

Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A Lyme borreliosis diagnózisa és kezelése

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002283
Megjelenés dátuma:	2024. augusztus 30. (Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak	5
2. Rövidítések	5
3. Bizonyítékok szintje	6
4. Ajánlások rangsorolása	7
V. BEVEZETÉS	8
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	8
2. Felhasználói célcsoport	8
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	9
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	24
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	24
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	25
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	26
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	27
IX. IRODALOM	27
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	29
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	29
2. Irodalomkeresés, szelekció	29
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	30
4. Ajánlások kialakításának módszere	30
5. Véleményezés módszere	30
6. Független szakértői véleményezés módszere	30
XI. MELLÉKLET	30
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	30

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, honvédervos-katasztrófaorvos, 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 diagnosztika, 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-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 fizioterápia, belgyógyászat; hipertoniológia; 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 sajátosságainak 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 gyermekneuroológia
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 háziiorvosi ellátás

	6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi 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 betegségekre, 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:	<i>Borrelia burgdorferi</i>
BL:	<i>Borrelia lymphocytoma</i>

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 dóziséra és időtartamát illetően. Azokban az esetekben, amikor történtek ilyen vizsgálatok, a gyógyulás kritériuma többnyire szubjektív megítélésen 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 megfogalmazottnál. Így például általánosan elfogadott, hogy az EM átmérője legalább 5 cm-es kell, legyen. Ezzel mi is egyetértünk, de számos bőrváltozás 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 dokumentálni 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 irányelvfelkészítő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

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 góccokban és ritkán előforduló kullancs-encephalitis. Az ixodes nőtények borreliafertőzöttségét hazánkban 12–50% közöttinek találták [2, 3]. Magyarországon a Lb 1998 óta bejelentésre kötelezett, a regisztrált esetek száma 2010-ben érte el a csúcst, 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 körüli 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 felettiéknél 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 beszívárog a mindennapi orvosi tevékenységbe is [10]. Bár a diagnózis a klinikai kép alapján az esetek túlnyomó többségében biztonsággal megállapítható, a gyakorlatban szinte bármilyen tünet háttérben felvetik a 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 (házi orvoslás, 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 a megfelelő diagnózist. A téves kórisme, a felesleges vagy rosszul megválasztott antibiotikum-kezelések, indokolatlanul végzett és ismételt 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 társ szerzőinek szakértői konszenzusa támasztja alá, így ezekhez nem társul irodalmi hivatkozás.

Ajánlás 1

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 kullancs csípés helyén	É S	legalább 24 óra lappangási idő után	É S	legalább 3 napja legalább 5 cm átmérőjű	É S	azóta is fokozatosan növekvő	É S	ovális erythema
Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező								
legalább 8 cm-es ovális erythema	É S	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.

Gyermekekben a csípés gyakori a fejen, a fül mögött, ahol csak ritkán fedezik fel. A fül mögötti centrummal induló EM általában igen halvány bőrpírral jár, rendszerint csak egy nagyjából függőlegesen (cranio-caudalis irányban)

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 bevértett 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 csipéstől távoli területeken is, tipikusan 3–5 foltot látunk, ritkán 10-nél több elváltozás is előfordulhat. A multiplex EM morfológiája változatos, a foltok többnyire homogének, és gyakran a bőrijelenségek átmérője csak 2–4 cm, de előfordul a primer EM-szal egyező, céltáblaszerű, 20–30 cm-es forma is. A multiplex EM diagnózisát segíti, hogy ilyenkor – ellentétben a szoliter EM-szal – mindig kifejezett szeropozitivitást találunk, 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 fájdalomtalan, 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	É S	a fülkagylón, a fülcimpán, a mellbimbón vagy kivételesen a scrotumon	É S	lilásvörös tömött duzzanat	É S	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 fesztítő oldalán 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. *Acrodermatitis chronica atrophicans* diagnosztikus kritériumai [saját forrás]

A végtagok fesztítő oldalán	É S	hónapok vagy évek óta fennálló, aszimmetrikus	É S	kezdetben tésztás tapintatú, extrém livid,	VAGY	később foltokban atrofizálódó bőr,	É S	extrém fokú borreliaIgG szeropozitivitás.
-----------------------------------	--------	---	--------	---	------	---------------------------------------	--------	---

Többnyire idősebb nők betegsége: akár évtizedes lappangási idő után, a végtagok fesztítő oldalán 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 kullancscsipést 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. Szívzöreje 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 kétoldali perifériás arcidegbénulás	és vagy	WB-tal igazolt borrelia IgM és/vagy IgG szeropozitivitás

A Bell paresisek jelentős részét borreliafertőzés okozza. Sokszor a klinikum vagy az előzmények alapján a borreliafertőzés még a szerológiai vizsgálati eredmény megérkezése/pozitívra 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 lymphocyt/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 szérumban

hígításával/koncentrálásával nem érhető el a liquoréval azonos mintázat. A szérum és a liquor párhuzamos WB vizsgálatával – az intrathecalis anti-borrelia immunoglobulin-termelés egy lépésben meghatározható. [18]

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

Neurológiai tünetek	É S	serosus meningitis	É S	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 tarkókööttséggel, alig van objektív neurológiai eltérés. A n. facialison és a szemmozgató idegeken kívül más agyidegek nem érintettek. A liquorban emelkedett fehérje, 50–800 lymphocyt/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 radiculomyelitis 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 pszichiátriai 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-) monarthritis 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]

Gyermekkorai Lyme betegség

A Lb gyermekkorban lényegében ugyanúgy zajlik, mint felnőttkorban. Az egyes tünetek előfordulási gyakoriságában 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 alkalmas a Lb igazolására/kizárására. Bőrbioptiás 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. Az egyes 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-sejtes immunitást 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, lymphocita transzformáció (ELISPOT) vagy kvantitatív CD57 lymphocita 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 vélemezett 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 kellene, 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 egyes fehérjékkel szembeni immunválaszt csíkokban (bandekben) elkülönülve látjuk. A színreakció intenzitása arányos az egyes fehérjékkel szemben termelt antitestek mennyiségével. Segítségével – aszérum 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 szerológiaiilag akkor bizonyítható, ha az ismételt 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 pozitívnek. 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%-a téves. [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, pszichiátriai 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 ne kapjon antibiotikumot. Ha mégis muszáj, akkor a fel nem szívódó (pl. rifaximin) vagy a borreliákra hatástalan (sulfamethoxazol/trimetropin, kinolonok) vagy kevésbé hatásos készítményeket (roxithromycin, 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 pozitív tartományon belül szemikvantitatív módon (gyengén pozitív, pozitív, erősen pozitív) kell a leletet kiadni. (D)

A többlépcsős leletezés növeli a vizsgálat specifitását, mert acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathia, chr. borrelia encephalomyelitis, bármilyen tünettől 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 indokolatlanul 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, a Schamberg purpurát, a szúnyogcsípést, a morpheát, a contact dermatitist és a fix gyógyszerexanthemat 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, pókcspés 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 bevétele 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 antiborreliá-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 hajás 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 savópár-vizsgálatot. Csak a borreliaakkal 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 elhúzódozó, 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 magába 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-) thrombopenia, 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 2x2mg/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 embereken és ezekben a halálozás legalább 40%. A babesiák vörösvértest-praziták, és a maláriához hasonló kórképet okoznak. Magas láz, hidegrázás, fejfájás, haemolytikus anaemia következtében kialakuló sárgaság, haemoglobinuria, sötét vizelet, veseelégtelenség jellemző, de a maláriában gyakori periodikus láz itt nem fordul elő. Mérsékelt máj- és lépnyagyobbodás 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. Mérsékelt emelkedett májenzim-értékek 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 lővészároklázat 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. kertész nadrág) 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 befűjni. A rovarriasztók közül a magas koncentrációjú diethyl-meta-toluamide (DEET) a standard referenciaszer, de célszerű ezt is a ruhára és nem a bőrre fűjni. Ezzel azonos hatékonyságú a pikaridin, nálunk kevésbé 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 fertőtlenítőszerrel kezelni, mert az ezekre adott bőrreakció EM gyanúját keltheti. A fertőtlenítőszer nem érik utol a bőr mélyebb rétegeibe és a 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, mint a 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) bevétele 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 kiszereleésből)	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.
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 kevésbé hasi panaszt okoz.

90 kg testtömeg felett a fenti adagok másfélszeresét, 120 kg felett pedig a kétszeresét adjuk. Az amoxicillin gyorsan hat, ára kedvező, alig van mellékhatása, a kezelés alatt nincsenek étrendi megszorítások, az egyéb gyógyszerekkel nem ad interakciót, farmakokinetikája kedvező, a kezelés tartamában csaknem teljes az egyetértés. Az USA-ban 3x500 mg-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. A fluorokinolonok 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 lehet EM. 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 szünni. Az EM lokális szteroidkezelése jelentősen megnöveli a bőrbioptizás mintából a borreliatenyésztés sikerét, jelentősen lerövidíti a tenyésztési időt. 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 szövödmények kockázatát: a terhesség korai szakában a kezeletlenül hagyott fertőzés abortuszt, az utolsó trimeszterben koraszülést okozhat [37]. A parenterális ceftriaxonkezelés esetén magzatkárosodással nem kell számolni [37]. Az első trimeszterben adott amoxicillin növeli az ajak- és szájpadasadékok kockázatát [38]. Bár az 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 ceftriaxon együttadása 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 parenterális 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 korai felismerése 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 konfirmáló WB 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 előírászerűen álopozitív 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

A Lb a média kedvenc témája. A médianak 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) Mít 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 meningo- radiculitis* 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, illetve gyógyszerrendeléskor ilyen kóddal rendelkezők) száma. A fenti kódon egy betegre jutó antibiotikumok fajtája, dózisa, a felírt készítmények és kezelések száma jól mutatja, hogy az ellátás követi-e az egészségügyi szakmai irányelvben lefektetett szabályokat. Az egyes laboratóriumok által végzett borrelia szerológiaiák 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 orális 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 fejlesztőcsoport-tagok 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. Házi orvos 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, Heining U, Fingerle V, Kinet M, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the 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 tests for 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 outcomes of 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, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(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].Kleibecker 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, Ljrstad 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 amoxicillin 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, szelekció és 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 véleményezőkkal kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

- Lakos András dr.: Mit tegyünk, mit ne tegyünk kullancscsípés esetén? (www.kullancs.hu)
- A Lyme-kór diagnosztikájáról és kezeléséről (előadás az ELTE biológus hallgatóinak - video).(www.kullancs.hu)
- A Lyme-kór és a krónikus Lyme-kór. Orvostovábbképző Szemle, 2017;24(7-8):47-53. (www.kullancs.hu)
- Tájékoztató film a kullancsokról és az általuk terjesztett betegségekről. (www.kullancs.hu)
- 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 kullancs csípés helyén	É S	legalább 24 óra lappangási idő után	É S	legalább 3 napja legalább 5 cm átmérőjű	É S	azóta is fokozatosan növekvő	É S	ovális erythema
Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező								
legalább 8 cm-es ovális erythema	É S	ami legalább 5 napja legalább ekkora és fokozatosan növekszik azóta is.						

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

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

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

A végtagok fesztő oldalán	É S	hónapok vagy évek óta fennálló, aszimmetrikus	É S	kezdetben tészta- tapintatú, extrém livid,	VAGY	később foltokban atrofizálódóbőr,	É S	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 kezeletlen ül 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	É S	serosus meningitis	É S	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.

<p>Szerológiai vizsgálat javasolt nem típusos EM, multiplex EM, ACA, lymphocytás meningoradiculitis, chronicus neuroborreliosis, facialis paresis, neuropathia, arthritis,</p>	<p>Specifikus IgM típusú ellenanyag 3–6 héttel a klinikai tünetek kezdete után többnyire kimutatható, míg az IgG típusú</p>
<p>carditis, illetve ezek gyanúja esetén.</p>	<p>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 hónavnál rövidebb ideje fennálló klinikai tünetek esetén van értelme az IgM vizsgálat elvégzésének.</p> <p>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, akár mennyivel is reagál közülük a beteg mintája.</p>
<p>Az indikációkat a laboratórium ellenőrizze a Lyme-vizsgálat kéréslapon az alábbi specifikus adatok kikérésével a beküldőtől:</p> <p>A vizsgálat klinikai indikációja:</p> <p>EM mióta: _____</p> <p>nem típusos EM mióta: _____</p> <p>multiplex EM mióta: _____</p> <p>ACA mióta: _____</p> <p>BL mióta: _____</p> <p>lymphocytás mening(oradicul)itis mióta: _____</p> <p>chronicus neuroborreliosis mióta: _____</p> <p>perifériás facialis paresis mióta: _____</p> <p>chronicus neuropathia mióta: _____</p> <p>Lyme (nagyízületi) arthritis mióta: _____</p> <p>carditis (AV blokkal) mióta: _____</p>	<p>A vizsgálatkérés megalapozottságát jól meg lehet ítélni a kitöltés alapján.</p>

<p>egyéb: mióta: <i>kitöltendő, ha ezt a sort jelöli meg</i></p> <p>Arthralgia mióta: _____</p> <p>Egy vagy több ízület duzzanata mióta: _</p> <p>Kullancscsípés mikor</p> <p>Más laboratóriumból pozitív lelet.</p>	
<p>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.</p> <p>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 szeroprogesszió 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 kevésbé hatásos készítményeket (roxythromycin, ceftibuten, cefaclor, cefalexin) szabad rendelni. A Lb kezelésére ajánlott antibiotikumok adása meghiúsítja az összehasonlító vizsgálatok értékelhetőségét.</p>	<p>Ismételt Lyme ellenanyag-vizsgálat abban az esetben indokolt, ha a beteggel kapcsolatos összes adat alapján megalapozottan várható a változás (szerokonverzió, szeroprogesszió vagy adott esetben szeroregresszió). Indokolt akkor is, ha a szeropozitivitás mellett csak jellegtelen klinikai tünetek vannak, és be akarjuk bizonyítani, hogy nincs fennálló fertőzés.</p> <p>Reinfekcióban a WB mintázat jelentős változását látjuk a két különböző időben levett, de párhuzamosan vizsgált mintában. Egyes antitestek eltűnnek, mások megjelennek.</p>
<p>Nem indokolt kontroll szerológia sikeres kezelés után.</p>	<p>A sikeres kezelés után is hosszú ideig, akár évekig perzisztálhat a kezelés elkezdésekor fennálló ellenanyagválasz.</p>

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 álopozítív eredmények törvényszerűen előfordulnak, emiatt WB-tal konfirmálni kell.
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 szubjektív szerepét a leolvasásban. A lizált baktériumból elektroforetikus 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 liquorot 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 eredményem 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.”

<p>Amennyiben a WB profil alapján igazolható a Lyme fertőzés által kiváltott ellenanyagválasz, akkor a pozitív tartományon belül szemikvantitatív módon (gyengén pozitív, közepesen pozitív, erősen pozitív) kell a leletet kiadni. A többlépcsős leletezés növeli a vizsgálat specificitását, mert acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathia, chr. borrelia encephalomyelitis, bármilyen tünettől társuló, egy éve fennálló fertőzés mindig erősen pozitív IgG reakcióval jár. A multiplex EM csaknem mindig erősen pozitív IgM reakcióval jár.</p>	<p>Összehasonlító vizsgálat (fagyasztva tárolt korábbi és frissen vett újabb minta párhuzamos elemzése)WB eredményen alapuljon.</p> <p>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.</p> <p>A vizsgált személy több mintájában az ELISA reaktivitás összehasonlítása teszten belül (intraassay) vagy mérési sorozaton belül (intra-run) a laboratórium kompetenciája.</p> <p>A WB tesztek gyártói „score” számításokkal 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.</p> <p>A Lyme ellenanyagválaszt a rutin diagnosztika alapvetően <i>sensu lato</i> szinten képes meghatározni. A leletben egynél több Lyme borrelia fajra tilos utalni.</p>
<p>Ismételt minták összehasonlító vizsgálatában nyilatkozni kell arról, hogy történt-e változás (szerokonverzió, szeroprogresszió) a szerológiai státuszban.</p>	<p>A változás lehet kvantitatív vagy kvalitatív.</p> <p>2 éven belül ismételt, korábbi vizsgálatához 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 nem kapott, az ismételt laboratóriumi eredmény alapján a fertőzés fennállása kizárt.</p>
<p>Szérum és liquor mintapár vizsgálatában nyilatkozni kell arról, hogy ki lehet-e mutatni intrathecalis borrelia-ellenanyagtermelést.</p>	

13. számú táblázat. A Lyme borreliosis egyes formáiban javasolt antibiotikumok [9 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 kiszereleésből)	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.
doxycyclin per os	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis Nb-ban elsődleges alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha egyéb terápiák ellenjavalltak	2x100 mg Nb-ban 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.

Ministry of the Interior - State Secretariat for Health
HEALTH PROFESSIONAL COLLEGE

Health Professional Directive
Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis

Type:	Clinical health professional guideline
Identifier:	002283
Publication date:	August 30, 2024 (Given by the newspaper publisher)
Validity period:	3 years after publication
Issued by:	Ministry of the Interior
Place of appearance	
Print version:	Health Gazette https://
Electronic contact:	kollegium.aeek.hu

TABLE OF CONTENTS

I. PARTICIPANTS IN THE DEVELOPMENT OF GUIDELINES	3
II. FOREWORD.....	4
III. HATO CHOIR.....	4
ARC. DEFINITIONS	5
1. Concepts	5
2. Abbreviations	5
3. Level of evidence	6
4. Ranking of recommendations.....	7
V. INTRODUCTION.....	8
1. The domestic situation of the topic, the rationale for choosing the topic.....	8
2. User target group.....	8
3. Relationship with official domestic and foreign professional guidelines	8
VI. PROFESSIONAL DETAILS OF RECOMMENDATIONS	9
VII. SUGGESTIONS FOR THE APPLICATION OF THE RECOMMENDATIONS	24
1. Conditions of application in domestic practice	24
2. List of documents supporting the application	25
3. Indicators of practical application, audit criteria.....	26
VIII. GUIDELINE REVISION PLAN.....	27
IX. LITERATURE	27
X. METHOD OF DEVELOPMENT.....	29
1. Formation of a development group, the method of documenting the development process and tasks	29
2. Literature search, selection	29
3. Description of the strength and shortcomings of the evidence used (critical evaluation, "evidence or recommendation matrix"), method of determining the level of evidence	30
4. Method of making recommendations	30
5. Method of giving an opinion.....	30
6. Method of independent expert opinion	30
XI. APPENDIX.....	30
1. Documents supporting the application.....	30

I. PARTICIPANTS IN GUIDELINE DEVELOPMENT**Co-author Health Professional College Department(s):****1. Department of Infectology**

Dr. János Szlávik infectologist, internal medicine, specialist in tropical diseases, president, co-author

Development working group members:

Dr. András Lakos, pediatrician, infectious diseases specialist, sociologist, appointed contact person, co-author

Dr. László Rókusz, internist, infectious diseases, army doctor-disaster medicine, co-author.

Dr. Edit Hajdú, specialist in medical microbiology, clinical laboratory tests, infectology, co-author

Dr. Zsófia Müller, internist, medical microbiologist, clinical laboratory tests, infectious diseases specialist, co-author

Dr. Zoltán Péterfi, internist, infectious diseases specialist, co-author

Dr. Éva Rákóczi, general practitioner, internist, infectious disease specialist, rheumatologist, co-author

Dr. Ferenc Schneider, pediatrician, specialist in infectious diseases, co-author

Dr. Terhes Gabriella, clinical microbiologist, molecular biological diagnostician, co-author

Dr. Katalin Kristóf, medical microbiologist, specialist in clinical laboratory tests, co-author

Dr. Zsuzsa Kienle, medical microbiologist, co-author

Dr. János Sinkó, internist, infectious disease specialist, co-author

Reviewing Health Professional Dormitory Department(s):**1. Department of Family Medicine**

Dr. János Szabó, specialist in family medicine, occupational medicine (industrial medicine), president, reviewer

2. Department of Clinical and Epidemiological Microbiology

Prof. Dr. József Kónya, specialist in molecular genetic diagnostics, clinical laboratory tests, medical microbiology, president, reviewer

3. Department of skin and venereal diseases

Prof. Dr. Andrea Szegedi, specialist in dermatology (skin, venereal diseases and cosmetology), clinical immunology and allergology, president, reviewer

4. Department of Neurology

Dr. Csaba Óváry neurology, vascular neurology specialist, president, reviewer

5. Department of Cardiology

Prof. Dr. Béla Merkely, internal medicine, cardiology, sports medicine, clinical pharmacology, adult transesophageal echocardiography, adult transthoracic echocardiography, president, reviewer

6. Infant and pediatric medicine

Dr. Csaba Bereczki, infant and pediatric intensive therapy; nephrology; infant and child medicine; clinical pharmacology, president, reviewer

7. Medical laboratory Department

Prof. Dr. Attila Miseta, clinical laboratory tests, president, reviewer

8. Occupation medicine

Dr. Imre Nagy, occupational hygiene, public health-epidemiology, president, reviewer

9. Internal medicine

Bedros J. Róbert, rheumatology and physiotherapy, internal medicine; hypertenology; lipidology; obesitology, president, reviewer

10. Department of Clinical Immunology and Allergology

Prof. Dr. Emese Kiss, allergology and clinical immunology, internal medicine, rheumatology, president, reviewer

"The author's independence was not violated during the preparation of the healthcare professional guideline."

"The departments listed above are in documented agreement with the provisions of the healthcare professional directive."

Other players in policy development

Patient organization with consultation rights:

It was not included.

Other organizations with consultation rights:

It was not included.

Professional association with consultation rights:

It was not included.

Independent expert:

It was not included.

II. PREFACE

Evidence-based healthcare professional guidelines support decisions by healthcare professionals and other users in specific healthcare settings. Professional healthcare guidelines developed and applied with a systematic methodology, verified by scientific studies, improve the quality of care. The series of recommendations formulated in the professional healthcare directive are created by taking into account the highest available scientific results, clinical experience, the perspectives of the patients, and the peculiarities of the Hungarian healthcare system. The directive formulates the recommendations in a sector-neutral way. Although the recommendations of the health professional guidelines represent the best practice, which are based on the most recent evidence at the time of the publication of the health professional guideline, they cannot replace the decision of the health professional in all cases, so deviations from it can be documented in justified cases.

III. HATE CHORUS

Health issues:

Lyme borreliosis

Supply process stage(s):

Diagnosis, differential diagnosis and treatment of Lyme borreliosis in outpatient and hospital care.

Affected beneficiaries:

Adult and pediatric populations of both sexes who are at risk of Lyme borreliosis.

Range of affected providers

Field of expertise:

0100 internal medicine
 0500 Infants and Pediatrics
 0503 infant and pediatric cardiology
 0511 pediatric neurology
 0800 skin and genital care
 0900 Neurology
 1400 rheumatology
 1402 physiotherapy
 1600 infectology
 2501 basic occupational health care
 2502 occupational health care
 4000 cardiology
 5000 medical laboratory diagnostics
 5003 microbiological laboratory diagnostics
 6301 general practitioner care

6302 home pediatric care
 6303 adult and child (mixed) general practitioner care

Form of supply:

A1 basic care, basic care
 J1 outpatient specialist care, outpatient specialist care
 J7 outpatient specialist care
 F1 inpatient care, active inpatient care
 F2 inpatient care, chronic inpatient care
 D1 diagnostics, diagnostics

Progressivity level:

I., II., III. level of progressivity

Other specification:

There isn't.

ARC. DEFINITIONS
1. Concepts

Antibody index (AI): ratio of pathogen-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum, normalized to the permeability of the blood-brain barrier.

Aspecific antibodies: antibodies bound to, but not produced against, the tested pathogen.

Enzyme (linked) immuno- (sorbent) assay (ELISA/EIA): commonly used laboratory procedure for serological tests, collective term.

Enzyme-linked immunospot borrelia lymphocyte transformation test (ELISPOT LTT): the lymphocytes of the person to be tested are stimulated with antigen (in this case borrelia proteins). The antibody/cytokine secreted by the cells is captured in the localization corresponding to the cell. After incubation and removal of the cells, the conjugate is added, then the substrate, and finally a water-insoluble dye is produced. The number of microscopic color spots is equal to the number of reacting cells.

Intrathecal borrelia antibody synthesis: *Borrelia burgdorferi* antibodies produced in the central nervous system . Their detection and separation from the Borrelia antibodies found in the serum is essential to confirm central nervous system Borrelia infection.

Lyme disease, Lyme disease, Lyme borreliosis, borreliosis: used as a synonym for the disease caused by *Borrelia burgdorferi* spread by ixodes ticks , although borreliosis also includes other symptoms (e.g. recurrent fevers).

Positive Predictive Value (PPV): It expresses the probability that the test giving a positive result confirms the disease in question.

Specific antibodies: antibodies produced against the tested pathogen.

Serology: supports the diagnosis of an infectious disease by detecting antibodies in serum and spinal fluid - produced in infectology against suspected pathogens.

Western (immuno-) blot (WB): there are many later modifications, we use the name WB as a collective term because it was the first and still the most well-known. The procedure is suitable for the separate determination of antibodies produced against certain proteins (pathogens in infectology).

2. Abbreviations

ACA:	Acrodermatitis chronica atrophicans
AI:	Antitestindex
IF:	amyotrophiás lateralsclerosis
AV block:	Atrioventricularis blokk
Bb:	<i>Borrelia burgdorferi</i>
BL:	Borrelia lymphocytoma

CDC:	Centers for Disease Control and Prevention/ US Centers for Public Health and Epidemiology
chr.:	chronicus
CRP:	C-reactive protein
ELISA/EIA:	Enzyme (linked) immuno (sorbent) assay
IN:	Erythema migrans
ENGLISH:	Electro-neurographia
IgG:	immunoglobulin G
IgM:	immunglobulin M
GAME:	Interferon-gamma release assay
in the.:	intramuscular
iv.:	intravenous
Lb:	Lyme borreliosis
MIC:	Minimum inhibitory concentration
MBC:	Minimum bactericidal concentration
n.:	nervus (nerve)
Nb:	Neuroborreliosis
OSIR:	National Vocational Information System
PCR:	Polymerase (chain) chain reaction
PPV:	positive predictive value
SM:	sclerosis multiplex
s.l.:	sensu lato (in a broad sense)
s.s.:	sensu stricto
TIBOLA:	tick-borne lymphadenopathy
WB:	Western (immuno-) blot

3. Level of evidence

The classification of the evidence was given based on the method of the US Preventive Services Task Force [49]:

It is highly reliable	The body of evidence comes from high-quality studies that answer this question, and is unlikely to be changed by future research.
Acceptably reliable	<p>The totality of the evidence comes from studies of limited quality that answer the question, the following errors and shortcomings may be present in the source studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the size of the study sample and the quality of the study are not adequate; – the results are not consistent enough; - the results are not fully applicable in the domestic environment. <p>The results of future research may differ to such an extent that they can change the conclusion.</p>
You're not reliable	<p>The evidence is insufficient to draw a conclusion.</p> <p>Reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> – study sample size, the number of supporting studies is low; – a fundamental error can be found in the test arrangement and methodology; – source studies are inhomogeneous; – the results cannot be generalized; – no information on important outcomes; – based only on expert opinions. <p>More research is likely to change the evidence.</p>

This health professional guideline only contains instructions that are based on a broad international consensus or whose scientific evidence is unquestionable according to our current knowledge (strongly reliable). For this reason, we do not mark them separately. One exception is the chapter dealing with antibiotic treatments.

Although the effectiveness of the antibiotics included in the recommendation cannot be disputed, little or no research has been conducted regarding the optimal dose and duration of each treatment. In those cases where such tests were carried out, the criterion of recovery was mostly based on subjective judgments. E.g. with the disappearance of the EM, the time of the cessation of the facial nerve palsy, the disappearance of the subjective complaints, but never with the elimination of the pathogen they judged recovery (acceptably reliable). The other is a passage discussing the fetal risks of Lyme disease during pregnancy. Although the data we refer to comes from the clinical study with the largest number of cases published so far, the study consists of an observational and partially retrospective analysis, so the level of evidence is lower (acceptably reliable). The classification of our clinical case definitions also needs explanation. The

our recommendations are generally stricter than those formulated in international guidelines. For example, it is generally accepted that the diameter of the EM must be at least 5 cm. We also agree with this, but many skin lesions satisfy this criterion (e.g. mosquito bites or allergic reactions, fungal skin infections). Therefore, in the health professional directive, in cases where a tick bite has been noticed, if the spot has reached 5 cm, further growth must be documented for 3 days afterwards. If no tick bite was noticed, the erythema of at least 8 cm is only considered diagnostic, adding that this spot must have been present for 5 days and must have grown during that time. Only then should the treatment be started.

With these conditions, almost all lesions of other origins that come into question in the differential diagnosis can be excluded we can conclude without significantly reducing the sensitivity of the statement. Since these and other stricter diagnostic criteria used by us are not mentioned in other methodological guidelines and publications, all case definition recommendations, where we differ from those accepted in international forums, are rated D (see below). However, the levels of evidence for these recommendations are strong we consider it reliable.

4. Ranking of recommendations

Recommendations are made according to the classification system described in the New Zealand Guidelines Group (NZGG) guidelines we ranked [50]:

Level	Recommendations
A	<p>The recommendation is supported by highly reliable evidence and is not expected to be modified by new research.</p> <p>(Mostly based on a number of credible studies that are clinically relevant, non-contradictory and show similar effects, can be applied to one's own population and domestic environment.)</p>
B	<p>The recommendation is supported by reasonably reliable evidence, but double-blind, randomized, controlled studies are not available.</p> <p>(It is based on authentic studies, but there is uncertainty regarding the size and relevance of the studies, the consistency of the results and/or their applicability to the population and the domestic environment arises, but it is expected that new research will not change it.)</p>
C	<p>The recommendation is supported by uniformly accepted international expert opinions.</p> <p>(In the absence of reliable scientific evidence, it is based on the consensus of prominent international experts, which can be applied to the own population and domestic environment, but research results you can change it.)</p>
D	<p>The recommendation is supported by the opinions of domestic experts.</p> <p>(In the absence of reliable scientific evidence or international consensus, or if these are your own they cannot be applied to the population or the domestic environment, the definition of the domestic "best practice" is based on the experience of the members of the guideline development group or professional feedback obtained through consultation is based on. It can be modified by research results.)</p>

V. INTRODUCTION**1. The domestic situation of the topic, the justification for the choice of topic**

Lyme borreliosis (Lb) is the most common vector-borne infectious disease in the northern hemisphere. It is spread by Ixodes ticks. Although the pathogen can also be detected from other bloodsuckers, they are not able to transmit the infection [1]. Lb only occurs as a result of a previous tick bite, but the fact of the bite is present in 30-50% of cases remains hidden. It is not spread from person to person. The incidence of the disease, which is widespread in Europe, Asia, and North America, ranges from 10 to 300/100,000. Lb occurs everywhere in Hungary, approx. It is 600 times more common than tick-borne encephalitis, which is also spread by the ixodes tick, but occurs only in foci and rarely. The Borrelia infection of ixodes females in Hungary was found to be between 12–50% [2, 3]. In Hungary, Lb has been required to be reported since 1998, the number of registered cases peaked in 2010, and fell to a low point in 2014. An average of 1,346 patients per year were reported over the past 20 years, although the fluctuation is significant (min.: 650, max.: 2,355) and has by no means increased in the past decade.

According to reports, Lb has not become more common in Hungary [4, 5]. It is unpredictable to what extent the reports reflect reality, they certainly represent a fraction of the cases, but the number of reports based on wrong diagnosis can also be significant. Taking into account its actual domestic frequency – including data from neighboring countries – 80– It can be estimated at around 100/100,000/year, which means 8-10,000 new cases per year. This number corresponds to Lb with the number of patients examined and treated at outpatient clinics and hospitals [5]. We only have indirect data that subclinical infections are as common as symptomatic ones.

Contagion is common in some areas of Hungary and in certain populations (for example: forestry workers). (seropositivity) can reach 29%, 50% in people over 60 [6]. The majority of recent cases are from May to occurs in July, with a smaller second peak in autumn. It occurs at all ages. The territorial distribution of Lb in Hungary is similar to that of tick-borne encephalitis, with the difference that Lb also occurs in the Great Plain region and is spread more evenly. The territorial distribution of both diseases is similar to that of some big game (red deer, wild boar) [7].

In the vast majority of cases, Lb is a benign disease that often heals on its own [8], which, however, sometimes shows a progressive course. The patient's fate largely depends on the primary care physician. The clinical picture, the course of the disease diverse. Death is extremely rare [9], but the infection can become chronic, rarely lasting for decades. Even now, 45 years after the disease, there are many uncertainties in the field of diagnosis and treatment of the infection even after its discovery. The main reason for this is the endless amount of misinformation that spreads on the Internet, which seeps into everyday medical activity as well [10]. Although the diagnosis can be established with certainty based on the clinical picture in the vast majority of cases, in practice Lb is suspected in the background of almost any symptom. For this as a result, more and more serological tests are performed, mostly with uncontrolled laboratory tests. Many laboratory tests performed blindly lead to many false positive results and thus to the misconception that the disease is incurable.

2. User target group

Due to the widespread symptoms of Lb, almost all clinical specialties are affected (general medicine, pediatric and internal medicine, rheumatology, cardiology, dermatology, neurology, infectology, clinical microbiology), its importance is therefore outstanding. Several domestic and international guidelines have already been published [11–14]. Let's summarize the information based on our latest knowledge. Knowledge of and compliance with this health professional guideline it can prevent countless misdiagnoses and unnecessary human suffering. According to our estimates, ten times as many people diagnosed with Lb are treated than actually become ill with this infection. It is also obvious that most patients only receive the correct diagnosis during the umpteenth medical examination. The wrong diagnosis, the unnecessary or poorly chosen antibiotic treatments, unreasonably performed and repeated serological tests represent a great burden on both the care system and the patients.

3. Relationship with official domestic and foreign professional guidelines**Background of the Health Professional Directive:**

This development deals with the topic of the expired professional guideline below.

Identifier:	002086
Title:	On the diagnosis and treatment of Lyme borreliosis
Print version:	Health Gazette, 2020, No. 4
Electronic contact:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index

Contact with foreign professional directive(s):

The recommendations of this directive were formulated by processing the original evidence, and have no connection with foreign directives.

Connection with national healthcare professional guideline(s):

This directive is not related to any other national healthcare professional directive.

VI. PROFESSIONAL DETAILS OF RECOMMENDATIONS

The recommendations are described below, first the ranking of the recommendation (A–D) and then the literature reference are given in parentheses. The AD level recommendation is supported by the expert consensus of the co-authors of the healthcare professional guideline, so they are not accompanied by a literature reference.

Recommendation 1

The diagnostic criteria for erythema migrans (EM) (see table no. 1) differ depending on whether whether or not there was a recognized tick bite in the area of erythema. In the former case, the diagnosis may be made (and treatment started) in the case of a gradually growing spot of at least 5 cm, starting after an incubation period of at least 1 day from the bite, and then continuing to grow for another 3 days. If there is no recognized tick bite, erythema of at least 8 cm and then continuing to grow for 5 days is the clinical diagnosis.

condition of diagnosis. Some elements of the multiplex EM can be smaller than 5 cm. Smaller than 5 cm, target-like, nonenhancing solitary erythema is definitely not EM. (D)

Table No. 1. Diagnostic criteria for erythema migrans [own source]

In case of a recognized tick bite								
The tick pinch in place	AND S	at least 24 hours of latency after time	AND S	at least 3 days ago at least 5 cm in diameter	AND S	gradually since then increasing	AND S	oval erythema
Occurring in the absence of a recognized tick bite or far from the recognized bite								
ovaliserythema of at least 8 cm			AND S	which has been at least this size for at least 5 days and has been gradually increasing since then.				

A clinical diagnosis should not be made based on a skin lesion smaller than 5 cm. (Some elements of multiplex erythema migrans can be smaller than 5 cm, but in the case of a multiplex process we almost always see an extremely positive IgM reaction, unless the spots were caused by a different tick.) Lb never causes respiratory symptoms and rarely with fever, the fever never lasts more than 3 days. EM is the most characteristic early symptom. Its diameter can reach up to 100 cm after weeks or months. The redness persists for at least a week, sometimes months, and eventually disappears on its own. (From that, the pathogen can continue to multiply in the body). EM starting in the bends (most often in the bend of the knee) may initially be slightly swollen and streak-like. It gradually grows over a few days, then takes on an oval shape and smooths out. It is important to emphasize that the EM is always homogenous in the beginning, and usually takes on a target board-like design only after days or weeks (even then). Target-like, non-growing erythema smaller than 5 cm is never EM. Especially in adulthood and on the lower limbs, in the bend of the knees, on the legs and above the ankles, the entire area may be bloody or dotted with hemorrhages.

In children, bites are common on the head, behind the ears, where they are rarely discovered. Starting with the center behind the ear EM is usually associated with a very faint erythema, usually only in a roughly vertical (cranio-caudal direction)

we see a finger-wide strip in front of the ear, which migrates forward to the line of the nose in days or weeks, when it almost always disappears. It rarely causes pain, especially in the hemorrhagic forms, and itches only to a minimal extent. Sometimes it is accompanied by severe fatigue, headache, joint or muscle pain. Apart from the view, however, there are usually no other complaints. Multiplex EM is rare, occurring in 121 (6.7%) of 1784 patients in a Hungarian study [15]. In such cases, we typically see 3–5 spots, even in areas far from the sting, rarely more than 10 lesions may occur. The morphology of multiplex EM is varied, the spots are mostly homogeneous, and often the diameter of the skin phenomena is only 2–4 cm, but there is also the target-board-like form of 20–30 cm, which corresponds to primary EM. The diagnosis of multiplex EM is aided by the fact that in this case - unlike the solitary one

With EM - we always find pronounced seropositivity, almost always in IgM. According to our estimates, EM develops in 90–95% of cases. Lb may begin with any of the later forms, which may follow untreated also left EM.

Recommendation 2

A diagnosis of Borrelia lymphocytoma (BL) can only be made (see table no. 2) if a purple-red, swollen, painless, on the auricle, earlobe, nipple, exceptionally rarely on the scrotum and lasts longer than a week without treatment. (D)

Table No. 2. *Borrelia lymphocytoma diagnostic criteria* [own source]

Painless	AND S	on the auricle, on the earlobe, you are on the nipple exceptionally on the scrotum	AND S	purple-red stuffed swelling	AND S	untreated, it always lasts longer than a week.
----------	----------	--	----------	--------------------------------	----------	---

A rare form of the disease. In most cases, children's earlobe or the entire auricle is swollen, characteristically purple in color. It disappears in months without treatment. In puberty and adults, it can also appear involving the nipple. It is often surrounded by erythema migrans or develops in its place.

Recommendation 3

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) can only be diagnosed (see table no. 3) if livid red dermatitis develops on the extensor side of the limbs, which initially has a doughy feel and then atrophies in patches. A mandatory element of the diagnosis is extremely intense Borrelia IgG seropositivity, and that it continues to progress without treatment. (D)

Table No. 3. *Diagnostic criteria for acrodermatitis chronica atrophicans* [own source]

The limbs tense on the side	AND S	months or years existing since asymmetrical	AND S	initially doughy tactful extreme livid,	OR	later in spots atrophying skin,	AND S	extreme degree borreliaIgG seropositivity.
-----------------------------------	----------	---	----------	--	----	------------------------------------	----------	--

It is mostly a disease of older women: after a latent period of up to a decade, the skin on the extensor side of the limbs becomes livid and doughy to the touch, then atrophies in spots, mainly above the protruding bones, and the blood vessels show through. It can be very painful, because the underlying nerve endings and bones and joints can also get sick. In addition to progressive borrelia encephalomyelitis, this is the other form of the disease that progresses continuously without treatment, spontaneous remission does not occur. The histologically characteristic process is always accompanied by an extremely high Borrelia antibody level of the IgG class.

Recommendation 4

Heart disease can only be considered a consequence of Lyme carditis (see Table No. 4) if accompanied by fluctuating AV block (low heart rate), tick bites or untreated erythema Migrant is followed within 2 months. (D)

Table No. 4. Diagnostic criteria for Lyme carditis [own source]

Fluctuating I–II–III. degree atrio-ventricular block				
AND				
Not older than 2 months tick bite	and/or	Not at 2 months older erythema after migration	and/or WB	confirmed Borrelia IgM and/or IgG seropositivity

Myocarditis is a rare complication of the weeks following an untreated infection, occurs frequently. Acute onset, fluctuating I–II–III. It is characterized by a degree of AV block and consequent bradycardia. Adams-Stokes syndrome may occur. There is never a heart murmur. Mild, asymptomatic pericarditis can accompany you. Half of the patients with Lyme carditis require temporary pacemaker treatment, which is why the diagnosis is followed by hospital admission, where cardiological monitoring and care are available. An extremely rare death in Lb affects this group of patients. [16]

Recommendation 5

A significant part of peripheral facial paresis is caused by Borrelia infection. Borrelia infection is confirmed if a tick bite or EM has been noticed within the previous 2 months or if within 2 days - 3 weeks the contralateral n. facialis is also paralyzed, or if lymphocytic meningitis is revealed (see table no. 5).

In these cases, antibiotic treatment should be started without waiting for the results of the serological test. Recurrent facial paresis (more than 3 weeks, mostly after years) is never the result of Borrelia infection. (D)

Table No. 5. Diagnostic criteria for peripheral facial palsy of Lyme disease [own source]

Unilateral peripheral facial paresis								
AND								
At 2 months not older tick bite	and or	At 2 months not older, untreated left sitting erythema migrans	and or	lymphocytás meningitis	and or	2 nap – In 3 weeks bilaterally becoming peripheral facial nerve palsy	and or	Certified with WB borrelia IgM and/or IgG sero-positivity

A significant part of Bell's paresis is caused by Borrelia infection. In many cases, based on the clinic or the history, the borrel infection can be established even before the serological test result arrives/becomes positive. The table above will help with this. A sudden onset is characteristic. The gradually progressive facial nerve palsy against Lyme disease says

Recommendation 6

Lymphocytic meningoradiculitis can be attributed to Borrelia when it is accompanied by serous meningitis and it is associated with radiculoneuritis, the n. Other than the facial nerve and the oculomotor nerves, other cranial nerves are not affected. The diagnosis is supported by elevated protein, 50–800 lymphocytes/μl and possibly low sugar levels in the cerebrospinal fluid [17]. The basic condition for the diagnosis of lymphocytic meningoradiculitis is the detection of intrathecal borrelia IgM and/or IgG antibody synthesis. (A) (see table no. 6)

Antibodies detected in the serum can enter the cerebrospinal fluid as a result of the barrier disorder. Hence liquor seropositivity is not yet evidence of Nb. Intrathecal borrelia antibody synthesis is confirmed by pathological AI value or if the antibody sample in the liquor differs from that in the serum, so that the serum

by diluting/concentrating it, you cannot achieve the same pattern as liquor. By parallel WB testing of serum and cerebrospinal fluid, intrathecal anti-Borrelia immunoglobulin production can be determined in one step. [18]

Table No. 6. Diagnostic criteria for *Borrelia lymphocytic meningoradiculitis* [18]

Neurological symptoms	AND	S	serous meningitis	AND	S	intrathecal borrelia IgM and/or IgG antibody synthesis
-----------------------	-----	---	-------------------	-----	---	--

Meningitis and painful radiculoneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome) may develop within 6 weeks of infection. Facial nerve palsy accompanied by meningitis is particularly common in childhood, but it is rarely associated with neuropathy. Meningitis is typically not associated with pronounced occiput, and there are hardly any objective neurological abnormalities. The n. Other than the facial nerve and the oculomotor nerves, other cranial nerves are not affected. Elevated protein in the cerebrospinal fluid, 50–800 lymphocytes/ μ l, and sometimes, especially in overdiagnosed cases, low sugar levels are found [17]. An essential condition for diagnosis is the detection of Borrelia antibodies produced in the central nervous system (this is intrathecal antibody synthesis), which always occurs together with meningitis. Several kits are also commercially available for the detection of intrathecal antibody synthesis. Some tests require a to determine the dilution factor, the results of the nephelometric tests: serum and liquor albumin, total IgM and total IgG in serum and cerebrospinal fluid.

Recommendation 7

In Chronic Nb, encephalomyelitis or radiculomyelitis that has existed for at least 3 months and is lymphocytic in addition to meningitis, extremely positive borrelia IgG seropositivity detected by Western blot in serum and cerebrospinal fluid is also required, and intrathecal IgG antibody synthesis must also be confirmed. (B) [19] (see 7 table no.)

Table No. 7: Diagnostic criteria for *neuroborreliosis chronicus* [19]

Encephalomyelitis or radiculomyelitis for at least 3 months						
AND						
Extreme grade certified by WB IgG borrelia seropositivity in the serum	and	Extreme grade certified by WB IgG borrelia seropositivity a liquorban	and	lymphocytás meningitis	and	intrathecalis borrelia antibody synthesis

Extremely rare, it is associated with chronic meningitis. Confirmation of lymphocytic pleocytosis and specific intrathecal Borrelia antibody production is an essential condition for establishing the diagnosis.

Recommendation 8

In chronic neuropathy, in addition to axonal degeneration that has existed for at least 3 months, a diagnostic criterion is an extreme degree of IgG borrelia seropositivity in the serum confirmed by WB. (D) (see Table No. 8)

Table No. 8. Diagnostic criteria for *chronic Lyme neuropathy* [own source]

Asymmetric axonal degeneration that has existed for at least 3 months
AND
Extreme IgG borrelia seropositivity in the serum confirmed by WB

It also occurs without meningitis, in which case the possibility of a diagnostic error is high. Mostly associated with ACA.

Lb never causes trigeminal neuralgia, vestibulocochlear damage, only facial nerve and eye muscle paralysis (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens, n. facialis).

It is not recommended to perform Lyme serology in the case of ALS with a typical course, relapsing-remitting MS, Parkinson's disease, mental deterioration, or epileptic seizures. The same applies to developmental delay, behavioral disorders or psychiatric symptoms [23/a].

Recommendation 9

In Lyme arthritis, in addition to asymmetric large-joint oligoarthritis with little pain (almost always swelling of the knee joint), extreme IgG borrelia seropositivity confirmed by WB in the serum is a mandatory diagnostic criterion. (D) (see Table No. 9)

No Borrelia seronegative Lyme arthritis. **(A)** [14]

Table No. 9. Diagnostic criteria for Lyme arthritis [own source]

Asymmetric large-joint oligoarthritis without fever (knee, elbow, ankle)
AND
Extreme IgG borrelia seropositivity in the serum confirmed by WB

Arthritis can occur weeks, mostly months, or even a year after the infection.

The most typical is the swelling of one knee joint with significant fluid accumulation, but accompanied by only moderate pain. Elbow and ankle swelling is much rarer. Interestingly, hip joint process does not occur. After weeks of (oligo-) monoarthritis, a spontaneous remission can be observed, followed by a relapse after another few weeks.

Over time, symptom-free periods become shorter and longer, and symptomatic periods become longer. Chronic synovitis is rare, one or some joints are involved. Exceptionally, small joint arthritis also occurs, mostly associated with ACA. [14]

Childhood Lyme disease

Lb occurs in childhood in essentially the same way as in adulthood. Occurrence of individual symptoms there is perhaps a difference in its frequency [20], but neither the clinic nor the therapy differs significantly from adults, except that under the age of 8 we only give doxycycline exceptionally.

Recommendation 10

Direct microscopic examination with or without enrichment, detection from tissues is not suitable for confirming/excluding Lb. Culture and PCR from skin biopsy samples can be sensitive, but are rarely needed. Cultivation from liquor is more efficient than PCR. There is a chance to detect Borrelia by PCR from synovial fluid and synovial biopsy, but it is rarely necessary and only a validated PCR test can be used acceptable. (D)

Serological procedures are still not standardized, and their extensive use causes many mistakes.

There were and are many kits that are misconfigured or simply unusable. Between each test surprisingly large differences can be observed. [21]

Laboratory diagnosis

There are usually no abnormalities in routine laboratory findings. The diagnosis is characterized by clinical symptoms (e.g. EM) and/or it is confirmed by the detection of the immune response to the pathogen.

According to our current experience, the reliability of the Lb self-examination rapid test available in pharmacies is doubtful.

Many laboratories undertake "paid" tests at the initiative of laymen. The evaluation of the findings requires serious expertise, so these test results are mostly used without competence, so a the risk of a wrong conclusion is high.

Recommendation 11

The ELISPOT LTT (Borrelia lymphocyte transformation test) was classified as unusable by a group of authors consisting of leading European specialists, and therefore its use is not recommended. (B) [20]

The procedure counts the cytokine-producing T-cells activated by the borrelia antigen, and in principle examines T-cell immunity. In practice, there are hardly any negative findings. The result is usually positive in cases where obviously there is no question about Lb. [22]

The use of some commercially available laboratory tests (urine antigen, DNA test, lymphocyte transformation (ELISPOT) or quantitative CD57 lymphocyte test) should also be avoided because there are no independent, reproducible studies validating the procedure [22/a]. The same it is also valid for the microscopic test referred to as a world-famous Hungarian discovery examines the blood samples with a microscope and finds formulas for Borrelia in them. Until the scientific evidence of the procedure is published in a prestigious international journal, it cannot be used in routine diagnostics (44).

Recommendation 12

The risk of non-specific reactions in IgM tests is high. For this reason, it only makes sense to carry out the IgM test in the case of clinical symptoms that are more than 3 months old. IgM positivity detected in the background of arthritis that has been present for years cannot be accepted as diagnostic without an increase in IgG, it can also be caused by rheumatism factor positivity and previous exposure, but most often it is due to poorly set diagnostics. In the case of Lb that has existed for at least 6 months, the IgG antibody level is always very high can be shown. (D)

Immunoserological diagnosis

Immunoserology is the most widely used method to confirm the disease worldwide. IgM and IgG type antibodies we are investigating. The antibody response usually develops slowly (over 3–6 weeks) and may persist long after recovery. IgM reaction is not always detectable even in the early forms. IgG alone is positive a reaction does not mean a long-term infection, nor does it mean that the infection has passed. Further tests are needed to decide this, but knowing the anamnesis can also help.

Today we come across two types of serological techniques.

- a) ELISA and its modifications: it is read objectively with a photometer, so it is automated. Despite this the results of the tests of different makes are different, sometimes even within a kit there is an unacceptably large standard deviation we experience.
- b) WB: In the last two decades, it has been used extensively, mainly the results obtained with ELISA for confirmation. The essence of the procedure is to examine the antibodies bound to individual Borrelia proteins separately. At the end of the immune reaction, a color reaction is produced, the immune response against individual proteins we see it separated in strips (bands). The intensity of the color reaction is proportional to the amount of antibodies produced against each protein. With its help, the intrathecal anti-Borrelia immunoglobulin production can be determined in one step, by parallel examination of serum and cerebrospinal fluid [18]. However, reading WB is subjective, requires practice, and is almost impossible to standardize. Of course, WB also only works well if the settings are correct.

Regardless of which procedure is used, Borrelia infection can be proven serologically if it is in repeatedly taken serum samples, antibodies produced against the pathogen can be detected *with diagnostic value rise*. Evaluating the procedure requires practice.

Recommendation 13

The irreplaceable advantage of the borrelia WB test is that, based on the results obtained - within certain limits - active and resolved (healed) infection can be distinguished (sharp and intense bands are visible in the former, fainter, blurred bands in the latter), and even the duration of the infection - with appropriate practice - can be appreciated. (B) [23]

Recommendation 14

The whey pair test - as the daily fluctuation can be very pronounced in the laboratories - must be performed in parallel, i.e. on the previously taken, frozen and freshly taken sample. (C) [8, 23]

Recommendation 15

If a serum pair is not available for serology, the detection of an antibody quantity above a certain level is also acceptable to support the diagnosis, but it is only rarely conclusive, and the possibility of error is high. (D)

Recommendation 16

WBs (immunoblots) prepared with monoclonal or recombinant antigens of individual borrelia subspecies (e.g. *B. afzelii*, *B. garinii*, etc.) can increase the sensitivity of the test, but these must not be detailed when issuing the findings. (D)

Recommendation 17

Regardless of the serological technique, the use of 5 categories is recommended: negative, borderline, weakly, moderately, strongly positive. (D)

Recommendation 18

Numerical values, whether derived or directly measured, must not be given in the communication of findings it's a result. (D)

Recommendation 19

The immune response to individual proteins should not be detailed. (D)

Recommendation 20

Due to its non-specific nature, the immune response against the 41 kD (cilia) protein should not be evaluated and should not be published. Screening use of Lyme serology tests causes more harm than good of. (D)

Even with the best quality tests, if the test is based on trial luck, the positive only 9% of the results actually indicate Lyme disease, 91% of the positive findings are wrong. [24]

Recommendation 21

Without WB confirmation, the laboratory should not release the result of the positive ELISA test. (D)

Serological examination of subspecies

Lb is caused by *Borrelia burgdorferi* sl (sensu lato – Bb in the broad sense). At least 5 subspecies proven can cause human disease. *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis* and *Bb. ss* (sensu stricto). These are subspecies that can be genetically, but not serologically, separated. Nevertheless, WB kits containing *Borrelia* antigens from several subspecies have appeared. The cross-reaction is almost complete. This unknowing patients and less experienced doctors often misinterpret positive serological findings as an infection caused by several Lyme bacteria at the same time. Each subspecies is monoclonal or WBs (immunoblots) prepared with recombinant antigens can increase the sensitivity of the test, but these in order to avoid misunderstandings, it is forbidden to go into detail when issuing the findings.

Interpretation

If the PPV of the test is known and there is no relevant factory data, then based on tests performed on healthy controls, an immune response with a PPV of 100% is considered strongly positive, 98% is considered positive, and 95% is considered weakly positive. must be issued with a marking. If the test gives numerical results, the above categories can also be calculated with the tests performed on healthy controls by taking the mean of the measurement result + 2SD (standard deviation) correspond to a weakly positive result, mean + 3SD to strongly positive. In each form of the disease, the intensity of the reaction is of great importance.

Evaluation of serological findings

Dilution series are no longer used, so there are no "titers" in the results of Lyme serology tests. Instead, they choose a single serum dilution and measure the intensity (extinction) of the color produced as a result of the immune reaction taking place. For example, in ELISA tests, this value can range from 0.01 to 3, which in itself means nothing. The value mainly depends on the individual components – the antigen, the serum to be tested, the enzyme-labeled anti-human antibody and the color-reacting substrate – concentration, incubation times and temperature, the enzyme included in the system, the amount of individual components and

from its quality. It only depends secondarily on the antibody in the test sample, so on the true degree of "positivity". By changing certain factors of the system, it is easy to achieve that every serum sample gives a "positive" reaction, and vice versa, the system can be completely insensitive. It should be emphasized that Lyme tests

its use as a screening test is likely to lead to false positive results: even in the case of the best quality tests, if the test is based on trial luck, only 9% of the positive results actually indicate Lyme disease, 91% of the positive findings are false. [24]

WB tests can be quantified rather clumsily. It is worth noting the extreme degree of seropositivity separately. This means the detection of at least 10 intense bands in the whole-cell WB IgG test.

The PPV of such a reaction is practically 100%. Such a reaction can be expected in ACA, Lyme arthritis, progressive borrelia encephalomyelitis or a borrelia infection that has existed for at least 1 year.

Recommendation 22

The two-step protocol (first, a hypersensitive ELISA as a screening test, then the doubtful and positive finding in the case of WB) according to a comprehensive study, it is not superior to a single serological procedure. Nevertheless, if set up correctly, the procedure has a right to exist. (B) [25]

The two-step protocol

It is generally accepted that ELISA tests are only used as a screening test, and you are positive for this in case of a doubtful (borderline) result, a WB test is performed, and the finding is only considered positive if it is positive. This also means that the laboratory should not release the result of a positive ELISA test. If the ELISA is positive, but the WB is negative, the finding must be interpreted as negative.

However, if the (false) positive ELISA result leaves the laboratory, sooner or later unjustified antibiotic treatments will take place. The laboratory performing the test decides on the setting of the WB based on the obtained ELISA results, it is incorrect to link the test to a request from a specialist.

According to the CDC's position, in the two-step protocol, the WB test can also be performed with a second ELISA replace. **(C) [26]** Of course, this procedure can only be successful in the case of properly paired tests, which would undoubtedly make the test cheaper and faster.

Recommendation 23

For diagnostic purposes, a serological test should not be performed in the case of clinically clear EM, the start, dose, and duration of treatment cannot be influenced by the serological result. No seronegative, for years holder Lb. (B) [8, 19] Lyme tests are not justified in the case of ALS, MS, Parkinson's disease, psychiatric symptoms, delayed mental development, dementia, epilepsy. (A) [22/a]

In vitro borrelia diagnostics

Considering the priority importance of the topic, XI. of the health professional directive. recommendations related to laboratory tests are summarized in tables 10, 11, and 12 of chapter There are no abnormalities in routine laboratory findings.

Lyme serology

The diagnosis is made by the characteristic clinical symptoms (for example: EM) and/or the detection of an antibody response to the pathogen supports it.

Recommendation 24

Lb cannot be diagnosed based on answers to questionnaires, so it is not recommended. (D)

Recommendation 25

Direct microscopic examination, detection from tissues, is not suitable to confirm/exclude Lb, - therefore not recommended. (D)

Recommendation 26

Borrelia lymphocyte transformation (LTT) or interferon release-based (IGRA, ELISPOT, etc.) the PPV of these tests is unacceptably low, their use is risky. (B) [22]

Recommendation 27

The absence of an IgG antibody response excludes late manifestations of Lyme borreliosis (even if IgM antibody can be detected). (B) [8, 9, 13, 14, 23]

Recommendation 28

Serological testing of a repeated sample is necessary in cases where the first sample is negative and early infection is suspected, for example, in cases of atypical EM, carditis, facial paresis or reinfection. (D)

In reinfection, we see a significant change in the WB pattern in the two samples taken at different times, but examined in parallel in sample. In this case, some antibodies disappear, others appear.

Recommendation 29

For the purpose of comparison, the previous frozen sample and the fresh sample must be tested in parallel within a test series. In the case of atypical and untreated EM, a waiting period of at least 4 weeks must be maintained between samplings, and in the case of inadequate antibiotic treatment, at least 6 months. A 1-year interval between samples is required for a comparative (serum pair) examination of high-risk (forester, hunter, cross-country runner, beekeeper, mushroom picker, etc.) seropositive, but showing uncharacteristic symptoms (arthralgia, limb numbness, headache, etc.). Absence of seroprogession excludes ongoing infection. The patient should preferably not receive antibiotics between the two samplings. If it is necessary, then non-absorbable (e.g. rifaximin) or ineffective (sulfamethoxazole/trimethoprim, quinolones) or poorly effective preparations (roxythromycin, ceftibuten, cefaclor, cephalexin) may be prescribed. (D)

The administration of antibiotics recommended for the treatment of Lb prevents the evaluation of comparative studies.

Recommendation 30

According to the so-called two-step protocol in "reactive" samples in ELISA tests using the WB method the presence of a specific borrelia antibody response is investigated. The two-step protocol can be deviated from if the examining specialist or clinical microbiologist declares that the serological result is clinical its relevance. (D)

Recommendation 31

If only an ELISA-type test result is available, it can only be issued in case of negativity a lelet. (D)

Recommendation 32

A negative result can also be issued in the absence of test indications. (D)

Recommendation 33

In case of missing clinical information, the laboratory should send the following note to the person requesting the test: "That in the absence of anamnesis, the borrelia IgM and/or IgG test is not justified. If we additionally receive the necessary data (symptoms and their onset) with a postal order, the examination is a performed on a frozen sample." (D)

Recommendation 34

If the antibody response induced by Lyme infection can be confirmed based on the WB profile, it is positive within the range, the findings must be published in a semi-quantitative manner (weakly positive, positive, strongly positive). (D)

The multi-step examination increases the specificity of the examination, because acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathy, chr. borrelia encephalomyelitis, a year-long infection associated with any symptoms, always strongly positive IgG involves a reaction. Multiplex EM is almost always associated with a strongly positive IgM reaction.

Recommendation 35

The semi-quantitative evaluation is part of the laboratory findings. The provision of direct or derived numerical measurement values should be avoided, because the numerical measurement data of the different ELISA tests are not they can be quantitatively compared to neither antibody level nor titer, nor between each other (interassay). can be compared. (D)

Recommendation 36

Manufacturers of WB tests can help assess the intensity of the antibody response with a "score" calculation. The objective interpretation of the "score" values is the task and competence of the laboratory, it is not justified to communicate these numbers to the referring physician. Anti-p41 (cilia antibody) is not specific for Lyme, its information is particularly misleading and should be avoided. (B)

Recommendation 37

Routine diagnostics can basically determine the Lyme antibody response at the sensu lato level. In the find it is forbidden to refer to more than one Lyme borrelia species. (B)

Recommendation 38

In case of an uncertain diagnosis or an unclear clinical picture, no treatment should be started. (D)

Differential diagnosis

Lb can be diagnosed based on the clinical picture if its characteristic symptoms exist. Such characteristic symptoms are EM, BL, ACA, Bannwarth syndrome and facial paresis that becomes bilateral after one day but within three weeks. However, in many cases, Lb is not accompanied by symptoms of characteristic or diagnostic value: such are serous meningitis, unilateral facial paresis, arthralgia, myalgia, neuropathy and arthritis. EM is usually easily recognized by the trained practitioner, despite the fact that it causes a wide variety of skin diseases and infections

slowly growing ring-shaped skin rash. Microsporiosis (tinea cutis), granuloma annulare, erythema nodosum, Schamberg purpura, mosquito bite, morphea, contact dermatitis and fixed drug exanthema are most often mistaken for Borrelia infection. If the recommended antibiotics

for one of them, the erythema does not improve, the diagnosis was most likely incorrect. EM often it is considered to be an allergic or fungal process, the consequence of a spider bite, the homogeneous, large-scale and its form as erysipelas.

In uncertain cases, waiting 3-7 days is a solution. A sure diagnosis is more important than a quick one.

In case of an uncertain diagnosis, no treatment should be started.

In the case of facial paresis accompanied by meningitis, especially if it becomes bilateral after one day but within 3 weeks, the diagnosis of Lb can be taken for sure, and the treatment should be started even before waiting for the serological result. Peripheral facial in the case of paresis, it is justified to perform a spinal tap at the slightest suspicion of meningitis, because meningitis its detection verifies Borrelia infection with almost complete certainty. On the other hand, relapsing facial paresis never the result of Borrelia infection.

Neuropathy occurs in many diseases. The undulating flow and the migrating, asymmetric localization Lb speaks for The axon degeneration seen on ENG speaks against Borrelia infection and against myelin damage. If intrathecal Borrelia antibody production can be detected, Nb is confirmed.

Lyme arthritis can only be diagnosed on the basis of serological tests. It is always extremely positive in Lyme arthritis antibody level is measured. An IgM test has no meaning in this form of the disease.

Symmetrical polyarthritis with accelerated decline and elevated CRP, starting with fever, is never a consequence of Borrelia infection.

If the tick bite is on the hairy scalp, occipital or cervical lymph node swelling may occur.

If the eschar characteristic of rickettsia infections does not develop (TIBOLA) [26], Lb may also arise, which – in case of an occipital tick bite - it can cause similar lymph node swellings. In such a case, we can perform a serum pair test in parallel on two blood samples taken four weeks apart. Administration of antibiotics is justified only in case of seroprogession against Borrelia. TIBOLA heals on its own.

Post-Lyme syndrome

Despite correct treatment of Lb, 5–10% of patients remain symptomatic. Joint and muscle pain, fatigue, memory impairment, decreased cognitive abilities, limb numbness, headache, vision and sleep disorders are the most common complaints that are not helped by prolonged combined antibiotic treatment [22/a, 28].

Other symptoms

There is almost no symptom that has not been associated with a *Borrelia* infection. Hypacusis, Alzheimer's disease, ALS, MS, epilepsy, optic neuritis, trigeminal neuralgia, hepatitis, B-cell lymphoma, pseudotumor cerebri, various psychoses, keratitis, uveitis are mentioned in several publications. Some skin diseases, such as the morphea, lichen sclerosus et atrophicus, anetoderma, hemiatrophia faciei or Shulman syndrome are also believed by many to be the result of *Borrelia* infection. However, these opinions are based on fallacies. Lb does not cause uveitis [23/a]. Conjunctivitis also occurs only in those rare cases, however, when EM develops involving the eye as well. (In this case, the tick gets stuck between the eyelashes.)

Co-infections

The diagnosis of "chronic Lyme disease" often used in the popular media refers to patients presenting with long-lasting, medically unobjectifiable complaints. Many of them are treated for chronic "co-infections" (anaplasma, babesia, bartonella), despite the fact that neither clinical symptoms nor laboratory and other medical findings indicate these infections.

Anaplasma phagocytophylum should only be tested if there is a high fever lasting longer than 1 day, severe headache, muscle pain, possibly vomiting, diarrhea, or rash. Among the laboratory findings, progressive leuko- (neutro-) thrombopaenia, anemia and a mild but progressive increase in liver function enzymes are characteristic. It helps a lot in the diagnosis if you have two blood samples taken 1 week apart.

It is a serious disease that, due to its rarity, is not usually recognized within a few days, so there is a chance that there will be 2 blood samples, from which the direction of the change in the laboratory findings can be read. The diagnosis is established on the basis of the clinic and routine laboratory tests. In the case of well-founded suspicion, treatment should be started immediately (doxycycline 2x100 mg for 50-90 tskg, 3x100 mg for children over 90 kg, 2x2mg/tskg for 15 days for children under 50 kg), because serology 1-2 weeks after the onset of symptoms it can still be negative, but the delay can even lead to death. [43]

Babesiosis. According to our knowledge, only 3 of the more than 100 babesia species, *Babesia divergens*, *B. microti* and *B. venatorum*, cause human disease in Europe, where human babesiosis is very rare. From the discovery of the pathogen in 1956 until today, only 50-70 cases have been registered. Most cases are caused by *B. divergens*, almost always in people with splenectomized or congenital splenic deficiency, and the mortality rate is at least 40%. Babesia are red blood cell parasites and cause a disease similar to malaria. High fever, chills, headache, jaundice due to hemolytic anemia, haemoglobinuria, dark urine, kidney failure are typical, but the periodic fever common in malaria does not occur here. Moderate enlargement of the liver and spleen is common.

Laboratory abnormalities: haemolytic anemia, decreased haptoglobin, increased lactate dehydrogenase (LDH) level, increased creatinine and urea nitrogen levels in addition to reticulocytosis and thrombocytopenia, decreased kidney function. Moderately elevated liver enzymes occur. Proteinuria is legal. [47]

Bartonellosis. Of its many species, only 11 are likely human pathogens. *B. henselae* causes cat-scratch disease, *B. quintana* causes trench disease spread by lice and endocarditis mainly in homeless people [48]. Bartonella may be spread by some ticks, but there is no clear scientific evidence for this. Compared to that, it is regularly mentioned in the popular media among the co-infections of Lb. In the case of most reports of Bartonella and *Borrelia* co-infections, the tests were performed and/or evaluated unprofessionally [46].

Prevention

In the case of activities with a significant risk of tick bites, it is worth wearing high-closing trousers (e.g. gardening trousers), which must be previously impregnated with a permethrin-containing agent. Permethrin is not only an insect repellent, but also a powerful insecticide, making it the safest way to prevent tick bites. Pants should be worn under socks, and shoes and socks should also be sprayed with the permethrin-containing product. Among the insect repellents, high concentration diethyl-meta-toluamide (DEET) is the standard reference agent, but it is advisable to spray this on clothes and not on the skin. Picaridin is equally effective, although it is not widely used in our country, although, unlike DEET, it is not a solvent and is practically odorless. The combination of lemon and eucalyptus oil is an insect repellent organic preparation. p-methane-3,8-diol (PMD) is also derived from eucalyptus.

It is advisable to use thin tweezers to remove the tick. The tick should be held as close to the skin as possible, so that the body of the tick is not crushed. You can get many plastic tools that work on the principle of a nail puller. The tick must be removed as soon as possible, it is not worth visiting a doctor's office. The removal should be done by pulling slowly, so that the mouth organ of the parasite does not break. Small spines can remain in the skin from this oral organ, and these can cause an itchy, 1-3 cm, but never permanently growing, itchy reddening. They can last up to a year. This does not require any treatment. If the mouth organ of the tick remains inside, do not try to remove it, because you will only cause skin damage with it, which may then raise the suspicion of EM due to the inflammatory site that has developed. The removal must not be carried out with chemicals, matches or burning (22/a).

The removed tick should not be squeezed, as the secretions that splash out can cause serious infection. [45] Contrary to many recommendations, the site of the bite should not be treated with disinfectants, because the skin reaction to these You may suspect EM. Disinfectants do not reach the deeper layers of the skin and the pathogens that have entered the bloodstream, so they are useless.

Some guidelines recommend prophylactic antibiotic treatment if the tick was definitely *Ixodes ricinus* [22/a]. Under domestic conditions, it is unthinkable that mass and rapid (within 72 hours) species identification of ticks would be possible. According to most studies, prophylactic antibiotic treatment after a tick bite has a higher risk and a lower expected benefit. The national health professional guidelines do not recommend antibiotic prophylaxis under any circumstances. In case of a single tick bite, the risk of infection is around 2%. Its theoretical danger is clear: antibiotics given in small doses for a short period of time are not capable of destroying the pathogen, but by smearing the symptoms and delaying the serological reaction, they can make the diagnosis more difficult

[20]. Long-term treatment does not make sense, since there is a 98% chance that it is done unnecessarily.

Vaccination

The vaccine previously registered in the USA was withdrawn from circulation. Several vaccine companies are trying to develop a vaccine to prevent Lb. It seems likely that the application of the new mRNA technology will lead to success. The question is whether it is justified to use a vaccine against a basically benign, easily curable disease.

Recommendation 39

Antibiotics used for treatment: amoxicillin, cefuroxime, doxycycline and ceftriaxone, given above azithromycin in case of an allergic reaction. There is no place for any other treatment. [22/a] **(D)**

One and a half times the doses given in Table 13 are given above 90 kg body weight, and twice above 120 kg.

Therapy

Treat patients with EM-type symptoms without waiting for any further tests (including serology) must If the clinical picture is not clear, antibiotic treatment should not be started. Unreasonably given antibiotics can cause serious harm. The antibiotics that can be used for treatment (only 4+1 molecules) are listed in the table below. There is no place for any other treatment.

Table No. 13. Antibiotics recommended in some forms of Lyme borreliosis [2 and own source]

Active ingredient	Indication	Adult	Child	Content	Note
amoxicillin per os	EM, BL, ACA, carditis	3x1000 mg	3x50 mg/kg (1 ml of syrup/kg is 50 mg/ml-es from packaging)	20 days	Late type cellular allergy on the 8th day occurs, frequency 2%, harmless. Diarrhea is rare, spontaneous ceases.
cefuroxime axetil per os	EM, BL, carditis	2x500 mg	2x10 mg/kg max.: 2x500 mg	20 days	Some children do not accept the syrup.
doxycycline per os	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis Nb - primary application is not recommended unless other therapies were contraindicated	2x100 mg 2x200 mg	2x2 mg/kg, max.: 2x100 mg. In 8 years only if there is no other possibility.	40 days	Photosensitizing effect. Only then in the summer we order if nothing else can be given. The treatment in its duration consensus.
ceftriaxone preferably iv. if not soluble me: im	Nb, arthritis, ACA, pregnancy, carditis	1x2000 mg	50 mg/kg, max. 2 g	15 days	Im. given painful. Allergy is the 10th. after a few days, it can be severe after repeated administration. In this dosage the diarrhea practically a side effect.
azithromycin per os	IN	500 mg/day	10 mg/kg Only if there is nothing else possibility.	12 days	Relatively expensive. Abdominal complaints are common. THE not during treatment consensus. In 2 installments (2x250 mg) dosage maybe causes fewer abdominal complaints.

Above 90 kg of body weight, one and a half times the above doses are given, and above 120 kg, twice. Azamoxicillin fast six, the price is favorable, there are hardly any side effects, there are no dietary restrictions during the treatment, as with other medicines it does not interact, its pharmacokinetics are favorable, and there is almost complete agreement during treatment. In the USA, many people order 3x500 mg, in Europe 3x1000 mg for 20 days. In 2% of cases, it causes a morbilliform rash on the 8th day of treatment. This is never associated with serious clinical consequences, but since it is an allergic reaction, a treatment should not be continued at this time. Due to its rapid metabolism, it must be taken every 8 hours. Dosing amoxicillin twice a day does not achieve long-lasting bactericidal levels, so dosing three times a day is correct.

There is no great difference in the effectiveness of other preparations recommended for the treatment of EM. It is an exception azithromycin, it is less effective. [29]

Doxycycline is at the top of international recommendations. There is no unified position regarding the duration of the treatment, according to many, 10–14 days of treatment is sufficient [14, 30]. To be taken in summer due to its photosensitizing effect

very unpleasant. Doxycycline is a bacteriostatic antibiotic with a slower onset of action than amoxicillin. It can still be given also cefuroxime, however, it is relatively expensive, the syrup version is sometimes not accepted by children.

Adequate data on the effectiveness of clarithromycin are not available. Minocycline is not registered in Hungary, and has no advantage over doxycycline.

Of the preparations that can be administered in Lb, ceftriaxone penetrates the central nervous system best.

Studies on the treatment of neuroborreliosis with doxycycline currently do not reach the appropriate level of evidence [34], so doxycycline is recommended in this case only in case of penicillin and/or cephalosporin allergy.

In Nb, doxycycline is only safe in extremely high doses (2x200 mg/day), therefore, in Nb, it should only be given in case of penicillin and cephalosporin allergy. Even at this increased dose, it does not reach *B.* in the spinal fluid. *burgdorferi* sl MBC [31, 32]. In an animal experiment, less than 30th of the serum level in the spinal fluid can be achieved when doxycycline is used[33].

If, despite the recommended antibiotic treatment, fatigue, pain, and cognitive disorders occur after the treatment, and there are no objective data for a new *Borrelia* infection or treatment failure, the administration of another antibiotic is not recommended [22/a].

Recommendations were published earlier, according to which 2x100 mg of doxycycline is also sufficient in Nb [34, 35]. However, the developers of this health professional guideline are concerned with the quality and availability of the referenced studies considering pharmacokinetic data, the possibility of adapting the above recommendation was rejected. Consonant according to their expert opinion, the administration of doxycycline in Nb can only be recommended if all other therapeutic options are contraindicated. In this case, it is necessary to use a higher daily dose.

Cefotaxime and high-dose intravenous penicillin are also suitable for the treatment of Nb, but there is no advantage over ceftriaxone due to the 3-4 times a day dosing and the much higher MBC value of *Borrelia* compared to ceftriaxone in many cases.

Administration of oral penicillins and cephalosporins is pointless in case of central nervous system involvement. In Lyme arthritis, 2x100 mg of doxycycline or 1x2 g of ceftriaxone can be chosen. A reliable clinical trial supporting the benefit of combined antibiotic treatment has not yet been published. A fluoroquinolones in Lb they are ineffective.

As a general rule, the combination of a bactericidal and bacteriostatic preparation (e.g. ceftriaxone and doxycycline) can render the treatment ineffective. Combined treatments have unnecessarily many side effects and are unreasonably expensive they are associated with expenditure and poorer healing results [14].

Alternating treatment (including holidays) and the administration of antimalarial drugs are strictly contraindicated. Giving probiotics is pointless. Lactobacilli and bifidobacteria are much more sensitive than *Borrelia burgdorferi* to the antibiotics recommended here, which is why they die immediately in case of parallel treatment. A spot that does not respond at all to one of the antibiotic courses given above cannot be EM. The Herxheimer reaction in Lb is almost always with mild symptoms. Amoxicillin and ceftriaxone treatment 2-4. on the day of, or on the 7th of the doxycycline treatment. usually starts on The existing complaints may intensify, possibly new symptoms may appear, fever and severe fatigue may occur. Temporarily, the EM may become more vivid, grow, or even spread. The general symptoms can last for days, and usually disappear by the end of the treatment at the latest. Local steroid treatment of EM significantly increases the success of *Borrelia* culture from the skin biopsy sample and significantly shortens the culture time. Based on this, it is likely that the steroid treatment also helps the generalization of the infection *in vivo*. In the case of knee arthritis, rheumatologists often use intra-articular steroids.

This makes Lyme arthritis almost incurable. This observation is also supported by animal experiments [36].

Clinical data suggest that untreated maternal Lb increases the risk of fetal complications: a untreated infection in the early stages of pregnancy can cause abortion and premature birth in the last trimester [37].

In the case of parenteral ceftriaxone treatment, fetal damage should not be expected [37]. Amoxicillin given in the first trimester increases the risk of cleft lip and palate [38]. Although amoxicillin is excreted in breast milk, does not harm the breastfed baby.

Recommendation40 In EM, amoxicillin is the antibiotic of choice. (D)

Recommendation41 Administration of amoxicillin preparations combined with clavulanic acid (e.g. Augmentin) in Lb is unjustified and harmful. (D)

Recommendation42 Azithromycin is less effective in Lb, it is only recommended in case of an allergic reaction to the other 4 recommended preparations. (A) [29]

Recommendation43 The half-life of phenoxymethylpenicillin is shorter, and its absorption and biological utilization are worse than that of amoxicillin. Its use is justified only in severe kidney failure. (D)

Recommendation44 Erythromycin and roxythromycin are unsuitable for treating Lb. (D)

Recommendation45 In Nb, doxycycline only reaches the central nervous system in a high dose (2x200 mg/day), and even then it does not always reach the MBC of *B. burgdorferi* sl in the spinal fluid. For this reason, its administration is only considered in case of cephalosporin allergy. (A) [31, 32]

Recommendation46 In all cases, ceftriaxone in the recommended dose far exceeds the MIC and MBC values of Lyme spirochaeta in the spinal fluid. (A) [39, 40]

Recommendation 47 Administration of oral penicillins and oral cephalosporins is pointless in the case of central nervous system involvement. (D)

Recommendation48 Ceftriaxone is recommended for the treatment of pregnant women. Azithromycin can be given in case of cephalosporin allergy. (A) [38]

Recommendation49 Under in vitro conditions, the combined administration of fluoroquinolone and doxycycline or fluoroquinolone and ceftriaxone significantly improves the survival chances of Borrelia. (A) [42] No combination of antibiotics is indicated for the treatment of Lb.

Recommendation50 Metronidazole and tinidazole are not suitable for the treatment of Lb either alone or in combination. (A) [14]

Recommendation51 Despite its misleading name, the effectiveness of lymecycline has not yet been investigated in the treatment of Lb, so it is not recommended for the treatment of Lb. (D)

Recommendation 52 There is no place for any local antibiotic-disinfectant, steroid or antihistamine treatment, in fact, they are downright harmful because they can modify the clinical picture and thereby impair the ability to judge the success of the treatment. (D)

Recommendation 53 The treatment of ill-adjusted diabetic or other immunosuppressed patients and alcoholics, as well as pregnant women and the elderly, is the responsibility of a specialist. In these cases, antibiotics with a bactericidal effect (not doxycylin) should be chosen. (D)

Recommendation54 There is no congenital borreliosis syndrome similar to Hutchinson's triad of congenital syphilis. (A) [37]

Recommendation 55

In the case of parenteral ceftriaxone treatment of pregnant women infected with *Borrelia*, fetal damage is not to be expected. (A) [37]

Recommendation 56

Recommending abortion to expectant mothers infected with *Borrelia* is a serious professional mistake. (A) [37]

Recommendation 57

***Borrelia* genome testing of ticks removed from the patient is contraindicated, even if the result is positive justified antibiotic treatment. (C) [22]**

Supply process algorithm

Supply algorithm

Patients usually see their family doctor for the first time, and the first level is early recognition and treatment of EM competence of family doctors.

The second level is specialist care corresponding to clinical manifestations - with at least M2 level microbiology laboratory background -, to which the family doctor can refer the patient in case of non-emergency care.

At the third level, patients requiring special care/examination/differential diagnosis are cared for in university clinical centers or in centers specialized in the care of Lyme disease, where the necessary M2-M3 level microbiological laboratory background is available and an infectious disease consultation is also possible.

Diagnostic algorithm

In the case of EM, a laboratory test is not necessary.

In case of other, clinically relevant manifestations, confirmed serological examination, in case of neuroborreliosis confirmation of intrathecal antibody synthesis is mandatory.

Therapeutic algorithm

Application of antibiotics and indications specified in the health professional directive. Within this, parenteral ceftriaxone treatment is required for pregnant women and confirmed Nb cases.

VII. PROPOSAL FOR THE APPLICATION OF THE RECOMMENDATIONS

1. Conditions of application in domestic practice

1.1. Providers' competence (e.g. license, accreditation, etc.), capacity

Clinical care:

Establishing and treating the diagnosis of EM is the responsibility of a family doctor or dermatologist. If they are uncertain a in diagnosis, the involvement of an infectologist is mandatory. The care of other manifestations is the competence of the appropriate specialist (infectologist, dermatologist, neurologist, rheumatologist, cardiologist) based on the health professional guidelines.

Clinical microbiological diagnostic tests:

Mandatory except for EM. Diagnostic examination of other clinical forms (joint, cardiac, late neuroborreliosis, late skin manifestation) with any clinical microbiological M2-M3 level prepared for this serological examination can be done in a laboratory.

1.2. Special material conditions, organizational issues (inhibiting and facilitating factors and their solution)

The care does not require special material conditions. It is a condition that the minimum professional conditions corresponding to the level of care of the given specialty are met at the place of care. Since the most common manifestation of Lb is EM (probably 95% of patients present with this symptom), most cases are referred to dermatologists. Continuing education of dermatologists in this direction is still essential (appropriate level of education on the use of antibiotics and serodiagnosis of Lb).

Special aspects of microbiological laboratory tests: According to the valid Outpatient Regulations (9/2012. (II. 28.) NEFMI decree), only specialist care is entitled to indicate the confirmatory WB tests that support the diagnosis. This leads to the paradoxical situation that the family doctor sends the patient with neurological or rheumatological symptoms to the dermatologist in order to perform a confirmatory WB test. It is clear that the diagnosis, therapy, and care of these patients exceed the competence of the dermatologist. The only solution would be if only a laboratory could perform *Borrelia* serology that is also capable of performing WB tests, and the laboratory could decide within its own competence the confirmatory WB test

order, and the insurance company would reimburse him for it. This would prevent false-positive ELISA results from leaving the laboratory (as they only have a screening function) and unjustified treatments starting based on them. Only the negative ELISA findings should be released by the laboratory, the positive results should only be communicated to the patient and the attending physician based on the WB confirmation.

1.3. The health awareness, social and cultural circumstances, and individual expectations of the beneficiaries

Lb is a favorite topic of the media. The media plays a major role in spreading false information. This is largely due to the increased, often unjustified, need for examinations on the part of the beneficiaries. THE patients seeking information from various online sources often put strong pressure on the attending physician, insisting on performing laboratory tests. The healthcare professional directive can provide them with a reference basis that helps them reject unnecessary requests.

1.4. Other conditions

There aren't any.

2. List of application supporting documents

2.1. Patient information and educational materials

- a) What to do and what not to do in the event of a tick bite?
www.kullancs.hu
- b) On the diagnosis and treatment of Lyme disease (lecture for ELTE biology students
www.kullancs.hu
- c) Lyme disease and chronic Lyme disease. Medical Education Review, 2017;24(7-8):47–53.
www.kullancs.hu
- d) DualDur. A world-famous Hungarian invention?
<https://www.youtube.com/watch?v=7CLdQIENZz8>
- e) Information film about ticks and the diseases they spread.
www.kullancs.hu

Other available educational materials:

- a) Information on ticks
<https://www.nnk.gov.hu/index.php/jarvanyugyi-es-infekciokontroll-foosztaly/141-lakossagi-tajekoztatok/altalanos-tajekoztatok/1078-tajekoztato-a-kullancsokrol.html>
- b) Tick public information
https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/1078/Kullancs_lakossagi_tajekoztato_2010_05.pdf
- c) The 2nd Methodological Letter of the National Epidemiological Center on tick control
https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/1078/OEK_modszertani_levele_2009.pdf

2.2. Check questionnaires and data sheets used when carrying out a series of activities

They weren't made.

2.3. Tables

- Table No. 1 . *Diagnostic criteria for erythema migrans* [own source]
 Table No. 2 . *Borrelia lymphocytoma diagnostic criteria* [own source]
 Table No. 3. *Diagnostic criteria for acrodermatitis chronica atrophicans* [own source]
 Table No. 4. *Diagnostic criteria for Lyme carditis* [own source]
 Table No. 5. *Diagnostic criteria for peripheral facial paresis developed in Lyme disease* [own source]

Table No. 6. *Diagnostic criteria for Borrelia lymphocytic meningoradiculitis* [18]

Table No. 7. *Diagnostic criteria for chronic neuroborreliosis* [19]

Table No. 8. *Diagnostic criteria for chronic Lyme neuropathy* [own source]

Table No. 9. *Diagnostic criteria for Lyme arthritis* [own source]

Table No. 10. *Indications of Lyme diagnostic laboratory tests and their microbiological background*

Table No. 11. *Fields of application of Lyme diagnostic laboratory tests and microbiological their background* [own source]

Table No. 12. *Rules for reporting the results of Lyme diagnostic laboratory tests* [MSZ EN ISO 15189:2013 standard and own source]

Table No. 13. *Antibiotics recommended in some forms of Lyme borreliosis* [9 and own source]

2.4. Algorithms

They weren't made.

2.5. Other documents

They weren't made.

3. Indicators of practical application, audit criteria

The number of people with a diagnosis of Lb (A6920) in the database of the National Health Insurance Fund (inpatient and outpatient care, and those with this code when ordering medicine). In the above code, the type and dose of antibiotics per patient, the number of prescribed preparations and treatments clearly show whether the care follows the rules laid down in the health professional directive. The number and type of borrelia serologies performed by individual laboratories, their positivity rate, the number and frequency of tests per patient are also excellent indicators of the quality of care and tests. The number of cases reported to OSZIR's epidemiological system with a diagnosis of Lyme disease. Annual statistical processing of the above data is recommended. The health care practical monitoring of compliance with the professional guidelines is necessary with the participation of the chief medical inspectors representing the relevant professions [16/2019. (VII. 30.) EMMI decree on healthcare providers on professional supervision].

"Offer 21

Without WB confirmation, the laboratory should not release the result of the positive ELISA test. (D)"

In the examined period, in how many cases did the laboratory issue a positive ELISA test without WB confirmation result?

"Offer 25

Direct microscopic examination, detection from tissues, is not suitable to confirm/exclude Lb, and is therefore not recommended. (D)'

In the examined period, in how many cases did the laboratory issue results based on microscopic examination? How many patients received a diagnosis/treatment based on this positivity?

"Recommendation 41

Administration of amoxicillin (e.g. Augmentin) combined with clavulanic acid in Lb is unjustified and harmful. (D)'

In the examined period, in how many cases was the amoxicillin-clavulanic acid combination used to treat Lb?

"Recommendation 44

Erythromycin and roxythromycin are ineffective in treating Lb. (D)'

In the examined period, in how many cases was erythromycin antibiotic treatment used to cure Lb?

In the examined period, in how many cases was roxythromycin antibiotic treatment used to cure Lb?

"Recommendation 47

Administration of oral penicillins and oral cephalosporins is pointless in case of central nervous system involvement. (D)'

In how many cases were oral antibiotics used in the treatment of central nervous system Lb during the examined period?

In the examined period, in how many cases was oral penicillin antibiotic treatment used to cure Lb in case of central nervous system involvement?

In the examined period, in how many cases was oral cephalosporin antibiotic treatment used to cure Lb in case of central nervous system involvement?

"Offer50

Metronidazole and tinidazole are not suitable for the treatment of Lb either alone or in combination. (A) [14]

In the examined period, in how many cases was metronidazole antibiotic treatment used to cure Lb?

In the examined period, in how many cases was tinidazole antibiotic treatment used to cure Lb?

VIII. GUIDELINE REVISION PLAN

The planned revision of the healthcare professional directive takes place every 3 years. The review process begins half a year before the expiration date. The president of the Infectology Department of the Health Professional College appoints the person responsible for content development, who determines the members of the development work group and accepts the experts delegated by the associate departments. The members of the development group involved in the development of the current health professional guideline continuously follow the publications, books, guidelines and the changes occurring in the domestic healthcare environment. If there is a relevant and significant change in the scientific evidence or the care environment, the development team can initiate an early revision of the guideline.

IX. LITERATURE

- [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. The first domestic isolation of *Borrelia burgdorferi* (Lyme spirochaeta) from ticks. *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]. ANSWER: Annual reports. https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/Fertozo_betegsegek/Fertozo_eves_jelentesek, downloaded Dec. 2018 21.
- [5]. EMMI Department of Hospital Hygiene and Epidemiological Supervision (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. Tick-borne infections. MTA doctoral application. 2012, 10-11. and p. 106. (can be downloaded from: 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]. Methodological letter of the Szent László Hospital in Fyvárosi. Lyme borreliosis. *Doctor Hetil*. 1991; 132(44):2441-4.
- [12]. Lakos A. Diagnosis and treatment of Lyme disease (Lb). *General Practitioner Further Education Review* 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. Clinical forms, differential diagnosis and treatment of erythema migrans (EM). *Pediatric Monitor* 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, Heining U, Fingerle V, Kinet M, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the 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 tests for 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 outcomes of 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, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(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, Ljystad 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 amoxicillin 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. Effect of antibiotic combination on the reproduction of *Borrelia burgdorferi*, which causes Lyme disease. *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. A world-famous Hungarian invention? (<https://kullancs.hu/videos.php?videoID=4>) downloaded 2024.02.16.
- [45].Lakos A. Nagy G, Kienle Zs. Oculoglandular tularemia from crushing an engorged tick. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(9):ofaa3
- [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. METHOD OF DEVELOPMENT

1. Formation of a development group, the method of documenting the development process and tasks

The president of the Infectious Diseases Department of the Health Professional College appointed the members and the person in charge of the guideline development group. The members of the development group determined the tasks, priorities, consultation times and the exact progress of the development. In accordance with this, the members created the national healthcare professional guideline in the course of individual work, but in regular consultation with each other.

2. Literature search, selection

The health professional directive took into account the recommendations of international (WHO, ECDC) and other foreign organizations (CDC) of decisive importance in the field in 2018 and 2023 and the domestic regulations. A systematic literature search, selection and analysis, with special regard to the scientific evidence published since 2015, was also a defining element of the revision of the directive. The literature search is based on Hungarian and English language publications found in the Hungarian Medical Bibliography, PubMed and the Cochrane database.

it happened. The search was carried out using the following search words (and their Hungarian equivalent) and their combination: Lyme-kór, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, Lyme borreliosis, neuroborreliosis, chronic Lyme disease. The literature search was completed in February 2024.

3. Description of the strength and shortcomings of the evidence used (critical evaluation, "evidence or recommendation matrix"), method of determining the level of evidence

When creating the health care professional guidelines, their authors took into account published Hungarian research results and methodological guidelines in addition to the methodological guidelines published so far [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]. The above guidelines and domestic research results are basically consistent, there are no contradictory results between them. Based on the listed announcements, we took into account the consistent information. Where we deviated from that, we marked it in the wording.

4. Method of making recommendations We

formulated the recommendations based on the analysis of a large number of consistent international guidelines and the data of an exceptionally large number of domestic patients.

5. Opinion method

The health professional guideline was sent to the Health Professional College Sections involved in the health care process for their opinions. The returned suggestions were incorporated into the text of the directive, or individual recommendations were modified based on them, if the directive developers agreed with their content. The contents of the health professional guidelines correspond to the consensus established with the reviewers.

6. Method of independent expert opinion

It was not included.

XI. APPENDIX**1. Application supporting documents 1.1. Patient****information and educational materials** a) Dr. András

Lakos: What to do and what not to do in the event of a tick bite? (www.kullancs.hu) b) On the diagnosis and treatment of Lyme disease (lecture for ELTE biology students - video). (www.kullancs.hu) c) Lyme disease and chronic Lyme disease. Orvostovábbképző Szemle, 2017;24(7-8):47-53.(www.kullancs.hu) d) Informational film about ticks and the diseases they spread. (www.kullancs.hu) e) DualDur. A world-famous Hungarian invention? (video) (<https://www.youtube.com/watch?v=7CLdQIENZz8>)

1.2. Verification questionnaires and data sheets used when carrying out a series of activities

have not been prepared.

1.3. Tables

Table No. 1. Diagnostic criteria for erythema migrans [own source]

In case of a recognized tick bite								
The tick at the site of the bite	AND	after a incubation period of at least 24 hours	AND	at least 5 cm in diameter for at least 3 days	AND	gradually since then increasing	AND	oval erythema
Occurring in the absence of a recognized tick bite or far from the recognized bite								
ovaliserythema of at least 8 cm			AND	which has been at least this much for at least 5 days and has been gradually increasing ever since.				

Table No. 2. *Borrelia lymphocytoma* diagnostic criteria [own source]

Painless	AND S	on the auricle, earlobe, nipple or, exceptionally, the scrotum	AND S	purple-red stuffed swelling	AND S	untreated, it always lasts longer than a week.
----------	----------	--	----------	--------------------------------	----------	---

Table No. 3. *Diagnostic criteria for acrodermatitis chronica atrophicans* [own source]

Limbs tense on the side	AND S	lasting for months or years, asymmetrical	AND S	initially doughy tactful, extremely livid,	OR	later in spots atrophying skin,	AND S	extreme degree borreliaIgG seropositivity.
----------------------------	----------	---	----------	---	----	------------------------------------	----------	--

Table No. 4 . *Diagnostic criteria for Lyme carditis* [own source]

Fluctuating I–II–III. degree atrio-ventricular block							
AND							
Tick bites no older than 2 months		and/or	After erythema migrans not older than 2 months		and/or WB	confirmed Borrelia IgM and/or IgG seropositivity	

Table No. 5. *Diagnostic criteria for peripheral facial palsy of Lyme disease* [own source]

Unilateral peripheral facial paresis								
AND								
Tick bites no older than 2 months	and or	At 2 months not older untreated erythema migrans left sitting	and or	lymphocytás meningitis	and or	2 nap – In 3 weeks bilaterally separating peripheral facial nerve palsy	and or	Borrelia IgM and/ or IgG confirmed by WB sero- positivity

Table No. 6. *Diagnostic criteria for Borrelia lymphocytic meningoradiculitis* [18]

Neurological symptoms	AND S	serous meningitis	AND S	intrathecal borrelia IgM and/or IgG antibody synthesis
-----------------------	----------	-------------------	----------	--

Table No. 7: Diagnostic criteria for neuroborreliosis chronicus [19]

Encephalomyelitis or radiculomyelitis for at least 3 months						
AND						
Extreme grade certified by WB IgG borrelia seropositivity in the serum	and	Extreme grade certified by WB IgG borrelia seropositivity in the cerebrospinal fluid	and	lymphocytás meningitis	and	intrathecalis borrelia antibody synthesis

Table No. 8 . Diagnostic criteria for chronic Lyme neuropathy [own source]

Asymmetric axonal degeneration that has existed for at least 3 months
AND
Extreme IgG borrelia seropositivity in the serum confirmed by WB

Table No. 9. Diagnostic criteria for Lyme arthritis [own source]

Asymmetric large-joint oligoarthritis without fever (knee, elbow, ankle)
AND
Extreme IgG borrelia seropositivity in the serum confirmed by WB

Table No. 10. Indications of Lyme diagnostic laboratory tests and their microbiological background [own source]

Indications	
recommendations	microbiological background
For serological testing, a sample taken in a tube with a red or yellow cap ("native") must be sent to the microbiological laboratory. In the absence of clinical symptoms suggestive of Lyme borreliosis, a serological test is not justified.	Antibodies may persist for a long time after previous exposure and clinically cured infection. There is no Lyme disease behind >90% of the positive results obtained in the Lyme test performed as a screening test [19,24].
In the case of clinically clear, typical EM, a serological test should not be performed to support the diagnosis or to choose the duration and dose of the treatment.	The absence of an antibody response does not rule out EM. Early symptoms usually appear earlier than the antibody response. Successful antibiotic treatment started in time in addition, seroconversion usually does not occur to.

<p>Serological examination is recommended non-typical EM, multiplex EM, ACA, lymphocytás meningoradiculitis, chronicus neuroborreliosis, facialis paresis, neuropathia, arthritis,</p>	<p>Specific IgM type antibody 3–6 weeks a mostly after the onset of clinical symptoms can be detected, while the IgG type</p>
<p>in case of carditis or suspicion thereof.</p>	<p>seroconversion of antibodies is slower develops (weeks-months). The infection either IgM or IgG type antibodies for months or years after its completion they may persist. For this reason only 3 clinical for less than a month in case of symptoms, the IgM test makes sense completion.</p> <p>The absence of an IgG antibody response excludes a Late manifestations of Lyme borreliosis (even even if IgM antibody can be detected) [8, 9, 13, 14, 23]. A large number of antibodies (bands) in the WB test indicates chronic infection.</p> <p>Homologous antigens of the same antigenic entity of different sensu stricto species count, no matter how many of them the patient's sample reacts with.</p>
<p>The indications are checked by the laboratory with the Lyme test on the request form by requesting the following specific data a from sender:</p> <p>Clinical indication of the test:</p> <p>EM since: _____</p> <p>non-typical EM since: _____</p> <p>multiplex EM since: _____</p> <p>ACA since: _____</p> <p>BL since: _____</p> <p>lymphocytic mening(oradicul)itis since: _____</p> <p>chronic neuroborreliosis since: _____</p> <p>peripheral facial paresis since: _____</p> <p>chronic neuropathy since: _____</p> <p>Lyme arthritis since: _____</p> <p>carditis (with AV block) since: _____</p>	<p>The investigation request is well founded can be judged based on the filling.</p>

<p>other: since: <i>to be filled in if you mark this line</i></p> <p>Arthralgia since: _____</p> <p>Swelling of one or more joints since: -</p> <p>Tick bite when</p> <p>A positive finding from another laboratory.</p>	
<p>Serological testing of a repeated sample is necessary in cases where the first sample is negative and early infection is suspected, e.g. atypical EM, carditis, facialis paresis or when reinfection occurs.</p> <p>For the purpose of comparison, the previous frozen storage and the fresh one sample in parallel, within a test series to investigate. In the case of atypical and untreated EM, 4 weeks is inadequate if treated with antibiotics, a waiting period of at least 6 months must be kept between samplings. High risk</p> <p>for the comparative (serum pair) examination of people (forester, hunter, orienteering, beekeeper, mushroom picker, etc.) who are seropositive but showing uncharacteristic symptoms (arthralgia, numbness of the limbs, headache, etc.), a 1-year wait is required for taking the 2nd blood sample. THE absence of seroprogession excludes existing infection. The patient should preferably not receive antibiotics between the two samplings. If it is necessary, then non-absorbable (e.g. rifaximin) ineffective against Borrelia (sulfamethoxazole/trimethoprim, quinolones) or little effective preparations (roxythromycin, ceftibuten, cefaclor, cephalixin) may be ordered. Administration of antibiotics recommended for the treatment of Lb fails the comparator evaluability of examinations.</p>	<p>Repeated Lyme antibody test in that justified if, based on all the data related to the patient, it is reasonable to expect a change (seroconversion, seroprogession or, where appropriate, seroregression). Reasonable even if in addition to seropositivity only there are uncharacteristic clinical symptoms, and we want to prove that there is no existing infection.</p> <p>In reinfection, the WB pattern is significant we see its change in the two different times in a sample taken but tested in parallel. Some antibodies disappear, others do not they appear.</p>
<p>Control serology is not justified after successful treatment.</p>	<p>Even after successful treatment for a long time, even it may persist for years when treatment is started existing antibody response.</p>

Table No. 11. *Fields of application of Lyme diagnostic laboratory tests and microbiological their background [own source]*

Laboratory tests	
field of application	microbiological background
ELISA-type tests by themselves	Expectation against ELISA tests that by infection
applied by Lyme infection elicited antibody response are suitable for EXCLUSION.	detects an induced antibody response with adequate sensitivity. THE the limit value (cut-off) of the tests is intentionally low (so the test is oversensitive), so it is less specific, so false-positive results naturally occur, which is why it must be confirmed with WB.
WB type tests for Lyme infection specific induced by antibody response for examination are suitable.	In WB-type tests, it can be determined whether there are any antibodies that only result from exposure to Lyme could have developed. Recombinant immunoblotting tests are they contain immunodominant Borrelia antigens, which reduces intraassay variability and the role of subjectivity in the reading. Electrophoretically from the lysed bacteria the complex antigen composition of WB containing separated proteins can provide more information, but requires a lot of practice a evaluation.
According to the so-called two-step protocol, the specific Lyme antibody response is tested using the WB method in "reactive" samples in ELISA tests presence. The two-step protocol can be deviated from if the detector specialist, clinical microbiologist the serological result is declared its clinical relevance.	When choosing an ELISA kit, an important aspect is the bacteria antigenic composition that also takes into account its diversity, and the given application of a population-based cut-off. If the result of the screening test is positive or borderline, a confirmatory test must be performed with a high-specificity test (WB). After the confirmatory test for Lyme serology is an integral part of the protocol, the laboratory undertaking Lyme serology tests must also be prepared (in terms of equipment and professionals) to perform WB tests.
In case of suspicion of Nb, serum and liquor taken on the same day should be taken in parallel to investigate.	Many kits are commercially available to detect intrathecal antibody synthesis. The dilution factor to determine, the submitter should state the results of the nephelometric (clinical biochemical) tests (albumin, total IgG, total IgM) in serum and liquor.

Table No. 12. Rules for reporting results of Lyme diagnostic laboratory tests [MSZ EN ISO 15189 standard and own source]

Communication of results	
recommendations	further suggestions, justifications
If only an ELISA-type test result is available, it can only be issued in case of negativity the find.	A negative result even in the absence of test indications can be issued. If within 6 weeks of the onset of clinical symptoms the sample has been taken, in the event of a negative result, the laboratory may recommend repeating the test after 4 weeks, if the patient does not receive antibiotics.
The microbiological findings are the available data should be interpreted textually.	The serological result alone does not diagnosis: whether the analytical result can be related to the patient's complaints/symptoms, given the anamnesis and current symptoms, the should be considered in close collaboration with a clinician.
If the result of the ELISA type test is not negative, it must be confirmed with WB.	In case of missing clinical information, the laboratory is send the following note to the person requesting the test: "In the absence of anamnesis, the Borrelia IgM and/or IgG test is not justified. If we will additionally receive the required by postal order data (symptoms and their onset), the examination a performed on a frozen sample."

<p>If the antibody response induced by Lyme infection can be confirmed based on the WB profile, then a within a positive range in a semiquantitative manner (weakly positive, moderately positive, strongly positive) the findings must be released. The multi-step examination increases the specificity of the examination, because acrodermatitis, Lyme arthritis, chr. neuropathy, chr. borrelia encephalomyelitis, a year-long infection associated with any symptoms, always results in a strongly positive IgG reaction. Multiplex EM almost always it is associated with a strongly positive IgM reaction.</p>	<p>Comparative study (parallel analysis of an earlier and freshly taken frozen sample) WB be based on results.</p> <p>The semi-quantitative assessment is the laboratory finding part of it. The provision of direct or derived numerical measurement values should be avoided, because the numerical measurement data of the different ELISA tests are not they cannot be answered quantitatively either antibody level, nor titer and between each other (interassay) are also not comparable.</p> <p>In several samples of the examined person, the ELISA comparison of reactivity within a test (intraassay) or within a measurement series (intrarun) a laboratory competence.</p> <p>Manufacturers of WB tests can help assess the specificity of the antibody response with a "score" calculation. Objective interpretation of "score" values a task and competence of the laboratory, which it is unreasonable to inform the referring doctor. Anti-p41 (cilia antibody) is not Borrelia-specific, its information is particularly misleading and should be avoided.</p> <p>The Lyme antibody response is a routine diagnosis it can basically define it at the sensu lato level. THE it is forbidden to refer to more than one species of Lyme borrelia in the findings.</p>
<p>In the comparative study of repeated samples it is necessary to declare whether a change has taken place (seroconversion, seroprogession) in serological status.</p>	<p>The change can be quantitative or qualitative.</p> <p>Compared to a previous examination repeated within 2 years in the case of seroreactivity showing no marked deviation a it is advisable to make the following comment: Compared to the previous test(s), no change can be detected in the Borrelia antibody response.</p> <p>If you have not received antibiotics in the meantime, the infection is based on the repeated laboratory results its existence is excluded.</p>
<p>In the examination of a pair of serum and CSF samples, a statement must be made as to whether it can be detected intrathecally borrelia antibody production.</p>	

Table No. 13. Antibiotics recommended in some forms of Lyme borreliosis [9 and own source]

Active ingredient	Indication	Adult Child		Content Note
amoxicillin per os	EM, BL, ACA, carditis	3x1000 mg	3x50 mg/kg (1 ml of syrup/kg is 50 mg/ml-es from packaging)	20 days Late type cellular allergy on the 8th day occurs, frequency 2%, harmless. Diarrhea is rare, spontaneous ceases.
cefuroxime axetil per os	EM, BL, carditis 2x500	mg	2x10 mg/kg max.: 2x500 mg	20 days Some children do not accept the syrup.
doxycycline per os	EM, BL, ACA, arthritis, neuritis in Nb primary application is not recommended unless other therapies were contraindicated	2x100 mg in Nb 2x200 mg	2x2 mg/kg, max.: 2x100 mg. In 8 years only if there is no other possibility.	40 days Photosensitizing effect. Only then in the summer we order if nothing else can be given. The treatment in its duration consensus.
ceftriaxone preferably iv. if not soluble me: im	Nb, arthritis, ACA, pregnancy, carditis	1x2000 mg	50 mg/kg, max. 2 g	15 days Im. given painful. Allergy is the 10th. after a few days, it can be severe after repeated administration. In this dosage the diarrhea practically a side effect.
azithromycin per os	IN	500 mg/day	10 mg/kg Only if nothing else possibility.	12 days Relatively expensive. Abdominal complaints are common. THE not during treatment consensus. In 2 installments (2x250 mg) dosage maybe causes fewer abdominal complaints.

1.4. Algorithms

They weren't made.

1.5. Other documents

They weren't made.