A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a Lyme borreliosis diagnózisáról és kezeléséről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002283
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Infektológia Tagozat**
   Dr. Szlávik János infektológus, belgyógyászat, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Lakos András, csecsemő-gyermekgyógyász, fertőző betegségek szakorvosa, szociológus, kijelölt kapcsolattartó, társszerző
Dr. Rókusz László, belgyógyász, fertőző betegségek, honvédorvos-katasztrófaorvostan, társszerző.
Dr. Hajdú Edit, orvosi mikrobiológia, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, infektológia szakorvosa, társszerző
Dr. Müller Zsófia, belgyógyász, orvosi mikrobiológus, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, fertőző betegségek szakorvosa, társszerző
Dr. Péterfi Zoltán, belgyógyász, fertőző betegségek szakorvosa, társszerző
Dr. Rákóczi Éva, háziorvos, belgyógyász, fertőző betegségek szakorvosa, reumatológus, társszerző
Dr. Schneider Ferenc, gyermekgyógyász, fertőző betegségek szakorvosa, társszerző
Dr. Terhes Gabriella, klinikai mikrobiológus, molekuláris biológiai diagnoszta, társszerző
Dr. Kristóf Katalin, orvosi mikrobiológus, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Kienle Zsuzsa, orvosi mikrobiológus, társszerző
Dr. Sinkó János, belgyógyász, infektológus szakorvos, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Klinikai és járványügyi mikrobiológiai Tagozat**
   Prof. Dr. Kónya József molekuláris genetikai diagnosztika, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, orvosi mikrobiológia szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Bőr- és nemibetegségek Tagozat**
   Prof. Dr. Szegedi Andrea bőrgyógyászat (bőr-, nemibetegségek és kozmetológia), klinikai immunológia és allergológia szakorvos, elnök, véleményező
4. **Neurológiai Tagozat**
   Dr. Óváry Csaba neurológia, vascularis neurológia szakorvos, elnök, véleményező
5. **Kardiológiai Tagozat**
   Prof. Dr. Merkely Béla, belgyógyászat, kardiológia, sportorvostan, klinikai farmakológia, felnőtt transoesophagealis echokardiográfia, felnőtt transtorakális echokardiográfia, elnök, véleményező
6. **Csecsemő- és gyermekgyógyászat**
   Dr. Bereczki Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia; nephrológia; csecsemő- és gyermekgyógyászat; klinikai farmakológia, elnök, véleményező
7. **Orvosi laboratórium Tagozat**
   Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, elnök, véleményező
8. **Foglalkozás orvostan**
   Dr. Nagy Imre, munkahigiéné, közegészségtan-járványtan, elnök, véleményező
9. **Belgyógyászat**
   Bedros J. Róbert, reumatológia és fiziotherápia, belgyógyászat; hipertonológia; lipidológia; obezitológia, elnök, véleményező

10. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss Emese, allergológia és klinikai immunológia, belgyógyászat, reumatológia, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Egyéb szervezet tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Szakmai társaság tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Független szakértő:
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Lyme borreliosis
Ellátási folyamat szakasza(i):	A Lyme borreliosis diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és kezelése a járóbeteg-ellátásban és a kórházi szakban.
Érintett ellátottak köre:	Mindkét nembeli felnőtt- és gyermekpopuláció egyaránt, akiknél felmerül a Lyme borreliosislehetősége.
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat 0503 csecsemő- és gyermekkardiológia 0511 gyermekneurológia 0800 bőr- és nemibeteg-ellátás 0900 neurológia 1400 reumatológia 1402 fizioterápia 1600 infektológia 2501 foglalkozás-egészségügyi alapellátás 2502 foglalkozás-egészségügyi szakellátás 4000 kardiológia 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5003 mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika 6301 háziorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás

	6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás
	J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás
	J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás
	F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
	F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás
	D1 diagnosztika, diagnosztika
Progresszivitási szint:	I., II., III. progresszivitási szint
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Antitestindex (AI): a liquorban és szérumban található kórokozó-specifikus antitestek aránya, a véragygát áteresztőképességére normalizálva.

Aspecifikus antitestek: a vizsgált kórokozóhoz kötődő, de nem azokkal szemben termelődött antitestek.

Enzyme (linked) immuno- (sorbent) assay (ELISA/EIA): a szerológiai vizsgálatok általánosan használt laboratóriumi eljárása, gyűjtőfogalom.

Enzyme-linked immunospot borrelia lymphocyte transformation test (ELISPOT LTT): a vizsgálandó személy limfocitáit stimuláljuk antigénnel (jelen esetben borreliafehérjékkel). A sejtek által szekretált ellenanyag/citokin a sejtnek megfelelő lokalizációban lekötődik (captured). Inkubáció és a sejtek eltávolítása után adjuk hozzá a konjugátumot, majd a szubsztrátot, végül vízben nem oldódó festék keletkezik. A mikroszkopikus színfoltok száma a reagáló sejtek számával egyenlő.

Intrathecalis borrelia antitestszintézis: a központi idegrendszerben termelődő *Borrelia burgdorferi* antitestek. A központi idegrendszeri borreliafertőzés igazolásához kimutatásuk és elkülönítésük a szérumban található borrelia-antitestektől elengedhetetlen.

Lyme-kór, Lyme-betegség, Lyme borreliosis, borreliosis: szinonimaként használják az ixodes kullancsok által terjesztett *Borrelia burgdorferi* által okozott betegségre, noha a borreliosis alatt egyéb kórképek (pl. visszatérő lázak) is érthetők.

Positive Predictive Value (PPV): Azt fejezi ki, hogy a pozitív eredményt adó vizsgálat milyen valószínűséggel igazolja a kérdéses kórállapotot.

Specifikus antitestek: a vizsgált kórokozóhoz kötődő, azokkal szemben termelődött antitestek.

Szerológia: a szérumban és gerincfolyadékban – az infektológiában a feltételezett kórokozókkal szemben termelődött – ellenanyagok kimutatásával támasztja alá egy fertőzőbetegség diagnózisát.

Western (immuno-) blot (WB): számos későbbi módosulata létezik, gyűjtőfogalomként a WB megnevezést használjuk, mert ez volt az első, és mindmáig a legismertebb. Az eljárás alkalmas (az infektológiában kórokozók) egyes fehérjéivel szemben termelt antitestek elkülönített meghatározására.

2. Rövidítések

ACA:	Acrodermatitis chronica atrophicans
AI:	Antitestindex
ALS:	amyotrophiás lateralsclerosis
AV-blokk:	Atrioventricularis blokk
Bb:	*Borrelia burgdorferi*
BL:	Borrelia lymphocytoma
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention/Az USA Közegészségügyi és Járványügyi Központja
chr.:	chronicus (krónikus, idült)
CRP:	C-reaktív protein
ELISA/EIA:	Enzyme (linked) immuno (sorbent) assay
EM:	Erythema migrans
ENG:	Electro-neurographia
IgG:	immunglobulin G
IgM:	immunglobulin M

IGRA: Interferon-gamma release assay
im.: intramuscularis
iv.: intravénás
Lb: Lyme borreliosis
MIC: Minimális gátló koncentráció
MBC: Minimális baktericid koncentráció
n.: nervus (ideg)
Nb: Neuroborreliosis
OSZIR: Országos Szakrendszeri Információs Rendszer
PCR: Polimeráz (chain) láncreakció
PPV: positive predictive value
SM: sclerosis multiplex
s.l.: sensu lato (tág értelemben vett)
s.s.: sensu stricto (szigorú értelemben vett)
TIBOLA: tick-borne lymphadenopathy
WB: Western (immuno-) blot

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok besorolását az U. S. Preventive Services Task Force módszere alapján adtuk meg [49]:

Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás megváltoztatja.
Elfogadhatóan megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: – a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő; – nem eléggé egybehangzóak az eredmények; – az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
Nem vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le. Okok: – vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony; – alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban; – inhomogének a forrástanulmányok; – az eredmények nem általánosíthatók; – nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan; – csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

A jelen egészségügyi szakmai irányelv kizárólag olyan instrukciókat tartalmaz, melyek széles körű nemzetközi konszenzuson alapulnak vagy tudományos bizonyító erejük jelen tudásunk szerint megkérdőjelezhetetlen (erősen megbízható). Emiatt ezeket külön nem jelöljük. Az egyik kivétel az antibiotikum-kezelésekkel foglalkozó fejezet. Bár az ajánlásban szereplő antibiotikumok hatékonyságát nem lehet vitatni, alig vagy egyáltalán nem végeztek vizsgálatokat az egyes kezelések optimális dózisát és időtartamát illetően. Azokban az esetekben, amikor történtek ilyen vizsgálatok, a gyógyulás kritériuma többnyire szubjektív megítéléseken alapult. Pl. az EM eltűnésével, az arcidegbénulás megszűnésének idejével, a szubjektív panaszok elmúltával, de sohasem a kórokozó eliminálásával ítélték meg a gyógyulást (elfogadhatóan megbízható). A másik a terhességi Lyme-betegség magzati kockázatait tárgyaló szövegrész. Bár az általunk hivatkozott adatok az eddig publikált messze legnagyobb esetszámú klinikai tanulmányból származnak, a vizsgálat obszervációs és részben retrospektív elemzésből áll, így a bizonyíték szintje alacsonyabb (elfogadhatóan megbízható). Magyarázatra szorul a klinikai esetmeghatározásaink besorolása is. Az ajánlásaink általában szigorúbbak a nemzetközi útmutatókban megfogalmazottaknál. Így például általánosan elfogadott, hogy az EM átmérője legalább 5 cm-es kell, legyen. Ezzel mi is egyetértünk, de számos bőrelváltozás kielégíti ezt a kritériumot (pl. szúnyogcsípés vagy allergiás reakciók, gombás bőrfertőzések). Ezért az egészségügyi szakmai irányelvben, azokban az esetekben, amikor észrevették a kullancscsípést, ha elérte a folt az 5 cm-t, utána

még 3 napon át dokumetálni kell a további növekedést. Amennyiben nem vettek észre kullancscsípést, a legalább 8 cm-es erythemát tekintjük csak diagnosztikusnak, hozzátéve még azt is, hogy ez a folt már 5 napja jelen kell, hogy legyen és ez alatt is növekednie kell. A kezelést csak ezután szabad megkezdeni.
Ezekkel a feltételekkel már szinte minden, a differenciáldiagnosztikában szóba jövő egyéb eredetű elváltozást ki tudunk zárni, anélkül, hogy az állítás szenzitivitását érdemben csökkentenénk. Mivel ezeket és egyéb általunk használt szigorúbb diagnosztikus kritériumokat más módszertani útmutatók, közlemények nem említik, valamennyi esetmeghatározással kapcsolatos ajánlás, ahol eltérünk a nemzetközi fórumokon elfogadottaktól, D szintű besorolást kapott (lásd alább). Ezzel együtt ezen ajánlásokhoz tartozó bizonyítékszinteket erősen megbízhatónak tartjuk.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlásokat a New Zealand Guidelines Group (NZGG) irányelvében leírt besorolási rendszer szerint rangsoroltuk [50]:

Szint	Ajánlások
A	**Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá**, várhatóan újabb kutatás nem módosítja. (Többnyire számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók.)
B	**Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá**, de kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)
C	**Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá.** (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)
D	**Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá.** (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A Lyme borreliosis (Lb) az északi féltekén a leggyakoribb vektor által közvetített fertőző betegség. Ixodes kullancsok terjesztik. Noha a kórokozó egyéb vérszívókból is kimutatható, azok nem képesek a fertőzés átvitelére [1]. A Lb csak megelőző kullancscsípés következtében jön létre, a csípés ténye azonban az esetek 30–50%-ában rejtve marad. Emberről emberre nem terjed. Az Európában, Ázsiában, Észak-Amerikában elterjedt betegség incidenciája 10–300/100 000 között mozog. A Lb Magyarországon mindenütt előfordul, kb. 600-szor gyakoribb, mint az ugyancsak ixodes kullancs által terjesztett, de csak gócokban és ritkán előforduló kullancs-encephalitis. Az ixodes nőstények borreliafertőzöttségét hazánkban 12–50% közöttinek találták [2, 3]. Magyarországon a Lb 1998 óta bejelentésre kötelezett, a regisztrált esetek száma 2010-ben érte el a csúcsát, 2014-ben mélypontra zuhant. Az elmúlt 20 év átlagában évi 1346 beteget jelentettek, bár az ingadozás jelentős (min. 650, max. 2355) semmiképpen sem emelkedett az elmúlt évtizedben. Az utóbbi 10 év rendelkezésre álló betegforgalmi adatai, és az elmúlt 20 év bejelentései szerint a Lb Magyarországon nem vált gyakoribbá [4, 5]. Kiszámíthatatlan, hogy a bejelentések milyen mértékben tükrözik a valóságot, bizonyára az esetek töredékét jelentik, de jelentős lehet a téves diagnózison alapuló bejelentések száma is. Valódi hazai gyakoriságát – a környező országok adatait is figyelembe – véve 80–100/100 000/év körülire becsülhetjük, ez évi 8–10 ezer friss megbetegedést jelent. Ez a szám egyezik a Lb diagnózissal a járóbeteg-rendelésen és a kórházakban vizsgált, kezelt betegek számával [5]. Csak indirekt adataink vannak arról, hogy a szubklinikus infekciók is olyan gyakoriak, mint a tünetekkel járók.

Magyarország egyes területein és bizonyos populációkban (például: erdészeti dolgozók) az átfertőződés (szeropozitivitás) aránya elérheti a 29%-ot, a 60 év felettieknél az 50%-ot [6]. A friss esetek többsége május-júliusban keletkezik, ősszel egy kisebb második csúcs mutatkozik. Minden életkorban előfordul. A Lb hazai területi megoszlása hasonlít a kullancs-encephalitiséhez, azzal a különbséggel, hogy a Lb az alföldi régióban is előfordul és egyenletesebben terül. Mindkét betegség területi megoszlása hasonlít egyes nagyvadak (gímszarvas, vaddisznó) eloszlásához [7].

A Lb az esetek túlnyomó többségében jóindulatú, sokszor magától is gyógyuló betegség [8], amely azonban néha progresszív lefolyást mutat. A beteg sorsa jórészt az első ellátó orvoson múlik. A klinikai kép, a kórlefolyás változatos. Halálozás rendkívül ritka [9], de a fertőzés idültté válhat, rendkívül ritkán évtizedekig is eltarthat. A fertőzés kórismézése és kezelése terén számos bizonytalansággal találkozhatunk még most, 45 évvel a betegség felfedezése után is. Ennek legfőbb oka az interneten terjedő végtelen számú téves információ, ami beszivárog a mindennapiorvosi tevékenységbe is [10]. Bár a diagnózis a klinikai kép alapján az esetek túlnyomó többségében biztonsággal megállapítható, a gyakorlatban szinte bármilyen tünet hátterében felvetika Lb gyanúját. Ennek következtében egyre több szerológiai vizsgálatot végeznek, többnyire nem kontrollált laboratóriumi tesztekkel. A sok, vaktában végzett laboratóriumi vizsgálat sok hamis pozitív eredményhez és így a betegség gyógyíthatatlanságának tévképzetéhez vezet.

2. Felhasználói célcsoport

A Lb szerteágazó tünetei miatt csaknem minden klinikai szakterület érintett (háziorvoslás, gyermek-és belgyógyászat, reumatológia, kardiológia, bőrgyógyászat, neurológia, infektológia, klinikai mikrobiológia), jelentősége emiatt is kiemelkedő. Több hazai és nemzetközi útmutató jelent már meg [11-14]. Összefoglaljuk a legújabb ismereteinken alapuló tudnivalókat. A jelen egészségügyi szakmai irányelv ismerete és betartása számtalan téves diagnózist és felesleges emberi szenvedést előzhet meg. Becsléseink szerint tízszer annyi embert kezelnek Lb-diagnózissal, mint ahány ténylegesen ebben a fertőzésben megbetegszik. Az is nyilvánvaló, hogy a legtöbb beteg csak a sokadik orvosi vizsgálat során nyeri el amegfelelő diagnózisát. A téves kórisme, a felesleges vagy rosszul megválasztott antibiotikum-kezelések, indokolatlanul végzett és ismételgetett szerológiai vizsgálatok nagy terhet jelentenek az ellátó rendszerre és a betegekre egyaránt.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	002086
Cím:	Lyme borreliosis diagnózisáról és kezeléséről
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2020. év, 4. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv ajánlásait az eredeti bizonyítékok feldolgozásával fogalmazták meg, nincs kapcsolata külföldi irányelvekkel.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Az alábbiakban az ajánlásokat ismertetjük, zárójelben először az ajánlás rangsorolását (A-D), majd az irodalmi hivatkozást adjuk meg. A D szintű ajánlást az egészségügyi szakmai irányelv társzerzőinek szakértői konszenzusa támasztja alá, így ezekhez nem társul irodalmi hivatkozás.

Ajánlás1

Az erythema migrans (EM) diagnosztikus kritériumai (lásd 1. számú táblázat) **eltérőek attól függően,hogy volt-e felismert kullancscsípés az erythema területében vagy nem. Az előbbi esetben a csípéstől számított legalább**

1 napos lappangási idő után kezdődő, fokozatosan növekvő, legalább 5 cm-es, és azután még 3 napig tovább növekvő folt esetén szabad kimondani a diagnózist (és megkezdeni a kezelést). Ha nincs felismert kullancscsípés, akkor legalább 8 cm-es, és azután még 5 napig tovább növekvő erythema a klinikai diagnózis feltétele. A multiplex EM egyes elemei lehetnek 5 cm-nél kisebbek. Az 5 cm-nél kisebb, céltáblaszerű, nem növekvő szoliter erythema biztosan nem EM. (D)

1. számú táblázat. *Az erythema migrans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Felismert kullancscsípés esetén								
A kullancscsípés helyén	ÉS	legalább 24 óra lappangási idő után	ÉS	legalább 3 napja legalább 5 cm átmérőjű	ÉS	azóta is fokozatosan növekvő	ÉS	ovális erythema
Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező								
legalább 8 cm-es ovális erythema			ÉS	ami legalább 5 napja legalább ekkora és fokozatosan növekszik azóta is.				

Az 5 cm-nél kisebb bőrelváltozás alapján nem szabad klinikai diagnózist mondani. (Multiplex erythema migrans egyes elemei lehetnek 5 cm-nél kisebbek, de multiplex folyamat esetén csaknem mindig extrém pozitív IgM reakciót látunk, kivéve, ha a foltokat más-más kullancs okozta.) A Lb sohasem okoz légúti tüneteket és ritkán jár lázzal, a láz sohasem tart 3 napnál tovább. Az EM a legjellegzetesebb korai tünet. Átmérője hetek-hónapok múlva elérheti akár a 100 cm-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, csíkszerű 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, nem növekvő erythema sohasem EM. Különösen felnőttkorban és az alsó végtagokon, a térdhajlatban, a lábszáron és a bokák felett, egész területében bevérzett, vagy vérzésekkel tarkított lehet.

Gyermekben 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) húzódó, 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 betegből 121 (6,7%) esetben fordult elő egy hazai tanulmányban[15]. Ilyenkor a csípéstől távoli területeken is, tipikusan 3–5 foltot látunk, ritkán 10-néltöbb elváltozás is előfordulhat. A multiplex EM morfológiája változatos, a foltok többnyire homogének, és gyakran a bőrjelenségek átmérője csak2–4 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, csaknem mindig IgM-ben. Az EM becsléseink szerint az esetek 90–95%-ában alakul ki. A Lb kezdődhet a későbbi formákvalamelyikével, ezek követhetik a kezeletlenül hagyott EM-t is.

Ajánlás2

Csak akkor mondható ki a borrelia lymphocytoma (BL) diagnózisa (lásd 2. számú táblázat)**, amennyiben a lilásvörös, tömött duzzanat fájdalmatlan, a fülkagylón, a fülcimpán, az emlőbimbón, kivételesen ritkán a scrotumon fordul elő, és kezeletlenül tovább tart egy hétnél. (D)**

2. számú táblázat*. Borrelia lymphocytoma diagnosztikus kritériumok* [saját forrás]

Fájdalmatlan	ÉS	a fülkagylón, a fülcimpán, a mellbimbón vagy kivételesen a scrotumon	ÉS	lilásvörös tömött duzzanat	ÉS	kezeletlenül egy hétnél mindig tovább 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 helyénfejlődik ki.

Ajánlás3

Csak akkor mondható ki az acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) diagnózisa (lásd 3. számú táblázat)**, amennyiben a livid vörös bőrgyulladás a végtagok feszítőoldalán alakul ki, ami kezdetben tésztás tapintatú, majd foltokban atrofizálódik. A diagnózis kötelező eleme az extrém intenzív borrelia IgG szeropozitivitás, és az is, hogy kezelés nélkül folyamatosan progrediál. (D)**

3. számú táblázat. *Az acrodermatitis chronica atrophicans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

A végtagok feszítőoldalán	ÉS	hónapok vagy évek óta fennálló, aszimmetrikus	ÉS	kezdetben tésztás tapintatú, extrém livid,	VAGY	később foltokban atrofizálódó bőr,	ÉS	extrém fokú borrelia IgG szeropozitivitás.

Többnyire idősebb nők betegsége: akár évtizedes lappangási idő után, a végtagok feszítőoldalán lividdé, tésztás tapintatúvá válik a bőr, majd foltokban, elsősorban a kidudorodó csontok felett atrofizálódik, áttűnnek az erek. Lehet igen fájdalmas, mert az alatta lévő idegvégződések és csontok, ízületek is megbetegedhetnek. Ez a progresszív borrelia encephalomyelitis mellett a másik olyan kórforma, amely kezelés nélkül folyamatosan progrediál, spontán remisszió nem fordul elő. Mindig extrém magas IgG osztályú borrelia-antitestszint kíséri a szövettanilag is jellegzetes folyamatot.

Ajánlás4

Szívbántalom csak akkor tekinthető Lyme carditis következményének (lásd 4. számú táblázat)**, amennyiben fluktuáló AV blokkal (alacsony pulzusszámmal) jár, a kullancscsípést vagy a kezeletlenül maradt erythema migranst 2 hónapon belül követi. (D)**

4. számú táblázat. *A Lyme carditis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Fluktuáló I–II–III. fokú atrio-ventrikuláris blokk				
ÉS				
2 hónapnál nem régebbi kullancscsípés	és/vagy	2 hónapnál nem régebbi erythema migrans után	és/vagy	WB-tal igazolt borrelia IgM és/vagy IgG szeropozitivitás

A kezeletlenül maradt fertőzést röviddel követő hetek ritka szövődménye 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 kardiológiai monitorozás és ellátás rendelkezésre áll. A Lb-ban rendkívül ritka halálozás ezt a betegcsoportot érinti**.** [16]

Ajánlás5

A perifériás facialis paresisek jelentős részét borreliafertőzés okozza. A borreliafertőzést alátámasztja, ha megelőzően 2 hónapon belül kullancscsípést vagy EM-t vettek észre vagy, ha 2 napon – 3 héten belül az ellenoldali n. facialis is megbénul, illetve, ha lymphocytás meningitisre derül fény (lásd 5. számú táblázat). Ezekben az esetekben a szerológiai vizsgálat eredményének bevárása nélkül meg kell kezdeni az antibiotikum-kezelést. A (3 héten túl, többnyire évek múlva) recidiváló facialis paresis sohasem borreliafertőzés következménye. (D)

5. számú táblázat. *A Lyme betegség perifériás facialis paresisének diagnosztikus kritériumai [saját forrás]*

Egyoldali perifériás facialis paresis								
ÉS								
2 hónapnál nem régebbi kullancscsípés	és vagy	2 hónapnál nem régebbi, kezeletlenül hagyott erythema migrans	és vagy	lymphocytás meningitis	és vagy	2 nap – 3 hét múlva kétoldalivá váló perifériás arcidegbénulás	és vagy	WB-tal igazolt borrelia IgM és/ vagy IgG szero-pozitivitás

A Bell paresisek jelentős részét borreliafertőzés okozza. Sokszor a klinikum vagy az előzmények alapján a borrelifertőzés még a szerológiai vizsgálati eredmény megérkezése/pozitívvá válása előtt megállapítható. Ebben segít a fenti táblázat. Jellemző a hirtelen kezdet. A fokozatosan progrediáló arcidegbénulás Lyme betegség ellen szól.

Ajánlás6

A lymphocytás meningoradiculitis borrelia eredete akkor mondható ki, ha serosus meningitisszel és radiculoneuritisszel jár, a n. facialison és a szemmozgató idegeken kívül más agyidegek nem érintettek.A diagnózist alátámasztja, ha a liquorban emelkedett fehérje, 50–800 lymphocyta/µl és esetleg alacsony cukorszint található [17]. A lymphocytás meningoradiculitis diagnózisának alapfeltétele az intrathecalis borrelia IgM és/vagy IgG antitestszintézis kimutatása. (A) (lásd 6. számú táblázat)

A szérumban kimutatott antitestek a barrierzavar következtében bekerülhetnek a liquorba. Ezért a liquor szeropozitivitása még nem bizonyítéka a Nb-nak. Az intrathecalis borrelia antitestszintézist igazolja az AI kóros értéke vagy, ha a liquorban található antitestminta eltér a savóban találhatóétól, úgy, hogy a szérum hígításával/ koncentrálásával nem érhető el a liquoréval azonos mintázat. A szérum és a liquor párhuzamos WB vizsgálatával – az intrathecalis antiborrelia immunglobulin-termelés egy lépésben meghatározható. [18]

6. számú táblázat. *A borrelia lymphocytás meningoradiculitis diagnosztikus kritériumai* [18]

Neurológiai tünetek	ÉS	serosus meningitis	ÉS	intrathecalis borrelia IgM és/vagy IgG antitestszintézis

Meningitis és fájdalmas radiculoneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-szindróma) a fertőzés utáni 6 héten belül alakulhat ki. Gyermekkorban különösen gyakori a meningitisszel kísért arcidegbénulás, melyhez azonban csak ritkán társul neuropathia. A meningitis jellemzően nem jár kifejezett tarkókötöttséggel, alig van objektív neurológiai eltérés. A n. facialison és a szemmozgató idegeken kívül más agyidegek nem érintettek. A liquorban emelkedett fehérje, 50-800 lymphocyta/µl, néha, különösen a sokára diagnosztizált esetekben alacsony cukorszint található [17]. A diagnózis elengedhetetlen feltétele a központi idegrendszerben termelt borrelia antitestek kimutatása (ez az intrathecalis antitestszintézis), ami mindig meningitisszel együtt fordul csak elő. A kereskedelmi forgalomban számos kit is elérhető az intrathecalis antitestszintézis kimutatására. Egyes tesztekhez szükséges a dilúciós faktor meghatározásához a nefelometriai vizsgálatok eredménye: szérum és liquor albumin, totál IgM és totál IgG a szérumban és a liquorban.

Ajánlás7

Chronicus Nb-ban legalább 3 hónapja fennálló encephalomyelitis vagy radiculomyelits és lymphocytás meningitis mellett követelmény a szérumban és a liquorban is az extrém pozitív, Western blottal kimutatott borrelia IgG szeropozitivitás, emellett az intrathecalis IgG antitestszintézist is igazolni kell. (B) [19] (lásd 7. számú táblázat)

7. számú táblázat: *Chronicus neuroborreliosis diagnosztikus kritériumai* [19]

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-antitesttermelés igazolása.

Ajánlás8

Chronicus neuropathiában legalább 3 hónapja fennálló axonalis degeneratio mellett diagnosztikus kritérium a WB-tal igazolt extrém fokú IgG borrelia szeropozitivitás a szérumban. (D) (lásd 8. számú táblázat)

8. számú táblázat. *Chronicus Lyme neuropathia diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

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

Meningitis nélkül is előfordul, ilyenkor a diagnosztikus tévedés lehetősége nagy. Többnyire ACA-hoz társul.
A Lb sohasem okoz trigeminus neuralgiát, vestibulocochlearis károsodást, csak arcideg- és szemizombénulást (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens, n. facialis).
A típusos lefolyású ALS, a relapszáló-remittáló SM, a Parkinson-kór, a szellemi leépülés, epilepsziás görcsök esetén nem javasolt Lyme szerológiát végezni. Ugyanez érvényes a fejlődésbeli elmaradásra, viselkedészavarokra vagy psychiátriai kórképekre [23/a].

Ajánlás9

Lyme arthritisben láztalanul zajló, csekély fájdalommal járó aszimmetrikus nagyízületi oligoarthritis (csaknem mindig térdízületi duzzanat) mellett a szérumban WB-tal igazolt extrém fokú IgG borrelia szeropozitivitás kötelező diagnosztikus kritérium. (D) (lásd 9. számú táblázat)
Nincs borrelia szeronegatív Lyme arthritis. **(A)** [14]

9. számú táblázat. *Lyme arthritis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Láztalanul zajló, aszimmetrikus nagyízületi oligoarthritis (térd, könyök, boka)
ÉS
WB-tal igazolt extrém fokú IgG borrelia szeropozitivitás a szérumban

A fertőzést követően hetekkel, többnyire hónapokkal, akár egy évvel később ízületi gyulladások keletkezhetnek. Legjellemzőbb az egyik térdízület jelentős folyadékgyülemmel járó, de csak mérsékelt fájdalommal kísért duzzanata. Könyök-, és bokaduzzanat sokkal ritkább. Érdekes módon csípőízületi folyamat nem fordul elő. A hetekig tartó (oligo-) monarthritist követően spontán remisszió, majd újabb hetek múlva relapszus észlelhető. Idővel egyre rövidebbek a tünetmentes, és egyre hosszabbak a tünetes időszakok. Chronicus synovitis ritka, egy vagy néhány ízület érintettségével jár. Kivételesen kisízületi arthritis is előfordul, többnyire ACA-hoz társul. [14]

Gyermekkori Lyme betegség

A Lb gyermekkorban lényegében ugyanúgy zajlik, mint felnőttkorban. Az egyes tünetek előfordulásigyakoriságában talán van különbség [20], de sem a klinikum, sem a terápia nem különbözik lényegesen a felnőttekétől, attól eltekintve, hogy 8 éves kor alatt csak kivételesen adunk doxycyclint.

Ajánlás10

Dúsítással vagy anélkül végzett direkt mikroszkópos vizsgálat, szövetekből történő kimutatás nem alkalmasa Lb igazolására/kizárására. Bőrbiopsziás mintából a tenyésztés és a PCR lehet szenzitív, de ritkán van rá szükség. Liquorból a tenyésztés hatékonyabb, mint a PCR. Ízületi folyadékból és szinóviabiopsziából van esély PCR-rel történő borrelia kimutatásra, de ritkán lehet rá szükség és csak validált PCR teszt használata elfogadható. (D)
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. Azegyes tesztek között meglepően nagy különbségek észlelhetők. [21]

Laboratóriumi diagnózis

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

Jelen tapasztalataink szerint a patikában kapható Lb önvizsgálatra gyártott gyorsteszt megbízhatósága kétséges. Számos laboratórium vállal a laikusok kezdeményezésére „fizetős" vizsgálatokat. A leletek értékelése komoly szaktudást igényel, így ezek a vizsgálati eredmények többnyire hozzáértés nélkül kerülnek felhasználásra, így a téves következtetés kockázata nagy.

Ajánlás11

Az ELISPOT LTT-t (borrelia lymphocyte transformation tesztet) egy európai vezető szakemberekből álló szerzőcsoport használhatatlannak minősítette, ezért alkalmazása nem javasolt. (B) [20]

Az eljárás a borrelia antigénnel aktivált cytokin-termelő T-sejteket számlálja meg, elvben a T-sejtesimmunitást vizsgálja. A gyakorlatban alig születik negatív lelet. Olyan esetekben is rendre pozitív az eredmény, amikor nyilvánvalóan nincs Lb-ról szó. [22]

Néhány, a kereskedelmi forgalomban kapható laboratóriumi teszt (vizelet-antigén, DNS teszt, lymphocyta transzformáció (ELISPOT) vagy kvantitatív CD57 lymphocyta teszt alkalmazását is kerülni kell, mert nem állnak rendelkezésre független, reprodukálható, az eljárást igazoló tanulmányok [22/a]. Ugyanez érvényes a világraszóló magyar felfedezésként aposztrofált mikroszkópos tesztre is. Ez egy úgy nevezett sejttechnológiai folyadék hozzáadása és centrifugálás után, sötétlátóteres mikroszkóppal vizsgálja a vérmintákat és talál benne borreliának véleményezett képleteket. Amíg az eljárás tudományos bizonyítékai nem kerülnek rangos nemzetközi folyóiratban publikálásra, a rutin diagnosztikában nem használható. (44).

Ajánlás12

Az IgM-vizsgálatokban az aspecifikus reakciók kockázata nagy. Emiatt csak 3 hónapnál frissebb klinikai tünetek esetén van értelme az IgM vizsgálat elvégzésének. Évek óta fennálló ízületi gyulladás hátterében kimutatott IgM-pozitivitás IgG-emelkedés nélkül semmiképpen sem fogadható el diagnosztikusnak, reumafaktor-pozitivitás és korábbi expozíció is okozhatja, de leggyakrabban a rosszul beállított diagnosztikum a felelős. A legalább 6 hónapja fennálló Lb esetén mindig igen magas IgG-ellenanyagszint mutatható ki. (D)

Immunszerológiai diagnózis

A betegség igazolására világszerte az immunszerológia a leginkább használt eljárás. 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. Önmagában a pozitív IgG reakció nem jelent idült fertőzést, és nem jelent lezajlott fertőzést sem. Ennek eldöntéséhez további vizsgálatok kellenek, de segíthet az anamnesis ismerete is.

Ma kétféle szerológiai technikával találkozunk.

a) ELISA és ennek módosításai: leolvasása objektív, fotométerrel történik, tehát automatizált. Ennek ellenére a különféle gyártmányú tesztek eredményei eltérőek, néha egy kiten belül is megengedhetetlenül nagy szórást tapasztalunk.

b) WB: Az utóbbi két évtizedben kiterjedten alkalmazzák, elsősorban az ELISA-val kapott eredmények megerősítésére. Az eljárás lényege, hogy az egyes borreliafehérjékhez kötődő ellenanyagokat külön-külön vizsgáljuk. Az immunreakció végén színreakció keletkezik, az egyesfehérjékkel szembeni immunválaszt csíkokban (bandekben) elkülönülve látjuk. A színreakció intenzitása arányos az egyes fehérjékkel szemben termelt antitestek mennyiségével. Segítségével – a szérum és a liquor párhuzamos vizsgálatával – az intrathecalis anti-borrelia immunglobulin-termelés egy lépésben meghatározható [18]. Ugyanakkor a WB leolvasása szubjektív, gyakorlatot igényel, és csaknem lehetetlen standardizálni. Természetesen a WB is csak megfelelő beállítás esetén működik jól.

Függetlenül attól, hogy melyik eljárást alkalmazzuk, a borreliafertőzés szerológiailag akkor bizonyítható, ha az ismételten vett szérummintákban kimutatható a kórokozóval szemben termelődött antitestek *diagnosztikus értékű emelkedése*. Az eljárás értékelése gyakorlatot igényel.

Ajánlás13
A borrelia WB vizsgálat utolérhetetlen előnye, hogy a kapott eredmény alapján – bizonyos korlátok között – elkülöníthető az aktív és a lezajlott (gyógyult) fertőzés (az előbbiben éles és intenzív, az utóbbiban halványabb, elmosódott bandek láthatók), sőt az infekció időtartama is – megfelelő gyakorlattal – megbecsülhető. (B) [23]

Ajánlás14
A savópár vizsgálatot – mivel a napi ingadozás a laboratóriumokban igen kifejezett lehet, – párhuzamosan, tehát a korábban vett, fagyasztva tárolt és a frissen vett mintán párhuzamosan kell elvégezni. (C) [8, 23]

Ajánlás15
Ha nem áll rendelkezésre a szerológiához savópár, akkor a diagnózis alátámasztására egy meghatározott szint feletti antitestmennyiség kimutatása is elfogadható, de csak ritkán bizonyító erejű, a tévedés lehetősége nagy. (D)

Ajánlás16
Az egyes borrelia alfajok (pl. *B. afzelii*, *B. garinii* stb.) monoclonalis vagy rekombináns antigénjeivel összeállított WB-ok (immunoblotok) növelhetik a teszt szenzitivitását, de ezeket a leletkiadásnál tilos részletezni. (D)

Ajánlás17
Szerológiai technikától függetlenül egységesen 5 kategória használata javasolt: negatív, határérték, gyengén, közepesen, erősen pozitív. (D)

Ajánlás18
A leletközlésben nem szabad számszerű értékeket megadni, akár származtatott, akár közvetlen mérési eredményről van szó. (D)

Ajánlás19
Nem szabad az egyes fehérjékkel szembeni immunválaszt részletezni. (D)

Ajánlás20
A 41 kD-os (csilló) fehérjével szembeni immunválaszt annak aspecifikus jellege miatt nem szabad értékelni és tilos kiadni. A Lyme szerológiai tesztek szűrővizsgálati alkalmazása több bajt okoz, mint amennyi haszna van. (D)
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. [24]

Ajánlás21
WB konfirmáció nélkül a pozitív ELISA vizsgálat eredményét nem szabad kiadnia a laboratóriumnak. (D)

Alfajok szerológiai vizsgálata
A Lb-t a *Borrelia burgdorferi* s.l. (sensu lato – széles értelemben vett Bb) okozza. Legalább 5 alfaja bizonyítottan képes emberi megbetegedést okozni. A *B. afzelii*, a *B. garinii*, a *B. spielmanii*, *B. bavariensis* és a Bb. s.s. (sensu stricto). Ezek genetikailag igen, de szerológiailag nem elkülöníthető alfajok. Ennek ellenére megjelentek olyan WB kitek, amelyekben több alfajból származó borrelia antigének is szerepelnek. A keresztreakció közel teljes. Ezt nem tudván a betegek és a kevésbé járatos orvosok a pozitív szerológiai leleteket gyakran tévesen úgy interpretálják, hogy egyszerre több Lyme baktérium okozta fertőzésről van szó. Az egyes alfajok monoclonalis vagy rekombináns antigénjeivel összeállított WB-ok (immunoblotok) növelhetik a teszt szenzitivitását, de ezeket a leletkiadásnál a félreértések elkerülése végett tilos részletezni.

Interpretálás
Ha ismert a teszt PPV-je, és nincs erre vonatkozó gyári adat, akkor az egészséges kontrollokon végzett vizsgálatok alapján 100%-os PPV-jű immunválaszt erősen pozitív, a 98%-osat pozitív, a 95%-osat pedig gyengén pozitív jelöléssel kell kiadni. Amennyiben a vizsgálat számszerű eredményeket ad meg, a fenti kategóriákat az egészséges kontrollokon végzett vizsgálatokkal úgy is ki lehet számítani, hogy a mérési eredmény átlaga + 2SD (szórás) feleljen meg a gyengén

pozitív eredménynek, az átlag + 3SD az erősen pozitívnak. Az egyes kórformákban a reakció intenzitásának nagy jelentősége van.

A szerológiai leletek értékelése

Ma már nem használnak hígítási sorokat, így nincsenek „titerek" a Lyme szerológiai vizsgálatok eredményében. Ehelyett egyetlen savóhígítást választanak, és a végbemenő immunreakció eredményeképp keletkező szín intenzitását (extinkcióját) 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 vizsgálandó 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 nagy eséllyel téves pozitív eredményekhez vezet: 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%-atéves. [24] A WB vizsgálatokat eléggé körülményesen lehet számszerűsíteni. Érdemes külön megjelölni az extrém fokú szeropozitivitást. Ez a teljes sejtet tartalmazó WB IgG vizsgálatban legalább 10 intenzív band kimutatását jelenti. Az ilyen reakció PPV-je gyakorlatilag 100%-os. Ilyen reakció várható el ACA-ban, Lyme arthritisben, progresszív borrelia encephalomyelitisben vagy már a legalább 1 éve fennálló borreliafertőzésben.

Ajánlás22

A kétlépcsős protokoll (először szűrővizsgálatként egy túlérzékeny ELISA, majd a kétes és pozitív lelet esetén WB) egy átfogó vizsgálat szerint nem múlja felül az egyszeri szerológiai eljárást. Ennek ellenére megfelelő beállítás esetén az eljárásnak van létjogosultsága. (B) [25]

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 szabad kiadnia a laboratóriumnak. Amennyiben az ELISA pozitív, de a WB negatív, a leletet negatívként kell interpretálni. Amennyiben azonban a (hamis) pozitív ELISA lelet kikerül a laboratóriumból, előbb-utóbb indokolatlan antibiotikum-kezelésekre kerül sor. A WB beállításáról a kapott ELISA eredmények alapján a vizsgálatot végző laboratórium dönt, helytelen a vizsgálatot szakorvosi kéréshez kötni.

A CDC állásfoglalása szerint a kétlépcsős protokollban a WB vizsgálatot egy második ELISÁ-val is lehet helyettesíteni. **(C)** [26] Természetesen csak megfelelően párba állított tesztek esetén lehet sikeres ez az eljárás, ami kétségtelenül olcsóbbá és gyorsabbá tenné a vizsgálatot.

Ajánlás23

Diagnosztikus célból nem szabad szerológiai vizsgálatot végezni klinikailag egyértelmű EM esetén, a kezelés megkezdését, dózisát, tartamát nem befolyásolhatja a szerológiai eredmény. Nincs szeronegatív, évek óta tartó Lb. (B) [8, 19] **Nem indokolt a Lyme vizsgálatok végzése ALS, SM, Parkinson-kór, psychiátriai kórképek, mentális fejlődés késése, demencia, epilepszia esetén. (A)** [22/a]

In vitro borrelia diagnosztika

Tekintve a téma kiemelt fontosságát, az egészségügyi szakmai irányelv XI. fejezetében a 10., 11., 12. számú táblázatában kerülnek összefoglalásra a laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatos ajánlások. A rutin laboratóriumi leletekben nincs eltérés.

Lyme szerológia

A diagnózist a jellemző klinikai tünetek (például: EM) és/vagy a kórokozóra adott ellenanyagválasz kimutatása támasztja alá.

Ajánlás24
A Lb nem diagnosztizálható kérdőívekre adott válaszok alapján, ezért nem javasolt. (D)

Ajánlás25
Direkt mikroszkópos vizsgálat, szövetekből történő kimutatás, nem alkalmas a Lb igazolására/kizárására – ezért nem javasolt. (D)

Ajánlás26
A borrelia limfocita transzformációs (LTT) vagy interferon felszabaduláson alapuló (IGRA, ELISPOT stb.) tesztek PPV-je elfogadhatatlanul alacsony, alkalmazásuk kockázatos. (B) [22]

Ajánlás27
Az IgG ellenanyagválasz hiánya kizárja a Lyme borreliosis késői manifesztációit (még akkor is, ha IgM ellenanyag kimutatható). (B) [8, 9, 13, 14, 23]

Ajánlás28
Ismételt minta szerológiai vizsgálatára azokban az esetekben van szükség, amikor az első minta negatív, és korai fertőzés gyanúja áll fenn, például nem típusos EM, valamint carditis, facialis paresis vagy reinfekció gyanúja esetén. (D)
Reinfekcióban a WB mintázat jelentős változását látjuk a két különböző időben levett, de párhuzamosan vizsgált mintában. Ilyenkor egyes antitestek eltűnnek, mások megjelennek.

Ajánlás29
Összehasonlítás céljára a korábbi, fagyasztva tárolt és a friss mintát párhuzamosan, egy vizsgálati sorozaton belül kell vizsgálni. Atípusos és kezeletlen EM esetén 4 hét, inadekvát antibiotikummal kezelt esetben legalább 6 hónap várakozási időt kell tartani a mintavételek között. Kiemelt kockázatú (erdész, vadász, tájfutó, méhész, gombász stb.) szeropozitív, de jellegtelen tüneteket mutató (arthralgia, végtagzsibbadás,fejfájás stb.) emberek összehasonlító (savópár) vizsgálatához 1 év intervallumra van szükség a mintavételek között. A szeroprogresszió hiánya kizárja a fennálló fertőzést. A két mintavétel között a páciens lehetőleg nekapjon antibiotikumot. Ha mégis muszáj, akkor a fel nem szívódó (pl. rifaximin) vagy a borreliákra hatástalan (sulfamethoxazol/trimetropin, kinolonok) vagy kevéssé hatásos készítményeket (roxythromycin, ceftibuten, cefaclor, cefalexin) szabad rendelni. (D)
A Lb kezelésére ajánlott antibiotikumok adása meghiúsítja az összehasonlító vizsgálatok értékelhetőségét.

Ajánlás30
Az úgynevezett kétlépcsős protokoll szerint az ELISA tesztekben„reaktív"mintákban WB módszerrel vizsgálják a specifikus borrelia ellenanyagválasz jelenlétét. A kétlépcsős protokolltól abban az esetben lehet eltérni, ha a leletező szakorvos, klinikai mikrobiológus nyilatkozik a szerológiai eredmény klinikai relevanciájáról. (D)

Ajánlás31
Amennyiben csak ELISA típusú teszt eredménye áll rendelkezésre, akkor csak negativitás esetén adható ki a lelet. (D)

Ajánlás32
Negatív eredmény a vizsgálati indikációk hiányában is kiadható. (D)

Ajánlás33
Hiányos klinikai információ esetén a laboratórium az alábbi megjegyzést küldje a vizsgálatot kérőnek: „Az anamnézis hiányában a borrelia IgM és/vagy IgG vizsgálat elvégzése nem indokolt. Amennyiben postafordultával pótlólag megkapjuk a szükséges adatokat (tünetek és azok kezdete), a vizsgálatot a fagyasztva tárolt mintán elvégezzük." (D)

Ajánlás34

Ha a WB profil alapján igazolható a Lyme-fertőzés által kiváltott ellenanyagválasz, akkor a pozitívtartományon belül szemikvantitatív módon (gyengén pozitív, pozitív, erősen pozitív) kell a leletet kiadni. (D)

A többlépcsős leletezés növeli a vizsgálat specificitását, mert acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathia, chr. borrelia encephalomyelitis, bármilyen tünettel társuló, egy éve fennálló fertőzés mindig erősen pozitív IgG reakcióval jár. A multiplex EM csaknem mindig erősen pozitív IgM reakcióval jár.

Ajánlás35

A szemikvantitatív értékelés a laboratóriumi leletezés része. Kerülendő a közvetlen vagy származtatott számszerű mérési értékek közlése, mert a különböző ELISA tesztek számszerű mérési adatai nem feleltethetők meg kvantitatíven sem ellenanyagszintnek, sem titernek és egymás között (interassay) sem hasonlíthatók össze. (D)

Ajánlás36

A WB tesztek gyártói„score" számítással segíthetik az ellenanyagválasz intenzitásának a megítélését. A„score" értékek tárgyilagos interpretálása a laboratórium feladata és kompetenciája, ezeket a számokat indokolatlan közölni a beküldő orvossal. Az anti-p41 (csillóantitest) nem Lyme specifikus, közlése különösen félrevezető és kerülendő. (B)

Ajánlás37

A Lyme ellenanyagválaszt a rutin diagnosztika alapvetően sensu lato szinten képes meghatározni. A leletben egynél több Lyme borrelia fajra tilos utalni. (B)

Ajánlás38

Bizonytalan diagnózis vagy nem egyértelmű klinikai kép esetén semmilyen kezelést sem szabad indítani. (D)

Differenciáldiagnózis

A Lb – jellegzetes tüneteinek fennállása esetén – a klinikai kép alapján kórismézhető. Ilyen jellegzetes tünet az EM, a BL, az ACA, a Bannwarth-szindróma és az egy napon túl, de három héten belül kétoldalivá váló facialis paresis. Igen sok esetben azonban a Lb nem jár jellegzetes vagy diagnosztikus értékű tünettel: ilyenek a serosus meningitis, az egyoldali facialis paresis, az arthralgia, a myalgia, a neuropathia és az arthritis. Az EM gyakorlott szakember számára általában könnyen felismerhető, annak ellenére, hogy sokféle bőrbetegség és fertőzés okoz lassan növekvő, gyűrű alakú bőrpírt. Leggyakrabban a microsporiasist (tinea cutis), a granuloma anularét, az erythema nodosumot, aSchamberg purpurát, a szúnyogcsípést, a morpheát, a contact dermatitist és a fix gyógyszerexanthemát kórismézik tévesen borreliafertőzésnek. Amennyiben a javasolt antibiotikumok valamelyikére az erythema nem javul, nagy valószínűséggel hibás volt a diagnózis. Az EM-t gyakran véleményezik allergiás vagy gombás folyamatnak, pókcsípés következményének, a homogén, nagy kiterjedésű formáját pedig erysipelasnak.

A bizonytalan esetekben 3–7 nap várakozás megoldást jelent. Fontosabb a biztos diagnózis, mint a gyors. Bizonytalan diagnózis esetén semmilyen kezelést sem szabad indítani.

Meningitisszel kísért, különösen az egy napon túl, de 3 héten belül kétoldalivá váló facialis paresis esetén a Lb diagnózisa biztosra vehető, a szerológiai eredmény bevárása előtt is meg kell kezdeni a kezelést. Perifériás facialis paresis esetén a meningitis legkisebb gyanújakor már indokolt a gerinccsapolás elvégzése, mert a meningitis kimutatása a borreliafertőzést csaknem teljes bizonyossággal igazolja. A recidiváló facialis paresis viszont sohasem borreliafertőzés következménye.

Neuropathia igen sok betegségben fordul elő. A hullámzó lefolyás, és a vándorló, aszimmetrikus lokalizáció Lb mellett szól. Az ENG-n látható axondegeneratio a borrelia-fertőzés mellett, a myelinkárosodás ellene szól. Amennyiben intrathecalis borrelia-antitesttermelés kimutatható, a Nb igazolt.

Lyme arthritis csak a szerológiai vizsgálatok alapján kórismézhető. Lyme arthritisben mindig extrém pozitív antiborrelia-IgG-szintet mérünk. IgM-vizsgálatnak értelme ebben a kórformában nincsen.

Gyorsult süllyedéssel, emelkedett CRP-vel járó, lázzal induló, szimmetrikus polyarthritis 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 (TIBOLA) [26], felmerülhet Lb is, ami – occipitalis kullancscsípés esetén – képes hasonló nyirokcsomó-duzzanatokat okozni. Ilyen esetben négy hét intervallummal vett két vérmintán

párhuzamosan végezhetünk savópárvizsgálatot. Csak a borreliákkal szembeni szeroprogresszió esetén indokolt antibiotikum adása. A TIBOLA magától gyógyul.

Post-Lyme szindróma

A Lb korrekt kezelése ellenére, a betegek 5–10%-a panaszos marad. Ízületi és izomfájdalmak, fáradékonyság, memóriazavar, a kognitív képességek csökkenése, végtagzsibbadás, fejfájás, látás- és alvászavar a leggyakoribb panaszok, melyeken az elhúzódó, kombinált antibiotikum-kezelés sem segít [22/a, 28].

Egyéb kórképek

Szinte nincs olyan tünet, amit ne hoztak volna összefüggésbe borreliafertőzéssel. Hypacusis, Alzheimer-kór, ALS, SM, epilepsia, opticus neuritis, trigeminus neuralgia, hepatitis, B-sejtes lymphoma, pseudotumor cerebri, különböző psychosisok, keratitis, uveitis 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. A Lb nem okoz uveitist [23/a]. Conjunctivitis is csak azokban a ritka esetekben fordul elő, akkor azonban mindig, amikor az EM a szemet is magában foglalóan alakul ki. (Ilyenkor a kullancs a szempillák között kapaszkodik meg.)

Társfertőzések

A populáris médiában gyakorta használt „krónikus Lyme-kór" diagnózissal illetik az elhúzódó, orvosilag nem objektivizálható panaszokat előadó betegeket. Közülük sokat kezelnek krónikus„társfertőzések" (anaplasma, babesia, bartonella) ellen, annak ellenére, hogy sem a klinikai tünetek, sem a laboratóriumi és más orvosi leletek sem utalnak ezekre a fertőzésekre.

Anaplasma phagocytophylum irányában csak akkor érdemes vizsgálatokat végezni, ha 1 napnál hosszabb ideig tartó magas láz, súlyos fejfájás, izomfájdalom, esetleg hányás, hasmenés, kiütés mutatkozik. A laboratóriumi leletek közül a progresszív leuko- (neutro-) thrombopaenia, az anaemia és a májfunkciós enzimek enyhe, de progresszív emelkedése jellegzetes. Sokat segít a diagnózisban, ha van 1 hét különbséggel vett két vérminta. Súlyos betegségről van szó, amit a ritkasága miatt nem szoktak pár napon belül felismerni, így van esély arra, hogy legyen 2 vérminta, amiből a laboratóriumi leletek változásának iránya kiolvasható. A diagnózis megállapítása a klinikum és a rutin laboratóriumi vizsgálatok alapján történik. A megalapozott gyanú esetén a kezelést haladéktalanul el kell kezdeni (doxycyclin 50–90 tskg-ra 2x100 mg, 90 kg felett 3x100 mg, 50 kg alatti gyermekeknél 2x2 mg/tskg 15 napon át), mert a szerológia a tünetek kezdete utáni 1–2 hétben még lehet negatív, de a késlekedés akár halálhoz is vezethet. [43]

Babesiasis. A több mint 100 babesiafajból mai tudásunk szerint csak 3, a *Babesia divergens*, a *B. microti* és *B. venatorum* okoz emberi megbetegedést Európában, ahol a human babesiosis nagyon ritka. A kórokozó 1956-os felfedezésétől napjainkig mindössze 50–70 esetet regisztráltak. A legtöbb esetet a *B. divergens* okozta, szinte mindig splenectomizált vagy veleszületett léphiányos emberekben és ezekben a halálozás legalább 40%. A babesiák vörösvértest-paraziták, és a malériához hasonló kórképet okoznak. Magas láz, hidegrázás, fejfájás, haemolytikus anaemia következtében kialakuló sárgaság, haemoglobinuria, sötét vizelet, veseelégtelenség jellemző, de a malériában gyakori periodikus láz itt nem fordul elő. Mérsékelt máj- és lépnagyobbodás gyakori. Laboratóriumi eltérések: haemolyticus anaemia, csökkent haptoglobin, emelkedett a laktát dehydrogenase (LDH) szintje, reticulocytosis és thrombocytopaenia mellett emelkedett a kreatinin és a karbamid nitrogén szintje, beszűkültek a vesefunkciók. Mérsékelten emelkedett májenzimértékek előfordulnak. Proteinuria törvényszerű. [47]

Bartonellosis. Számos faja közül valószínűleg csak 11 humán patogén van. A *B. henselae* okozza a macskakarmolási betegséget, a *B. quintana* a tetvek által terjesztett lövészároklázat és főleg hajléktalanokon okoz endocarditist [48]. A bartonellákat bár lehet, hogy képesek egyes kullancsok is terjeszteni, de erre nincs egyértelmű tudományos bizonyíték. Ahhoz képest a populáris médiában rendszeresen szerepel a Lb társfertőzései között. A legtöbb bartonella- és borrelia-társfertőzésről szóló beszámoló esetén a vizsgálatok szakszerűtlenül voltak elvégezve és/vagy értékelve [46].

Megelőzés

Kullancscsípésre jelentős kockázatú tevékenység esetén érdemes magasan záródó nadrágot (pl. kertésznadrág) viselni, amit előzőleg permethrintartalmú szerrel kell impregnálni. A permethrin nemcsak rovarriasztó, hanem erőteljes rovarölő hatású is, így ez a legbiztonságosabb módja a kullancscsípés megelőzésének. A nadrágot a zokni

alá kell tűrni, és a permethrintartalmú szerrel a cipőt, zoknit is érdemes befújni. A rovarriasztók közül a magas koncentrációjú diethyl-meta-toluamide (DEET) a standard referenciaszer, de célszerű ezt is a ruhára és nem a bőrre fújni. Ezzel azonos hatékonyságú a pikaridin, nálunk kevéssé elterjedt, pedig a DEET-vel ellentétben nem oldószer, és gyakorlatilag szagtalan. Rovarriasztó biokészítmény a citrom- és eukaliptuszolaj-kombináció. A p-methane-3,8-diol (PMD) ugyancsak eukaliptuszszármazék.

A kullancs eltávolítására egy vékony csipeszt célszerű használni. A kullancsot a bőrhöz minél közelebb kell megfogni, úgy, hogy a kullancs testét ne nyomjuk össze. Számos, a rajzszögkihúzó elvén működő műanyag eszközt lehet kapni, ezek használhatóságát az eszköz kiképzésének a minősége befolyásolja, akárcsak a kullancscsipeszekét. A kullancsot minél hamarabb kell eltávolítani, nem érdemes orvosi rendelőt felkeresni. Az eltávolítás lassú húzással történjen, így nem szakad be a parazita szájszerve. Ebből a szájszervből apró tüskék maradhatnak a bőrben, és ezek napok-hetek után viszkető, 1–3 cm-es, de sohasem tartósan növekvő bőrpírt okozhatnak. Akár egy éven át is tarthatnak. Ez semmiféle kezelést nem igényel. Ha bent marad a kullancs szájszerve, azt ne próbáljuk eltávolítani, mert csak bőrsérülést okozunk vele, ami aztán a kialakult gyulladásos udvar miatt EM gyanúját keltheti. Az eltávolítást nem szabad vegyszerekkel, gyufával, égetéssel végezni (22/a). Az eltávolított kullancsot nem szabad összenyomni, mert a kifröccsenő váladék súlyos fertőzést okozhat. [45] A csípés helyét számos ajánlással szemben nem szabad fertőtlenítőszerekkel kezelni, mert az ezekre adott bőrreakció EM gyanúját keltheti. A fertőtlenítőszerek nem érik utol a bőr mélyebb rétegeibe ésa véráramba került kórokozókat, így hasznuk nincsen.

Egyes irányelvek akkor javasolják a profilaktikus antibiotikum-kezelést, ha a kullancs biztosan *Ixodes ricinus* volt [22/a]. Hazai körülmények között elképzelhetetlen, hogy megoldható lenne a kullancsok tömeges és gyors (72 órán belüli) fajmeghatározása. A kullancscsípést követő profilaktikus antibiotikum-kezelésnek a legtöbb tanulmány szerint nagyobb a kockázata, minta várható haszna. A hazai egészségügyi szakmai irányelv semmilyen körülmények között sem javasolja az antibiotikum-profilaxist. Egyetlen kullancscsípés esetén a fertőzés kockázata 2% körül van. Elméleti veszélye egyértelmű: a kis adagban, rövid ideig adott antibiotikum nem képes a kórokozó elpusztítására, viszont a tünetek elkenésével és a szerológiai reakció késleltetésével a diagnózist megnehezítheti [20]. Tartós kezelésnek nincs értelme, hiszen 98% eséllyel feleslegesen történik.

Védőoltás

A korábban az USA-ban törzskönyvezett védőoltást kivonták a forgalomból. Több vakcinagyártó cég próbálkozik a Lb megelőzését célzó védőoltás kifejlesztésével. Valószínűnek látszik, hogy az új, mRNS technológia alkalmazása sikerre vezet. Kérdés, hogy indokolt-e egy alapvetően jóindulatú, jól gyógyítható betegség ellen védőoltást alkalmazni.

Ajánlás39

A kezelésre használható antibiotikumok: amoxicillin, cefuroxim, doxycyclin és ceftriaxon, a fentiekre adott allergiás reakció esetén azithromycin. Semmilyen más kezelésnek nincs helye. [22/a] **(D)**

A 13. táblázatban megadott adagok másfélszeresét adjuk 90 kg testsúly felett, és kétszeresét 120 kg felett**.**

Terápia

Az EM típusos tünetét mutató betegeket minden további vizsgálat (beleértve a szerológiát) 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 4+1 molekuláról van szó) az alábbi táblázatban közöljük. Semmilyen más kezelésnek nincs helye.

13. számú táblázat. *A Lyme borreliosis egyes formáiban javasolt antibiotikumok* [2 és saját forrás]

Hatóanyag	Indikáció	Felnőtt	Gyermek	Tartam	Megjegyzés
amoxicillin per os	EM, BL, ACA, carditis	3x1000 mg	3x50 mg/kg (1 ml szirup/kg az 50 mg/ml-es kiszerelésből)	20 nap	Késői típusú celluláris allergia a 8. napon jelentkezik, gyakorisága 2%, ártalmatlan. Hasmenés ritka, spontán szűnik.
cefuroxim axetil per os	EM, BL, carditis	2x500 mg	2x10 mg/kg max. 2x500 mg	20 nap	A szirupot a gyermekek egy része nem fogadja el.

Hatóanyag	Indikáció	Felnőtt	Gyermek	Tartam	Megjegyzés
doxycycline per os	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis Nb – elsődleges alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha egyéb terápiák ellenjavalltak	2x100 mg 2x200 mg	2x2 mg/kg, max. 2x100 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 lehetőleg iv, ha nem oldható meg: i.m.	Nb, arthritis, ACA, graviditás, carditis	1x2000 mg	50 mg/kg, max. 2 g	15 nap	Im. adva fájdalmas. Allergia a 10. nap után enyhe, ismételt adáskor súlyos lehet. Ebben az adagban hasmenésen kívül gyakorlatilag nincs mellékhatása.
azithromycin per os	EM	500 mg/die	10 mg/kg, csak, ha nincs más lehetőség.	12 nap	Viszonylag drága. Hasi panaszok gyakoriak. A kezelés időtartamában nincs konszenzus. A 2 részletben történő (2x250 mg) adagolás talán kevesebb hasi panaszt okoz.

90 kg testtömeg felett a fenti adagok másfélszeresét, 120 kg felett pedig a kétszeresét adjuk. Azamoxicillin 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. Az USA-ban 3x500mg-ot, sokan Európában 3x1000 mg-ot rendelnek 20 napon át. Az esetek 2%-ában a kezelés 8. napján morbilliform kiütést okoz. Ez ugyan sohasem jár súlyos klinikai következményekkel, de mivel allergiás reakció, a kezelést nem szabad ilyenkor folytatni. Gyors metabolizmusa miatt 8 óránként kell szedni. Az amoxicillin napi kétszeri adagolásával nem lehet tartósan baktericid szinteket elérni, emiatt a napi háromszori adagolás a helyes. Az EM kezelésére ajánlható egyéb készítmények hatékonyságában nincs túl nagy különbség. Kivételt képez az azithromycin, ez kevésbé hatékony. [29]

A nemzetközi ajánlásokban vezető helyen szerepel a doxycyclin. A kezelés időtartamát illetően nincs egységes álláspont, sokak szerint 10–14 napos kezelés is elegendő [14, 30]. Fényérzékenyítő hatása miatt nyáron szedni nagyon kellemetlen. A doxycyclin bakteriosztatikus antibiotikum, lassabban hat, mint az amoxicillin. Adható még cefuroxim is, azonban ez viszonylag drága, a szirup változatát a gyermekek néha nem fogadják el.

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.

A neuroborreliosis doxycyclin-kezelésére vonatkozó vizsgálatok jelenleg nem érik el a megfelelő evidencia szintet [34], ezért doxycyclin ebben az esetben csak penicillin- és/vagy cefalosporin-allergia esetén javasolt.

Nb-ban doxycyclin csak extrém nagy adagban (2x200 mg/die) biztonságos, ezért Nb-ban csak penicillin- és cefalosporin-allergia esetén indokolt adni. Még ebben az emelt adagban sem éri el a gerincfolyadékban a *B. burgdorferi* s.l. MBC-ját [31, 32]. Állatkísérletben, a gerincfolyadékban a szérumszint kevesebb, mint 30-ad része érhető el doxycyclin alkalmazása esetén[33].

Amennyiben az ajánlott antibiotikum-kezelés ellenére a kezelés után fáradékonyság, fájdalmak, kognitív zavarok lépnének fel, és nincsenek objektív adatok egy új borreliafertőzésre vagy kezelési kudarcra, nem javasolt újabb antibiotikum adása [22/a].

Korábban jelentek meg ajánlások, melyek szerint a 2x100 mg doxycyclin is elegendő Nb-ban [34, 35]. Jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztői azonban a hivatkozott tanulmányok minőségét és a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokat szem előtt tartva a fenti ajánlás adaptálásának lehetőségét elvetették. Egybehangzó

szakértői véleményük szerint Nb-ban doxycyclin adása csak abban az esetben javasolható, ha valamennyi egyéb terápiás lehetőség ellenjavallt. Ebben az esetben magasabb napi dózis alkalmazására van szükség**.**
Cefotaxim és nagy adagú vénás penicillin is alkalmas a Nb kezelésére, azonban a napi 3–4-szeri adagolás, a borreliáknak a ceftriaxonhoz képest sok esetben jóval magasabb MBC értéke miatt nincs előnye a ceftriaxonnal szemben.
Orális penicillinek és cephalosporinok adása központi idegrendszeri érintettség esetén értelmetlen. Lyme arthritisben 2x100 mg doxycyclin vagy 1x2 g ceftriaxon választható. Kombinált antibiotikum-kezelés előnyét alátámasztó vizsgálatról szóló megbízható klinikai tanulmány még nem jelent meg. Afluorokinolonok a Lb-ban hatástalanok.
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 [14].
Alternáló (szünnapokat beiktató) kezelés és antimaláriás szerek adása kifejezetten ellenjavallt. Probiotikumok adása értelmetlen. A lactobacillusok és a bifidobacteriumok a *Borrelia burgdorferinél* jóval érzékenyebbek az itt javasolt antibiotikumokra, emiatt párhuzamos kezelés esetén azonnal el is pusztulnak. A fent megadott antibiotikum-kúrák valamelyikére egyáltalán nem reagáló folt nem lehetEM. A Herxheimer-reakció Lb-ban szinte mindig enyhe tünetekkel jár. Az amoxicillin- és a ceftriaxonkezelés 2–4. napján, illetve a doxycyclin-kezelés 7. napján szokott kezdődni. Az addig meglévő panaszok felerősödhetnek, esetleg újabb tünetek is megjelenhetnek, hőemelkedés, súlyos fáradékonyság léphet fel. Átmenetileg az EM élénkebbé válhat, növekedhet, esetleg szóródhat. Az általános tünetek napokig tarthatnak, a legkésőbb a kezelés végéig meg szoktak szűnni. Az EM lokális szteroidkezelése jelentősen megnöveli a bőrbiopsziás mintából a borreliatenyésztés sikerét, jelentősen lerövidíti a tenyészidőt. Ennek alapján valószínű, hogy a szteroidkezelés *in vivo* is 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 [36]. Klinikai adatok arra utalnak, hogy a kezeletlenül hagyott anyai Lb növeli a magzati szövődmények kockázatát: a terhesség korai szakában a kezeletlenül hagyott fertőzés abortuszt, az utolsó trimesterben koraszülést okozhat [37]. A parenteralis ceftriaxonkezelés esetén magzatkárosodással nemkell számolni [37]. Az első trimeszterben adott amoxicillin növeli az ajak- és szájpadhasadékok kockázatát [38]. Báraz amoxicillin kiválasztódik az anyatejbe, nem okoz kárt a szoptatott csecsemőnek.

Ajánlás40
EM-ban az elsőnek választandó antibiotikum az amoxicillin. (D)

Ajánlás41
A clavulánsavval kombinált amoxicillin (pl. Augmentin) készítmények adása Lb-ban indokolatlan és káros. (D)

Ajánlás42
Az azithromycin a Lb-ban kevésbé hatékony, csak a másik 4 ajánlott készítményre adott allergiás reakció esetén javasolt. (A) [29]

Ajánlás43
A fenoximetilpenicillin felezési ideje rövidebb, felszívódása, biológiai hasznosulása rosszabb, mint az amoxicilliné. Használatának csak súlyos veseelégtelenségben van létjogosultsága. (D)

Ajánlás44
Az erythromycin és a roxythromycin alkalmatlan a Lb gyógyítására. (D)

Ajánlás45
Nb-ban a doxycyclin csak emelt adagban (2x200 mg/die) jut be a központi idegrendszerbe, és akkor sem minden esetben éri el a gerincfolyadékban a *B. burgdorferi* s.l. MBC-ját. Emiatt csak cephalosporin-allergia esetén jön szóba az adása. (A) [31, 32]

Ajánlás46
A ceftriaxon az ajánlott adagban minden esetben jóval meghaladja a gerincfolyadékban a Lyme spirochaeta MIC ésMBC értékeit. (A) [39, 40]

Ajánlás47
Orális penicillinek és orális cephalosporinok adása központi idegrendszeri érintettség esetén értelmetlen. (D)

Ajánlás48
Gravidák kezelésére ceftriaxon javasolt. Cephalosporin-allergia esetén azithromycin adható. (A)[38]

Ajánlás49
In vitro körülmények között a fluorokinolon és a doxycyclin, illetve a fluorokinolon és a ceftriaxonegyüttadása kifejezetten javítja a borreliák túlélési esélyeit. (A) [42] **Semmilyen antibiotikum-kombináció sem indokolt a Lb kezelésére.**

Ajánlás50
Metronidazol, tinidazol nem alkalmas a Lb kezelésére sem önmagában, sem kombinációban. (A) [14]

Ajánlás51
A lymecyclin hatékonyságát félrevezető elnevezése ellenére még nem vizsgálták a Lb kezelésében, így nem javasolt a Lb gyógyítására. (D)

Ajánlás52
Semmilyen helyi antibiotikum- dezinficiens-, szteroid- vagy antihisztamin-kezelésnek nincs helye, sőt ezek kimondottan károsak, mert módosíthatják a klinikai képet, és ezzel rontják a kezelés sikerének megítélhetőségét. (D)

Ajánlás53
Rosszul beállított diabeteses vagy egyéb immunszupprimált betegek és alkoholisták, valamint gravidák és idősek kezelése specialista feladata. Ezekben az esetekben baktericid hatású antibiotikumokat (nem doxycylint) kell választani. (D)

Ajánlás54
Nincs a connatalis syphilis Hutchinson triászához hasonló veleszületett borreliosis szindróma. (A) [37]

Ajánlás55
Borreliafertőzött gravidák parenteralis ceftriaxon-kezelése esetén magzatkárosodással nem kell számolni. (A) [37]

Ajánlás56
Borreliafertőzött kismamáknak interruptiót javasolni súlyos szakmai hiba. (A) [37]

Ajánlás57
A páciensből eltávolított kullancsok borreliagenom-vizsgálata ellenjavallt, pozitív eredménye esetén sem indokolt antibiotikum-kezelés. (C) [22]

Ellátási folyamat algoritmusa

Ellátási algoritmus
A betegek első alkalommal általában a családorvossal találkoznak, első szinten az EM koraifelismerése és kezelése a családorvosok kompetenciája.
A második szint a klinikai manifesztációknak megfelelő szakellátás – legalább M2 szintű mikrobiológiai laboratóriumi háttérrel –, ahová a beteget nem sürgősségi ellátás esetén a családorvos utalhatja.
Harmadik szinten történik a speciális ellátást/kivizsgálást/differenciáldiagnózist igénylő, betegek ellátása egyetemi klinikai centrumban vagy Lyme-kór ellátására szakosodott centrumokban, ahol a szükséges, M2-M3 szintű mikrobiológiai laboratóriumi háttér hozzáférhető és infektológiai konzíliumra is lehetőség van.

Diagnosztikus algoritmus

EM esetében laboratóriumi vizsgálat nem szükséges.

Egyéb, klinikailag releváns manifesztációk esetén konfirmált szerológiai vizsgálat, neuroborreliosis esetén intrathecalis ellenanyag-szintézis igazolása kötelező.

Terápiás algoritmus

Az egészségügyi szakmai irányelvben rögzített antibiotikumok és indikációk alkalmazása. Ezen belül terhesek és igazolt Nb esetek parenterális ceftriaxon-kezelése szükséges.

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Klinikai ellátás:

EM diagnózisának felállítása és kezelése családorvos, bőrgyógyász feladata. Amennyiben bizonytalanok a diagnózisban, infektológus bevonása kötelező. Egyéb manifesztációk ellátása az egészségügyi szakmai irányelv alapján a megfelelő szakellátó (infektológus, bőrgyógyász, neurológus, reumatológus, kardiológus) kompetenciája.

Klinikai mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatok:

EM-t kivéve kötelező. Egyéb klinikai formák (ízületi, kardiális, késői neuroborreliosis, késői bőrmanifesztáció) diagnosztikus vizsgálata bármely, ezen szerológiai vizsgálatra felkészült M2-M3 szintű klinikai mikrobiológiai laboratóriumban elvégezhető.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Speciális tárgyi feltételeket az ellátás nem igényel. Feltétel az ellátás helyén az adott szakterület ellátási szintjének megfelelő szakmai minimumfeltételek teljesülése. Mivel a Lb leggyakoribb manifesztációja az EM (a betegek valószínűleg 95%-a ezzel a tünettel jelentkezik), így a legtöbb eset a bőrgyógyászokhoz kerül. Továbbra is elengedhetetlen a bőrgyógyászok ez irányú továbbképzésének folyamatos fenntartása (antibiotikumok használatáról és a Lb szerodiagnosztikájáról szóló, megfelelő szintű oktatás).

A mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok különös szempontjai: A diagnózist alátámasztó konfirmálóWB vizsgálatok indikálására az érvényes Járóbeteg Szabálykönyv [9/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet] szerint csak szakellátás jogosult. Ez azt a paradox helyzetet idézi elő, hogy a családorvos a bőrgyógyászhoz küldi az akár neurológiai vagy reumatológiai tünetekkel rendelkező beteget, hogy mód legyen a konfirmáló WB vizsgálat elvégzésére. Nyilvánvaló, hogy a bőrgyógyász kompetenciáját meghaladja ezen betegek diagnosztikája, terápiája, gondozása. Az egyedüli megoldás az lenne, ha csak olyan laboratórium végezhetne borrelia szerológiát, amelyik képes WB vizsgálatok végzésére is, és a laboratórium saját hatáskörben dönthetne a konfirmáló WB vizsgálat végzéséről, és azt a biztosító meg is térítené a számára. Ezzel elkerülhető lenne, hogy az előírásszerűen álpozitív ELISA eredmények, (hiszen ezek csak szűrővizsgálati funkcióval bírnak), kikerüljenek a laboratóriumból, és ezek alapján indokolatlan kezelések induljanak. Csak a negatív ELISA leleteket szabad kiadnia a laboratóriumnak, a pozitív eredményeket csak a WB konfirmáció alapján szabad közölni a beteggel és a kezelőorvossal.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

ALb a média kedvenc témája. A médiának komoly szerepe van a hamis információk terjesztésében. Jórészt ennek köszönhető az ellátottak részéről felmerülő fokozott, sokszor indokolatlan igény a vizsgálatok elvégzésére. A különböző netes forrásokból tájékozódó betegek gyakran erős nyomást gyakorolnak a kezelőorvosra, ragaszkodva a laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez. Az egészségügyi szakmai irányelv olyan hivatkozási alapot nyújthat a számukra, mely segítségül szolgál a felesleges kérések visszautasításához.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

a) Mit tegyünk, mit ne tegyünk kullancscsípés esetén?
www.kullancs.hu

b) A Lyme-kór diagnózisáról és kezeléséről (előadás az ELTE biológus hallgatóinak
www.kullancs.hu

c) A Lyme-kór és a krónikus Lyme-kór. Orvostovábbképző Szemle, 2017;24(7–8):47–53.
www.kullancs.hu

d) DualDur. Világraszóló magyar találmány?
https://www.youtube.com/watch?v=7CLdQIENZz8

e) Tájékoztató film a kullancsokról és az általuk terjesztett betegségekről.
www.kullancs.hu

Egyéb hozzáférhető oktatási anyagok:

a) Tájékoztató a kullancsokról
https://www.nnk.gov.hu/index.php/jarvanyugyi-es-infekciokontroll-foosztaly/141-lakossagi-tajekoztatok/altalanos-tajekoztatok/1078-tajekoztato-a-kullancsokrol.html

b) Kullancs lakossági tájékoztató
https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/1078/Kullancs_lakossagi_tajekoztato_2010_05.pdf

c) Az Országos Epidemiológiai Központ 2. Módszertani levele a kullancsok elleni védekezésről
https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/1078/OEK_modszertani_levele_2009.pdf

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. *számú táblázat. Az erythema migrans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
2. *számú táblázat. Borrelia lymphocytoma diagnosztikus kritériumok* [saját forrás]
3. *számú táblázat. Az acrodermatitis chronica atrophicans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
4. *számú táblázat. A Lyme carditis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
5. *számú táblázat. A Lyme betegségben kialakult perifériás facialis paresis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
6. *számú táblázat. A borrelia lymphocytás meningoradiculitis diagnosztikus kritériumai* [18]
7. *számú táblázat. A chronicus neuroborreliosis diagnosztikus kritériumai* [19]
8. *számú táblázat. A chronicus Lyme neuropathia diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
9. *számú táblázat. A Lyme arthritis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]
10. *számú táblázat. A Lyme-diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok indikációi és mikrobiológiai hátterük*
11. *számú táblázat. A Lyme-diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok alkalmazási területei és mikrobiológiai hátterük* [saját forrás]
12. számú táblázat. A Lyme-diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok eredményközlési szabályai [MSZ EN ISO 15189:2013 szabvány és saját forrás]
13. *számú táblázat. A Lyme borreliosis egyes formáiban javasolt antibiotikumok* [9 és saját forrás]

2.4. Algoritmusok

Nem készültek.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisában a Lb (A6920) diagnózissal rendelkezők (fekvő- és járóbeteg-ellátásban, illetvegyógyszerrendeléskorilyenkóddalrendelkezők) száma. Afentikódonegybetegrejutóantibiotikumok fajtája, dózisa, a felírt készítmények és kezelések száma jól mutatja, hogyaz ellátás követi-e az egészségügyi szakmai irányelvben lefektetett szabályokat. Az egyes laboratóriumok által végzett borrelia szerológiák száma és fajtája, azok pozitivitási aránya, az egy páciensre eső vizsgálatok száma, gyakorisága ugyancsak kiváló mutatója az ellátás és a vizsgálatok minőségének. Az OSZIR járványügyi rendszerébe Lyme-kór diagnózissal bejelentett esetek száma. Javasolt évente a fenti adatok statisztikai feldolgozása. Az egészségügyi szakmai irányelv betartásának gyakorlati monitorozása szükséges a releváns szakmákat képviselő szakfelügyelő főorvosok közreműködésével [16/2019. (VII. 30.) EMMI rendelet az egészségügyi szolgáltatók szakfelügyeletéről].

„Ajánlás21
WB konfirmáció nélkül a pozitív ELISA vizsgálat eredményét nem szabad kiadnia a laboratóriumnak. (D)”
A vizsgált időszakban hány esetben adott ki a laboratórium WB konfirmáció nélkül pozitív ELISA vizsgálati eredményt?

„Ajánlás25
Direkt mikroszkópos vizsgálat, szövetekből történő kimutatás, nem alkalmas a Lb igazolására/kizárására, ezért nem javasolt. (D)”
A vizsgált időszakban hány esetben adott ki a laboratórium mikroszkópos vizsgálat alapján eredményt? Hány beteg kapott ennek pozitivitása alapján diagnózist/kezelést?

„Ajánlás41
A clavulánsavval kombinált amoxicillin (pl. Augmentin) készítmények adása Lb-ban indokolatlan és káros. (D)”
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak amoxicillin-clavulánsav kombinációt Lb kezelésére?

„Ajánlás44
Az erythromycin és a roxythromycin alkalmatlan a Lb gyógyítására. (D)”
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak erythromycin antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására?
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak roxythromycin antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására?

„Ajánlás47
Orális penicillinek és orális cephalosporinok adása központi idegrendszeri érintettség esetén értelmetlen. (D)”
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak központi idegrendszeri Lb kezelésére oralis antibiotikumokat?
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak orális penicillin antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására központi idegrendszeri érintettség esetén?
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak orális cephalosporin antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására központi idegrendszeri érintettség esetén?

„Ajánlás50
Metronidazol, tinidazol nem alkalmas a Lb kezelésére sem önmagában, sem kombinációban. (A) [14]”
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak metronidazol antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására?
A vizsgált időszakban hány esetben alkalmaztak tinidazol antibiotikum-kezelést Lb gyógyítására?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Infektológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő fejlesztőcsoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] Magnarelli LA, Anderson JF. Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, Borrelia burgdorferi. J Clin Microbiol 1988;26(8):1482–6.

[2.] Lakos A, Nagy Gy, Jankovics I, Csík M. A Borrelia burgdorferi (Lyme spirochaeta) első hazai izolálása kullancsokból. Orv Hetil 1991;132(3):129–34.

[3.] Hornok S, Meli ML, Gönczi E, Halász E, Takács N, et al. Occurrence of ticks and prevalence of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi s.l. in three types of urban biotopes: forests, parks and cemeteries. Ticks Tick Borne Dis 2014;5(6):785–9.

[4.] ÁNTSZ: Éves jelentések. https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/Fertozo_betegsegek/Fertozo_eves_jelentesek, letöltve 2018. dec. 21.
[5.] EMMI Kórházhigiénés és Járványügyi Felügyeleti Főosztály (data on file)
[6.] Lakos A, Igari Z, Solymosi N. Recent lesson from a clinical and seroepidemiological survey: low positive predictive value of Borrelia burgdorferi antibody testing in a high risk population. Adv Med Sci 2012;57(2):356–63.
[7.] Lakos A. Kullancs által terjesztett fertőzések. MTA doktora pályázat. 2012, 10–11. és 106. old. (letölthető: www.kullancs.hu/orvosoknak)
[8.] Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2012;379(9814):461–73.
[9.] Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis – from tick bite to diagnosis and treatment. FEMS Microbiol Rev 2018;42(3):233–58.
[10.] Sood SK. Effective retrieval of Lyme disease information on the Web. Clin Infect Dis 2002;35(4):451–64.
[11.] A Fővárosi Szent László Kórház módszertani levele. A Lyme borreliosis. Orv Hetil. 1991; 132(44):2441–4.
[12.] Lakos A. A Lyme-betegség (Lb) diagnózisa és kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle 1999;4(3):21–4.
[13.] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10(12):1108–32.
[14.] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, et al. 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(9):1089–134.
[15.] Lakos A. Az erythema migrans (EM) klinikai formái, differenciál-diagnosztikája, kezelése. Gyermekorvosi Figyelő 1999;1(1):80–4.
[16.] Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, Forrester JD, DeLeon Carnes M, et al. Cardiac tropism of Borrelia burgdorferi: An autopsy study of sudden cardiac death associated with Lyme carditis. Am J Pathol 2016;186(5):1195–205.
[17.] Lakos A. Cerebrospinal findings in Lyme meningitis. J Infection 1992;25(2):1–12.
[18.] 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(12):1631–7.
[19.] Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis – epidemiology, diagnosis and management. Nat Rev Neurol 2015;11(8):446–56.
[20.] Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosisin children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations ofthe German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. Eur J Pediatr 2012;171(11):1619–24.
[21.] Busson L, Reynders M, Van den Wijngaert S, Dahma H, Decolvenaer M, et al. Evaluation of commercial screening tests and blot assays for the diagnosis of Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73(3):246–51.
[22.] Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. Clin Microbiol Infect 2014;20(10):O786–7.
[22/a.] Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme Disease. Clin Infect Dis. 2021;72(1):1–8.
[23.] Lakos A, Igari E. Advancement in Borrelia burgdorferi antibody testing: Comparative immunoblot assay (COMPASS) in Lyme disease (Ed: Karami A.) Intech Europe, Rijeka, 2012, 55–79.
[23/a.] Mackensen F, Zimmermann S, Alle W, Max R, Jakob E, et al.: Difficulties of interpreting Borrelia serology in patients with uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2011;19(4):227–31.
[24.] 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(11):959–64.
[25.] Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, et al. The diagnostic accuracy of serological testsfor Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2016;16:140.
[26.] Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(32):703.
[27.] Lakos A: Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Wien Klin Wochenshr 2002;114(13–14):648–54.
[28.] Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. N Engl J Med. 2016;374(13):1209–20.

[29.] Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, 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.
[30.] Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long- term outcomesof patients with early lyme disease from a lyme disease-hyperendemic area. Clin Infect Dis 2010;50(4):512–20.
[31.] Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmborg AS, Wretlind B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(5):1104–7.
[32.] Baradaran-Dilmaghani R, Stanek G. In vitro susceptibility of thirty Borrelia strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapies. Infection 1996;24(1):60–3.
[33.] Kleibeuker W, Zhou X, Centlivre M, Legrand N, Page M, et al. A sensitive cell-based assay to measure the doxycycline concentration in biological samples. Hum Gene Ther 2009;20(5):524–30.
[34.] Mygland A, Ljřstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010;17(1):8–16.
[35.] Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, 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.
[36.] 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(3):1069–81.
[37.] Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. Int J Infect Dis 2010;14(6):494–8. [38.] Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. Cleft Palate Craniofac J 2007;44(2):194–202.
[39.] Cadoz M, Denis F, Guerma T, Prince-David M, Diop Mar I. Bacteriological, pharmacological and clinical comparison between amoxycillin and ceftriaxone in the treatment of 300 purulent meningitis. Pathol Biol (Paris) 1982;30(6):522–5.
[40.] Millner MM, Thalhammer GH, Dittrich P, Spork KD, Brunner M, et al: Beta-lactam antibiotics in the treatment of neuroborreliosis in children: preliminary results. Infection 1996;24(2):174–7.
[41.] Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects:a population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24(12):1241–8.
[42.] Lakos A, Nagy G. Antibiotikum-kombináció hatása a Lyme-kórt okozó Borrelia burgdorferi szaporodására. Orv Hetil 1999;140(27):1529–32.
[43.] Centers for Disease Control and Prevention: Tick-borne diseases of the United States. https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/anaplasmosis.html (letöltve: 2024. febr. 16.).
[44.] Lakos A. DualDur. Világraszóló magyar találmány? (https://kullancs.hu/videos.php?videoID=4) letöltve 2024.02.16.
[45.] Lakos A. Nagy Gy, Kienle Zs. Oculoglandular tularaemia from crushing an engorged tick. Open Forum Infect Dis 2020:7(9):ofaa363.
[46.] Lantos PM, Wormser GP.: Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease: a systematic review. Am J Med. 2014;127(11):1105–10.
[47.] Hildebrandt A, Zintl A, Montero E, Hunfeld KP, Gray J.: Human babesiosis in Europe. Pathogens. 2021; 10(9): 1165.
[48.] Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D: Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. J Clin Microbiol. 2015;53(3):824–9.
[49.] U. S. Preventive Services Task Force https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions
[50.] New Zealand Guidelines Group: Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. http://www.guidelines-registry.cn/uploadfile/2016/0914/20160914115041197.pdf

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. **Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja**
   Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Infektológia Tagozat elnöke kijelölte az irányelvfejlesztő csoport tagjait és felelősét. A fejlesztőcsoport tagjai meghatározták a feladatokat, a prioritásokat, a konzultációs időpontokat és a fejlesztés pontos menetét. Ennek megfelelően a tagok egyéni munka során, de egymással rendszeresen konzultálva alkották meg a témakörben a hazai egészségügyi szakmai irányelvet.

2. **Irodalomkeresés, szelekció**
   Az egészségügyi szakmai irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC) és más külföldi szervezet (CDC) 2018-ban és 2023-ban érvényben lévő ajánlásait és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az irányelv felülvizsgálatának ugyancsak meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, -szelekcióés -elemzés, különös tekintettel a 2015 óta megjelent tudományos bizonyítékokra. Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed és a Cochrane adatbázisban fellelhető magyar és angol nyelvű publikációk alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: Lyme-kór, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, Lyme borreliosis, neuroborreliosis, chronic Lyme disease. Az irodalomkeresés 2024 februárjában zárult le.

3. **Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**
   Az egészségügyi szakmai irányelv kialakításakor szerzőik az eddig megjelent módszertani útmutatók mellett a hazai publikált kutatási eredményeket és módszertani útmutatókat vették figyelembe [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 22/a, 23, 24, 29, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 43]. A fenti útmutatók és a hazai kutatási eredmények alapvetően egybehangzók, nincsenek közöttük ellentmondásos eredmények. A felsorolt közlemények alapján az egybehangzó információkat vettük figyelembe. Ahol attól eltértünk, a szövegezésben jelöltük.

4. **Ajánlások kialakításának módszere**
   A nagyszámú egybehangzó nemzetközi útmutató és a hazai, kiemelkedően nagyszámú beteg adatainak elemzése alapján fogalmaztuk meg az ajánlásokat.

5. **Véleményezés módszere**
   Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra kerültek az egyes ajánlások, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

6. **Független szakértői véleményezés módszere**
   Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. **Alkalmazást segítő dokumentumok**
   - **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**
     - *a)* Lakos András dr.: Mit tegyünk, mit ne tegyünk kullancscsípés esetén? (www.kullancs.hu)
     - *b)* A Lyme-kór diagnózisáról és kezeléséről (előadás az ELTE biológus hallgatóinak - video). (www.kullancs.hu)
     - *c)* A Lyme-kór és a krónikus Lyme-kór. Orvostovábbképző Szemle, 2017;24(7–8):47–53.(www.kullancs.hu)
     - *d)* Tájékoztató film a kullancsokról és az általuk terjesztett betegségekről. (www.kullancs.hu)
     - *e)* DualDur. Világraszóló magyar találmány? (video) (https://www.youtube.com/watch?v=7CLdQIENZz8)

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. számú táblázat. *Az erythema migrans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Felismert kullancscsípés esetén								
A kullancscsípés helyén	ÉS	legalább 24 óra lappangási idő után	ÉS	legalább 3 napja legalább 5 cm átmérőjű	ÉS	azóta is fokozatosan növekvő	ÉS	ovális erythema
Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező								
legalább 8 cm-es ovális erythema			ÉS	ami legalább 5 napja legalább ekkora és fokozatosan növekszik azóta is.				

2. számú táblázat. *Borrelia lymphocytoma diagnosztikus kritériumok* [saját forrás]

Fájdalmatlan	ÉS	a fülkagylón, a fülcimpán, a mellbimbón vagy kivételesen a scrotumon	ÉS	lilásvörös tömött duzzanat	ÉS	kezeletlenül egy hétnél mindig tovább tart.

3. számú táblázat. *Az acrodermatitis chronica atrophicans diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

A végtagok feszítőoldalán	ÉS	hónapok vagy évek óta fennálló, aszimmetrikus	ÉS	kezdetben tésztás tapintatú, extrém livid,	VAGY	később foltokban atrofizálódó bőr,	ÉS	extrém fokú borrelia IgG szeropozitivitás.

4. számú táblázat. *A Lyme carditis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Fluktuáló I–II–III. fokú atrio-ventrikuláris blokk				
ÉS				
2 hónapnál nem régebbi kullancscsípés	és/vagy	2 hónapnál nem régebbi erythema migrans után	és/vagy	WB-tal igazolt borrelia IgM és/vagy IgG szeropozitivitás

5. számú táblázat. *A Lyme betegség perifériás facialis paresisének diagnosztikus kritériumai [saját forrás]*

Egyoldali perifériás facialis paresis								
ÉS								
2 hónapnál nem régebbi kullancscsípés	és vagy	2 hónapnál nem régebbi, kezeletlenül hagyott erythema migrans	és vagy	lymphocytás meningitis	és vagy	2 nap – 3 hét múlva kétoldalivá váló perifériás arcidegbénulás	és vagy	WB-tal igazolt borrelia IgM és/ vagy IgG szero-pozitivitás

6. számú táblázat. *A borrelia lymphocytás meningoradiculitis diagnosztikus kritériumai* [18]

Neurológiai tünetek	ÉS	serosus meningitis	ÉS	intrathecalis borrelia IgM és/vagy IgG antitestszintézis

7. számú táblázat: *Chronicus neuroborreliosis diagnosztikus kritériumai* [19]

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

8. számú táblázat. *Chronicus Lyme neuropathia diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

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

9. számú táblázat. *Lyme arthritis diagnosztikus kritériumai* [saját forrás]

Láztalanul zajló, aszimmetrikus nagyízületi oligoarthritis (térd, könyök, boka)
ÉS
WB-tal igazolt extrém fokú IgG borrelia szeropozitivitás a szérumban

10. számú táblázat. *A Lyme diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok indikációi és mikrobiológiai hátterük* [saját forrás]

Indikációk	
ajánlások	**mikrobiológiai háttér**
Szerológiai vizsgálatra piros vagy sárga kupakos („natív") csőbe vett mintát kell a mikrobiológiai laboratóriumba küldeni. Lyme borreliosisra utaló klinikai tünetek hiányában szerológiai vizsgálat nem indokolt.	Korábbi expozíció, klinikailag gyógyult fertőzés után az ellenanyagok hosszú ideig perzisztálhatnak. Szűrővizsgálatként végzett Lyme vizsgálatban kapott pozitív eredmények >90%-a mögött nincs Lyme betegség [19, 24].
Klinikailag egyértelmű, típusos EM esetén a diagnózis alátámasztására vagy a kezelés tartamának, dózisának megválasztásához szerológiai vizsgálatot végezni nem szabad.	Az ellenanyagválasz hiánya nem zárja ki az EM-t. A korai tünetek többnyire hamarabb megjelennek, mint az ellenanyagválasz. Időben elkezdett sikeres antibiotikum-kezelés mellett szerokonverzió általában nem alakul ki.
Szerológiai vizsgálat javasolt nem típusos EM, multiplex EM, ACA, lymphocytás meningoradiculitis, chronicus neuroborreliosis, facialis paresis, neuropathia, arthritis,	Specifikus IgM típusú ellenanyag 3–6 héttel a klinikai tünetek kezdete után többnyire kimutatható, míg az IgG típusú

Indikációk	
ajánlások	**mikrobiológiai háttér**
carditis, illetve ezek gyanúja esetén.	ellenanyagok szerokonverziója lassabban alakul ki (hetek-hónapok). A fertőzés lezajlását követően akár az IgM, akár az IgG típusú ellenanyagok hónapokig vagy évekig perzisztálhatnak. Emiatt kizárólag csak 3 hónapnál rövidebb ideje fennálló klinikai tünetek esetén van értelme az IgM vizsgálat elvégzésének. Az IgG ellenanyagválasz hiánya kizárja a Lyme borreliosis késői manifesztációit (még akkor is, ha IgM ellenanyag kimutatható) [8, 9, 13, 14, 23]. A WB vizsgálatban az antitestek (bandek) nagy száma idült fertőzésre utal. Különböző sensu stricto fajok azonos nevű, homológ antigénjei egy antigénentitásnak számítanak, akármennyivel is reagál közülük a beteg mintája.
Az indikációkat a laboratórium ellenőrizze a Lyme-vizsgálat kérőlapon az alábbi specifikus adatok kikérésével a beküldőtől: A vizsgálat klinikai indikációja: EM mióta: ..... nem típusos EM mióta: ..... multiplex EM mióta: ..... ACA mióta: ..... BL mióta: ..... lymphocytás mening(oradicul)itis mióta: ..... chronicus neuroborreliosis mióta: ..... perifériás facialis paresis mióta: ..... chronicus neuropathia mióta: ..... Lyme (nagyízületi) arthritis mióta: ..... carditis (AV blokkal) mióta:	A vizsgálatkérés megalapozottságát jól meg lehet ítélni a kitöltés alapján.

Indikációk	
ajánlások	**mikrobiológiai háttér**
egyéb: mióta: *kitöltendő, ha ezt a sort jelöli meg* Arthralgia mióta: ..... Egy vagy több ízület duzzanata mióta: ..... Kullancscsípés mikor Más laboratóriumból pozitív lelet.	
Ismételt minta szerológiai vizsgálatára azokban az esetekben van szükség, amikor az első minta negatív, és korai fertőzés gyanúja áll fenn, például nem típusos EM, carditis, facialis paresis, illetve akkor, ha reinfekció merül fel. Összehasonlítás céljára a korábbi fagyasztva tárolt és a friss mintát párhuzamosan, egy vizsgálati sorozaton belül kell vizsgálni. Atípusos és kezeletlen EM esetén 4 hét, inadekvát antibiotikummal kezelt esetben legalább 6 hónap várakozási időt kell tartani a mintavételek között. Kiemelt kockázatú szeropozitív, de jellegtelen tüneteket mutató (arthralgia, végtagzsibbadás, fejfájás stb.) emberek (erdész, vadász, tájfutó, méhész, gombász stb.) összehasonlító (savópár-) vizsgálatához 1 év várakozás kell a 2. vérminta vételéhez. A szeroprogresszió hiánya kizárja a fennálló fertőzést. A két mintavétel között a páciens lehetőleg ne kapjon antibiotikumot. Ha mégis muszáj, akkor a fel nem szívódó (pl. rifaximin) vagy a borreliákra hatástalan (sulfamethoxazol/trimetropin, kinolonok,) vagy kevéssé hatásos készítményeket (roxythromycin, ceftibuten, cefaclor, cefalexin) szabad rendelni. **A Lb kezelésére ajánlott antibiotikumok adása meghiúsítja az összehasonlító vizsgálatok értékelhetőségét.**	Ismételt Lyme ellenanyag-vizsgálat abban az esetben indokolt, ha a beteggel kapcsolatos összes adat alapján megalapozottan várható a változás (szerokonverzió, szeroprogresszió vagy adott esetben szeroregresszió). Indokolt akkor is, ha a szeropozitivitás mellett csak jellegtelen klinikai tünetek vannak, és be akarjuk bizonyítani, hogy nincs fennálló fertőzés. Reinfekcióban a WB mintázat jelentős változását látjuk a két különböző időben levett, de párhuzamosan vizsgált mintában. Egyes antitestek eltűnnek, mások megjelennek.
Nem indokolt kontroll szerológia sikeres kezelés után.	A sikeres kezelés után is hosszú ideig, akár évekig perzisztálhat a kezelés elkezdésekor fennálló ellenanyagválasz.

11. számú táblázat. *A Lyme diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok alkalmazási területei és mikrobiológiai hátterük* [saját forrás]

Laboratóriumi tesztek	
alkalmazási terület	**mikrobiológiai háttér**
ELISA típusú tesztek önmagukban	Elvárás az ELISA tesztekkel szemben, hogy a fertőzés által
alkalmazva a Lyme fertőzés által kiváltott ellenanyagválasz KIZÁRÁSÁRA alkalmasak.	kiváltott ellenanyagválaszt megfelelő érzékenységgel detektálja. A tesztek határértéke (cut-off) szándékosan alacsony, (tehát a teszt túlérzékeny), így kevésbé specifikus, tehát álpozitív eredmények törvényszerűen előfordulnak, emiatt WB-tal konfirmálni kell.

Laboratóriumi tesztek	
alkalmazási terület	**mikrobiológiai háttér**
A WB típusú tesztek a Lyme fertőzés által kiváltott specifikus ellenanyagválasz vizsgálatára alkalmasak.	A WB típusú tesztekben megállapítható, hogy vannak-e olyan ellenanyagok, amelyek csak Lyme expozíció következtében alakulhattak ki. A rekombináns immunoblot tesztek az immunodomináns borrelia antigéneket tartalmazzák, ami csökkenti az intraassay variabilitást, valamint a szubjektivitás szerepét a leolvasásban. A lizált baktériumból elektroforetikusan szétválasztott fehérjéket tartalmazó WB komplex antigén-összetétele több információt nyújthat, de nagy gyakorlatot igényel a kiértékelése.
Az úgynevezett kétlépcsős protokoll szerint az ELISA tesztekben „reaktív" mintákban WB módszerrel vizsgálják a specifikus Lyme ellenanyagválasz jelenlétét. A kétlépcsős protokolltól abban az esetben lehet eltérni, ha a leletező szakorvos, klinikai mikrobiológus nyilatkozik a szerológiai eredmény klinikai relevanciájáról.	Az ELISA kit megválasztásánál lényeges szempont a baktérium diverzitását is figyelembe vevő antigén-összetétel, és az adott populáció alapján meghatározott cut-off alkalmazása. Amennyiben a szűrővizsgálat eredménye pozitív vagy határértékű, megerősítő vizsgálatot kell végezni magas specificitású teszttel (WB-tal). Miután a megerősítő vizsgálat a Lyme szerológiai protokoll szerves része, a Lyme szerológiai vizsgálatokra vállalkozó laboratóriumnak (eszközök és szakemberek vonatkozásában) WB vizsgálatok elvégzésére is felkészültnek kell lennie.
Nb gyanúja esetén, azonos napon levett szérumot és liquort párhuzamosan kell vizsgálni.	A kereskedelmi forgalomban számos kit elérhető az intrathecalis antitestszintézis kimutatására. A hígítási faktor meghatározásához a beküldő tüntesse fel a nefelometriai (klinikai biokémiai) vizsgálatok eredményét (albumin, össz-IgG, össz-IgM) a szérumban és a liquorban.

12. **számú táblázat.** A Lyme diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatok eredményközlési szabályai [MSZ EN ISO 15189 szabvány és saját forrás]

Eredményközlés	
ajánlások	**további javaslatok, indoklások**
Amennyiben csak ELISA típusú teszt eredménye áll rendelkezésre, akkor csak negativitás esetén adható ki a lelet.	Negatív eredmény a vizsgálati indikációk hiányában is kiadható. Ha a klinikai tünetek kezdetétől számított 6 héten belül történt a mintavétel, negatív eredmény esetén a laboratórium javasolhatja a vizsgálat ismétlését 4 hét múlva, amennyiben a páciens nem kap antibiotikumot.
A mikrobiológiai leletet a rendelkezésre álló adatok ismeretében szövegesen interpretálni kell.	A szerológiai eredmény önmagában nem diagnózis: az, hogy az analitikai eredmény a beteg panaszaival/tüneteivel összefüggésbe hozható-e, az anamnézis és az aktuális tünetek ismeretében, a klinikussal szorosan együttműködve kell mérlegelni.
Amennyiben az ELISA típusú teszt eredménye nem negatív, akkor WB-tal kell konfirmálni.	Hiányos klinikai információ esetén a laboratórium az alábbi megjegyzést küldje a vizsgálatot kérőnek: „Az anamnézis hiányában a borrelia IgM és/vagy IgG vizsgálat elvégzése nem indokolt. Amennyiben postafordultával pótlólag megkapjuk a szükséges adatokat (tünetek és azok kezdete), a vizsgálatot a fagyasztva tárolt mintán elvégezzük."

Amennyiben a WB profil alapján igazolható a Lyme fertőzésáltal kiváltott ellenanyagválasz, akkor a pozitív tartományon belül szemikvantitatív módon(gyengén pozitív, közepesen pozitív, erősenpozitív) kell a leletet kiadni. A többlépcsős leletezés növeli a vizsgálat specificitását, mert acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathia, chr. borrelia encephalomyelitis, bármilyen tünettel társuló, egy éve fennálló fertőzés mindig erősen pozitív IgG reakcióval jár. A multiplex EM csaknem mindig erősen pozitív IgM reakcióval jár.	Összehasonlító vizsgálat (fagyasztva tárolt korábbi és frissen vett újabb minta párhuzamos elemzése) WB eredményen alapuljon. A szemikvantitatív értékelés a laboratóriumi leletezés része. Kerülendő a közvetlen vagy származtatott számszerű mérési értékek közlése, mert a különböző ELISA tesztek számszerű mérési adatai nem feleltethetők meg kvantitatíven sem ellenanyagszintnek, sem titernek és egymás között (interassay) sem hasonlíthatók össze. A vizsgált személy több mintájában az ELISAreaktivitás összehasonlítása teszten belül (intraassay) vagy mérési sorozaton belül (intrarun) a laboratórium kompetenciája. A WB tesztek gyártói„score" számítással segíthetik az ellenanyagválasz specifikus voltának megítélését. A„score" értékek tárgyilagos interpretálása a laboratórium feladata és kompetenciája, amit indokolatlan közölni a beküldő orvossal. Az anti-p41 (csillóantitest) nem borrelia-specifikus, közlése különösen félrevezető és kerülendő. A Lyme ellenanyagválaszt a rutin diagnosztika alapvetően sensu lato szinten képes meghatározni. A leletben egynél több Lyme borrelia fajra tilos utalni.
Ismételt minták összehasonlító vizsgálatában nyilatkozni kell arról, hogy történt-e változás (szerokonverzió, szeroprogresszió) a szerológiai státuszban.	A változás lehet kvantitatív vagy kvalitatív. 2 éven belül ismételt, korábbi vizsgálathoz képest markáns eltérést nem mutató szeroreaktivitás esetén a célszerű az alábbi megjegyzést fűzni: A korábbi vizsgálat(ok)hoz képest a borrelia ellenanyagválaszban változás nem mutatható ki. Amennyiben időközben antibiotikumokat nemkapott, az ismételt laboratóriumi eredmény alapján a fertőzés fennállása kizárt.
Szérum és liquor mintapár vizsgálatában nyilatkozni kell arról, hogy ki lehet-e mutatni intrathecalis borrelia-ellenanyag-termelést.	

13. számú táblázat. *A Lyme borreliosis egyes formáiban javasolt antibiotikumok* [2 és saját forrás]

Hatóanyag	Indikáció	Felnőtt	Gyermek	Tartam	Megjegyzés
amoxicillin per os	EM, BL, ACA, carditis	3x1000 mg	3x50 mg/kg (1 ml szirup/kg az 50 mg/ml-es kiszerelésből)	20 nap	Késői típusú celluláris allergia a 8. napon jelentkezik, gyakorisága 2%, ártalmatlan. Hasmenés ritka, spontán szűnik.
cefuroxim axetil per os	EM, BL, carditis	2x500 mg	2x10 mg/kg max. 2x500 mg	20 nap	A szirupot a gyermekek egy része nem fogadja el.

Hatóanyag	Indikáció	Felnőtt	Gyermek	Tartam	Megjegyzés
doxycycline per os	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis Nb – elsődleges alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha egyéb terápiák ellenjavalltak	2x100 mg 2x200 mg	2x2 mg/kg, max. 2x100 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 lehetőleg iv, ha nem oldható meg: i.m.	Nb, arthritis, ACA, graviditás, carditis	1x2000 mg	50 mg/kg, max. 2 g	15 nap	Im. adva fájdalmas. Allergia a 10. nap után enyhe, ismételt adáskor súlyos lehet. Ebben az adagban hasmenésen kívül gyakorlatilag nincs mellékhatása.
azithromycin per os	EM	500 mg/die	10 mg/kg, csak, ha nincs más lehetőség.	12 nap	Viszonylag drága. Hasi panaszok gyakoriak. A kezelés időtartamában nincs konszenzus. A 2 részletben történő (2x250 mg) adagolás talán kevesebb hasi panaszt okoz.

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.