

Hozzászólás a *Borrelia burgdorferi* sensu lato kérdésköréhez.

T. Szerkesztőség! Neubert professzor és munkatársa az Orvosi Hetilap e számában megjelent „*Borrelia burgdorferi* sensu lato – Az *in vitro* antibiotikum érzékenység” c. dolgozatukban *in vitro* vizsgálatokkal kétséget kizáróan igazolták a *Borrelia burgdorferi* sensu lato genetikai anyagát DNS-giráz gátlással károsító ciprofloxacinnal hatékonyosságát, és kísérletük igazolta az antibakteriális szer baktericid tulajdonságát is (5). Neubert professzor személyes közlése szerint a monoterápiában alkalmazott ciprofloxacinnal azonban nem volt elég hatásos a Lyme borreliosis kezelésében.

A DNS-giráz *Borrelia burgdorferi* sensu lato esetében játszott szerepéről korábbi *in vitro* kísérleteim kapcsán elsőként közöltem adatokat (1), egy-három évvel megelőzve Barbour, Garon és Neubert munkacsoportjait. A DNS-giráz-gátlás révén magyarázható a ciprofloxacinnal terápia hatásos antibiotikum-kombinációjában is (2, 3).

Henneberg és Neubert jelen tanulmányának végkövetkeztetése a kombinált kezelés szükségességére hívja föl a figyelmet. Egy évtizednél régebben már megfogalmaztam: „Amennyiben a Lyme borreliosis egyetlen antibiotikummal végzett gyógyítása erősen vitatható, és ebben minden vitatkozó fél jelenleg is megegyezik, akkor – a teljes gyógyulás érdekében – szükségszerű gyógyszer-kombinációkat alkalmazni, illetve a hagyományosan alkalmazott antibiotikumok hatásos a kórokozó alkalmazkodását megakadályozó gyógyszerrel, gyógyszerekkel támogatni.” (1, 3).

Már az 1990-ben végzett vizsgálatok eredményei alapján kialakított hipotézisem alapján állítottam, hogy **Lyme borreliosisban a hatékony kezelés feltétele** a genetikai állomány folyamatos módosulásának megakadályozása, és azzal egyidejűleg a sejtfal felépülésének, vagy az anyagcsere-folyamatoknak a károsítása, valamint a kórokozó intracelluláris elpusztítása.

A *Borrelia burgdorferi* sensu lato genetikailag eleve szokatlanul polimorf, és a betegség alatt ismételt genetikai változásokra képes. Az eredményes kezeléshez tehát elengedhetetlen a kórokozó genetikai anyagának károsítása. Vizsgálataim szerint a genetikai állományt károsító fluoroquinolonok szinergizmus révén egy, illetve két nagyságrenddel fokozzák az eltérő támadáspontú másik antibiotikum hatását a Lyme borreliosis kórokozójára (1).

Eredeti, *in vitro* vizsgálatokon alapuló megfigyelésem az, hogy a *Borrelia burgdorferi* sensu lato törzseire ható **fluoroquinolonok postantibioticus hatással** rendelkeznek. Ez magyarázza, hogy esetenként a ciprofloxacinnal végzett kombinált kezelés befejezése után kb. 10–18 nappal a kezdeti tünetek visszatérhetnek. A klinikai állapot átmeneti rosszabbodása néhány napig tarthat. A károsodott genetikai állományú, osztódásra képtelen *Spirochaeták* ekkor szétesnek, és fölszabaduló összetevőik hatására recidiváló tünetek igazolják a postantibioticus hatás klinikai megjelenése mellett a *Borrelia burgdorferi* sensu lato két-háromhetes generációs ciklusát is. A postantibioticus hatás egyben *in vivo* igazolja a fluoroquinolonok hatását a *Borrelia burgdorferi* sensu lato altörzseire.

Hasonló periódikus változást igazol a kórokozók számának kísérletes fertőzés alatt megfigyelt ciklikussága is (8). A kezeletlen Lyme borreliosis klinikai betegség történetében pedig szintén megfigyelhető a Lyme borreliosis tüneteinek néhány napig fennálló, szabályos időszakokban történő megjelenése, illetve fokozódása (1. ábra). A tünetes időszakok között a beteg akár panaszmentes is lehet.

Megfigyelésünk és az irodalmi adatok alapján valószínűsíthetjük tehát, hogy az optimális kezeléshez szükséges egységnyi időszakasz két-három hét. A fakultatív intracelluláris kórokozók elleni hatékony kezelésnek – a fentiekben meghatározott időszakasz kétszereséig – négy-hat hétig kell tartania.

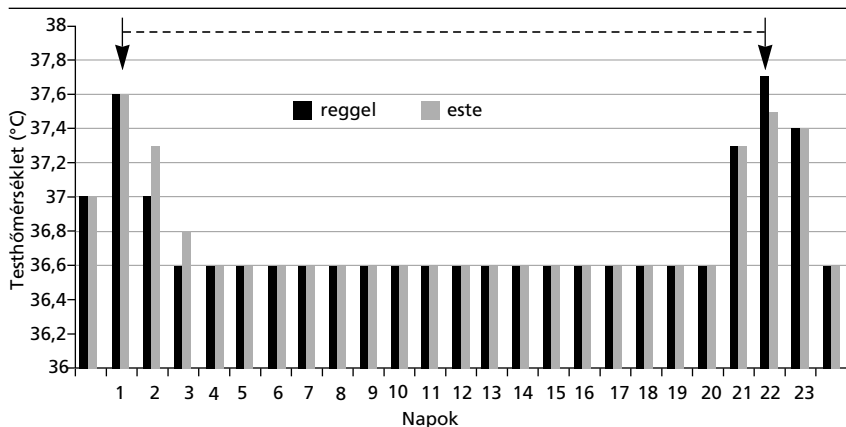
A Lyme borreliosis az egész szervezetet károsító **komplex betegség**, amelynek felismerése és ellátása – az aktuális klinikai tünetek függvényében – több orvosi szakterület feladata. Külön nehézséget jelent, hogy a Lyme borreliosis az idült kórlefolyás alatt bármely más betegséggel társulhat. Ekkor igazán konzultatív, az orvostudomány valamennyi szakterületét érintő differenciáldiagnosztikai kérdés a Lyme borreliosis kórismézése.

A Lyme borreliosis diagnosztizálása és kezelése során főlhalmozódott tapasztalatok értékelésekor állapította meg az amerikai belgyógyász szakmai kollégium (American College of Physicians), hogy a kórisme föllállítása alapvetően függ a betegről közölt epidemiológiai és klinikai adatoktól, amelyek jelentősen támogatják a Lyme borreliosis laboratóriumi kimutathatóságát. Megállapításukat a reagens tanács (Board of Reagents) is elfogadta (4, 9), és ezzel megteremtették a Lyme borreliosis konzultatív diagnosztizálásának objektív alapját.

Tapasztalatom szerint a klinikai tünetek és kivizsgálás alapján felmerült Lyme borreliosis esetében

- igazolt szeropozitivitás egyenlő a kórkép diagnózisával,
- a tünetek jelezte aktív folyamat pedig a kezelést indikálja.

A diagnosztika kérdésével egyidejűleg hangsúlyozni szeretném, hogy a kezelést csak az aktív folyamatot jelző klinikai tünetek indikálják. Tünetmentes szeropozitivitásnál rendszerint csak ellenőrizni kell a beteget. Súlyos stressz, vagy társbetegségek kialakulása esetén azonban indikálható a kezelés. Ilyen esetekben ismételt tapasztaltuk ugyanis a Lyme borreliosis reci-



1. ábra: Tünethullámzás Lyme borreliosisban egy szeropozitív beteg adatai alapján. A testhőmérséklet periódikus emelkedéséhez cephalalgia és arthralgia is társult. A klinikai tünetek alapján felismerhető a kórokozó generációs ciklusa. A *Borrelia burgdorferi* szaporodási ciklusa legalább 2–3 hét.

díváját. Társuló bakteriális fertőzés esetén a Lyme borreliosis kezelését úgy kell alakítani, hogy az alkalmas legyen mindkét betegség gyógyítására. Eddig végzett ellenőrző vizsgálataink során mindössze három gyógyult beteg esetében igazolhattuk az ún. „szerológiai heg” létezését: a tünetmentes szeropozitivitás fennállását. Az IgM-típusú antitestek jelenléte azonban diagnosztikus értékű, és a kórisme föllállításánál idült folyamat esetén is jelentősége van. Valójában a szervezet védekezésének károsodását és elégtelenségét jelenti. A gyógyulást a szeronegativitás fokozatos, lassú kialakulása jellemzi.

A Lyme borreliosis célzott antibiotikus kezelésére még nincs lehetőség. Az antibiotikum kiválasztásánál a különböző kezelési sémák tapasztalatai és *in vitro* vizsgálati eredmények mellett figyelembe kell venni azt is, hogy az elmúlt években milyen antibiotikumokat szedett a beteg. A kezelés megtervezésénél fontos adat annak kiderítése, hogy az alkalmazott antibiotikumok okoztak-e a Lyme borreliosis klinikai tüneteiben változást. Az **antibiotikum-anamnézis** felvétele mellett indokolt lenne a betegséget okozó altörzs, esetleg altörzsek meghatározása (5), ami további támpontot jelentene az antibiotikum kiválasztásához.

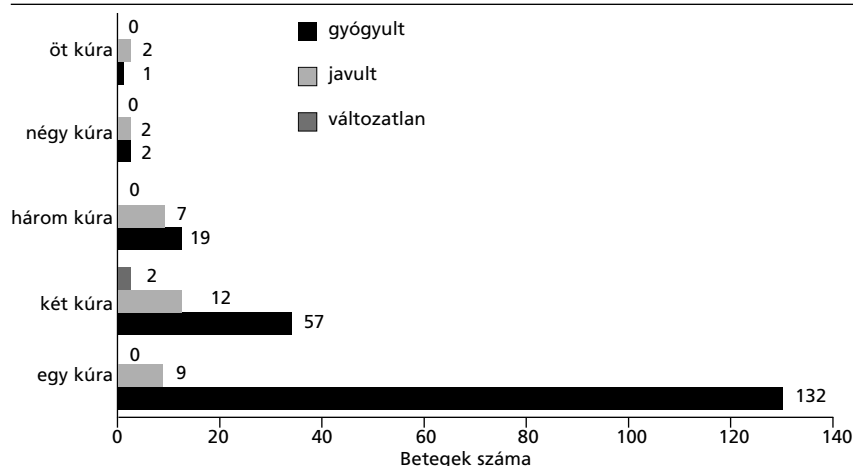
Eddigi tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján javasolható, hogy a fakultatív intracelluláris, genetikailag polimorf és ismert magas mutációs rátával rendelkező kórokozó károsításához a hatásos dózisu antibiotikumokat gyógyszer-kombinációban alkalmazzuk. A gyógyszeradagolást egyedi alkalmazásban, az ellenőrző laboratóriumi vizsgálatokra figyelemmel folytassuk.

A tartós antibiotikum-kezelés miatt elengedhetetlenül **szükséges a vitamin- és a nyomelempótlás**, valamint a beteg figyelmét föl kell hívni a higiénés rendszabályok fokozott betartására. A kezelés végén a bélfőra rekultivációja *Lactobacillusokkal* javasolható, amelyek a kezelés során az enterális panaszok csökkentésére is alkalmasak. Szükség lenne továbbá a meggyengült szervezeti immunválasz támogatására, de még nem találtuk meg az alkalmas gyógyszert. A Lyme borreliosis idült kórfolyamat, amely közvetlenül is károsíthatja a lelki élet működését biztosító struktúrákat, máskor személyiségváltozással járó dyszfunkció alakulhat ki. Ezért idő- és türelemigényes a Lyme borreliosis diagnózisa és gyógyítása. Az alkalmazott kezelés hatásának ellenőrzésére szinte az egyetlen lehetőség az utógondozás, amely az idült folyamat miatt szükséges rehabilitációnak is része.

A Lyme borreliosis hazai előfordulásának leírása óta végzett megfigye-

1. táblázat: Egyedi alkalmazásra javallt kombinált kezelésmód

Antibiotikum	Dózis mg/nap
CIPROFLOXACIN	3 x 250–500
Egyidejűleg az antibiotikum-anamnézis alapján választott alábbi antibiotikumok egyikével hat hétig	
DOXYCYCLINE	3 x 100–150
CLARITHROMYCIN	3 x 500
JOSAMYCIN	3 x 500–1000
DOXYCYCLINE I.V.	2 x 200 iv.
CEFTRIAXON I.V.	1–2 x 2000 iv.
(CLARITHROMYCIN) I.V.	2–3 x 500 – 2 x 1000



2. ábra: A kombinált antibiotikus kezelésmód hatékonysága 250 beteg öt éves utógondozásának eredménye alapján. Az első kezelés meghatározza a kúrák számát és eredményességét!

lések, illetve az általunk évek óta szorgalmazott utógondozás (2) tanúsága szerint az 1. táblázatban felsorolt antibiotikumok bizonyultak hatásosnak, illetve tapasztalatunk alapján kedvező hatás várható a parenteralis clarithromycintől is.

A 2. ábra a fenti diagnosztikus és terápiás alapelvek alkalmazása kapcsán 250 beteg öt éves utógondozása és szükség szerint ismételt kezelése során a szerológiai vizsgálatokhoz küldött klinikai adatokat összesíti. Ennek alapján jelenthető ki biztossággal, hogy a Lyme borreliosis antibiotikummal meggyógyítható. Tapasztalatunk alapján nincs egyetlen olyan antibiotikum sem, amelyik minden esetben biztosan kiirtja szervezetből a kórokozó *Borrelia burgdorferi* sensu lato! A gyógyuláshoz esetenként ezért is vált szükségessé két-három, váltott antibiotikumokkal végzett, kezelés. Ezek közül legalább egynek parenteralisnak kell lennie. A mellékhatások kialakulása miatt a ciprofloxacin csak per os alkalmazásban javasolt. A kezelés ismétlésének patogenetikai alapja másrészt az a lehetőség, hogy a *Borrelia burgdorferi* sensu lato egyszerre több altörzse is alakíthatja a betegség folyamatát, amelyek antibiotikum-érzékenysége különböző (5). Az ismételt kezelés indikálása az **utógondozás** feladata (2, 6, 8, 10).

IRODALOM: 1. Bózsik, B. P.: In vitro kombinációs gyógyszerhatás *Borrelia burgdorferi* törzse. LAM, 1991, 1, 312-314. – 2. Bózsik, B. P., Timmer, M., Esztó, K.: Combined Antibiotic Treatment of Lyme Borreliosis. V. Int. Conf. on Lyme Borreliosis, Treatment II. N° 67. 1992. – 3. Bózsik, B. P.: A Lyme borreliosis kezeléséről Orv. Hetil., 2000, 141, 106-111. – 4. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians Ann. Intern. Med., 1997, 127, 1106-1108. – 5. Henneberg, J. P., Neubert, U.: *Borrelia burgdorferi* sensu lato antibiotikum érzékenysége – Három látó 24 izolátumának vizsgálata alapján. „Évforduló az ezredfordulón”, Lyme Borreliosis Alapítvány Nemzetközi Tudományos Kongresszusa, Budapest, 2000. máj. 12-13. – 6. Horváth, I., Kéri, J.: Zoonózisok Biztosítási-egészségügyi szemponjai. „Évforduló az ezredfordulón”, Lyme Borreliosis Alapítvány Nemzetközi Tudományos Kongresszusa, Budapest, 2000. máj. 12-13. – 7. Kéri, J.: Lyme borreliosis In Életbiztosítási Orvostan. Szerk.: Fehér, J., Horváth, I., Lengyel, G., Fogarasi, I. Medicina, Budapest, 1995, 537. old. – 8. Stanek, G., Burger, I., Hirschl, A. és mtsai: *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. Studies on laboratory animals. Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A., 1986, 263, 29-33. – 9. Tugwell, P., Dennis, D. T., Steere, A. C. és mtsai: Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. Ann. Intern. Med., 1997, 127, 1109-1123. – 10. Vogt, F., Csoma, É., Timmer, M. és mtsai: A Lyme borreliosis. Orv. Hetil., 1993, 134, 271-273.

Bózsik Béla Pál dr.
bboszik@freemail.hu