

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.



**Diagnostika a
terapie
lymské boreliózy**

Diagnostika a léčba lymeské boreliózy

Vydáno v únoru 2008, přeloženo občanským sdružením Borelióza CZ o.s. v březnu 2010 z německého originálu "Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose" http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte_und_Empfehlungen/Empfehlungen.pdf s laskavým svolením společnosti Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. Společnost Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. však nenese odpovědnost za obsahovou úplnost a správnost tohoto překladu. V případě nejasností platí text v originále.

Obsah

1. Předmluva.....	3
2. Diagnostika boreliózy	3
2.1. Denní praxe	3
2.2. Příznaky boreliózy	5
2.3. Laboratorní diagnostika	8
3. Antibiotická léčba	11
3.1. Monoterapie	11
3.2. Kombinovaná terapie	13
4. ATB účinná proti borelióze	14
5. Poznámky	15
6. Použitá literatura	16
7. Členové pracovní skupiny	17

Všechny informace uvedené v této brožuře vycházejí z nejnovějších poznatků vědy a výzkumu, nenahrazují však odbornou lékařskou péči. Za úspěch nebo správnost uvedených postupů u jednotlivých pacientů nepřebírá Společnost pro boreliozu odpovědnost.

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. nezajišťuje konzultace pro pacienty. Za tímto účelem kontaktujte prosím některé ze sdružení: Borreliose und FSME Bund Deutschland e. V. na <http://forum.bfbd.de/> nebo Bundesverband Zecken-Krankheiten s. v. na www.bzk-online.de.

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.
Dr. Margot Eul Brandsberg 653797 Lohmar
Tel.: (0 22 05) 90 10 6-85 Fax: (0 22 05) 90 10 6-88
www.borreliose-gesellschaft.de
margot.eul@borreliose-gesellschaft.de

1. Předmluva

Tato doporučení k diagnostice a léčbě lymfské boreliózy byla vyvinuta pracovní skupinou Německé společnosti pro boreliozu v roce 2006.

Členové této skupiny byli:

R. von Baehr, W. Berghoff, H. Bennefeld, H.-P. Gabel, F. Hartmann, W. Heesch, G. Herrmann, P. Hopf-Seidel, B.-D. Huismans, W. Klemann, U. Neubert, A. Roczniski, A. Schwarzbach, B. Weitkus, C. Uebermuth, J. Viebahn, P. Voss. (viz str. 17).

Následně byla tato doporučení představena v letech 2006 a 2007 účastníkům společnosti při jejich každoročních shromážděních. Do tohoto znění byly zahrnuty jejich připomínky a doplnění. Tato verze vychází ze stavu diskuze k únoru 2008. Naše doporučení budou dále diskutována a aktualizována.

Boreliózou je v dalším textu myšlena lymfská borelióza.

2. Diagnostika boreliózy

Cílem diagnostických metod je co možná nejdříve boreliozu rozpoznat, léčit, a poté sledovat efektivitu léčby.

2.1. Denní praxe

V denní praxi se vyskytují zpravidla 3 různé situace:

Situace 1

Pacient přichází s **přisátým klíštětem** nebo bezprostředně po jeho vytažení. Poskytněte mu tyto informace:

- Místo přisátí musí sledovat nejméně 4 - 6 týdnů a pokud se objeví zarudnutí (erytém), pak je třeba co nejdříve přijít do ordinace.
- Totéž platí při nástupu horečky bez erytému.
- Po dobu nejméně dalších 12 měsíců je třeba sledovat další symptomy, jako např. bolesti hlavy, kloubů nebo kořenové bolesti (radikulitis), které se nově objeví v době po zákusu klíštěte. První příznaky boreliózy se mohou objevit až po delším čase, proto je nutné při „nejasném onemocnění po dřívějším přisátí klíštěte“ diagnosticky vždy brát v potaz boreliozu.

Okamžité serologické vyšetření je namístě pouze v případech, že byl pacient kousnut klíštětem při profesionální činnosti, pro vyloučení dřívější infekce, nebo u pacientů s předchozí anamnezou boreliózy.

Pokud je k dispozici vytažené klíště, je možné pomocí PCR testu zjistit, zda bylo nakažené boreliemi. Tento test není nezbytně nutný, protože i při negativním výsledku nemůže být 100% vyloučena přítomnost borelií. Pozitivní výsledek nepotvrzuje, že došlo k přenosu infekce, ale že by mohlo k infekci dojít. Pokud lékař toto vyšetření doporučí, je nutno při pozitivním výsledku předepsat stejnou antibiotickou léčbu, jako při manifestovaném časném stadiu boreliózy.

Situace 2

Pacient vykazuje příznaky časné boreliózy:

A. Erythema migrans nebo podobné kožní nálezy jsou indikací pro urychlenou léčbu.

B. Ostatní příznaky

Anamnéza: kontakt s domácími nebo divokými zvířaty, pobyt v zahradě nebo ve volné přírodě, přisátí klíštěte, jak dlouho bylo přisáto, změny v místě přisátí - svědění, pálení, zarudnutí, otok nebo další barevné či konzistenční změny.

O časnou boreliozu se může jednat, když se cca 10 až 14 dní po přisátí objeví chřipkové příznaky, výrazná únava nebo vyčerpanost, případně s migrujícími bolestmi kloubů.

Místo přisátí klíštěte je důležité s ohledem na možné budoucí následky infekce:

- hlava a oblast krku – dříve nastupují neurologické komplikace
- v blízkosti kloubů – artritické příznaky, případně bolesti v zasaženém kloubu

Po odebrání anamnézy a momentálních symptomů je pro stanovení diagnózy také nutná celková prohlídka kůže. Pouze tak lze nalézt vícečetné erytémy nebo lymfocytomy (obzvláště u dětí na ušních boltcích, bradavkách a genitáliích).

V situaci 2 je indikováno laboratorní vyšetření IgG/IgM – ELISA a Immunoblot/Western blot). Při klinickém podezření na neuroboreliozu je indikována punkce likvoru s vyšetřením na specifické boreliové protilátky.

Pouze při typickém erythema migrans (A.) nemusí být provedeno sérologické vyšetření, ale mělo by následovat zhruba za 6 týdnů od zákusu klíštět, aby se získal výchozí nález pro další postup. (Dále viz Laboratorní diagnostika, str.).

Situace 3

Pacient přichází se symptomy, které by mohly být způsobeny pozdní fází boreliové infekce.

Anamnéza: zákus klíštěte, rizikové povolání, erytém, rané a aktuální symptomy.

Tělesné vyšetření: změny na kůži, změny na kloubech, neurologické abnormality.

K typickým projevům pozdní boreliózy patří:

- acrodermatitis chronica atrophicans včetně předstupňů (charakteristická pouze pro boreliozu)
- sklerodermie
- mono nebo asymetrické oligoartritidy velkých kloubů
- chronické záněty úponů šlach na kostech dolních a horních končetin, na pánvi, na výběžcích obratlů (entezitis)

Tyto typické projevy však nemusí být přítomny u každého pacienta, klinický obraz onemocnění je velmi proměnlivý.

Znaky typické pro chronickou neuroboreliozu jsou:

- periferní neuropatie, difuzní bolestivé syndromy
- kognitivní poruchy, psychické změny
- fokální encefalitida (velmi zřídka)

Necharakteristické celkové příznaky jako „pocit chřipky“, subfebrilie, únava a vyčerpanost, depresivní nálady, difuzní bolestivé syndromy se mohou vyskytnout ve všech fázích boreliózy.

V situaci 3 je vždy indikováno sérologické vyšetření a při podezření na neuroboreliozu také vyšetření likvoru (Borelie IgG a IgM – ELISA, IgG a IgM Immunoblot/Westernblot). Při nejasných sérologických výsledcích a jako výchozí nálezný pro průběžnou kontrolu léčby je doporučován LTT – Borelie test. (dále viz Laboratorní diagnostika str.8)

Diagnostika boreliózy u starších pacientů je obtížná, neboť se u nich často vyskytují další onemocnění s překrýváním jednotlivých symptomů (komorbidita).

2.2 Příznaky boreliózy

2.2.1 Příznaky boreliózy v časném stadiu

Pro časné stadium je typický erythema migrans, která se objevuje v cca 40 – 60 % případů. Současně dochází k projevům a stavům, které jsou podobné chřipce. Často se již v časném stadiu projevují následující symptomy:

- migrující arthromyalgie, přechodná artritida, myositida, bursitida, tendovaginitida (bolesti kloubů, záněty kloubů, svalů, tíhových váčků, šlach a šlachových pouzder)
- enthesitidy (záněty šlachových úponů)
- radikulitidy (záněty míšních kořenů)
- cefalgie (bolesti hlavy)
- nervová onemocnění (zvláště ochrnutí lícního nervu - Bellova paréza)
- poruchy citlivosti (senzorická neuropatie)
- poruchy srdečního rytmu: atrioventrikulární blok, komorové poruchy

2.2.2 Příznaky chronické boreliózy

Borelióza je multiorgánové onemocnění. Proto může být diagnóza provedená pouze v rámci jednoho lékařského oboru chybná. Tomuto riziku je možné čelit pouze **interdisciplinární spoluprací** a získáním co možná největšího počtu informací a jejich diagnostické analýzy, tak, jak je to běžné u multiorgánových onemocnění.

Pacienti s chronickou boreliózou uvádějí většinou následující hlavní obtíže: celková stoupající únava a vyčerpanost, putující bolesti ve svalech a kostech, bolesti hlavy, kognitivní poruchy a psychické změny.

Při chronické borelióze se mohou objevit následující symptomy (většinou z různých skupin orgánů současně) (21):

Vegetativní symptomy

- únava, vyčerpání
- pocení, zejména v noci, a bez fyzické námahy, stejně tak návaly horkosti
- zimnice, mrazení a pocit chladu
- otoky lymfatických uzlin, zejména axilární a inguinální (podpažní a tříselné), často také v blízkosti primárního vstupu infekce

- návaly horeček
- nízká výkonnost, neurčitý pocit nemoci
- nesnášenlivost nových potravin a alkoholu (silná nevolnost při požití malého množství)

Srdeční symptomy

- poruchy srdečního rytmu (noční tachykardie, palpitace, extrasystoly)
- poruchy síňokomorového vedení s přechodnou AV blokádou I. až III. stupně, raménkové blokády (BLRT/BPRT)
- myokarditida nebo perikarditida (zánět srdečního svalu, zánět osrdečníku)
- dilatační kardiomyopatie (srdeční nedostatečnost, zvětšení srdce)

Žaludeční a střevní symptomy

- nevolnost, tlak a bolesti žaludku, říhání
- difuzní bolesti břicha s nadýmáním
- časté průjmy, zřídka zácpa

Muskuloskeletární obtíže

- bolesti kloubů, většinou ve velkých kloubech, putující bolest (bolest přechází z jednoho kloubu na jiný)
- bolesti svalů jako při namožení nebo náhlá vystřelující bodavá bolest
- ztuhlost svalů
- bolesti holení či pat vleže
- bolesti šíje či hlavy s vystřelováním do oblasti ramen
- bolesti šlach s nebo bez otoků např. achilovy šlacha, příznaky jako u syndromu karpálního tunelu
- bolesti pat - plantární fasciitis (zánět patních vazů)
- recidivující otoky prstů na rukou a nohou
- epikondylopatie ("tenisový loket"), úponová tendinopatie ("zamrzlé rameno")
- bolesti hrudního koše s obtížným dýcháním způsobeným bolestí mezižeberních svalů
- bolesti krční a hrudní páteře zvláště v noci
- bolesti a praskání v čelistním kloubu

Neurologické symptomy

Postižení hlavových nervů:

- změny čichu (I. hlavový nerv *n. olfactorius*)
- poruchy vidění s neostrotí zraku nebo zúžení zorného pole (II. hlavový nerv *n. opticus*), cave: MS
- zornicová porucha na světlo s mydriasis a anisokorií, bolestivost při pohybu očí, zdvojené vidění (okoohybné nervy - III., IV., VI. hlavový nerv *n. oculomotorius, n. abducens, n. trochlearis*)
- bolesti zubů, pálení jazyka, poruchy citlivosti v obličeji z důvodu iritace trojklanného nervu (V. hlavový nerv, *n. trigeminus*)
- ochrnutí obličeje či víček (paréza lícního nervu, Bellova paréza), většinou jednostranné, velmi zřídka i oboustranné, bolesti uší, přecitlivělost na hluk, suchost očí kvůli poruše sekrece slz, poruchy chuti na sladké, slané a kyselé (VII. hlavový nerv *n. facialis*)
- tinitus, náhlá ztráta sluchu, závrať (VIII. hlavový nerv *n. statoacusticus*)
- poruchy chuti, poruchy polykání (dysfagie), jednostranné bolesti v krku, bolesti kořene jazyka (IX. hlavový nerv *n. glossopharyngeus*)

- poruchy měkkého patra a hrtanu - dysfagie, chrapot, afonie (ztráta hlasu) a parasympatické příznaky (tachykardie, bradykardie, svalové spasmy) způsobné drážděním vagu (X. hlavový nerv, tzv. bloudivý, *n. vagus*)
- omezení zvedání ramen a natáčení hlavy (XI. hlavový nerv *n. accessorius*)
- poruchy pohybu jazyka spojené s poruchami vydávání hlasu (XII. hlavový nerv, podjazykový, *n. hypoglossus*)

Poruchy centrálního nervového systému:

- bolesti a ztuhlost šíje
- časté a prudké bolesti hlavy, difuzní nebo jednostranné, které nereagují na analgetika
- poruchy paměti, schopnosti koncentrace, vnímavosti, čtení, učení se, časté přeříkávání a hledání slov
- poruchy spánku
- proměny nálad, deprese, vznětlivost, agresivita
- návaly paniky a difuzní pocity strachu
- ADHD symptomy (poruchy pozornosti s hyperaktivitou), tiky, především u dětí

Poruchy periferních nervů:

- svědění, pálení, elektrizování nebo bodavá bolest většinou v končetinách, někdy i v trupu
- stupňující se změny v povrchové citlivosti, zvýšená citlivost na bolest a podráždění (hyperpatie/hyperalgesie)
- bolesti zad a ischialgie/brachialgie (Bannwarthův syndrom)
- bolesti kůže na hlavě a kořínků vlasů (bolest při česání – zánět vlasových lůžek)
- bezděčné svalové záškuby, částečně také zvýšení tonusu svalů s pocitem ztuhlosti při chůzi
- náhlá ztráta síly v jedné noze s podlomením v koleni, hrozí nebezpečí pádu

Urogenitální symptomy

- pálení či tlak na močový měchýř s polakisurií (časté nucení k močení)
- poruchy vyprazdňování měchýře, inkontinence
- sexuální dysfunkce, ztráta libida
- poruchy potence
- recidivující bolestivé syndromy (prostata, varlata, vaječníky, měchýř, vagina)

Oční symptomy

- zhoršení zraku, metamorphopsie (deformované vidění), ztráta zorného pole, skotom, poruchy barevného vidění, bolesti očí, poruchy oční motoriky s binokulárním viděním, bolesti při pohybu očí, šilhání nejasného původu
- recidivující záněty všech částí oka (konjunktivitis, keratitis, iritis, uveitis, iridocyklitis, retinitis, papilitis, neuritida optického nervu a retrobulboneuritis), zánět retinálních cév, zánět sklivce a sítnice rozličné lokalizace a povahy (vitritis, retinální vaskulitis, periphleptis, chorioiditis, chorioretinitis, retinohorioiditis) s nebo bez makulární degenerace
- pseudotumor orbitae, periorbitální edémy a změny na rohovce
- zvýšení nitroočního tlaku jako následek zánětlivého sekundárního glaukomu

Kožní symptomy

- erythema migrans a boreliový lymfocytom, vícečetné erytémy, recidivující erytémy
- acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) je typická pro boreliozu, při delším trvání atrofické stadium přechází v zánětlivé kožní změny
- atrofické kožní léze (anetodermie), dermatitis atrophicans maculosa

Na základě jednotlivých kazuistických sdělení o kultivačních nebo molekulárně-biologicky úspěšných nálezech původce choroby či sérologických nálezů u větší skupiny pacientů je nutné v konkrétním případě vzít v úvahu etologickou souvislost s boreliovou infekcí zvláště u následujících dermatoz:

- roseolární exantém
- nízkomaligní kožní B-buněčný lymfom
- ohraničené sklerodermie (Morphaea)
- lichen sclerosus et atrophicus (bílé skvrny na kůži neznámého původu)
- dermatomyositida (zánětlivé onemocnění svalů s kožními projevy)
- nodulární panikulitida (zánětlivé onemocnění podkoží a podkožního vaziva)
- granuloma anulare

Poznámka: Ze všech zde uvedených četných nebo zřídkaých příznaků patří pouze erythema migrans, boreliový lymfocytom a acrodermatitis chronica atrophicans mezi průkazné, patognomické symptomy boreliózy.

2.3 Laboratorní diagnostika

Racionální a cílená laboratorní diagnostika je indikována vždy, když pacient udává nebo vykazuje příznaky, které by mohly značit boreliozu.

2.3.1 Přímé diagnostické metody

Borelióza je **infekční** onemocnění. Podle striktně vědeckých kritérií (platí obzvláště pro studie jako základ vědeckých publikací) je tudíž pouze kultivační zjištění borelií důkazem boreliové infekce. Citlivost této metody je ovšem pro běžnou praxi příliš nízká.

Průkaz boreliové DNA prostřednictvím polymerázové řetězové reakce (PCR) není sice 100% důkazem pro přítomnost živých borelií, přesto je důkazem aktivní boreliové infekce. Citlivost PCR testu je obzvláště při pozdních projevech boreliózy poměrně nízká.

Přesto by mělo vyšetření přímými diagnostickými metodami (PCR, elektronová mikroskopie, kultivace) být provedeno při podezření z neuroboreliózy na přítomnost patogenu v likvoru, při podezřelých kožních nálezech z kožní biopsie a u ostatních biopsií a punktátů.

Poznámka: U pacientů s příznaky pozdní boreliózy případně u persistující boreliózy, obzvláště před nadcházejícím lékařským posudkem, by mělo být učiněno mnohem více než doposud k prokázání původce choroby: PCR na přítomnost borelií a kultivace z biopsií kůže a jiných postižených tkání.

2.3.2 Nepřímé- imunologické diagnostické metody

Průkaz protilátek (sérologie)

Sérologie pro průkaz antiboreliových protilátek je základní diagnostická metoda, odpovídající na otázku, zda by mohla být přítomna boreliová infekce.

Při velkém počtu různých testovacích sad od různých výrobců na trhu je srovnatelnost výsledků z různých laboratoří omezená. Proto by měla být ve výsledném nálezu uvedena použitá metoda a výrobce testovací sady.

Vyšetření na přítomnost boreliových specifických protilátek je možné pouze prostřednictvím imunoblotu (westernblotu). Proto by měl být imunoblot /westernblot proveden při jakémkoliv klinickém podezření na boreliovou infekci. Požadavek na laboratoř pak zní: provést imunoblot/western blot *Borrelia* (pozn. překl: Laboratorní praxí je většinou provádět konfirmační westernblot vyšetření pouze v případě positivity Elisa testu - na žádance je proto třeba poznačit "provést test WB bez ohledu na výsledek Elisy". Také je vhodné požádat laboratoř o rozpis jednotlivých boreliových antigenů detekovaných WB testem, automaticky je uvádí jen některé laboratoře).

Doporučený postup, provádět imunoblot jako potvrzující test pouze při pozitivních Elisa nebo jiných orientačních testech, je nutné odmítnout, neboť při tomto postupu může být až 15 % pacientů sérologicky negativně diagnostikováno. Antigenové spektrum v imunoblotu totiž není identické s tím, které obsahuje ELISA test. Imunoblot je specifičtější a citlivější metoda pro detekci protilátek proti boreliím.

Kvalita sérologie boreliózy byla bezpochyby vylepšena zavedením rekombinantních antigenů, nicméně kritizujeme tyto skutečnosti:

- doposud nebyly pro výrobce zavedeny závazné předpisy, určující, které specifické boreliové antigeny musí jejich testovací sady obsahovat,
- v současnosti stále nebyly provedeny zkoušky testovacích šarží pomocí nějakého sjednoceného sérového panelu ještě předtím, než je vydáno povolení. Tyto zkoušky a povolení by měl vydávat nezávislý, státem určený institut. (pozn. překl.: platí pro ČR stejně jako SRN)

Negativní sérologický nález nevylučuje boreliozu, zvláště v časně fázi infekce.

Pozitivní sérologický nález říká, že pacient v nějaké neurčené době onemocněl boreliózou. Ovšem není možné říci, zda je tato infekce v době nálezu ještě aktivní, nebo byla vyléčena. Rozhodnutí musí učinit lékař na základě symptomů pacienta a jeho případných obtíží. Pojem „paměťové protilátky“ by neměl být používán ve spojení s pozitivním sérologickým nálezem bez znalosti klinického stavu pacienta.

Vyšetření likvoru

Při klinickém podezření na projevy boreliózy v oblasti centrálního nervového systému je indikováno vyšetření likvoru před a případně také po léčbě antibiotiky (kontrola léčby). Pleiocytoza, zvýšení proteinů a průkaz intrathekální syntézy boreliových protilátek (vždy musí být současně proveden krevní serologický test) je průkazem pro akutní neuroboreliozu. Při neurologických symptomech v průběhu chronické boreliózy by tato metoda měla být

používána zřídka či vůbec ne. I přes relativně nízkou senzitivitu by mělo být vždy provedeno z likvoru také vyšetření PCR.

Test transformace lymfocytů (LTT – MELISA Borrelia)¹

V mnoha publikacích je popírána nezbytnost buněčných imunologických metod pro diagnostiku a sledování průběhu boreliózy. Přesto se (v SRN i jinde - pozn. překl) více než 20 let používá LTT jako metoda k průkazu antigeně specifických Th lymfocytů také u pacientů s boreliózou. Proliferace T-lymfocytů je stimulována boreliovými antigeny. Teprve nedávno se k tomuto tématu objevily 2 práce (6, 23).

Pro používání buněčných imunologických metod v oblasti laboratorní diagnostiky boreliózy hovoří následující argumenty:

- Citlivost metod pro přímý průkaz původce onemocnění je pro denní praxi příliš nízká.
- Pozitivní sérologický nález není sám o sobě důkazem pro aktivní boreliozu, neboť časné projevy mohly být spontánně vyléčeny nebo odstraněny antibiotickou léčbou. Stejně tak IgM a obzvláště IgG protilátky mohou persistovat ještě celá léta. Na druhou stranu, negativní sérologický nález neznamená jisté vyloučení trvající aktivní boreliové infekce, zcela zřejmě především při časných projevech boreliózy.

Jestliže nelze získat pozitivní výsledek z kultivace nebo PCR, je možné ho získat s pomocí LTT testu, který prokáže, zda je v konkrétním případě přítomna boreliová infekce. Je ovšem nutné zohlednit, že pozitivní výsledek LTT testu je sice podezřelý, nikoliv však průkazný pro aktivní boreliovou nákazu. Předpokladem pro vyšší hodnotu LTT testu je, aby provádějící laboratoř zaručovala nezbytnou vyšší testovací senzitivitu a specifitu. LTT test je již v raných stádiích infekce výrazně pozitivní a zpravidla 4 až 6 týdnů po úspěšné ATB léčbě negativní nebo přinejmenším výrazně ustupující.

Indikací pro LTT test jsou:

- důkaz aktivní boreliové infekce při nejednoznačných klinických projevech
- terapeutická kontrola 4 až 6 týdnů po ukončení ATB léčby
- kontrola průběhu terapie při klinickém podezření na recidivující boreliovou infekci

Některé laboratoře nabízejí pro zodpovězení těchto otázek jiné metody důkazů aktivace T-lymfocytů jako například ELISPOT test. Při něm je měřena indukce cytokinové syntézy na buněčné úrovni. (24) Výhodou tohoto testu je rychlý výsledek během 2 dnů (u LTT je to 6 dnů). Německá společnost pro boreliozu však nemůže tento test v současnosti ještě vyhodnotit, neboť narozdíl od LTT testu nemá od odpovědných laboratoří k dispozici žádné údaje o specifitě a senzitivitě, stejně jako o průběhu výzkumu této metody.

Je proto doporučeno provádět u pacienta více testovacích metod paralelně, jako například Immunoblot, ELISPOT a LTT.

¹ pozn. překl: informace v češtině o tomto testu: M. Hybenova, I. Šterzl *Lymfocytární transformační test, jeho využití a modifikace*, Alergie (2007) 45-48 online <http://www.tigis.cz/alergie/documents/Hybenova.pdf>

CD57+ NK buňky²

CD57+ NK buňky jsou subpopulací NK buněk. Podle (22) jsou obzvláště u pacientů s boreliózou tyto buňky v krvi příznačně sníženy. Podle této studie je nárůst CD57+ NK buněk laboratorním průkazem úspěšné ATB terapie. Zvláštní funkce těchto NK buněk při boji imunitního systému s boreliovou infekcí není doposud objasněna. Tento test nelze s jednoznačnou platností přiřadit k základní laboratorní diagnostice, neboť nám dosud chybí dostatečné množství podkladů a informací.

2.3.3 Požadavky Společnosti pro boreliozu na laboratorní diagnostiku

- Dosavadní pravidla pro diagnostiku stanovená zdravotními pojišťovnami by měla být zrušena.
- LTT test reaktivity lymfocytů na specifické boreliové antigeny by měl být zahrnut mezi nepřímé diagnostické metody pro diagnostiku aktivní boreliové infekce hrazené zdravotními pojišťovnami.
- Dále zařadit PCR test jako metodu pro přímou diagnostiku.

3. Antibiotická léčba

3.1. Monoterapie

K chronické borelióze a její antibiotické léčbě nejsou dosud k dispozici žádné přehledové studie. Je možné pouze odkázat na (10, 14, 15, 16, 17) ovšem s omezenou dobou léčby a tomu odpovídajícím výsledkům.

Směrnice interní medicíny 2007/2008, část „Lymfská borelióza“ neuvádí klinický obraz chronické boreliózy s výjimkou chronické neuroboreliózy. Z toho vyplývá, že každá léčba chronické LB, včetně antibiotické, je „off label use“, pokud bychom tyto směrnice brali doslova. Na druhou stranu existuje řada vědeckých prací, které dokládají existenci chronické LB, viz například (1,2,7,9,8,13,20). O off label use musí být pacient informován. (situace v ČR a SRN je podobná - pozn. překl.)

U dětí a pacientů s nízkou hmotností by měly být dávky ATB přizpůsobeny jejich váze.

Léčbu cefalosporiny 3. generace je po kontinuální terapii vhodné doplnit také pulsním užíváním, při němž by léky měly být nasazeny na 3 až 4 dny v týdnu, ceftriaxon 2-4g/den, cefotaxim 3x4g/den.

² pozn. překl.: většina NK buněk nese marker CD56+, menší část je CD57+, tuto typizaci v ČR mnoho laboratoří neprovádí, běžný rozsah testu je abs. počet CD57+NK buněk 60-360/μl, někteří odborníci uvádějí 100-360/μl.

Časné stadium boreliózy	
Minocyklin	2x100 mg denně
Doxycyklin	400 mg denně
Azitromycin	500 mg denně
Amoxicilin	3000 mg denně
Cefuroxim	500 mg denně
Claritromycin	2x500 mg denně
Doba léčby je závislá na klinickém průběhu, avšak minimálně 4 týdny. Pokud antibiotikum neúčinkuje na erythema migrans do 2 týdnů, je nutné ho vyměnit.	

Chronická borelióza	
Cefotaxim	3x4 g
Ceftriaxon	2-4 g
Benzathin-Penicilin G	1,2 mil. 2xtýdně
Minocyklin	2x100 mg denně
Doxycyklin	400 mg denně
Azitromycin	500 mg denně
Claritromycin	2x500 mg denně
spolu s	
Metronidazol	1,2 g
Hydroxychloroquin	200 mg
Trvání 3-6 měsíců podle klinického průběhu, při neúčinnosti změnit ATB nejdříve po 6, nejpozději po 8 týdnech. Metronidazol max. 10 dní.	

Nasazení cefalosporinů je některými lékaři ze společnosti pro boreliozu posuzováno kriticky, neboť nasazení těchto antibiotik může podporovat vnitrobuněčnou perzistenci nebo cystickou formu spirochet LB (19,18). Metronidazol a hydroxychloroquin jsou účinné na cystické formy in vitro (3,4,5).

Týdenní kontroly krevního obrazu, ALT a kreatininu, v dalším průběhu každé 2 až 3 týdny. V případě nasazení ceftriaxonu sonografická kontrola žlučníku každé 3 týdny, u makrolidů EKG každé 2 týdny.

Při jakémkoliv nasazení ATB je nutné u LB, a to v jakémkoliv stádiu, počítat s Jarisch-Herxheimerovou reakcí. Přitom je možné v nutných případech aplikovat parenterálně, v závislosti na síle reakce, kortikoidy.

Při delším trvání ATB léčby a souběžné další kombinované terapii by měl být pacient poučen s ohledem na ochranu jeho střevní flory a imunitu (např. Enterol, Mutaflor, Hylak). Při projevech gastrointestinální mykózy by měl být pacient po celou dobu léčby a minimálně jeden měsíc po ukončení terapie antimykoticky ošetřen.

Při orální či genitální mykóze by měly být použity běžné antimykotické léky.

3.2. Kombinovaná terapie

Při výběru ATB pro kombinovanou léčbu chronické LB by měl být brán v potaz jejich biologický poločas v plasmě, vnitrobuněčná účinnost, účinnost na cystické formy a schopnost průniku hematolymphatickou bariérou (viz kap. 4).

V účinnosti se doplňují cefalosporiny 3. generace s minocyklinem nebo doxycyklinem, alternativně minocyklin (nebo doxycyklin) s makrolidy a současným nasazením hydroxychloroquinu.

Metronidazol by se měl podávat nejlépe parenterálně po dobu 10 dní a sice ke konci antibiotické terapie.

betalaktamy/cefalosporiny		Trvání: obecně 2 až 3 měsíce, metronidazol ≤ 10 dní
Ceftriaxon	2 - 4 g denně	
Cefotaxim	2x – 3 x 4g denně	
tetracykliny		
Minocyklin	2x100 mg denně	
Doxycyklin	400 mg denně	
makrolidy		
Azitromycin	500 mg denně	
Clarithromycin	2 x 500 mg denně	
Telithromycin	400 mg denně	
ostatní		
Metronidazol	1,2 g denně, možno parenterálně	
Hydroxychloroquin	200 mg denně	

4. ATB účinná proti borelióze

V následující tabulce naleznete účinná ATB proti borelióze včetně jejich vnitrobuněčné účinnosti, průchodnosti hematolikvorovou bariérou, účinku na cystické formy a doby účinku (biologický poločas v plasmě). Průchodnost hematolikvorovou bariérou: likvor/sérová koncentrace v procentech.

účinná látka	vnitrobuněčný účinek	prostup do likvoru	účinnost na cystické formy	biologický poločas v plasmě
betalaktamy/cefalosporiny				
Ceftriaxon	-	17%	-	8 hod
Cefotaxim	-	+	-	1 hod
Cefuroxime - axetil	-	-	-	1 hod
Penicilin G	-	+	-	40 min
Benzanthin - Penicilin G	-	+	-	3 dny
Fenoxymetylpenicilin	-	-	-	30 min
Amoxicilin	-	-	-	1 hod
Imipenem	-	-	-	1 hod
tetracykliny				
Minocyklin	+	40%	-	15 hod
Doxycyklin	+	14%	-	15 hod
makrolidy				
Azitromycin	+	-	-	68 hod - tkáňový poločas
Clarithromycin	+	2-5%	-	4 hod
Telithromycin	+	-	-	2-3 hod
Roxithromycin	+	-	-	10 hod
inhibitory DNA gyrázy				
Gemifloxacin	+	20%	-	> 12 hod
ostatní				
Metronidazol	+	+	+	
Hydroxychloroquin	+	+	+	

5. Poznámky

1. Zasažení divokých zvířat klíšťaty, obzvláště krys a srn je obrovské (až 1000 klíšťat/1 srna) a nebezpečí vzniká i při dotýkání se mrtvé zvěře (myšlivci) kvůli přenosu například malých nymf, které lze stěží vidět, na člověka. To samé platí u domácích zvířat, které se volně pohybují venku a s nimiž se někdo mazlí (děti!). Každý pobyt venku přináší riziko, obzvláště ale vzrostlá tráva a křoví.
2. Nejčastěji je infekce přenášena osminohými nymfami, velkými 1,2 – 2 mm, na druhém místě jsou to dospělé osminohé samice s červeným tělíčkem (samci jsou zcela černí kvůli chitinovému pancíři).
3. Erytema migrans se typicky v čase zvětšuje a ve středu bledne. Objevuje se ale pouze u 40-60 % pacientů. Forma se může silně měnit podle místa výskytu erytemu. Ve vlasech, mezi prsty na nohou, v podpaží, ve slabinách nebývá kruhového tvaru. Erytém nebo migrující skvrna může být zbarvena do fialova nebo tak bledá, že je stěží pozorovatelná. Ve středu erytému může zůstat kruhový silně zarudlý pupínek (lymfocytom po zákusu klíštěte). Příležitostně lze v místě erytému také pozorovat puchýřky nebo nekrózu. Pálivá bolest nebo pocit svědění prozrazuje rozvíjející se erytém. Zarudnutí ale může také představovat jedinou pacientem vnímanou lokální reakci.

Namísto erytému se může vyvinout boreliový lymfocytom, ale může ho i doprovázet, stejně jako acrodermatitis chronica atrophicans. Boreliový lymfocytom se skládá ze shluku pupínkovitých lymfocytomů na měkkých tkáních, jako např. u dětí na ušních lalůčkách (velmi typické), bradavkách nebo šourku, ale také na jiných částech těla, jako vnitřních stranách stehen, nebo na šíji.

4. Typicky se objevuje během 10 až 14 dní po boreliové nákaze tzv. „boreliová chřipka“ se všemi chřipkovitými příznaky, kromě kašle a rýmy. Horečka tuto fázi může, ale také nemusí doprovázet. Často se vyskytuje rozptýlený pocit nemoci s chabým celkovým nálezem a bez určení reálné diagnózy. Nezřídka se přidávají střevní symptomy, které jsou pak diagnostikovány jako letní střevní chřipka, aniž by byla zjištěna souvislost s boreliovou infekcí. To platí především u případů bez výskytu erytemu.

Po nakažení LB jsou pacientem obtížněji snášeny injekce, narkóza nebo běžné, banální infekty.

5. Z fluorochinolonových chemoterapeutik připadá v úvahu pro léčbu boreliózy pouze gemifloxacin. V Německu (v EU - pozn. překl.) není registrován., proto se musí dovézt ze zahraničí. V USA (k dostání pod firemním názvem Factive - pozn. překl) není schválen pro léčbu boreliózy.

6. Použitá literatura

- (1) E. Haberer, F. Koszik, M. Silberer. Why is chronic Lyme borreliosis chronic? *Clin. Inf. Dis.* 25 Suppl. 1 (1997) 64-70
- (2) E. S. Asch, D. I. Bujak, M. Weiss, M. G. Peterson, A. Weinstein. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol.* 1994 (3) 454-461
- (3) Ø. Brorson, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS.* 1999 Jun; 107 (6) 566-576
- (4) Ø. Brorson, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int. Microbiol.* 2002 Mar; 5 (1) 25-31
- (5) Ø. Brorson, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int. Microbiol.* 2004 Jun; 7 (2) 139-142
- (6) V. von Baehr, Ch. Liebenthal, B. Gaida, F.-P. Schmidt, R. von Baehr, H.-D. Volk. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J. Lab. Med.* 31 (3) (2007) 149-158
- (7) B. Binder, H. Kerl und R. R. Müllegger. Differentialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderer Berücksichtigung der chronisch-venösen Insuffizienz; *Phlebologie* 6 (2004) 191-198
- (8) R. Dinsler, M. Jendro, S. Schnarr, and H. Zeidler. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann. Rheum. Dis.* 64 (4) (2005) 519-523
- (9) S. Donta. Late and chronic Lyme disease. *Medical Clinics of North America* 86 (2) (2002) 341-349
- (10) B. A. Fallon, J. G. Keilp, K. M. Corbera, K. M. E. Petkova, C. B. Britton, E. Dwyer, I. Slavov, J. Cheng, J. Dobkin, D. R. Nelson, H. A. Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008 Mar. 25; 70 (13) 992-1003
- (11) V. Fingerle, B. Wilske. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose" im Rahmen der "Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. (2005)
<http://www.stmugv.bayern.de/gesundheit/vorsorge/doc/borreliose.pdf>
- (12) D. Hassler, I. Zöller, M. Haude, H. D. Hufnagel, H. G. Sonntag. Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. *Dtsch. Med. Wschr.* 117 (1992) 767-774
- (13) R. A. Kalish, R. F. Kaplan, E. Taylor, L. Jones-Woodward, K. Workman, A. C. Steere. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J. Infect. Dis.* 2001, 183 453-460
- (14) R. F. Kaplan, R. P. Trevino, G. M. Johnson, L. Levy, R. Dornbush, L. T. Hu, J. Evans, A. Weinstein, C. H. Schmid, M. S. Klempner. Cognitive function in posttreatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003 Jun. 24; 60 (12) 1916-1922
- (15) M. S. Klempner, L. T. Hu, J. Evans, C. H. Schmid, G. M. Johnson, R. P. Trevino, D. Norton, L. Levy, D. Wall, J. McCall, M. Kosinski, A. Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* (2001) 345 85-92
- (16) L. B. Krupp, L. G. Hyman, R. Grimson, P. K. Coyle, P. Melville, S. Ahnn, R. Dattwyler, B. Chandler. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003 Jun. 24; 60 (12) 1923-1930
- (17) E. L. Logigian, R. F. Kaplan, A. C. Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J. Infect Dis.* (1999) 180 (2) 377-383
- (18) L. H. Mattman. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc. 3rd ed. (2000)
- (19) V. Preac-Mursic, G. Wanner, S. Reinhardt, U. Busch, W. Maget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24 (1996) 218-226

- (20) V. Preac-Mursic, K. Weber, H. W. Pfister, B. Wilske, B. Gross, A. Baumann, J. Prokop. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* (1989) 17 (6) 355-359
- (21) J. Rubel. Lyme Disease – Symptoms and Characteristics: A Compilation of peer-reviewed Literature Reports. <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdfH>
- (22) R. B. Stricker, E. E. Winger. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.* (2001) 76 (1) 43-48
- (23) E. Valentine-Thona, K. Ilsemann, M. Sandkamp. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 57, Issue 1 (2006) 27-34
- (24) M. Widhe, S. HJareforsH, C. Ekerfelt, M.H VrethemH, S. Bergstrom, P. Forsberg, J. HERNERUDH. *Borrelia*-specific Interferon-gamma and Interleukin-4 Secretion in Cerebrospinal Fluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans: Association with Clinical Outcome, *The Journal of Infectious Diseases* 189 (2004) 1881-1891

7. Členové pracovní skupiny

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr
FA für Innere Medizin
Institut für medizinische Diagnostik, Berlin

Dr. med. Bernd-Dieter Huismans
FA für Innere Medizin, Umweltmedizin,
Crailsheim

PD Dr. med. Walter Berghoff
FA für Innere Medizin, Rheinbach

Dr. med. Wolfgang Klemann
FA für Innere Medizin, Pforzheim

Dr. med. Harald Bennefeld
FA für Neurochirurgie, Sportmedizin,
Heinrich Mann Klinik Bad Liebenstein

Dr. med. Uwe Neubert
FA für Dermatologie, Dermatologische
Klinik LMU München, Akad. Direktor i.
R.

Hans-Peter Gabel
FA für Allgemeinmedizin, Wolfenbüttel

Dr. med. Andrea Roczinski
FÄ für Allgemeinmedizin, Königslutter

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
FA für Innere Medizin, Chefarzt a. D.,
Ansbach

Dr. med. Armin Schwarzbach
FA für Laboratoriumsmedizin, Augsburg

Dr. med. Wolfgang Heesch
FA für Innere Medizin, Vellmar

Dr. med. Barbara Weitkus
FÄ für Kinderheilkunde, Berlin

Dr. med. Gabriele Herrmann
FÄ für Orthopädie, Berlin

Cord Uebermuth
FA für Augenheilkunde, Düsseldorf

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
FÄ für Neurologie und Psychiatrie sowie
FÄ für Allgemeinmedizin, Ansbach

Dr. med. Jochen Viebahn
FA für Allgemeinmedizin, Gummersbach

Dr. med. Peter Voss
FA für Allgemeinmedizin, Ulm