

# TRATAMENTUL ÎN BORRELIOZA LYME (boala Lyme)

Adriana Hristea\*

## REZUMAT

*Borrelia burgdorferi* este inhibată in vitro de mai multe antibiotice. Schemele terapeutice utilizate în practică sunt dificil de evaluat și s-au schimbat recent. Există multe variații regionale și puține studii care să permită o comparație critică a rezultatelor. Un vaccin anti *B. burgdorferi* a fost testat recent în S.U.A.

**Cuvinte cheie:** tratament, profilaxie, *B. burgdorferi*, boala Lyme

## ABSTRACT

### Treatment Lyme disease

The growth of *B. burgdorferi* is inhibited in vitro by several antibiotics. The antibiotic regimens that are commonly used in clinical practice are often difficult to evaluate and have change rapidly. They show much regional variation with little critical comparison of treatment results. A vaccine was recently tested in U.S.A.

**Key words:** treatment, prophylaxis, *B. burgdorferi*, Lyme disease.

## Tratament curativ

Strategiile terapeutice pentru boala Lyme (BL) sunt variate și diferă de la o țară la alta, de la un medic la altul. Explicația acestor controverse s-ar putea găsi în faptul că s-au realizat puține studii bine controlate, pe efective mari și cu o bună definire prealabilă a grupurilor studiate.

În general, pentru cele mai multe infecții bacteriene alegerea tratamentului este ghidată de susceptibilitatea in vitro la antibiotice a agentului infecțios. În infecția cu *Borrelia burgdorferi* (B.b.) acest studiu este dificil și nu este bine codificat, datorită naturii capricioase a germeului și a lipsei de standardizare în durata de expunere la antibiotice și în criteriile de interpretare a activității antibacteriene. Standardele elaborate de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) pentru aprecierea susceptibilității in vitro, care sunt aplicabile pentru majoritatea bacteriilor, nu pot fi aplicate pentru *B. b.*, care are un timp de generație de 11 - 20 de ore.

În al doilea rând, rezultatele testelor in vitro nu sunt în mod necesar predictive pentru rezultatele in vivo, mai ales când infecția interesează nevraxul.

Modelele animale sunt imperfecte și nu permit aprecierea eficacității pe termen lung, în special la nivel nervos central.

În sfârșit, studiile clinice riguroase sunt destul de greu

de realizat. Pe de o parte, grupurile de control netratate nu sunt din punct de vedere etic acceptabile, iar pe de altă parte, prevenirea manifestărilor tardive nu poate fi judecată decât pe un număr mare de pacienți, supravegheați timp de multe luni sau chiar ani de zile. Probleme majore sunt legate de aprecierea eficacității tratamentului, deoarece criteriul serologic nu este fiabil (anticorpii putând persista indefinit), iar criteriul microbiologic și PCR sunt greu abordabile în practică, ridicând și ele probleme de sensibilitate și specificitate.

Prin analogie cu sifilisul se pare că dificultățile tratamentului cresc când boala evoluează de mai mult timp. S-a emis ipoteza că, la fel ca în sifilis, timpul de diviziune a spirochetelor ar fi mai lung în stadiile tardive, necesitând o durată mai mare de tratament.

### Susceptibilitatea la antibiotice a *B. burgdorferi* in vitro și în modele animale

Urmărind activitatea antimicrobiană in vitro (CMI90) și pe modele animale (tabelul I) se constată că antibioticele active in vitro, care au fost testate pe animale și s-au dovedit eficiente fac parte din familia betalactaminelor, macrolidelor și ciclinelor. Cloramfenicolul și fluorochinolonele active in vitro nu au fost testate pe animale, iar aminoglicozidele, rifampicina și cotrimoxazolul nu sunt active in vitro.

Tabel I.

### Activitatea antimicrobiană in vitro și pe modele animale (modificat după Worsmsler G.P., Lab, Med., 21, 316, 1990)

Antibiotic	Activitate in vitro (CMI 90 μg/ml*)	Activitatea în modele animale
<i>Betalactamine</i>		
Penicilina G	+(4,0)	+
Amoxicilina	++(0,5)	++
Cefuroxim	++(0,25)	++
Ceftriaxon	+++ (0,06)	++
Cefotaxim	+++ (0,12)	++
Imipenem	++	++

\* Adriana Hristea, asistent universitar, Clinica I de boli infecțioase „Colentina”, U.M.F. „Carol Davila”, București

Cefaclor	++(6,0)	Neefectuat (N)
<i>Macrolide</i>		
Eritromicina	+++ (0,06)	+
Azitromicina	+++ (0,015)	+
<i>Ciclina</i>		
Tetraciclina	++(1,0)	++
Doxicilina	++(0,5)	++
<i>Fluorchinolone</i>		
Cloramfenicol	+	N
<i>Aminoglicozide</i>		
Rifampicina	0	N
Trimetoprimulfametoxazol	0	N

Cele mai favorabile CMI-uri au fost găsite pentru eritromicină și alți derivați din familia noilor macrolide (azitromicină, claritromicină, roxitromicină), ceftriaxona și cefotaxima. CMI-uri acceptabile au fost găsite pentru tetracilină și derivați și pentru penicilină (penicilină G, ampicilină, amoxicilină).

În modele animale eficacitatea antibioticelor a fost studiată de Johnson R.C. și colaboratorii și de Mursic V.P. și colaboratorii, care au constatat că penicilina este puțin eficientă chiar la doze mari, iar eritromicina, contrar a ceea ce activitatea sa in vitro permitea să se creadă (CMI bun), este de asemenea puțin eficientă. Ciclinele, amoxicilina și ceftriaxona au o activitate satisfăcătoare în aceste modele care nu permit totuși să se evalueze eficacitatea la nivelul SNC. Rezultate mai bune se pare că se pot obține cu azitromicina. Nu există nici o explicație satisfăcătoare pentru această diferență între comportamentul in vitro și in vivo la membrii familiei macrolidelor.

### Recomandări privind tratamentul eritemului migrator (E.M.). Studii clinice

Nu se poate afirma care este cel mai eficient antibiotic și care este durata optimă de tratament al eritemului migrator (EM). Deoarece EM este o leziune autolimitată ca durată, dispariția acestuia nu poate fi folosită ca un criteriu de eficacitate al tratamentului antibiotic. Eventual, viteza rezoluției poate fi reținut drept criteriu de eficacitate, dispariția sau nu, a unor manifestări obiective de tip tumefacție articulară, meningită, cardită, par markeri mai potriviți pentru a aprecia eșecul unui tratament antibiotic.

În general, există puține studii prospective, randomizate, în dublu orb.

În practică, amoxicilina a înlocuit în mare măsură penicilina G, datorită unei mai bune activități anti *B.b.* in vitro. În mod similar doxicilina a înlocuit tetraciclina datorită posibilității de a fi administrată de 2 ori pe zi, pătrunderii în SNC, absorbției gastrointestinale și tolerabilitate mai bune.

În tabelul II sunt sintetizate rezultatele câtorva studii prospective privind tratamentul precoce al EM cu mai multe regimuri terapeutice.

**Tabel II. Studii randomizate prospective în tratamentul eritemului migrator (EM)**

Autori, publicația	Nr. de pacienți	Antibiotice, (nr. pac.) durata tratamentului	Rezultate
Steele A.C., Ann Intern Med, 1983	108	fenoximetilpenicilină (40) tetraciclina (39) eritromicină (29) 10 zile	scăderea duratei EM a incidenței manif. majore (MM) dar manif. minore (mm) cu toate 3 antibioticele; cele mai bune rezultate cu T, cele mai slabe cu E
Dattwyler RJ, Arthritis Rheum, 1990	72	amoxi/probenecid vs doxicilina 21 zile	echivalență în termen de vindecare a EM și prevenirea MM, 13,5% vs 6% mm pt. AmP vs D
Weber K., Infection, 1993	65	azitromicină (32) vs fenoximetilpenicilină (33) 10 zile	eficiență echivalentă, vindecare ceva mai rapidă a EM cu Az
Strle F, Infection, 1996	100	azitromicină (58), 5 zile vs dox (42) 14 zile	echivalență în termen de vindecare a EM; mm 15,5% în gr. Az vs 23,8% în gr. D; toleranță mai bună pt. Az.
Breier F., Infection, 1996	60	fenoximetilpenicilină (30) vs minociclina (30) 21 zile	echivalență în termen de vindecare a EM și prevenirea MM
Luft BJ, Ann Intern Med, 1996 dublu orb, multicentric	217	amoxilina (106) 20 zile vs azitromicină (111) 7 zile	rezoluție mai bună la sf. trat. pt. Am (p=0,002) recăderi în gr. Az 17/111 vs 4/106 în gr. Am.

PV - fenoximetilpenicilină, Am - amoxicilină, AmP - amoxicilină + probenecid, T - tetraciclina, D - doxicilina, M - minociclina, E - eritromicină, Az - azitromicină.

Strle și Weber comparând azitromicina cu doxiciclina și respectiv cu fenoximetilpenicilina găesc câteva mici diferențe în favoarea azitromicinei (mai puține manifestări minore, vindecare mai rapidă și toleranță mai bună decât pentru doxiciclină).

Un alt studiu recent cu o metodologie mai bună (multicentric, dublu orb, dummy-placebo, așa încât schemele de administrare să fie identice) realizat de Luft și colaboratorii pe un număr mai mare de pacienți arată că rezoluția completă la sfârșitul tratamentului și în termen de manifestări apărute pe parcursul a 6 luni de supraveghere a fost mai bună pentru grupul tratat cu amoxicilină în care s-au înregistrat 4/106 recăderi la 180 de zile față de 17/111 tratați cu azitromicină. Diferențele au putut fi puse pe seama duratei diferite de tratament, 20 zile pentru amoxicilină față de 7 zile pentru azitromicină, cu mențiunea că azitromicina are o durată de semiviață considerabil mai mare și pe seama penetrabilității reduse a acesteia din urmă în SNC.

Durata administrării antibioticului trebuie individualizată în funcție de severitatea manifestărilor clinice și rapiditatea răspunsului clinic, dar în general această durată este de 10 - 14 zile.

Alți agenți antimicrobieni în tratamentul BL precoce. Cefuroximul a fost studiat în tratamentul infecției cu *B.b.* Testarea in vitro a arătat că CMI-ul de 1 μg/ml a fost comparabil cu al amoxicilinei, fiind de 10 ori mai mare decât al ceftriaxonei și de 3 ori mai mare decât al eritromicinei. Rezultatele în studiile pe animale au fost de asemenea promițătoare și având în vedere buna disponibilitate orală, cefuroximul a fost utilizat cu rezultate bune în studii clinice la om.

Dattwyler a comunicat rezultatele favorabile la încheierea tratamentului și la 6 luni pentru 28 de pacienți evaluabili, la 91% din 33 de pacienți în cadrul unui studiu pilot utilizând claritromicina 500 mg x 2/zi, 21 de zile.

Din punct de vedere economic, comparând diverse scheme terapeutice putem să le clasăm în ordine de la cele mai ieftine la cele mai scumpe astfel: tetraciclina p.o. 500 mg x 4/zi, penicilina V 500 mg x 4/zi, penicilina V + probenecid, doxiciclina 200 mg/zi, amoxicilina p.o. 500 mg x 3/zi, amoxicilina + probenecid, cefuroxim p.o. 500 mg x 2/zi.

Concluzia acestor studii clinice privind tratamentul BL precoce, al EM, este că:

- studiile folosind amoxicilina +/- probenecid și doxiciclina (tendința actuală) nu pot fi comparate satisfăcător cu studiile anterioare ce foloseau fenoximetilpenicilină/penicilina G și tetraciclină;
- în ciuda unui diagnostic și tratament precoce manifestări reziduale (numite de unii autori complicații, de alții reșute) minore și majore apar în toate studiile;
- doxiciclina și amoxicilina +/- probenecid dau rezultate similare, iar noii agenți antimicrobieni testați: azitromicina și cefuroximul conduc la rezultate promițătoare, putând constitui alternative în cazul intoleranței la penicilină sau la ciclone (alergie, copil < 9 ani, femeia gravidă);
- corticosteroizii nu au nici o indicație în tratamentul EM

### Recomandări privind tratamentul precoce al bolii Lyme în funcție de manifestările clinice asociate EM

Reamintim că BL precoce nu include numai EM, ci și alte manifestări ce par consecința diseminării infecției, și

anume manifestări neurologice, articulare, cardiace voi face câteva mențiuni privind tratamentul acestora:

- în tratamentul **neuroborreliozei** sunt preferate tratamentele injectabile cu antibiotice ce pătrund în SNC, ceftriaxona 2g/zi, 14 zile (30 de zile după recomandările recente ale autorilor americani) se degajă ca un tratament de primă intenție. AINS sau corticosteroizii par utile după unii autori, după alții nu;
- în tratamentul **carditei** tratamentul patogenetic și simptomatic prompt, în paralel cu tratamentul antibiotic se impune uneori putând fi necesar un pacemaker temporar sau definitiv. Corticosteroizii pot fi utili când blocul persistă în ciuda tratamentului antibiotic.
- în prezent nu este clar dacă simptomele **osteoarticulare** (artralgiile recurențiale, mialgiile, astenie) indică un eșec al antibioticoterapiei inițiale, întrucât ele apar la 1/2 din pacienți în ciuda unui tratament precoce teoretic eficace pentru EM. La majoritatea pacienților aceste simptome se remit uneori chiar spontan în câteva săptămâni. Unii pacienți dezvoltă un sindrom fibromialgic. Nu este clar dacă o durată mai lungă de tratament antibiotic injectabil previne artrita. AINS par a induce evoluție favorabilă;
- **limfocitomul borreliozic** este încadrat diferit în funcție de autori: în BL precoce în literatura anglosaxonă sau în cea tardivă după autorii francezi. Tratamentul este același ca și al EM cu mențiunea că dacă durată până la instituirea tratamentului a fost lungă, tratamentul trebuie să fie proporțional mai lung.

### Recomandări privind tratamentul BL tardive

În tratamentul BL tardive nu există standardizare în privința antibioticelor folosite sau a duratei de tratament. Există câteva trăsături ce constituie numitorul comun ale tratamentului BL tardive:

- vindecarea nu se obține în toate cazurile, iar remisiunea se întinde pe mai multe luni de zile;
- uneori sunt necesare reluări ale tratamentului antibiotic;
- durata tratamentului nu poate fi mai mică de 3 săptămâni (30 de zile în recomandările recente);
- ceftriaxona dă cele mai bune rezultate în comparație cu penicilina G sau amoxicilina. În unele studii însă tratamentul cu doxiciclină sau cu tetraciclină, amoxicilină sau cefadroxil, pe o durată de mai multe luni de zile, a condus la rezultate favorabile.

### Evoluție post-terapeutică

Uneori după instituirea tratamentului poate să apară o reacție Jarisch-Herxheimer moderată. În unele cazuri au fost comunicate intensificarea rash-ului, a simptomelor locale sau apariția a noi semne și simptome. Febra apare nu numai în primele 24 de ore, dar, de asemenea, tardiv în cursul tratamentului.

Deși cu majoritatea regimurilor terapeutice folosite s-au comunicat eșecuri, în marea majoritate a cazurilor infecția este tratabilă. Sunt frecvente totuși perioadele de convalescență lungi, marcate de astenie persistentă.

Durata până la rezoluția EM este variabilă. În cele mai multe cazuri EM se estompează în câteva zile de la începerea tratamentului. La unii pacienți leziunile cutanate dispar până la sfârșitul tratamentului. Rezoluția BL necesită peste o lună de la încheierea tratamentului. Ca regulă generală ACA se ameliorează progresiv într-un interval de cel puțin un an. Primul semn care dispăre este edemul, apoi modificarea de culoare, însă un eritem rezidual persistă timp de mai multe luni după tratament, explicat în general prin hiperemia reziduală vasodilatației. Leziunile atrofici nu sunt în general influențate de tratamentul antibiotic.

La pacienții cu neuroborelioză precoce simptomele legate de iritația meningeală se ameliorează rapid, iar ameliorarea durerii este spectaculoasă. În cazurile cu afectare motorie pot persista sechele. Cam 10% din pacienții cu simptome neurologice au simptome reziduale.

Unii pacienți cu afectare cronică articulară (30 - 50 %) nu răspund la tratamentul antibiotic.

Ineficiența tratamentului trebuie suspectată când reapar semne și simptome, dacă se identifică B, b, sau apare o creștere progresivă a titrului de anticorpi după tratament. În aceste cazuri se recomandă reluarea tratamentului antibiotic.

**Tabel III. Antibiotice propuse în tratamentul bolii Lyme (BL) la adult**

Forma clinică	Antibiotic	Doza unitară	Mod de adm.	Ritm	Durata (zile)
Eritem migrator (EM)	Doxiciclină	200 mg	p.o.	1	14
	Amoxicilină	500 mg	p.o.	3	14
	Cefuroxim	500	p.o.	2	14
	Ceftriaxon	1g	i.m.	1	5
	Minociclină	100 mg	p.o.	2	14
	Azitromicină	500 mg	p.o.	1	10
BL precoce forme diseminate*	Ceftriaxon	2 g	i.v.	1	14
	Cefotaxim	2g	i.v.	3	14
	Penicilina G	3 MU	i.v.	4	14
	Doxiciclină/ amoxicilina	la fel ca pentru EM izolat, dar numai în cazurile ușoare			
BL tardivă**	Ceftriaxon	2 g	i.v.	1	21
	Cefotaxim	2g	i.v.	3	21
	Penicilina G	3 MU	i.v.	4	21
	Doxiciclină/ amoxicilina	la fel ca pentru EM izolat, dar numai pentru cazurile ușoare			

\* unii autori recomandă tratament cu durată de 30 de zile pentru cardită

\*\* tendința actuală este de a considera mai eficace tratamentul de cel puțin 30 de zile

### Tratamentul profilactic

#### Tratamentul antibiotic după înțepătura de căpușă

Incidența infecției după înțepătura de căpușă este mică (1,2% - 3%), chiar în ariile în care BL este endemică.

Clinicienii care trebuie să ia o decizie privind atitudinea terapeutică, în fața unui pacient înțepat de căpușă, posibil vector al B, b, au 3 alternative: 1) să trateze pacientul; 2) să țină sub supraveghere pacientul și să-l trateze dacă apar semne sau simptome; 3) să studieze dinamica serologiei pe un prelevat realizat imediat și altul peste 3 - 6 săptămâni, tratând numai dacă apar semne clinice/serologice de infecție.

Dennis și Melzer citează o metaanaliză a 3 studii prospective, randomizate, în dublu orb, în care amoxicilina, penicilina sau tetraciclină versus placebo au fost administrate la peste 600 de persoane înțepate de căpușă în arii hiperendemice pentru BL. Diferența între numărul cazurilor apărute în grupul tratat și în grupul netratat a fost nesemnificativă statistic. Tratarea sistematică a tuturor persoanelor înțepate de căpușă apare în această lumină o atitudine în care riscurile legate de o antibioticoprofilaxie sistematică depășesc eventualele beneficii și aceasta cu atât mai mult cu cât în zonele endemice o persoană poate fi înțepată de mai multe ori într-un sezon.

Privind cea de-a doua posibilitate, singura problemă care se ridică este aceea a unei proporții de subiecți care

fac infecție subclinică, la care nu se va aplica un tratament precoce și va exista așadar un risc teoretic de evoluție către forme tardive.

Cea de-a treia opțiune apare ca fiind cea mai nepotrivită, atât ca performanță (sensibilitate mică a testelor serologice și VPP redusă), cât și sub aspect economic.

Pare mai logică recomandarea de a folosi măsuri nespecifice vizând evitarea mușcăturii de căpușă (acoperirea zonelor accesibile, folosirea acaricidelor cutanate când se frecventează zone infestate) și autosupravegherea atentă a pielii în vederea îndepărtării cât mai rapide a eventualelor căpușe. Când este posibil să se realizeze identificarea căpușei și aprecierea duratei cât a rămas atașată în piele, aceste elemente pot orienta indicația de antibioticoprofilaxie.

#### Vaccinarea

În căutarea unui vaccin polipeptidic potrivit pentru BL proteina majoră de suprafață. Osp A s-a arătat candidatul cel mai promițător în experiențele pe animale (șoarece de laborator). Antigenul folosit este Osp A al B.b. tulpina ZS7, ce aparține genospeciei B.b. sensu stricto și este obținut prin tehnologie ADN recombinată. Studiile de fază I și II (preclinice și pe efective mici de voluntari sănătoși) au dat rezultate satisfăcătoare. În prezent în SUA au fost evaluate în studii de fază III, multicentrice, randomizate, în dublu orb, versus placebo, fiecare pe mai mult de 10.000 de subiecți, 2 tipuri de vaccin Osp A recombinat, monovalente.

Acest vaccin este unic prin faptul că protejează gazda de infecție prin eliminarea spirochetelor din agentul vector și nu de la nivelul gazdei (deoarece spirocheta exprimă Osp A

la căpușă, dar nu la gazda vertebrată).

Datorită variațiilor antigenice ale Osp. A la diverse specii de *B.b.* lato sensu nu este clar dacă anticorpul generat are efect protector încrucișat pentru alt genotip Osp. A. Heterogenitatea mai mare a Osp. A pentru boreliile europene poate semnifica necesitatea ca vaccinul destinat Europei să includă antigene multiple (vaccin polivalent Osp. A). Problemele care se ridică în continuare în legătură cu acest vaccin vizează durata protecției (vor fi necesare rapeluri? la ce interval?).

Progresele recente ale biologiei moleculare au condus la dezvoltarea unei noi tehnici de inducere a răspunsului imun, prin folosirea plasmidelor. Această vaccinare constă în administrarea i.m. a plasmidelor ce codează pentru proteina de suprafață Osp. A a *B.b.*, folosind un promotor eukariotic/viral sau al bacteriei însăși.

## BIBLIOGRAFIE

1. Dattwyler R.J., Grunwaldt E., Luft B.J.: Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40 (2): 468 - 9
2. Dattwyler R.J., Halperin J.J., Volkman D.J. et al.: Treatment of late borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin, *Lancet* 1988; may 28 1191 - 4;
3. Dennis D.T., Meltzer M.I.: Antibiotocoprofylaxis after tick bites, *Lancet* 1997; 350: 1191 - 2
4. Donta S.T.: Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25 (Suppl. 1): S52 - 6.
5. Karlsson M., Hammers S., Nilsson-Ehle I., et al.: Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40(5): 1104 - 7
6. Luft B.J., Dattwyler B.J., Johnson R.C. et al.: Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans., *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 785 - 91
7. Neubert U.: Lyme disease, focus on antibacterial therapy, 1995, *Gardiner-Caldwell Communications Limited*, ISSN 0963-6900 *United Kingdom*
8. Nowakowski, J., Wormser G.P.: Treatment of early Lyme disease: infection associated with erythema migrans in Coyle P., ed *Lyme disease*, St. Louis: *Mosby Year Book*, 1993, 149 - 61
9. Rahn D.W., Malawista S.E.: Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114(6): 472 - 81
10. Strle F., Maraspin V., Lotric-Furlan S. et al.: Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans., *Infection* 1996; 24(1): 64 - 8;
11. Wahlberg, P., Granlund H., Nyman D. et al.: Treatment of late Lyme borreliosis, *J. Infect* 1994; 29: 255 - 61
12. Weber K., Pfister H.W.: Clinical management of Lyme borreliosis, *Lancet* 1994; 343: 1017 - 20
13. Weber K., Wilske B., Preac-Mursic et al.: Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993; 21 (6): 367 - 72
14. Wormser G.P.: Lyme disease vaccine, *Infection* 1996; 24 (2): 203 - 7