



Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Simon  
Dr n. med. Marta Kucharska

## Postępowanie terapeutyczne w rumieniu wędrującym w przebiegu boreliozy z Lyme

**PROF. ZW. DR HAB. N. MED. KRZYSZTOF SIMON**



I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu



Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

**DR N. MED. MARTA KUCHARSKA**



I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu



# Postępowanie terapeutyczne w rumieniu wędrującym w przebiegu boreliozy z Lyme

Boreliozę wywołuje zakażenie krętkami z grupy *Borrelia burgdorferi*, które dostają się do organizmu człowieka w wyniku ukłucia skóry przez zakażonego kleszcza. Transmisja bakterii do organizmu nie następuje natychmiast po ukłuciu. Prawdopodobieństwo zakażenia rośnie wraz z czasem utrzymywania się żerującego kleszcza na skórze. Najczęstszą postacią choroby jest jej skórna manifestacja pod postacią rumienia wędrującego, który jest objawem jej wczesnego stadium. Niezwłoczne leczenie rumienia wędrującego cechuje się bardzo dużą skutecznością.

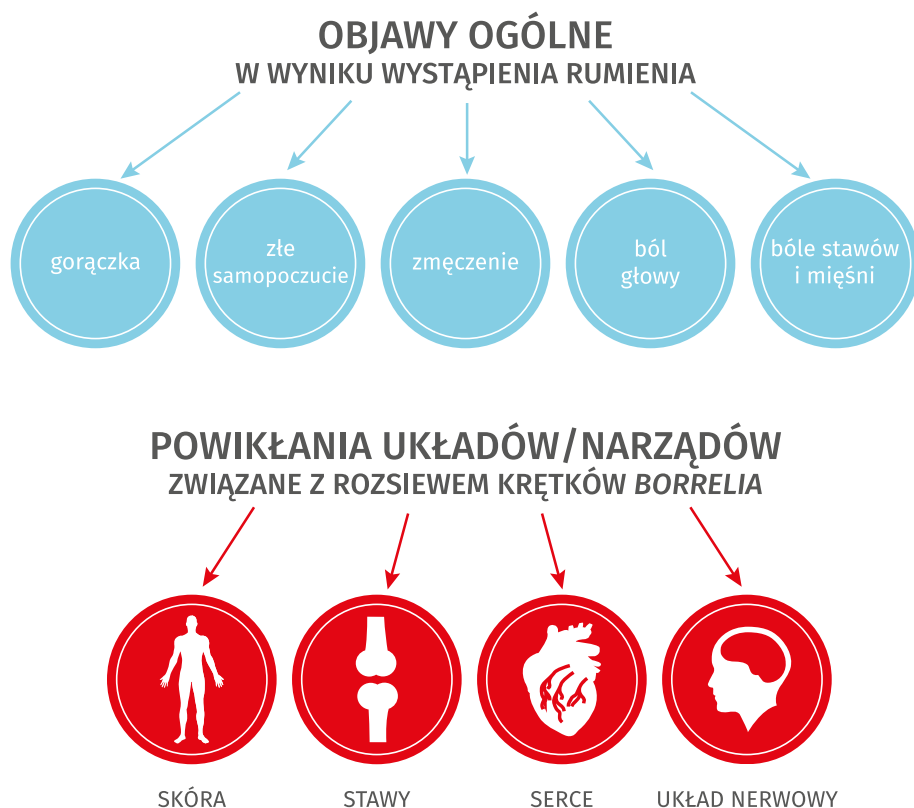
## Wstęp

Borelioza z Lyme to wielonarządowa choroba coraz powszechniej występująca na świecie. Obserwowana jest w Europie, Ameryce Północnej oraz Azji. Znanych jest 18 genogatunków krętków tworzących kompleks *Borrelia burgdorferi* sensu lato, bytujących u zwierząt dzikich i przenoszonych przez różne gatunki kleszczy. W Europie są to przeważnie gatunki *B. burgdorferi*, *B. garinii* i *B. afzelii*, rzadziej *B. burgdorferi*, *B. spielmanii* i prawdopodobnie *B. bavariensis*, *B. valaisiana*, *B. lusitanae*. Przenosicielem (wektorem) jest kleszcz z gatunku *Ixodes*: *I. ricinus* i *I. persulcatus*.

U większości pacjentów z boreliozą we wczesnym stadium występuje charakterystyczna zmiana skórna – **rumień wędrujący** (łac. *erythema migrans* – EM). U części pacjentów zakażenie **może przebiegać całkowicie bezobjawowo i nie prowadzić do ostrych czy przewlekłych zdarzeń**. Szacuje się, że w Polsce około 10-12% zdrowej populacji ma dodatnie wyniki badań serologicznych. Wystąpieniu rumienia mogą towarzyszyć objawy ogólne, takie jak: gorączka, złe samopoczucie, zmęczenie, ból głowy, bóle stawów i mięśni. W dalszej kolejności, w wyniku rozsiewu krętków w ustroju, może dojść do zajęcia odległych układów i narządów,

a powikłania związane z boreliozą mogą osiągnąć nasilenie od łagodnych po ciężkie, choć zasadniczo nie prowadzą do zgonu.

Powikłania najczęściej dotyczą: skóry, stawów, serca, układu nerwowego i występują średnio u kilku/kilkunastu procent pacjentów (zapalenie stawów w Europie obserwowano u 3-7% pacjentów, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych odsetek ten dochodzi do 30%).



Rosnąca zapadalność na boreliozę powoduje zwiększanie liczby zgłoszeń pacjentów z jej objawami do lekarzy różnych specjalizacji, szczególnie: rodzinnych, internistów, pediatrów, dermatologów. **W leczeniu tej choroby wykorzystuje się antybiotyki, które właściwie zastosowane charakteryzują się wysoką skutecznością.** Niestety ta elementarna wiedza nie przebija się do grup pacjenckich, które wręcz żądają wielomiesięcznych antybiotykoterapii, pomimo braku jakichkolwiek objawów klinicznych, mogących mieć związek z zakażeniem *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Poniższy artykuł zawiera zalecenia odnośnie diagnostyki i leczenia najczęstszej postaci boreliozy, jaką jest rumień wędrujący.

”

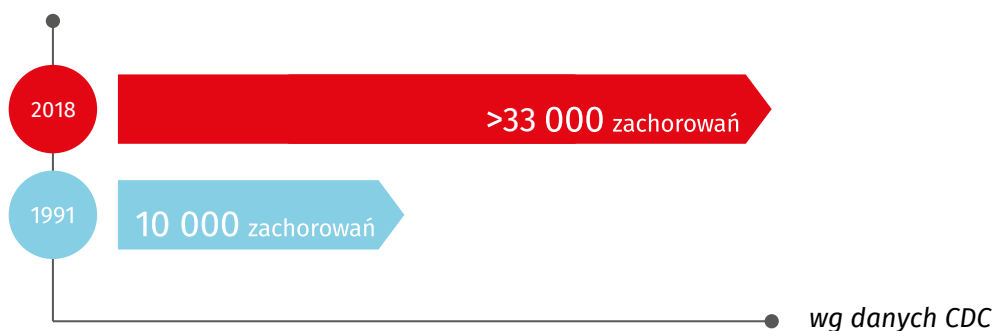
Właściwie postawiona diagnoza i szybkie wdrożenie leczenia ma wysoką skuteczność i zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych powikłań.

”

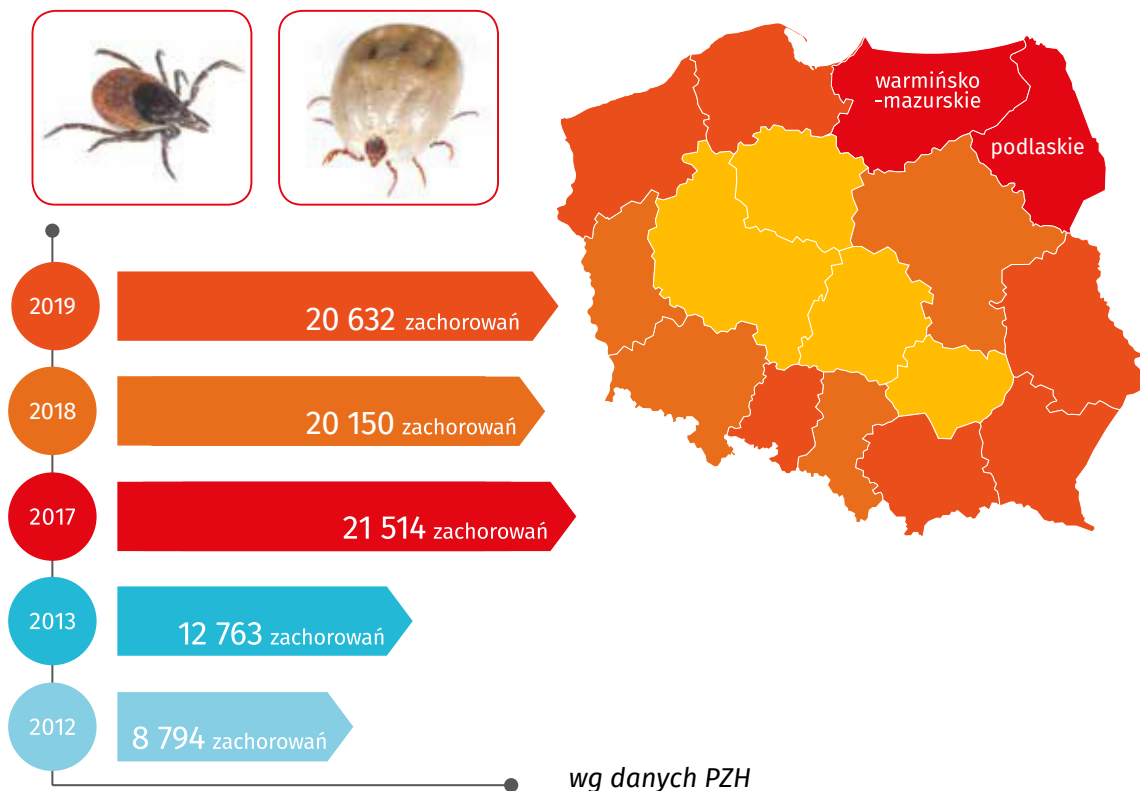
**Leczenie nigdy nie wyeliminuje przeciwciał przeciwko krętkom *Borrelia* – są one naturalną, prawidłową odpowiedzią humoralną na większość patogenów.**

## Epidemiologia

Zapadalność na boreliozę na terenach endemicznych jest wysoka i, jak pokazują badania, w ostatnich latach nadal rośnie. Według CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Ośrodki Kontroli i Prewencji Chorób) liczba przypadków tej choroby wzrosła z 10 000 w 1991 r. do >33000 w 2018 r.<sup>1,2,3</sup> Jest to obecnie najczęściej występująca choroba przenoszona przez wektory w Ameryce Północnej,<sup>3,4</sup> stanowi istotny problem szczególnie w północno-wschodnich stanach USA.



W Europie również rejestrowanych jest coraz więcej przypadków boreliozy,<sup>5,6</sup> a wśród krajów szczególnie narażonych na jej występowanie wymienia się: Niemcy, Austrię, Szwecję, Słowenię i Polskę. **Borelioza jest najczęstszą chorobą odkleszczową w Polsce, a liczba rejestrowanych zachorowań systematycznie wzrasta.**<sup>7</sup> Według danych PZH (Państwowego Zakładu Higieny) w 2012 r. zarejestrowano 8 794 zachorowań, w 2013 r. - 12 763, w 2017 r. już 21 514 chorych (zapadalność 55,99/100 tys.), w 2018 r. - 20 150 przypadków (zapadalność 52,5/100 tys.), a w 2019 - 20 632 zachorowań (53,7/100 tys.). Największą zapadalność stwierdza się na terenach województwa podlaskiego oraz warmińsko-mazurskiego (ponad 106,2 - 107,7 przypadków/100 tys).<sup>28</sup>



Rosnąca liczba przypadków zachorowań na boreliozę z Lyme ma związek z ocieplaniem się klimatu (w wyniku czego zwiększa się liczba i zasięg występowania zakażonych kleszczy), a także większą świadomością problemu wśród lekarzy i pacjentów, coraz powszechniej stosowaną diagnostyką<sup>1</sup>. Należy tu nadmienić, że wyniki badań serologicznych są niestety bardzo często nieprawidłowo interpretowane.

W rozprzestrzenianiu się zakażonych osobników istotną rolę odgrywają zwierzęta, na których żerują kleszcze, są to m.in. zwierzęta jeleniowate czy też migrujące ptaki. **Najwyższa zapadalność na boreliozę przypada na okres wiosny i lata.** Z badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych wynika, że najwięcej przypadków boreliozy z Lyme rejestrowanych jest od maja do października, z czego >60% przypadków zgłasza się w czerwcu i lipcu.<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę liczbę zachorowań na boreliozę w różnych grupach wiekowych, największą zapadalność notuje się wśród dzieci. W Ameryce Północnej większość przypadków dotyczy dzieci ≤15. r.ż.<sup>8</sup> Tego zjawiska nie obserwujemy jednak w Polsce.

## Patofizjologia

Wektorem choroby jest kleszcz z rodzaju *Ixodes*. **W Polsce za transmisję zakażenia odpowiada *Ixodes ricinus*, rzadziej *Ixodes persulcatus*,** w Ameryce Północnej

*Ixodes scapularis* oraz *Ixodes pacificus*. Dorosłe osobniki dzięki temu, że są większe i lepiej widoczne, rzadko stanowią przyczynę zakażenia – usuwa się je zanim do niego dojdzie. **Boreliozę wywołują krętki z kompleksu *Borrelia burgdorferi* sensu lato, które dostają się do organizmu człowieka w wyniku ukłucia skóry przez zakażonego kleszcza, ale także jego postaci larwalnej i nimfy.**

”

Transmisja bakterii do organizmu człowieka nie następuje natychmiast po ukłuciu. Prawdopodobieństwo zakażenia rośnie wraz z czasem utrzymywania się żerującego kleszcza na skórze. Większość pacjentów zostaje zakażonych, gdy kleszcz żerował  $\geq 72$  godz.<sup>9</sup>

”

Szacuje się, że po ukłuciu przez kleszcza klinicznie jawna choroba rozwija się u 0,3-1,4% pacjentów, natomiast prawdopodobieństwo wytworzenia przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wynosi 3-6%. Po zakażeniu możliwy jest rozwój miejscowego stanu zapalnego lub rozsiew bakterii do odległych miejsc.

Borelioza charakteryzuje się występowaniem określonych objawów, które mogą dotyczyć wielu narządów.

”

Najczęstszą postacią choroby jest jej skórna manifestacja pod postacią rumienia wędrującego. Występuje ona u 60-80% pacjentów, w miejscu wprowadzenia do organizmu bakterii.<sup>10</sup>

”

**Rumień może pojawić się także w miejscu odległym od punktu ukłucia przez kleszcza.<sup>11</sup> Krętki mogą ulec rozsiewowi przez naczynia krwionośne do różnych narządów/układów, takich jak: skóra, serce, układ nerwowy, oczy, stawy. Do rozsiewu może dojść po kilku tygodniach od inokulacji,<sup>12</sup> ale może również wystąpić u pacjentów z objawami trwającymi krócej niż tydzień.<sup>13</sup> Dlatego tak istotne jest właściwe rozpoznanie choroby i jej leczenie – zmniejsza to ryzyko powikłań i wpływa na poprawę stanu pacjentów.<sup>14</sup>**

## Rumień wędrujący – diagnostyka



**RUMIEŃ WĘDRUJĄCY**  
występuje u **60-80%** pacjentów

**Rumień wędrujący** jest objawem wczesnego stadium boreliozy, **pojawia się u 60-80% pacjentów w okresie 3-30 dni od momentu zakażenia**.<sup>23,24</sup> Rozpoznaje się go na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, choć w diagnostyce pomocny jest także wywiad uwzględniający epidemiologię tej choroby. **Sam rumień wędrujący jako objaw patognomoniczny wystarcza do rozpoznania boreliozy z Lyme i podjęcia decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii.** Wykonywanie testów serologicznych na tym etapie jest zbędne, ponieważ u blisko połowy chorych nie dochodzi do wytworzenia przeciwciał w tym okresie.<sup>15</sup> Zdecydowana większość pacjentów wytworzy je po miesiącu od zachorowania i rozpoczęcia antybiotykoterapii nie będzie miała na to wpływu.<sup>15</sup>

**Pomimo szybkiego rozprzestrzeniania się bakterii drogą krwi i do układu nerwowego, właściwa antybiotykoterapia jest bardzo skuteczna i zapobiega wystąpieniu powikłań.**

Typowy rumień wędrujący pojawia się po 5-14 dniach w okolicy wcześniejszego ukłucia przez kleszcza.<sup>15</sup> Stopniowo rozszerza się obwodowo, a średnica wynosząca co najmniej 5 cm ułatwia postawienie diagnozy. U >50% chorych rumień charakteryzuje się centralnym przejaśnieniem. U około 50% chorych towarzyszą mu niecharakterystyczne objawy, takie jak: zmęczenie (54%), bóle mięśni (44%), bóle stawów (44%), ból głowy (42%), gorączka lub dreszcze (39%).<sup>15</sup>

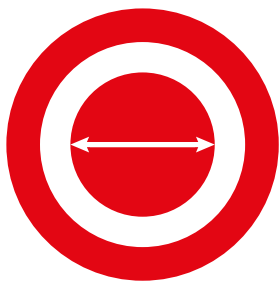
**TYPOWY  
RUMIEŃ  
WĘDRUJĄCY  
POJAWIA SIĘ PO:**



**W OKOLICY  
WCZEŚNIEJSZEGO  
UKŁUCIA PRZES  
KLESZCZA**



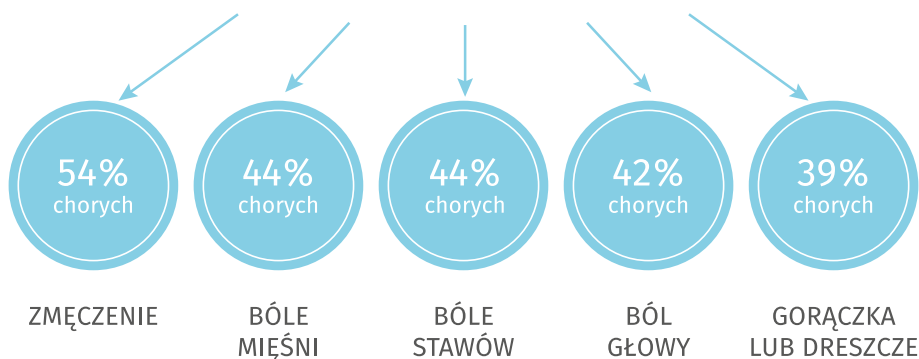
Postawienie  
diagnozy  
ułatwia  
wielkość  
rumienia



Średnica wynosi  
co najmniej

**5 cm**

### OBJAWY TOWARZYSZĄCE WYSTĄPIENIU RUMIENIA



Pojawienie się rumienia o średnicy mniejszej niż 5 cm, szczególnie gdy pojawił się w krótkim czasie od ukłucia, wymaga różnicowania z odczynem alergicznym. Poza tym diagnostyka różnicowa obejmuje wówczas także: grzybice, zakażenia paciorkowcowe i gronkowcowe skóry czy ziarniniaka obrączkowego.

### Rumień wędrujący – leczenie

Leczenie rumienia, będącego manifestacją zakażenia krętkami *Borelia burgdorferi* sensu lato, aby mogło być skuteczne, powinno zostać wdrożone jak najszybciej. Warto tutaj zaznaczyć, że nie ma dowodów na celowość przedłużonych antybiotykoterapii, jakie rekomenduje popularne wśród pacjentów towarzystwo ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society).

### Wytyczne EUCALB

W Europie wytyczne leczenia boreliozy ustalane są przez towarzystwa naukowe zrzeszające lekarzy zajmujących się chorobami zakaźnymi we współpracy z EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis). Celem EUCALB jest

tworzenie i uaktualnianie rekomendacji powstających zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM – evidence based medicine).<sup>25</sup>

”

W najnowszych wytycznych EUALB dotyczących leczenia rumienia wędrującego zaleca się pięć antybiotyków z trzech grup: doksycyklinę z grupy tetracyklin, amoksycylinę, aksetyl cefuroksymu oraz penicylinę V z grupy  $\beta$ -laktamów, a także azytromycynę z grupy makrolidów.<sup>25</sup>

”

Przed rozpoczęciem terapii należy zwrócić uwagę na szczególne grupy pacjentów i dostosować do nich rodzaj podawanego antybiotyku. **Dzieci do 8. r.ż. (w niektórych grupach do 12. r.ż.) oraz kobiety w ciąży i karmiące piersią nie powinni być leczeni doksycykliną.**<sup>25</sup>

Ponadto, jeżeli u pacjentów ze wspomnianych grup występuje alergia na  $\beta$ -laktamy, lekiem z wyboru powinna być azytromycyna.<sup>25</sup>

”

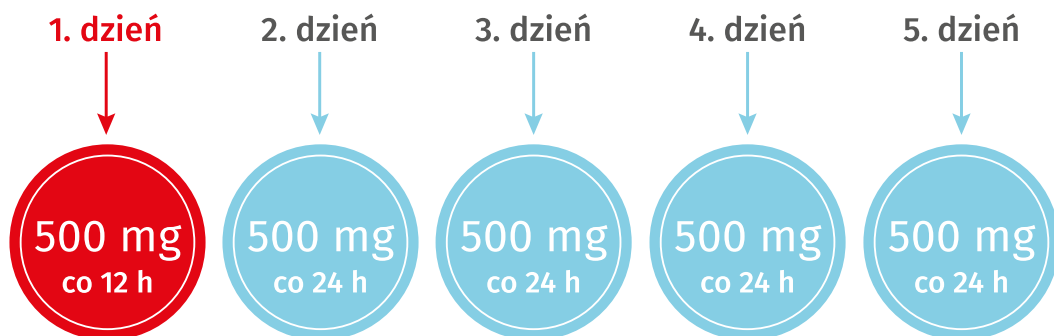
Azytromycyna w najnowszych wytycznych znalazła się w grupie antybiotyków pierwszego wyboru. Wygodny schemat dawkowania i krótki czas terapii mogą zapewnić skuteczne leczenie u pacjentów, u których długotrwała antybiotykoterapia nie jest efektywna, choćby z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

”

Leczenie azytromycyną trwa pięć dni i polega na zastosowaniu substancji w dawce 500 mg co 12 godzin pierwszego dnia, a następnie 500 mg co 24 godziny przez kolejne cztery dni.

Wytyczne EUALB zestawiono w **Tabeli 1.**<sup>25</sup>

# 5-DNIOWA TERAPIA AZYTROMYCYNĄ



**Tabela 1.** Leczenie rumienia wędrującego zgodnie z wytycznymi EUCALB.<sup>25</sup>

| ANTYBIOTYK             | POSTAĆ             | DAWKA NA DOBĘ                    |                                  | CZAS TRWANIA<br>TERAPII<br>W DNIACH      |
|------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
|                        |                    | DOROŚLI                          | DZIECI                           |                                          |
| Doksycyklina           | <i>p.o.</i>        | 2 x 100 mg                       | Niewskazana<br>u dzieci <8. r.ż. | 14 (10-21)                               |
| Amoksycylina           | <i>p.o.</i>        | 3 x 500-1000 mg                  | 25-50 mg/kg m.c.                 | 14 (10-21)                               |
| Aksetyl<br>cefuroksymu | <i>p.o.</i>        | 2 x 500 mg                       | 30-40 mg/kg<br>m.c.              | 14 (10-21)                               |
| Penicylina V           | <i>p.o.</i>        | 3 x 1,0-1,5 mln<br>j.m.          | 0,1-0,15 mln j.m./<br>kg m.c.    | 14 (10-21)                               |
| <b>Azytromycyna</b>    | <b><i>p.o.</i></b> | <b>2 x 500 mg<br/>1 x 500 mg</b> | <b>20 mg/kg<br/>10 mg/kg</b>     | <b>Pierwszego dnia<br/>Kolejne 4 dni</b> |

p.o. – doustnie, j.m. – jednostki międzynarodowe, m.c. – masa ciała

## Inne wytyczne

Podobne zalecenia zawierają pozostałe polskie i światowe wytyczne. Zgodnie z amerykańskimi zaleceniami IDSA (Infectious Diseases Society of America) w leczeniu rumienia wędrującego należy zastosować 14-dniową doustną antybiotykoterapię. Wśród rekomendowanych antybiotyków pierwszego wyboru wymienia się: doksycylinę (2 x 100 mg/dobę), amoksycylinę (3 x 500 mg/dobę) oraz aksetyl cefuroksymu (2 x 500 mg/dobę).<sup>3</sup> W przypadku doksycykliny możliwe jest jej stosowanie przez 10 dni. **Doksycyklina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży, będących w trakcie laktacji oraz u dzieci <8. r.ż.** U kobiet w ciąży lub w trakcie laktacji należy zastosować aksetyl cefuroksymu (2 x 500 mg/dobę) lub amoksycylinę (3 x 500 mg/dobę). U dzieci stosuje się te same antybiotyki, dopasowując dawkę do masy ciała pacjenta. Dla aksetylu cefuroksymu zaleca się dawkę 30 mg/kg m.c. na dobę podzieloną na dwie dawki, dla amoksycyliny zaleca się 50 mg/kg m.c. na dobę w trzech podzielonych dawkach. Poza tym u pacjentów z alergią lub nietolerancją wyżej wymienionych antybiotyków należy zastosować antybiotyk z grupy makrolidów.<sup>3</sup> Według informacji na stronie IDSA opracowywana jest aktualizacja rekomendacji, których przedstawienie planowane jest w najbliższym czasie.

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) w leczeniu rumienia wędrującego zaleca jeden z trzech antybiotyków: doksycylinę (2 x 100 mg/dobę), amoksycylinę (1,5-2,0 g/dobę) lub aksetyl cefuroksymu (2 x 500 mg/dobę). Taka terapia powinna trwać 14-28 dni.<sup>17</sup>

U pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania wymienionych antybiotyków należy zastosować makrolidy, które są uważane za antybiotyki drugiego rzutu. **Obecnie rekomendowana jest azytromycyna (2 x 250 mg) przez 5-10 dni.** Uważa się, że leczenie klarytromycyną i roksytromycyną nie jest wystarczająco skuteczne.

Kobiety w ciąży leczy się zgodnie z powyższymi zaleceniami, z wyłączeniem doksycykliny. Obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie ciężarnych  $\beta$ -laktamami jest skuteczne i pozbawione ryzyka powikłań u matki i noworodka. U dzieci do 8. r.ż. (ze względu na ryzyko przebarwienia zębów) nie należy stosować doksycykliny.

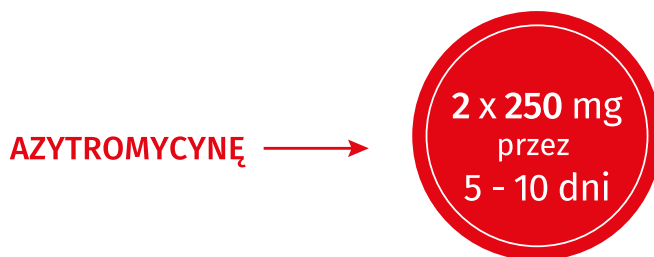
W **Tabeli 2.** zestawiono zalecane dla dzieci dawki antybiotyków w przeleczeniu na kg masy ciała.<sup>16,17,26</sup>

**POLSKIE TOWARZYSTWO EPIDEMIOLOGÓW  
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH**  
w leczeniu rumienia wędrującego zaleca  
jeden z trzech antybiotyków



**Leczenie powinno trwać 14-28 dni**

**U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami  
do stosowania ww. antybiotyków  
NALEŻY ZASTOSOWAĆ MAKROLID**



**Tabela 2.** Dawki antybiotyków rekomendowanych dla dzieci w leczeniu boreliozy.<sup>16,17,26</sup>

| ANTYBIOTYK          | DAWKA                     |
|---------------------|---------------------------|
| AKSETYL CEFUROKSYMU | 30 mg/kg m.c./dobę        |
| AMOKSYCYLINA        | 50 mg/kg m.c./dobę        |
| <b>AZYTROMYCYNA</b> | <b>10 mg/kg m.c./dobę</b> |

m.c. – masa ciała

Według wytycznych francuskiego stowarzyszenia SPILF (Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise), w leczeniu rumienia wędrującego należy zastosować  $\beta$ -laktamy (amoksycylinę, aksetyl cefuroksymu), tetracykliny (doksycylinę), a w przypadku nietolerancji powyższych – makrolidy (azytromycynę). Leczenie powinno trwać 14-21 dni, w przypadku azytromycyny – 10 dni. U kobiet w ciąży i dzieci <8. r.ż. przeciwwskazane jest stosowanie doksycykliny.<sup>27</sup>

Zgodnie z zaleceniami niemieckimi z 2017 r. (German Dermatological Society), w leczeniu rumienia wędrującego należy zastosować doksycylinę, amoksycylinę, aksetyl cefuroksymu lub azytromycynę. W przypadku azytromycyny terapia powinna trwać 5-10 dni, natomiast w przypadku pozostałych wymienionych antybiotyków 14 dni, przy zastosowaniu doksycykliny terapia może zostać skrócona do 10 dni.<sup>18</sup> W najnowszych rekomendacjach niemieckich krótszy czas leczenia ECM został podyktowany wynikami badań przedstawionymi poniżej. Natomiast przy wystąpieniu mnogiego rumienia wędrującego zaleca się wydłużenie terapii do 21 dni, z zastosowaniem wymienionych beta-laktamów lub doksycykliny.<sup>18</sup>

Podsumowanie wybranych rekomendacji leczenia rumienia wędrującego zawarto w **Tabeli 3**.<sup>16,26,27</sup>



**Tabela 3.** Leczenie dorosłych pacjentów z rumieniem wędrującym (z wyjątkiem ciężarnych, u których doksycyklina jest przeciwwskazana).<sup>16,26,27</sup>

| TOWARZYSTWO NAUKOWE                                                   | ANTYBIOTYK                           | DAWKA                          | DROGA PODANIA      | CZAS LECZENIA (W DNIACH) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych          | Amoksycylina                         | 3 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Doksycyklina                         | 2 x 100 mg lub 1 x 200 mg/dobę | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Aksetyl cefuroksymu                  | 2 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | <b>Azytromycyna*</b>                 | <b>2 x 250 mg/dobę</b>         | <b><i>p.o.</i></b> | <b>5-10</b>              |
| Infectious Diseases Society of America                                | Amoksycylina                         | 3 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Doksycyklina**                       | 1 x 200 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 10-21                    |
|                                                                       | Aksetyl cefuroksymu                  | 2 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Azytromycyna***                      | 1 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 7-10                     |
|                                                                       | Klarytromycyna****                   | 2 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Erytromycyna***                      | 4 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
| Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise                 | Amoksycylina (pierwszego rzutu)      | 3 x 500 mg - 1000 mg/dobę      | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Doksycyklina (pierwszego rzutu)      | 2 x 100 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Aksetyl cefuroksymu (drugiego rzutu) | 2 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14-21                    |
|                                                                       | Azytromycyna (trzeciego rzutu)       | 1 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 10                       |
| Deutsche Dermatologische Gesellschaft (German Dermatological Society) | Amoksycylina                         | 3 x 500 - 1000 mg/dobę         | <i>p.o.</i>        | 10-14                    |
|                                                                       | Doksycyklina                         | 2 x 100 mg lub 1 x 200 mg/dobę | <i>p.o.</i>        | 14                       |
|                                                                       | Aksetyl cefuroksymu                  | 2 x 500 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 14                       |
|                                                                       | Azytromycyna                         | 2 x 250 mg/dobę                | <i>p.o.</i>        | 5-10                     |

*p.o.* – doustnie

\* U osób z nadwrażliwością na  $\beta$ -laktamy

\*\* Przeciwwskazana u kobiet w ciąży, karmiących piersią i dzieci <8. r.ż.

\*\*\* Makrolidy są lekami z wyboru u pacjentów z nietolerancją amoksycyliny, aksetylu cefuroksymu oraz doksycykliny

\*\*\*\* Klarytromycyna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży

## Skuteczność krótkich terapii

Według rekomendacji opublikowanych na stronie CDC (Centers for Disease Control and Prevention; [www.cdc.gov/lyme](http://www.cdc.gov/lyme)), jak i wielu wyżej wymienionych, **leczenie rumienia wędrującego nie powinno trwać dłużej niż 3 tygodnie**, a w przypadku gdy stosowana jest doksycyklina, wystarczające jest leczenie 10-dniowe (100 mg 2 x dziennie). Zalecenia te powstały w oparciu o wyniki niedawnych badań, w których udowodniono skuteczność krócej prowadzonej antybiotykoterapii. W badaniu Stupica i wsp., w którym porównywano skuteczność leczenia ECM przy zastosowaniu doksycykliny, wykazano, że terapia 10-dniowa jest równie skuteczna co 15-dniowa.<sup>19</sup>

”

6 miesięcy po zakończeniu leczenia, w grupie pacjentów leczonych krótką antybiotykoterapią **nie obserwowano częstszego występowania niespecyficznego zespołu** w dyskutowanym zespole poboreliozowym.<sup>19</sup>

”

Badanie przeprowadzono na grupie 225 chorych populacji europejskiej, co tym bardziej powinno skłaniać polskich klinicystów do wyboru krótszego i skutecznego leczenia.<sup>19</sup>

## Zespół poboreliozowy PTLDS

”

Zespołem poboreliozowym PTLDS (post-treatment Lyme disease syndrome) określa się występowanie nieswoistych, subiektywnych objawów choroby, jak np. zmęczenie, bóle mięśniowo-stawowe, zaburzenia czynności poznawczych, trwających przez co najmniej 6 miesięcy od zachorowania na boreliozę.

”

Dolegliwości są realne i określane również jako „ogólnoustrojowa choroba nietolerancji wysiłku fizycznego” (SEID, systemic exertion intolerance disease),



mogą one wystąpić także po przebyciu różnych chorób zakaźnych lub być wyrazem innych stanów chorobowych. Często to właśnie obawa przed wystąpieniem PTLDS bądź utrzymywanie się niespecyficznych objawów, jak zmęczenie, prowadzi do stosowania niepotrzebnych, przedłużonych antybiotykoterapii, choć wyniki niedawno przeprowadzonych badań wskazują kierunek zgoła odmienny. Należy pamiętać, że leczenie PTLDS jest wyłącznie objawowe, a na podstawie dokonanych badań nie udowodniono skuteczności antybiotykoterapii w łagodzeniu objawów pacjenta (dolegliwości te i tak stopniowo ustępują).

W badaniu Berende i wsp. oceniono skuteczność przedłużonej antybiotykoterapii w porównaniu z krótkoterminowym leczeniem chorych z zespołem poboreliozowym.<sup>20</sup> W badaniu wzięło udział 280 chorych, u których utrzymywały się przewlekłe, nieswoiste objawy przypisywane boreliozie, w wywiadzie mieli oni przebytą chorobę z Lyme, rumień wędrujący lub dodatnie wyniki badań serologicznych. Średni czas trwania objawów wynosił 2,5 roku, zaś wcześniejsze leczenie antybiotykami było zastosowane u 89% z nich. Wszyscy chorzy otrzymali dwutygodniowe leczenie ceftriaksonem (2000 mg i.v. 1 x dziennie), a następnie zostali przydzieleni do jednej z trzech grup.<sup>20</sup>

W grupie pierwszej otrzymywali doksycyklinę w dawce 2 x 100 mg przez 12 tygodni, w grupie drugiej klarytromycynę w dawce 500 mg i hydroksychlorochinę w dawce 200 mg 2 x dziennie, w grupie kontrolnej – placebo. W badaniu wykazano, że przedłużona antybiotykoterapia (tj. 2 tygodnie leczenia ceftriaksonem + 12 tygodni doksycykliną lub klarytromycyną z hydroksychlorochiną) nie poprawiła jakości życia związanej ze zdrowiem. **Badanie udowodniło, że nie ma konieczności stosowania długotrwałej antybiotykoterapii ze względu na utrzymywanie się niespecyficznych objawów po przebyciu boreliozy.**<sup>20</sup>

Do podobnych wniosków doszedł Klempner i wsp.<sup>21</sup>, na podstawie analizy 4 badań sponsorowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (NIH, National Institutes of Health). Badania te przeprowadzono u pacjentów z uporczywymi, niewyjaśnionymi objawami, u których pomimo wcześniejszego leczenia antybiotykami z powodu boreliozy z Lyme wykazano, że ponowne leczenie antybiotykami nie przynosi korzyści, a nawet niesie ryzyko działań niepożądanych.<sup>21</sup> Jest to ważny wniosek dla lekarzy zajmujących się leczeniem boreliozy, jak i samych pacjentów, starających się nieraz wymusić na lekarzu przedłużoną lub kolejną antybiotykoterapię w oparciu o dodatnie wyniki badań serologicznych i „wiedzę internetową” sugerującą, że każdy nieomal objaw jest skutkiem źle leczonej boreliozy.

## Terapie o nieudowodnionej skuteczności

Nie udowodniono skuteczności następujących leków i sposobów leczenia: cefalosporyn I generacji, fluorochinolonów, karbapenemów, wankomycyny, metronidazolu, tinidazolu, amantadyny, ketolidów, izoniazydu, trimetoprimu-sulfametoksazolu, flukonazolu, penicyliny benzatynowej, wielokrotnej i przedłużonej terapii tego samego epizodu choroby, antybiotykoterapii skojarzonej, przekraczania dawek antybiotyków, tzw. pulsacyjnego podawania antybiotyków, cholestyraminy, immunoglobulin, leczenia w komorze hiperbarycznej tlenowej, ozonoterapii, leczniczego wywoływania gorączki, witamin i suplementów diety, preparatów magnezu i bizmutu.<sup>22</sup>

## Błędy w diagnostyce i leczeniu rumienia wędrującego

Do najczęstszych błędów popełnianych przez lekarzy w diagnostyce i leczeniu rumienia wędrującego należą:

- ❶ stosowanie wielotygodniowej, a nawet wielomiesięcznej antybiotykoterapii,
- ❷ stosowanie niewłaściwych antybiotyków, jak np. metronidazolu, tynidazolu, nieskutecznych wobec bakterii tlenowych, jakimi są *Borrelia* spp., czy leków pierwotniakobójczych, np. Malarone,
- ❸ opieranie się w ocenie skuteczności leczenia na wartościach stężeń przeciwciał, zamiast na ocenie klinicznej (stopniowej poprawie); oczekiwanie, że stężenie przeciwciał gwałtownie się obniży po wdrożeniu antybiotykoterapii,
- ❹ ocena obecności/stężenia przeciwciał u pacjentów we wczesnym okresie zakażenia,
- ❺ monitorowanie miana przeciwciał po leczeniu lub w oderwaniu od obrazu klinicznego choroby (np. u pacjentów zdrowych).

## Przypadek kliniczny

Pacjent (mężczyzna zamieszkały w woj. dolnośląskim) w wieku 42 lat zgłosił się do poradni chorób zakaźnych z powodu zmiany skórnej, jaką zaobserwował na lewym udzie.

Z wywiadu i dostarczonej dokumentacji wynikało, że pacjent pozostaje pod kontrolą poradni hepatologicznej z powodu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, poza tym leczony jest statynami z powodu hiperlipidemii, dodatkowo u pacjenta rozpoznano otyłość BMI 40 (body mass index – EBM, wskaźnik masy ciała), dwa lata temu przeżył cholecystektomię.

Zmiana o charakterze rumienia utrzymuje się od 10 dni, nie swędzi, nie boli, stopniowo się powiększa. Obecnie ma średnicę ok. 6 cm, z widocznym przejaśnieniem w środku i jest dobrze odgraniczona. Pacjent nie zgłaszał innych dolegliwości. Badania serologiczne metodą ELISA, jakie zlecił pacjentowi lekarz konsultujący go i podejrzewający boreliozę (dzień po wystąpieniu rumienia), wypadły ujemnie w obu klasach. Pacjent nie pamięta ukłucia przez kleszcza, ale mieszka pod miastem (Wrocław) i regularnie chodzi na spacer z psem po terenach zalesionych.



Zdjęcie 1. Prezentacja rumienia wędrującego (zmiana skórna na udzie).



Zdjęcie 2. Prezentacja rumienia wędrującego (zmiana skórna na łydce).

W poradni chorób zakaźnych pacjent był w stanie ogólnym dobrym, bez gorączki. W badaniu fizykalnym z odchyień stwierdzono otyłość (BMI >30), rumień w poziomie skóry, z centralnym przejaśnieniem, RR 150/90 mmHg, miarową akcję serca – 70/min, objawy oponowe ujemne, bez deficytów neurologicznych, stawy bez obrzęków.

## Interpretacja wyników badań

Na podstawie całego obrazu klinicznego rozpoznano boreliozę z Lyme. Obecna na skórze zmiana spełnia kryteria rumienia wędrującego – powiększa się ku obwodowi, ma średnicę ponad 5 cm, wyraźnie odgraniczony brzeg, centralne przejaśnienie. Co prawda pacjent nie pamięta ukłucia przez kleszcza, ale należy mieć na uwadze, że około połowa chorych nie pamięta takiego zdarzenia, a nimfy kleszczy (aktywne wiosną), są bardzo małe i trudno je zauważyć gołym okiem. Pacjent na pewno przebywał na terenie, gdzie występują kleszcze.

Ujemne wyniki testów serologicznych nie wykluczają wystąpienia choroby. W początkowej jej fazie przeciwciała przeciwko krętkom mogą być jeszcze nieobecne, pojawiają się po około 3-4 tygodniach od zakażenia i mogą pozostawać w organizmie człowieka przez wiele lat. Badanie przeciwciał zarówno w klasie IgM, jak i IgG nie jest zalecane przy diagnostyce rumienia wędrującego i nie służy do monitorowania skuteczności leczenia. Rumień wędrujący jest objawem patognomonicznym – jego obecność wystarcza do postawienia diagnozy i wdrożenia leczenia.

## Dalsza część konsultacji

Poinformowano pacjenta, że rumień jest objawem boreliozy i wymaga zastosowania antybiotykoterapii. Pacjent zaniepokoił się diagnozą, miał wiele pytań. Z Internetu zaczerpnął informację, że jest to przewlekła i nieuleczalna choroba, wymagająca wieloletniej antybiotykoterapii oraz że cysty „trudno wybić”. Powiedział również, że jego sąsiad jest chory na boreliozę i od lat leczy się nieskutecznie, przeszedł w związku z chorobą już dwie operacje kręgosłupa. Pacjent zapytany o to, skąd posiada informację, że przyczyną kalectwa sąsiada jest borelioza, nie potrafił udzielić rzeczowej odpowiedzi. Wy tłumaczono mu, że w Internecie dostępnych jest wiele fałszywych informacji na temat tej choroby, że nie udowodniono obecności cyst *Borrelia* w organizmie ludzkim i światowe rekomendacje oparte na EBM nie zalecają wielomiesięcznej antybiotykoterapii. Poza tym antybiotykoterapia w leczeniu boreliozy jest bardzo skuteczna, choroba odpowiednio i wcześnie leczona dobrze rokuje.

Pacjenta zapytano, czy jest na coś uczulony. Odpowiedział, że kiedyś miał swędzącą wysypkę po zażyciu leku podobnego do penicyliny, ale nie pamięta jego nazwy.

## Leczenie

W związku z obciążeniami występującymi u pacjenta (stłuszczeniowa choroba wątroby, stosowanie statyn), prawdopodobnym uczuleniem na  $\beta$ -laktamy oraz w celu uniknięcia fotodermatozy, zaproponowano leczenie azytromycyną w dawce 500 mg co 12 godzin pierwszego dnia terapii, a następnie 1 x 500 mg przez 4 kolejne dni.

## Kontrola po leczeniu

Po około dwóch tygodniach od pierwszej wizyty pacjent zgłosił się na kontrolę. Subiektywnie czuje się dobrze, rumień ustąpił całkowicie, fizykalnie nie stwierdzono odchyień od normy (poza otyłością). Poinformowano pacjenta, że leczenie było skuteczne i nie wymaga dalszych kontroli; lecz w przypadku wystąpienia objawów sugerujących boreliozę przewlekłą, jak np. zapalenie dużych stawów (co z uwagi na bardzo dużą skuteczność terapii jest wielce nieprawdopodobne), powinien zgłosić się do poradni chorób zakaźnych.

Podane informacje uspokoiły pacjenta, choć podzielił się swoimi obawami dotyczącymi całkowitego wyleczenia ze znajomymi. Koleżanka, szukająca informacji na portalach dla pacjentów, powiedziała mu, że powinien nadal co pewien czas wykonywać badania w kierunku boreliozy, a całkowite wyleczenie choroby do czasu uzyskania ujemnych wyników badań serologicznych jest niemożliwe. Poinformowano pacjenta, że w obecnej sytuacji nie ma potrzeby wykonania takich badań. Wyniki badań serologicznych będą dodatnie być może do końca życia pacjenta, co nie świadczy o aktywności choroby i jest wyrazem prawidłowej odpowiedzi jego układu odpornościowego.

1. Mead P.S.: *Epidemiology of Lyme Disease. Infectious Disease Clinics of North America*, 2015:187–210.
2. Bacon R.M., Kugeler K.J., Mead P.S.: *Prevention C for DC and Surveillance for Lyme disease. United States, 1992–2006. MMWR Surveill Summ.*, 2008;57(10):1–9.
3. <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/tables-recent.html>
4. Kugeler, KJ, Eisen R.: Challenges in predicting Lyme disease risk. *JAMA Network Open* 3.3 (2020): e200328–e200328.
5. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: *Lyme borreliosis. Lancet* [Internet], 2012;379(9814):461–73. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903253>.
6. Lindgren E., Jaenson T.G.T.: *Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. World Health Organ.*, 2006;35.
7. Paradowska-Stankiewicz I., Chreścijańska I.: *Lyme disease in Poland in 2012. Przegl. Epidemiol.*, 2014;68(2):275–7, 375–7.
8. Belman A.L.: *Tick-borne diseases. Semin. Pediatr. Neurol.*, 1999;6(4):249–66.
9. des Vignes F., Piesman J., Heffernan R., Schulze T.L., Stafford K.C., Fish D.: *Effect of tick removal on transmission of Borrelia burgdorferi and Ehrlichia phagocytophila by Ixodes scapularis nymphs. J. Infect. Dis.*, 2001;183:773–8.
10. Yanagihara Y., Masuzawa T.: *Lyme disease (Lyme borreliosis). FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2003;17(2):249–61.
11. Gerber M.A., Shapiro E.D., Burke G.S., Parcels V.J., Bell G.L.: *Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N. Engl. J. Med.*, 1996;335(17):1270–4.
12. Edlow J.A.: *Lyme disease and related tick-borne illnesses. Ann. Emerg. Med.*, 1999;33(6):680–93.
13. Nadelman R.B., Pavia C.S., Magnarelli L.A., Wormser G.P.: *Isolation of Borrelia burgdorferi from the blood of seven patients with Lyme disease. Am. J. Med.*, 1990;88(1):21–6.
14. Nadelman R.B., Luger S.W., Frank E., Wisniewski M., Collins J.J., Wormser G.P.: *Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early lyme disease. Annals of Internal Medicine*, 1992:273–80.
15. Nadelman RB, Wormser GP. *Erythema migrans and early Lyme disease. Am J Med.* 1995;98(4):15S–24S.

16. Jędrusik A, Simon K. *Leczenie boreliozy z Lyme – porównanie wytycznych w wybranych krajach*. Świat Medycyny i Farmacji 2016;
17. Pancewicz S., Moniuszko-Malinowska A., Garlicki A. i wsp.: *Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych*, 2018. [www.pteilchz.org.pl](http://www.pteilchz.org.pl)
18. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld K-P, Huppertz H-I, Krause A, Rauer S, et al. *Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatological Society*. Ger Med Sci. 2017;
19. Stupica D, Lusa L, Ružić-Sabljic E, Cerar T, Strle F. *Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days*. Clin Infect Dis. 2012;55(3):343–50.
20. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. *Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease*. N Engl J Med. 2016;
21. Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. *Treatment trials for post-lyme disease symptoms revisited*. American Journal of Medicine. 2013.
22. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. *Diagnosis, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A review*. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016.
23. Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. *Diagnosis and management of Lyme disease*. Am fam Physician. 2012; 85: 1086-1093.
24. Centers for Disease Control and Prevention. *National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Lyme disease (Borrelia burgdorferi)*. 2014.
25. *Treatment of Lyme borreliosis in Europe*. EUALB. Dostęp: <http://www.eucalb.com/>
26. Flisiak R., Pancewicz S.: *Diagnostics and treatment of Lyme borreliosis. Recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases*. Przegląd Epidemiol. [Internet], 2008;62(1):193–9. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18536243>.
27. Hansmann Y., Chirouze C., Tattevin P. et al. *Position de la Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise a propos de la Maladie de Lyme*. Med Mal Infect 2016 Oct; 46(7):343-345.
28. Pod. za <https://www.pzh.gov.pl/>

