens är det extra viktigt att i dessa fall överväga andra sjukdomstillstånd än borrelia om inte patienten uppvisar typiska hudmanifestationer eller typiska neurologiska symtom.

III. Laboratediagnostik

Den borreliaspecifika diagnostiken ställer krav på ett gott samarbete mellan klinik och laboratorium och måste anpassas till lokal epidemiologi och laboratediagnostik. Anamnestisk information, inkluderande sjukdomsduration och klinisk bild, är en absolut förutsättning för att laboratoriet ska kunna ge tolkningsstöd.

Mikrobiologisk diagnostik

Odling är komplicerad, tar lång tid och har för låg sensitivitet för att vara av värde i klinisk rutindiagnostik. Molekylärbio-logiska metoder är på frammarsch men har begränsad tillämpning. Borrelia-PCR är ett komplement vid utredning av misstänkt borreliartrit, men vid övriga manifestationer har det ännu ingen plats i diagnostiken. Indirekt diagnostik i form av serologi är idag den dominerande metoden, och är ett gott stöd om man tar hänsyn till dess begränsningar:

- Negativ serologi förekommer vid tidiga och lokala manifestationer.

- Hög seroprevalens (förekomst av antikroppar hos friska vuxna) finns i endemiska områden på grund av genomgångna kliniska eller subkliniska infektioner.
- Både IgM och IgG kvarstår länge även efter utläkt infektion.
- Testkit från olika fabrikanter ger inte alltid jämförbara resultat.
- IgM-antikroppar i serum är av tveksamt diagnostiskt värde på grund av att ospecifik reaktivitet är vanlig.

Kombinationen av ofullständigt antikroppssvar vid tidiga borreliamanifestationer och hög seroprevalens medför att serologisk undersökning kan leda till både underdiagnostik och överdiagnostik. Det är därför viktigt med strikta indikationer för provtagning och tydlig frågeställning.

Serologisk provtagning avseende borrelios är indicerad vid misstänkt:

- Neuroborrelios: För diagnos krävs lumbalpunktion. Specifika antikroppar mot borrelia kan påvisas i likvor två veckor efter symptomdebut, och efter tre veckor har

de flesta patienter positivt likvor-serumindex. Avsaknad av specifika antikroppar i serum utesluter inte helt neuroborrelios i tidigt skede men diagnosen är mycket osannolik vid negativ serologi åtta veckor efter symtomdebut.

- Borreliaartrit och akrodermatit: Åtföljs alltid av specifika IgG-antikroppar i serum.
- Borreliakardit: Har en antikroppsutveckling liknande den vid neuroborrelios.

Serologisk provtagning avseende borrelios är inte indicerad vid:

- Fästingbett/fästingexponering utan symtom eller kliniska tecken förenliga med borrelios.
- Erythema migrans: Diagnosen ställs i första hand kliniskt och serologin är negativ i hälften av fallen.
- Diffusa besvär såsom långvarig trötthet: Det prediktiva värdet av serologi är alltför lågt.
- Behandlingskontroll: Antikropps nivåerna kan kvarstå flera år efter utläkt infektion.

Sammanfattning

Diagnosbeslut vid klinisk misstanke om borrelios är en sammanvägning av:

- Klinisk bild förenlig med borrelios.
- Positiv serologi utan typisk klinik är inte diagnostisk såvida förändringar i antikropps nivå inte kan detekteras över tid (akut + konvalescenssera tagna med minst sex veckors mellanrum).
- Konversion från IgM till IgG eller från negativt till positivt i IgM eller IgG är ett starkt stöd för diagnos.
- Om serologin är negativ vid två provtillfällen med fyra till sex veckors mellanrum är borrelios osannolik.
- Vid artrit med positivt IgG-test är PCR på ledvätska eller synovialbiopsi ett komplement.
- Positivt likvor-serumindex är starkt stöd för neuroborrelios. Likvor-serumindex förblir positivt lång tid efter utläkning.
- Mononukleär pleocytos i likvor krävs för diagnosen aktuell neuroborrelios.

IV. Speciella kliniska manifestationer

A. Neuroborrelios hos vuxna

Behandlingsrekommendationer sammanfattas i Appendix I.

Diagnoskriterier och klinisk bild

Diagnostiska kriterier för definitivt neuroborrelios är enligt europeisk konsensus följande: symtom talande för neuroborrelios + mononukleär pleocytos i likvor + intratekal specifik antikroppsproduktion mot *Borrelia burgdorferi* s.l. För att bekräfta en misstänkt neuroborrelios krävs således likvoranalys. Vid kort symtomduration kan antikroppsvar saknas och ny lumbalpunktion för att bekräfta diagnosen kan bli aktuell.

Fall med nytillkomna neurologiska symtom efter aktuell/nyligen genomgången EM kan klassificeras som trolig neuroborrelios.

Neuroborrelios ger karaktäristiska neurologiska sjukdomsbilder. Den vanligaste neurologiska manifestationen är:

- Meningoradikulit med radikulit smärtor som distinkt symtom. Smärtorna är typiskt migrerande, accentueras nattetid och är svåra att påverka med analgetika. Perifera pareser kan förekomma, mest frekvent facialis pares, som ibland är bilateral. Ensidig facialis pares, utan associerade borreliasuspekta hudförändringar eller meningoradikulisymtom, är sällan uttryck för neuroborrelios.

Mindre vanlig manifestation är:

- Subakut meningit utan radikulit smärtor med trötthet, vikt nedgång och ibland kräkningar som dominerande symtom.

Sällsynta neurologiska manifestationer är:

- CNS-påverkan med myelitisymtom i form av para- eller tetrapares, eller encefalomyelit med exempelvis hemipares eller ataxi.

Demens utan andra neurologiska symtom och som enda manifestation av neuroborrelios är inte beskrivet. Borreliaserologi är därför inte motiverat i en vanlig demensutredning. Om borreliafrågeställning är aktuell som ett led i en demensutredning gäller som för övrig diagnostik av neuroborrelios, dvs. lumbalpunktion är nödvändig.

Prognos

Inom några dygn efter insatt behandling noteras god effekt på radikulit smärtor liksom en successiv förbättring av andra symtom inklusive perifera pareser. Progress av facialis pares under de första behandlingsdagarna kan förekomma och ska inte betraktas som ett utslag av behandlingssvikt. Vid utebliven behandlingseffekt efter en vecka måste annan diagnos övervägas. Perifera pareser går inte alltid i full regress och vid de ovanliga myelit-/encefalomyelitfallen är neurologiska resttillstånd vanliga.

B. Borreliainfektion hos barn

Den kliniska bilden av borreliainfektioner hos barn skiljer sig delvis från den hos vuxna.

Behandlingsrekommendationer sammanfattas i Appendix II.

Hudsymtom

Erythema migrans (EM) är den vanligaste manifestationen av borreliainfektion. Multipla EM förekommer hos 3 % och är vanligare hos yngre barn. Ibland föreligger multipla EM samtidigt med feber, trötthet och generell värk. Diagnosen är klinisk och behöver inte bekräftas med serologi. Differentialdiagnoser är ospecifik bettreaktion, svampinfektion, erythema multiforme eller nummulärt eksem.

Lymfocytom är en hudmanifestation av borreliainfektionen som huvudsakligen ses på örsnibb hos yngre barn eller mamill hos tonåringar, är relativt ovanlig (7 %) och har en längre inkubationstid än EM.

Prognosen är generellt god vid behandling av EM, men om spridningssymtom inte har uppmärksamats kan neuroborrelios eller artrit utvecklas.

Ledsymtom

Symtom domineras av ledsvullnad, vilken oftast drabbar stora leder och då i första hand knäleden. Ledsmärta är mindre framträdande hos barn. Differentialdiagnos är bland annat septisk artrit och juvenil artrit. Diagnosen bör verifieras med serologi där man finner en tydlig IgG-stegring. Borreliaartrit är viktig att skilja från andra inflammatoriska ledsjukdomar då steroider som ges före antibiotikabehandling anses försämra prognosen vid borreliaartrit. Vanligtvis läker artriten ut men kronisk eller återkommande artrit förekommer.

Neurologiska symtom

Många mer eller mindre specifika symtom kan ge misstanke om neuroborrelios. Mest typiskt är facialis pares (> 50 %) som kan förekomma isolerat eller med andra symtom. Under sommarhalvåret i borreliaendemiskt område har majoriteten av barn med isolerad facialis pares neuroborrelios. Klassisk meningism är ovanlig men nackvärk rapporteras ofta. Bland mer ospecifika symtom dominerar trötthet, huvudvärk, dålig aptit och viktneidgång. Ytterligare en sjukdomsbild är akut febril infektion som är svår att skilja från virusmeningit. Svåra smärtor förekommer sällan hos barn till skillnad från hos vuxna.

Diagnosen neuroborrelios ska bekräftas med en lumbalpunktion, där man finner pleocytos (dvs. > $5 \times 10^6/L$ i CSF varav mononukleära celler > 90 %) och där intratekalt producerade specifika borreliaantikroppar kan påvisas. Vid kort symtomduration saknas ibland antikroppar och en förnyad lumbalpunktion kan övervägas.

Prognosen är generellt sett god med snabb symtomlindring efter inledd antibiotikabehandling även om en viss accentuering av symtomen kan ske de första dygna. Däremot är endast hälften av barnen helt symtomfria vid avslutad antibiotikabehandling och fortsatt förbättring av t.ex. trötthet och huvudvärk brukar ske under kommande månader. En lätt facialis pares kvarstår som resttillstånd i 10–20 % av fallen. Den syns ofta tydligare vid trötthet och nedsatt allmäntillstånd hos barnet men ska inte tolkas som behandlingssvikt. Liksom hos vuxna ska andra differentialdiagnoser övervägas om behandlingseffekt uteblir under första veckan.

C. Långvarig sjukdom och kvarstående symtom

Långvarig sjukdom

Kronisk sjukdom i betydelsen av infektion som pågår under månader till år kan förekomma om ingen antibiotikabehandling ges och om spontanläkning inte sker. Denna kan yttra sig som akrodermatit, kronisk meningit, encefalomyelit eller artrit. Samma antibiotikabehandling ges vid sent diagnostiserad infektion som vid akut (rekommendationsgrad B).

Behandlingstid

Behandlingstid vid påvisad infektion är 10–21 dagar. Längre behandlingstider har inte haft dokumenterad bättre effekt (rekommendationsgrad B). Upprepad och långvarig antibiotikabehandling hos patienter med restsymtom i form av kognitiv funktionsnedsättning, trötthet och muskelvärk efter genomgången behandling har inte visat någon effekt (rekommendationsgrad A). Däremot ökar risken för allvarliga biverkningar hos patienter som får långvarig antibiotikabehandling.

Kvarvarande symtom

Ospecifika symtom under konvalescentfasen efter antibiotikabehandling ses ibland vid olika manifestationer av borreliainfektion. Det kan röra sig om trötthet, muskel- och ledvärk som dock successivt brukar avklinga.

Kvarstående neurologiska bortfall och andra resttillstånd efter genomgången adekvat antibiotikabehandling förekommer trots att infektionen läkt ut. Bortfallssymtomen orsakas oftast av irreversibel vävnadsskada och kan till exempel yttra sig som en partiell facialis pares. Även resttillstånd efter andra pareser samt hudatrofi, neuropati och artropati i samband med akrodermatit förekommer. Liksom vid andra postinfektiva tillstånd som drabbar centrala nervsystemet uppvisar enstaka patienter långdragna koncentrationsbesvär och andra kognitiva symtom.

Patienter med restsymtom efter adekvat genomgången antibiotikabehandling bör genomgå en noggrann klinisk undersökning för att utesluta andra orsaker till symtomen.

Återkommande infektion

Genomgången sjukdom skyddar inte mot ny infektion. Vid re-infektion, som kan inträffa i såväl hög- som lågdemiska områden, rör det sig vanligen om erythema migrans men alla manifestationer av sjukdomen förekommer.

Kliniska återfall som beror på persisterande infektion eller behandlingssvikt är ovanliga och finns endast rapporterade i enstaka fallbeskrivningar. Exempel på detta är patienter med erythema migrans och odiagnostiserad neuroborrelios som endast fått behandling med peroralt fenoximetylpenicillin. Vid borreliaartrit kan man hos enstaka patienter se recidiverande artritbesvär trots adekvat antibiotikabehandling, men det finns inte belägg för att detta beror på kvarvarande infektion.

Appendix I. Behandlingsrekommendationer för vuxna.

Diagnos	Antibiotikum	Dos	Duration	Rekommendation
EM Solitära	Fenoximetylpencillin	1 g × 3	10 dagar	A
	Högdos fenoximetylpencillin till gravid	2 g × 3	10 dagar	D
	Doxycyklin vid pc-allergi (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	10 dagar	A
	Azitromycin vid pc-allergi (ej till gravid första trimestern)	500 mg × 1 Dag 1 250 mg × 1 Dag 2–5	5 dagar	A
EM + feber EM multipla	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	10 dagar	B
	Vid graviditet: ceftriaxon	2 g × 1 i.v.	10 dagar	
Borrelia lymfocytom	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	C
	Fenoximetylpencillin	1 g × 3	14 dagar	C
Neuroborrelios	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	200 mg × 1 200 mg × 2	14 dagar 10 dagar	A* B
	Ceftriaxon	2 g × 1 i.v.	14 dagar	A
Kardit	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	C
	Ceftriaxon	2 g × 1 i.v.	14 dagar	C
Acrodermatitis chronica atrophicans	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	21 dagar	C
	Fenoximetylpencillin	2 g × 3	21 dagar	C
Borreliaartrit	Doxycyklin (ej till gravid sista 2 trimestrar)	100 mg × 2	14 dagar	A
	Ceftriaxon	2 g × 1 i.v.	14 dagar	A

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

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

Appendix II. Behandlingsrekommendationer för barn.

Diagnos	Antibiotikum	Dos	Duration	Rekommendation
EM Solitära	Fenoximetylpencillin	25 mg/kg × 3	10 dagar	B
	Vid pc-allergi: Azitromycin p.o.*	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
EM multipla, EM med feber, EM i huvud- halsregion	≥ 8 år: Doxycyklin p.o.	4 mg/kg × 1	14 dagar	B
	< 8 år: Amoxicillin p.o.	15 mg/kg × 3	14 dagar	B
	Vid pc-allergi: < 8 år: Azitromycin p.o.*	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
Borrelia lymfocytom	≥ 8 år: Doxycyklin p.o.	4 mg/kg × 1	14 dagar	C
	< 8 år: Amoxicillin p.o.	15 mg/kg × 3	14 dagar	C
	Vid pc-allergi: < 8 år: Azitromycin p.o.	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	C
Neuroborrelios	≥ 8 år: Doxycyklin p.o.	4 mg/kg × 1	10 dagar	B
	< 8 år: Ceftriaxon i.v.*	50–100 mg/kg × 1	10 dagar	B
Borrelia artrit	≥ 8 år: Doxycyklin p.o.	4 mg/kg × 1	3 veckor	B
	< 8 år: Amoxicillin p.o.*	15 mg/kg × 3	3 veckor	B

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

* Vid pc-allergi typ 1 finns inget bra behandlingsalternativ, man får då använda doxycyklin p.o. trots de relativa kontraindikationer.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet

1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie

1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla

2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet

2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)

2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")

3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet

3 b Individuella fall-kontrollstudier

4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet

5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c

B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b

C Baseras på evidensgrad 4

D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Biträdande överläkare Margareta Albåge
Barnneurologen
Astrid Lindgrens sjukhus
Karolinska sjukhuset
171 76 Stockholm

Professor Johan Berglund
IFOU-enheten
Vårdskolev 5
371 41 Karlskrona

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Apotekare Pia Bylund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Biträdande smittskyddsläkare Leif Dotevall
Smittskydds-enheten
Kaserntorget 11 B
411 18 Göteborg

Senior expert Charlotta Edlund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Verksamhetschef, överläkare, veterinär Ingvar Eliasson
Labmedicin Skåne
Klinisk mikrobiologi
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

Docent, överläkare Margareta Eriksson
Barnakutkliniken Q8.00
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Professor, överläkare Pia Forsberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Specialistläkare Christian Giske
Klinisk mikrobiologi L2:02
Karolinska universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Lars Hagberg
Infektionskliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra
416 85 Göteborg

Läkare Barbro Hedin Skogman
Barn- och ungdomskliniken
Falu lasarett
791 82 Falun

Överläkare Mats Karlsson
Infektionskliniken
Karolinska universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Överläkare Eva Kindstrand
Neurologkliniken
Karolinska universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Karin Jung
Klinisk mikrobiologi
Karolinska universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Professor Dag Nyman
Ålands centralsjukhus
Box 17
22101 Mariehamn

Överläkare Katharina Ornstein
Närsjukvårdskliniken
Hässleholms sjukhus
281 25 Hässleholm

Infektionsläkare Susanne Stiernstedt
Infektionskliniken
Karolinska universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Professor, överläkare Bengt Wretling
BAKT-kliniken
Karolinska universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm