

NEFMI szakmai irányelv

a Lyme borreliosis klinikai és laboratóriumi diagnosztizálásáról és kezeléséről¹

Készítette: az Infektológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Rövidítések

ACA - Acrodermatitis chronica atrophicans
AV-block - atrioventricularis block
BL - Borrelia lymphocytoma
EM - erythema migrans
ENG - electro-neurographia
Lb - Lyme borreliosis
MIC - minimális gátlókoncentráció
MBC - minimális baktericid koncentráció
WB - Western blot

A Lyme borreliosis (Lb) Európában az esetek túlnyomó többségében jóindulatú, sokszor magától is gyógyuló betegség, amely azonban - nem prognosztizálható módon - néha progresszív lefolyást mutat. A beteg sorsa jórészt az első ellátó orvoson múlik. A klinikai kép, a kórlefordulás változatos. Halálozás gyakorlatilag nincsen, de a fertőzés idültté válhat, ritkán évtizedekig is eltarthat, súlyossága ebből adódik. A fertőzés kórismézése és kezelése terén számos bizonytalansággal találkozhatunk még most, 35 évvel a betegség felfedezése után is. Több hazai és nemzetközi útmutató jelent már meg (1-3), most megkíséreljük összefoglalni a legújabb ismereteinken alapuló tudnivalókat.

Epidemiológia

A Lb az északi féltekén a leggyakoribb vektor által közvetített fertőző betegség. Ixodes kullancsok terjesztik. Lb - noha a kórokozó egyéb vérszívókból is kimutatható - csak megelőző kullancscsípés következtében jön létre, a csípés ténye azonban az esetek 30-50%-ában rejtve marad. Az Európában, Ázsiában, Észak-Amerikában elterjedt betegség incidenciája 10-300/100 000 között mozog. A Lb Magyarországon mindenütt előfordul, kb. 100x gyakoribb, mint az ugyancsak Ixodes kullancs által terjesztett, de csak góccokban és ritkán előforduló kullancsencephalitis. Az ixodesek borreliafertőzöttségét hazánkban 12% körülinek találtuk (4). Később, az izolálási technikán javítva és többféle módszerrel már minden második Ixodes ricinus nőtényben kimutattuk a Lyme spirochaetát.

Magyarországon a Lb 1998 óta bejelentésre kötelezett, a regisztrált esetek száma évről-évre nő, 2010-ben várhatóan 3000 esetet fognak jelenteni, de kiszámíthatatlan, hogy ebből mennyi a téves diagnózison alapuló eset. Valódi hazai gyakoriságát a környező országok adatait is figyelembe véve 80-100/100 000/év körülire becsülhetjük, ez évi 10000 friss megbetegedést jelentene. A szubklinikus infekciók csaknem olyan gyakoriak, mint a tünetekkel járók. Egyes területeken és populációban (pl. erdészeti dolgozók) az átfertőződés elérheti a 29%-ot.

A friss esetek többsége május-júliusban keletkezik, ősszel egy kisebb második csúcs mutatkozik. Minden életkorban előfordul. A Lb hazai területi megoszlása hasonlít a kullancsencephalitiséhez, azzal a különbséggel, hogy a Lb az alföldi régióban is előfordul és egyenletesebben terül. Mindkét betegség területi megoszlása megegyezik a nagyvadak (gímszarvas, vaddisznó) eloszlásával.

II. Diagnózis

Klinikum

Erythema migrans (EM)

Diagnosztikus kritériumok:

Felismert kullancscsípés esetén								
A kullancscsípés helyén	ÉS	Legalább 24 óra lappangási idő után	ÉS	legalább 3 napja fokozatosan növekvő,	ÉS	legalább 5 cm átmérőjű,	ÉS	ovális erythema.

Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező		
Legalább 5 napja fokozatosan növekvő	ÉS	legalább 8 cm-es ovális erythema.

¹ Megjelent: Egészségügyi Közlöny 2011/7.

A Lb sohasem okoz légúti tüneteket és szinte sohasem jár lázzal. Az EM a legjellegzetesebb korai tünet. Átmérője hetek-hónapok múlva elérheti akár az 1m-t is. A bőrpír legalább egy hétig, esetenként hónapokig megmarad, előbb-utóbb magától is eltűnik. (Attól még a kórokozó a szervezetben tovább szaporodhat). A hajlatokban (leggyakrabban a térdhajlatban) kezdődő EM kezdetben kissé duzzadt, csfkszerű lehet. Napok alatt fokozatosan növekszik, majd ovális alakot ölt, elsimul. Fontos hangsúlyozni, hogy az EM kezdetben mindig homogén, és többnyire csak napok, hetek múlva (akkor sem mindig) ölt céltáblaszerű rajzolatot. Az 5 cm-nél kisebb, céltáblaszerű erythema sohasem EM. Különösen az alsó végtagokon, a térdhajlatban, lábszáron és a bokák felett, egész területében bevérzett, vagy vérzésekkel tarkított lehet.

Gyermekekben a csípés gyakori a fejen, a fül mögött, ahol csak ritkán fedezik fel. A fül mögötti centrummal induló EM általában igen halvány bőrpírral jár, rendszerint csak egy nagyjából függőlegesen (cranio-caudalis irányban húzódo), ujjnyi széles csíkot látunk a fül előtt, ami napok-hetek alatt vándorol előre az orr vonaláig, amikor is csaknem mindig eltűnik. Fájdalmat ritkán, főleg a bevérzett formákban okoz, viszketni is csak minimális mértékben szokott. Előfordul, hogy komoly fáradékonysággal, fej, ízületi vagy izomfájdalmakkal jár. A látványon kívül azonban többnyire semmi más panasz sem kíséri. A multiplex EM ritka, 1784 betegünkben 121 (6,7%) esetben fordult elő. Ilyenkor a csípéstől távoli területeken is, tipikusan 3-5 foltot látunk, ritkán 10-nél több elváltozás is előfordulhat. A multiplex EM morfológiája változatos, a foltok többnyire homogének, és gyakran a bőrjelenségek átmérője csak 2-4 cm, de előfordul a primer EM-szal egyező céltáblaszerű, 20-30 cm-es forma is. A multiplex EM diagnózisát segíti, hogy ilyenkor - ellentétben a szoliter EM-szal - mindig kifejezett szeropozitivitást találunk, általában IgM-ben. Az EM csak az esetek felében-kétharmadában alakul ki. A Lb kezdődhet a későbbi formák valamelyikével, ezek követhetik a kezeletlenül hagyott EM-tis.

Borrelia lymphocytoma (BL)

Diagnosztikus kritériumok:

Fájdalmatlan		a fülkagylón,		lilás-piros tömött		Kezeletlenül egy hétnél tovább
	ÉS	a fülcimpán, a mellbimbón	ÉS	duzzanat.	ÉS	tart.

Ritkán észlelhető kórforma. Többnyire a gyermekek fülcimpája vagy az egész fülkagyló duzzadt, jellegzetesen lilás színű. Kezelés nélkül hónapok alatt tűnik el. Pubertásban és felnőttekben az emlőbimbót involválva is megjelenhet. Gyakran erythema migrans veszi körül, vagy annak a helyén fejlődik ki.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Diagnosztikus kritériumok:

A végtagok feszítő oldalán	ÉS	hónapok vagy évek óta fennálló,	ÉS	kezdetben térsztás tapintatú, extrém livid,	VAGY	később foltokban atrophizálódó bőr,	ÉS	extrém fokú* Borrelia IgG szeropozitivitás.
-------------------------------	----	---------------------------------------	----	---	------	---	----	---

* Lásd később!

Többnyire idősebb nők betegsége: akár évtizedes lappangási idő után, a végtagok feszítő oldalán lividdé, térsztás tapintatúvá válik a bőr, majd foltokban, elsősorban a kidudorodó csontok felett atrophizálódik, áttűnnek az erek. Rendszerint igen fájdalmas, mert az alatta lévő idegvégződés és csontok, ízületek is megbetegszenek. Ez a progresszív Borrelia encephalomyelitis mellett a másik olyan kórforma, amely kezelés nélkül folyamatosan progrediál, spontán remisszió nem fordul elő. Mindig igen magas IgG osztályú Borrelia antitestszint kíséri a szövettanilag is jellegzetes folyamatot.

Carditis

Diagnosztikus kritériumok:

Fluktuáló 1., 2., 3. fokú atrio-ventrikuláris blokk						
ÉS						
2 kullancscsípés	hónapnál nem	régebbi	ÉS/VAGY	erythema migrans után	ÉS/VAGY	WB-tal igazolt Borrelia szeropozitivitás

A kezeletlenül maradt fertőzést követő hetek ritka szövödménye a szívizomgyulladás, ezrelékes gyakoriságban jelentkezik. Akut kezdet, fluktuáló I-II-III-fokú AV-blokk, következményes bradycardia jellemzi. Adams-Stokes-szindróma előfordulhat. Szívzörej soha nincsen. Kisfokú, klinikai tünetet nem okozó pericarditis kísérheti. A Lyme carditises betegek fele ideiglenes pacemaker-kezelésre szorul, emiatt a diagnózis megállapítását kórházi felvétel kövesse, ahol cardiologiai monitorozás és ellátás rendelkezésre áll.

Neurológiai kórformák

1. Perifériás facialis paresis

Diagnosztikus kritériumok:

Egyoldali facialis paresis

ÉS								
2 hónapnál nem régebbi kullancs-csípés	ÉS VAGY	kezeletlenül hagyott erythema migrans	ÉS VAGY	lymphocytás meningitis	ÉS VAGY	2 nap - 2 hét múlva kétoldali váló arcidegbénulás	ÉS VAGY	WB-tal igazolt Borrelia szeropozitivitás

Jellemző a hirtelen kezdet, a fokozatosan progrediáló arcidegbénulás Lyme betegség ellen szól. A (3 hónapon túl, többnyire évek múlva) recidiváló facialis paresis sohasem Borrelia fertőzés következménye.

2. Lymphocytás meningoradiculitis

Diagnosztikus kritériumok:

Serosus meningitis	ÉS	intrathecalis Borrelia antitest szintézis
--------------------	----	---

Meningitis és fájdalmas radiculoneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-szindróma) a fertőzés utáni 6 héten belül alakulhat ki. Gyermekekben különösen gyakori a meningitisszel kísért arcidegbénulás, melyhez azonban csak ritkán társul polyneuropathia. A meningitis jellemzően nem jár kifejezett tarkókörtöttséggel, alig van objektív neurológiai eltérés. A n. facialison és a szemmozgató idegeken kívül más agyidegek nem érintettek. A liquorban emelkedett fehérje, 50-800 lymphocyt/ul, néha, különösen a sokára diagnosztizált esetekben alacsony cukorszint található.

3. Chronicus neuroborreliosis

Diagnosztikus kritériumok:

Legalább 3 hónapja fennálló encephalomyelitis vagy radiculomyelitis,								
ÉS								
WB-tal igazolt extrém fokú IgG Borrelia szeropozitivitás a szérumban	ÉS	WB-tal igazolt extrém fokú IgG Borrelia szeropozitivitás a liquorban	ÉS	lymphocytás meningitis	ÉS	intrathecalis Borrelia antitest szintézis		

Rendkívül ritka, krónikus meningitisszel jár. A diagnózis megállapításának elengedhetetlen feltétele a lymphocytás pleocytosis és a specifikus intrathecalis Borrelia-antitest-termelés igazolása.

4. Chronicus polyneuropathia

Diagnosztikus kritériumok

Legalább 3 hónapja fennálló aszimmetrikus axonális degeneratio	
ÉS	
WB-tal igazolt extrém fokú IgG Borrelia szeropozitivitás a szérumban	

Meningitis nélkül is előfordul, ilyenkor a diagnosztikus tévedés lehetősége nagy.

Lyme arthritis

Láztalanul zajló, aszimmetrikus nagyízületi oligoarthritis	
ÉS	
WB-tal igazolt extrém fokú IgG Borrelia szeropozitivitás a szérumban	

A fertőzést követően hetekkel, többnyire hónapokkal, néha évekkel ízületi gyulladások keletkezhetnek. Legjellemzőbb a térdízület jelentős folyadékgyülemmel járó, de csak mérsékelt fájdalommal kísért duzzanata. A hetekig tartó oligoarthritis követően spontán remisszió, majd újabb hetek múlva relapszus észlelhető. Krónikus synovitis ritka, egy vagy néhány ízület érintettségével jár. Kisízületi arthritis is előfordul, de lényegesen ritkább, többnyire ACA-hoz társul.

Laboratóriumi diagnózis

A rutin laboratóriumi leletekben általában nincs eltérés. A diagnózist a jellemző klinikai tünetek (pl. EM) és a kórokozóra adott immunválasz kimutatása igazolja.

Direkt mikroszkópos vizsgálat, szövetekből történő kimutatás, polymerase láncreakció (PCR) és tenyésztés a klinikai gyakorlatban nem alkalmas a Lb igazolására/kizárására.

Immunszerológiai diagnózis

A betegség igazolására világszerte az immunszerológia a leginkább használt eljárás. A szerológiai eljárások mind a mai napig nincsenek standardizálva, kiterjedt használatuk igen sok tévedést okoz. Számos, rosszul beállított, vagy éppen használhatatlan kit volt, és van forgalomban. Az egyes tesztek között meglepően nagy különbségek észlelhetők.

IgM és IgG típusú antitesteket vizsgálunk. Az antitestválasz általában lassan (3-6 hét alatt) fejlődik ki, és a gyógyulás után is tartósan perzisztálhat. IgM-reakció nem mindig mutatható ki még a korai formákban sem. Gyakori, hogy viszonylag rövid ideje, pár hete fennálló erythema migrans esetén is csak IgG reakció mutatható ki. Önmagában a pozitív IgG reakció nem jelent idült fertőzést! Az IgM-vizsgálatokban az aspecifikus reakciók kockázata nagy. Emiatt csak 3 hónapnál frissebb klinikai tünetek esetén van értelme a vizsgálat elvégzésének. Évek óta fennálló ízületi gyulladás hátterében kimutatott IgM-pozitivitás IgG-emelkedés nélkül biztosan laboratóriumi hiba következménye. Hónapok óta fennálló Lb esetén mindig igen magas IgG-ellenanyagszint mutatható ki.

Ma kétféle szerológiai technikával találkozunk.

1. ELISA és ennek módosításai az ELFA, EIA, MEIA: Leolvasása objektív, photométerrel történik, tehát automatizált. Ennek ellenére a különféle gyártmányú tesztek eredményei eltérőek, néha egy kiten belül is megengedhetetlenül nagy szórás látunk.

2. Western blot (WB), immunoblot: Az utóbbi másfél évtizedben kiterjedten alkalmazzák, elsősorban az ELISA-val kapott eredmények megerősítésére. Az eljárás lényege, hogy a borreliafehérjéket szétválasztjuk, majd azokat a szeparáló gélből egy szabályos pórusnagyságú műanyag-membránra visszük át, és az immunreakciót azon végezzük el. Az immunreakció végén színreakciót látunk, az egyes fehérjékkel szembeni immunválaszt csíkokban (bandekben) elkülönülve látjuk. A színreakció intenzitása arányos az egyes fehérjékkel szemben termelt antitestek mennyiségével.

Utolérhető előnye, hogy a kapott eredmény alapján - bizonyos korlátok között - elkülöníthető az aktív és a lezajlott (gyógyult) fertőzés (az előbbiben éles és intenzív, az utóbbiban „kopott” fátyolos, halványabb bandek láthatók), sőt az infekció időtartama is - megfelelő gyakorlattal - megbecsülhető. Segítségével - a szérum és a liquor párhuzamos vizsgálatával - az intrathecalis anti-borrelia immunoglobulin-termelés egy lépésben meghatározható (5). Ugyanakkor az immunoblot leolvasása szubjektív, gyakorlatot igényel, és szinte lehetetlen standardizálni. Természetesen a Western (immuno-) blot is csak megfelelő beállítás esetén működik jól.

Függetlenül attól, hogy melyik eljárást alkalmazzuk, a Borreliafertőzés szerológiai akkor bizonyítható, ha az ismételt vett szérummintákban kimutatható a kórokozóval szemben termelődött antitestek diagnosztikus értékű emelkedése. A savópárvizsgálat - mivel a napi ingadozás a laboratóriumokban igen kifejezett lehet, - párhuzamosan, tehát a korábban vett, fagyasztva tárolt és a frissen vett mintán egyszerre kell elvégezni. Az eljárás értékelése, nagy gyakorlatot igényel. Ha nem áll rendelkezésre savópár, akkor a diagnózis alátámasztására egy meghatározott szint feletti antitestmennyiség kimutatása is elfogadható, de csak ritkán bizonyító erejű, a tévedés lehetősége nagy.

A szerológiai leletek értékelése

Ma már nem használnak hígítási sorokat, így nincsenek „titerek” a Lyme szerológiai vizsgálatok eredményében. Ehelyett egyetlen savhígítást választanak, és a végbemenő immunreakció eredményeképp keletkező szín intenzitását (extinckióját) mérik meg. Például az ELISA vizsgálatoknál ez az érték 0,01-től 3-ig terjedhet, ami önmagában nem jelent semmit. Az érték döntően függ az egyes komponensek - az antigén, a vizsgálendő savó, az enzimmel jelölt anti-humán antitest, valamint a színreakciót adó szubsztrát - koncentrációjától, az inkubációs időktől és a hőmérséklettől, a rendszerben szereplő enzimtől, az egyes komponensek mennyiségétől és minőségétől. Csak másodlagosan függ a vizsgálati mintában szereplő antitesttől, tehát a „pozitivitás” valódi mértékétől. A rendszer egyes tényezőinek változtatásával könnyen elérhető, hogy minden savóminta „pozitív” reakciót adjon, és fordítva, lehet a rendszer teljesen érzéketlen is.

Hangsúlyozni kell, hogy a Lyme tesztek szűrővizsgálati alkalmazása több bajt okoz, mint amennyi haszna van. Még a legjobb minőségű tesztek esetén is, amennyiben a vizsgálat próba, szerencse alapon történik, a pozitív eredmény csupán 9%-ban utal valóban Lyme betegségre, a pozitív leletek 91 %-a téves (6)!

A WB vizsgálatokat eléggé körülményesen lehet számszerűsíteni. Érdemes külön megjelölni az extrém fokú szeropozitivitást. Ez WB vizsgálatban legalább 10 intenzív band kimutatását jelenti. Az ilyen reakció pozitív prediktív értéke gyakorlatilag 100%-os. Ilyen reakció várható el ACA-ban, Lyme arthritisben, Borrelia encephalomyelitisben.

A kétlépcsős protokoll

Általánosan elfogadott, hogy az ELISA vizsgálatokat csak szűrővizsgálatként alkalmazzák, és ennek pozitív vagy kétes (határértékű eredménye) esetén WB vizsgálatot végeznek, és csak ennek pozitivitása esetén tekintik pozitívnak a leletet. Ez egyben azt is jelenti, hogy a pozitív *ELISA vizsgálat eredményét nem szabadna kiadnia a laboratóriumnak*. Amennyiben az ELISA pozitív, de a Western blot negatív, a leletet negatívként kell interpretálni. Amennyiben azonban a (hamis) pozitív ELISA lelet kikerül a laboratóriumból, előbb-utóbb indokolatlan antibiotikum kezelésekre kerül sor. A jelenlegi szabályozás a Western blot vizsgálat elvégzéséről szóló döntést a szakorvosokra bízta, ehelyett a laboratórium hatáskörébe kellene utalni.

A szerológiai vizsgálatok alkalmazása

Diagnosztikus célból nem szabad szerológiai vizsgálatot végezni klinikailag egyértelmű EM esetén, a kezelés megkezdését, dózísát, tartamát nem befolyásolhatja a szerológiai eredmény!

Differenciáldiagnózis

A Lb - jellegzetes tüneteinek fennállása esetén - a klinikai kép alapján kóriszmézhető. Ilyen jellegzetes tünet az EM, a Borrelia lymphocytoma, az acrodermatitis chronica atrophicans és a Bannwarth-syndroma. Igen sok esetben azonban a Lb nem jár jellegzetes vagy diagnosztikus értékű tinnettel: ilyenek a serosus meningitis, a facialis paresis, az arthralgia, a myalgia, a polyneuropathia és az arthritis. Az EM gyakorlott szakember számára könnyen felismerhető, annak ellenére, hogy sokféle bőrbetegség és fertőzés okoz lassan növekvő, gyűrű alakú bőrpírt. Leggyakrabban a microsporiasist (tinea cutis), a granuloma annularét, az erythema nodosumot, a Schamberg purpurát, a szúnyogsípést, a morpheát és a fix gyógyszerexanthemát kóriszmézik tévesen Borreliafertőzésnek. Amennyiben a javasolt antibiotikumok valamelyikére az erythema nem javul, nagy valószínűséggel hibás volt a diagnózisunk. Az EM-t gyakran véleményezik allergiás vagy gombás folyamatnak, vélik pókcspés következményének, a homogén, nagy kiterjedésű formáját pedig erysipelasnak.

Az 5 cm-nél kisebb bőrelváltozás alapján nem szabad diagnózist mondani. Ilyenkor 2-3 nap várakozás megoldást jelent. Fontosabb a biztos diagnózis, mint a gyors! Bizonytalan diagnózis esetén nem szabad kezelést indítani! Meningitisszel kísért, különösen a pár nap alatt kétoldalivá váló facialis paresis esetén a diagnózis biztosra vehető, a szerológiai eredmény bevárása előtt is meg kell kezdeni a kezelést. Perifériás facialis paresis esetén a meningitis legkisebb gyanújakor már indokolt a gerincsapolás elvégzése. A recidiváló facialis paresis viszont sohasem borreliafertőzés következménye. Polyneuropathia igen sok betegségben fordul elő. A hullámzó lefolyás, és a vándorló, aszimmetrikus lokalizáció Lb mellett szól. Az ENG-n látható axondegeneráció a borrelia-fertőzés mellett, a myelinkárosodás ellene szól. Amennyiben intrathecalis borrelia-antitest-termelés kimutatható, a neuroborreliosis igazolt.

Lyme arthritis csak a szerológiai vizsgálatok alapján kóriszmézhető. Lyme arthritisben mindig igen magas borrelia-IgG-szintet mérünk. IgM-vizsgálatnak értelme ebben a kórfarmában nincsen. Gyorsult sülyedéssel járó, lázzal induló, szimmetrikus pólýarthritissel sohasem Borreliafertőzés következménye.

Ha a kullancscsípés a hajas fejbőrön van, occipitalis vagy nyaki nyirokcsomó-duzzanatok keletkezhetnek. Amennyiben nem alakul ki a Rickettsia-fertőzésekre jellemző eschar (7), felmerülhet Lb is, ami - occipitalis kullancscsípés esetén - képes hasonló nyirokcsomó duzzanatokat okozni. Ilyen esetben mindkét kórokozó irányában - négy hét intervallummal vett két vérmintán párhuzamosan - végzünk savópár szerológiai vizsgálatot. Az egyik kórokozóval szemben csaknem mindig tudunk szeroprogressziót kimutatni, ez eldönti a diagnózist és a teendőket.

Egyéb kórképek

Szinte nincs olyan tünet, amit ne hoztak volna összefüggésbe Borreliafertőzéssel. Hypacusis, Alzheimer-kór, amyotrophiás lateralsclerosis, epilepsia, opticus neuritis, trigeminus neuralgia, hepatitis, B-sejtes lymphoma, pseudotumor cerebri, különböző psychosikok több közleményben szerepelnek. Egyes bőrbetegségek, mint pl. a morphea, a lichen sclerosus et atrophicus, az anetoderma, a hemiatrophia faciei vagy a Shulman-szindróma is sokak szerint Borreliafertőzés következménye lehet. Ezek a vélemények azonban tévedéseken alapulnak. Borrelia eredetű uveitis a leírások szerint lovakban gyakori, de emberben kivételesen ritkán fordul elő.

III. Terápia

Az EM típusos tünetét mutató betegeket minden további vizsgálat (beleértve a szerológiai vizsgálatokat is) bevárása nélkül kezelni kell. Amennyiben a klinikai kép nem egyértelmű, nem szabad antibiotikum-kezelést kezdeni. Az indokolatlanul adott antibiotikum komoly károkat okozhat. A kezelésre használható antibiotikumokat (*mindössze 5 molekuláról van szó!*) az alábbi táblázatban közöljük:

	Indikáció	Felnőtt	gyermek	Tartam	Megjegyzés
Amoxicillin	EM, BL, ACA	3x1000 mg	50 mg/kg (1 ml/tskg)	20 nap	Késői típusú celluláris allergia a 8. napon jelentkezik, gyakorisága 1%, ártalmatlan. Hasmenés gyakori, spontán szűnik. Idős korban stomatitis (Duomox).
Cefuroxim	EM, BL, ACA	2x500 mg	Szirupot ne!	20 nap	Viszonylag drága!
Doxycyclin	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis Neuroborreliosis-c, ha más nem adható!	2x100 mg 2x200 mg!	8 év alatt csak, ha nincs más lehetőség!	40 nap	Fényérzékenyítő hatás. Nyáron csak akkor rendeljük, ha más nem adható! A kezelés időtartamában nincs konszenzus.
Ceftriaxon	Neuroborreliosis, graviditás, arthritis	1x2000 mg	50 mg/tskp, max. 2 g	15 nap	Drága. Allergia a 10. nap után enyhe, ismételt adáskor súlyos lehet.

Azithromycin	EM	2x250 mg	10 mg/tskp Csak, ha nincs más lehetőség	12 nap	Viszonylag drága. Hasi panaszok gyakoriak. A kezelés időtartamában nincs konszenzus.

Az amoxicillin gyorsan hat, ára kedvező, alig van mellékhatása, a kezelés alatt nincsenek étrendi megszorítások, az egyéb gyógyszerekkel nem ad interakciót, farmakokinetikája kedvező, a kezelés tartamában csaknem teljes az egyetértés. *Emiatt EM-ban az elsőnek választandó antibiotikum véleményünk szerint az amoxicillin.* Az USA-ban 3x500 mg-ot, mi (és sokan Európában) 3x1000 mg-ot rendelünk 20 napon át. Az esetek 1%-ában a kezelés 8. napján morbilliform kiütést okoz. Gyors metabolizmusa miatt 8 óránként kell szedni. *A clavulánsavval kombinált amoxicillin készítmények adása Lb-ban indokolatlan és káros. A napi kétszeri adagolással nem lehet tartós vér- és szöveti szinteket elérni, emiatt a napi háromszori adagolás a helyes.* Az erythema migrans kezelésére ajánlható egyéb készítmények hatékonyságában nincs túl nagy különbség. Kivételt képez az azithromycin, ez kevésbé hatékony. A nemzetközi ajánlásokban vezető helyen szerepel a doxycyclin. A kezelés időtartamát illetően nincs egységes álláspont, sokak szerint 14 napos kezelés is elegendő (8).

Fényérzékenyítő hatása miatt nyáron szedni nagyon kellemetlen. A doxycyclin bakteriosztatikus antibiotikum, lassabban hat, mint az amoxicillin. A doxycyclin kötőszöveti érintettség (izom- és ízületi fájdalmak), illetve hosszabb ideje fennálló tünetek esetén indokolt. Adható még cefuroxim is, azonban ez viszonylag drága, a szirup változatát a gyermekek nagyobb része nem fogadja el. A penamecillin (Maripen) és változatai viszonylag drágák, sok tableta bevétele szükséges a hatékony dózis eléréséhez, és ez rontja a compliance-ot. Csaknem minden esetben hasmenést okoz. Felezési ideje akár 3x rövidebb, felszívódása, biológiai hasznosulása lényegesen rosszabb, mint az amoxicilliné. *Használatának ma már nincs létjogosultsága.* Az erythromycin és a roxythromycin alkalmatlan a Lb gyógyítására. A clarithromycin hatékonyságáról nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A minocyclin hazánkban nincs törzskönyvezve, nincs előnye a doxycyclinnel szemben. A Lb-ban adható készítmények közül a központi idegrendszerbe legjobban a ceftriaxon jut be. Neuroborreliosisban doxycyclin csak extrém nagy adagban (2x200mg/die) biztonságos, azonban a mellékhatások miatt a betegeknek csak egy része tudja ezt a kúrát teljesíteni. Ezért neuroborreliosisban csak penicillin- és cefalosporinallergia esetén indokolt adni. Még ebben az emelt adagban sem minden esetben éri el a gerincfolyadékban a B. burgdorferi s.l. MBC-ját (9, 10).

Állatkísérletben a gerincfolyadékban a szérumszint kevesebb mint 30-ad része érhető el doxycyclin alkalmazása esetén (11). Ugyanakkor a ceftriaxon minden esetben jóval meghaladja a gerincfolyadékban a Lyme spirochaeta MIC és MBC értékeit (12, 13).

Bár jelentek meg ajánlások, melyek szerint a 2x100 mg doxycyclin is elegendő neuroborreliosisban (14, 15) a hivatkozott tanulmányok minősége és a farmakokinetikai adatok alapján ezek hitelessége megkérdőjelezhető. Cefotaxim is alkalmas a neuroborreliosis kezelésére, azonban a napi 3x-i adagolás, a Borreliák a ceftriaxonhoz képest sok esetben jóval magasabb MBC értéke miatt alkalmazásának nincs jogosultsága.

Oralis penicillinek adása neurológiai formákban értelmetlen. Reumatológiai folyamatok esetén 2x100 mg doxycyclin vagy 1x2 g ceftriaxon választható. Terhesek kezelésére ceftriaxon javasolt. *A fenti adagok másfélszeresét adjuk 90kg testtömeg felett, 120kg felett pedig a kétszeresét.*

Kombinált antibiotikum-kezelés előnyét alátámasztó vizsgálatról szóló megbízható klinikai tanulmány még nem jelent meg. A fluorokinolonok a Lb-ban hatástalanok. In vitro körülmények között a fluorokinolon és a doxycyclin, illetve a fluorokinolon és a ceftriaxon együttadása kifejezetten javítja a borreliák túlélési esélyeit. Alapszabály, hogy baktericid és bakteriosztatikus készítmény (pl. ceftriaxon és doxycyclin) kombinációja hatástalanná teheti a kezelést. A kombinált kezelések feleslegesen sok mellékhatással, indokolatlanul nagy anyagi ráfordítással és gyengébb gyógyulási eredményekkel járnak. Metronidazol, tinidazol nem alkalmas a Lb kezelésére sem önmagában, sem kombinációban.

Semmilyen helyi antibiotikum- dezinficiens-, szteroid- vagy antihisztamin-kezelésnek nincs helye, sőt ezek kimondottan károsak, mert esetleg módosíthatják a klinikai képet, és ezzel rontják a kezelés sikerének megítélhetőségét. Lactobacillus készítmények adása értelmetlen. A Lactobacillusok a Borrelia burgdorferinél jóval érzékenyebbek az itt javasolt antibiotikumokra, emiatt azonnal el is pusztulnak. A fent megadott antibiotikum-kúrák valamelyikére egyáltalán nem reagáló folt nem lehet EM. Rosszul beállított diabeteses vagy egyéb immunszupprimált betegek és alkoholisták, valamint gravidák és idősek kezelése specialista feladata. Ezekben az esetekben baktericid hatású antibiotikumokat kell választani.

A Herxheimer-reakció Lb-ban szinte mindig enyhe tünetekkel jár. Az amoxicillin- és a ceftriaxonkezelés 2-4. napján, illetve a doxycyclinkezelés 7. napján szokott kezdődni. Az addig meglévő panaszok felerősödhetnek, esetleg újabb tünetek is megjelenhetnek, hőemelkedés, súlyos fáradékonyság léphet fel. Átmenetileg az erythema migrans élénkebbé válhat, növekedhet, esetleg szóródhat. Az általános tünetek napokig tarthatnak, a kezelés végéig meg szoktak szűnni.

Az EM lokális szteroidkezelése jelentősen megnöveli a bőrbioptiás mintából a Borreliatenyésztés sikerét, rendkívül lerövidíti a tenyészdőt. Ennek alapján valószínű, hogy a szteroidkezelés *segíti* a fertőzés generalizálódását. Térdízületi arthritis esetén a reumatológusok gyakorta alkalmaznak intraarticularisan szteroidot. Ez csaknem gyógyíthatatlanná teszi a Lyme arthritist. Ezt a megfigyelést állatkísérletek is alátámasztják (16).

Klinikai adataink azt igazolják, hogy a kezeletlenül hagyott anyai Lb növeli a magzati szövödmények kockázatát, míg a parenterális ceftriaxonkezelés esetén magzatkárosodással nem kell számolni (17). Az első trimeszterben adott amoxicillin növeli az ajak- és szájpadhasadékok kockázatát (18). Borreliafertőzés miatt interruptiót javasolni súlyos szakmai hiba!

Profilaxis

A korábban az USA-ban törzskönyvezett védőoltást kivonták a forgalomból. A rendelkezésre álló adatok alapján a közeljövőben nem várható Lb elleni vakcina kifejlesztése. A kullancscsípést követő profilaktikus antibiotikum kezelésnek a legtöbb tanulmány szerint nagyobb a kockázata, mint a várható haszna. Elméleti veszélye egyértelmű: a kis adagban, rövid ideig adott antibiotikum nem képes a kórokozó elpusztítására, viszont a tünetek elkenésével a diagnózist megnehezíti.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. A Fővárosi Szent László Kórház módszertani levele: A Lyme borreliosis. Orv. Hetil. 1991; 132: 2441-2444
2. Lakos A.: A Lyme-betegség (Lb) diagnózisa és kezelése. Háziorvos Továbbképző Szle. 1999; 4: 21-24.
3. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR, Caruso G, Cinco M, Fournier PE, Francavilla E, Jensenius M, Kazar J, Laferl H, Lakos A, Lotric Furlan S, Maurin M, Oteo JA, Parola P, Perez-Eid C, Peter O, Postic D, Raoult D, Tellez A, Tselentis Y, Wilske B.: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe.
4. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 1108-32.
5. Lakos A, Nagy Gy, Jankovics I, Csík M: A *Borrelia burgdorferi* (Lyme spirochaeta) első hazai izolálása kullancsokból. Orv. Hetil. 1991; 132: 129-34.
6. Lakos A, Ferenczi E, Komoly S, Granström M: Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis. Int Immunol. 2005; 17: 1631-1637.
7. Lakos A, Reiczigel J, Solymosi N: *The positive predictive value of Borrelia burgdorferi serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. Inflamm Res. 2010; 59: 959-964.*
8. Lakos A: *Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Wien Klin Wochenshr 2002; 114: 648-654.*
9. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089-1134.
10. Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 1104-1107.
11. Baradaran-Dilmaghani R, Stanek G. In vitro susceptibility of thirty *Borrelia* strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapies. Infection 1996; 24: 60-63.
12. Kleibeuker W, Zhou X, Centlivre M, Legrand N, Page M, Almond N, Berkhout B, Das AT. A sensitive cell-based assay to measure the doxycycline concentration in biological samples. Hum Gene Ther. 2009; 20: 524-30.
13. Cadoz M, Denis F, Guerma T, Prince-David M, Diop Mar I. Bacteriological, pharmacological and clinical comparison between amoxicillin and ceftriaxone in the treatment of 300 purulent meningitis. Pathol Biol (Paris). 1982; 30: 522-525.
14. Millner MM, Thalhammer GH, Dittrich P, Spork KD, Brunner M, Georgopoulos A. Beta-lactam antibiotics in the treatment of neuroborreliosis in children: preliminary results. Infection. 1996; 24: 174-177.
15. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010; 17: 8-16.
16. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007; 69: 91-102.
17. Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: An experimental study. J Infect Dis. 2000; 181: 1069-1081.
18. Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. Int J Infect Dis. 2010; 14: 494-498.
19. Puhó EH, Szunyogh M, Métényi J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. Cleft Palate Craniofac J. 2007; 44: 194-202.

A szakmai irányelv érvényessége: 2013. december 31.