

## **Lyme szerológia – hibák és megoldásuk**

Lakos András dr.

Kullancsbetegségek Ambulanciája

### **Bemelegítés**

A Lyme betegség (Lb) a mi régióinkban a leggyakoribb vektor által közvetített betegség. Hazai gyakoriságáról nincsenek megbízható adataink. A bejelentett esetek éves száma 2000 alatt van, de a környező országok adatait is figyelembe véve valószínűleg 10000 körül lehet a valós gyakoriság. (A későbbiekben ezzel az incidenciával fogunk számolni.) A betegség, helyesebben az erythema migrans (EM - Lyme-folt) diagnózisa megállapítható a klinikai tünetek alapján, de a későbbi formák gyanúját keltő tünetek esetén a szerológiai vizsgálatra bízunk a döntést. Az EM a leggyakoribb és legjellemzőbb klinikai tünet, az esetek legalább 50, de talán 80%-ában is megjelenik. Akkor szabad diagnosztizálni, ha a kullancscsípés helyén, lappangási idővel (legalább 1 nappal a kullancs eltávolítása után) jelentkezik, legalább 5 cm az átmérője, és a folt fokozatosan növekszik. Amennyiben a páciens nem vesz észre kullancscsípést, célszerű megvárni, amíg a folt eléri a 8 cm-t, és a növekedéshez sem fér már kétség. Súlyos hiba, ha úgy kezdjük meg az antibiotikum-kezelést, hogy a diagnózisunk nincs kellően megalapozva. A „biztos, ami biztos” alapon megkezdett kezelés dózisban és tartamban általában nem éri el a kórokozó biztonságos elpusztításához szükséges adagot. Ugyanakkor a téves diagnózist követően minden újabb panasz alapján fel fog merülni, hogy a Lb okozza ezeket a tüneteket.

### **A 22-es csapdája a Lyme szerológiában**

Az EM esetében a szerológia megbízhatósága (specificitása) 100%. Érzékenysége (szenzitivitása) maximum 50% körül lehet, hiszen a fertőzés első napjaiban még nincs immunválasz, ezért a betegek fele a diagnózis megállapításakor még szerológiailag negatív. A szeropozitivitás azon múlik, hány nappal a folt megjelenése után végezzük a vizsgálatot. Mivel immunválaszról van szó, amennyiben az első héten kapunk pozitív eredményt, kételkedhetünk az eredmény hitelességében, de most nem erről lesz szó. Minél hosszabb idő telik el az EM megjelenése és a kezelés, illetve a vérvizsgálat között, annál reálisabb a pozitív eredmény. De. Mivel a folt önmagában is diagnosztikus, nincs sok értelme a vizsgálat elvégzésének. Egy 50%-os érzékenységgű orvosi vizsgálat haszna ugyanis zéró. Az újabb, nemzetközi útmutatók nem is javasolják ilyen esetekben a vizsgálat elvégzését.

### **A Lyme teszt, mint szűrővizsgálat**

Az egyéb Lyme-gyanús tünetek közül a saját statisztikáink szerint leggyakrabban a mozgásszervi tünetek/panaszok miatt kéri a vizsgálatot. Mivel a felnőtt populáció legalább felének van egyidejűleg mozgásszervi panasz, ilyen esetben a vizsgálat szűrővizsgálati jellegű, és ez lesz a jelen dolgozat témája.

### **Specificitás és szenzitivitás**

Az eddig közölt legjobb Lyme tesztek specificitása 99%. (A gyakorlatban ennél sokkal gyengébb tesztek vannak forgalomban, de tekintsünk most el ettől.) Az érzékenység (elvből) lehet akár 100%-os is, hiszen a folton kívül szinte minden Lyme tünet elég sokára jelentkezik ahhoz, hogy a beteg addigra immunizálódjon, így pozitív legyen az eredmény. Tehát van egy diagnosztikus eszközünk, ami 100%-ban érzékeny, és 99%-ban specifikus. A továbbiakban ezzel az ideális feltétellel fogunk számolni. Azt hiszem, minden orvos örülne, ha egy ilyen teszt lenne a birtokában. Vagy mégsem jelent ez olyan felhőtlen boldogságot?

### **A példa**

Nézzünk a fenti feltételekkel egy példát, vegyük alapul a szűrővizsgálati feltételt, tehát a betegünk ízületi panaszokkal jelentkezik, és bennünk felvetődik, hátha Lb van a háttérben. A Lb előfordulási gyakorisága (incidenciája) becslésünk szerint 1/1000. (A teljes lakosságra ez évi 10000 megbetegedést jelent, ahogy azt a bemelegítéskor említettük.) A világ legjobb Lyme tesztjével dolgozunk, a specificitása (megbízhatósága) tehát 99%. Amennyiben 10000 embert vizsgálunk, várakozásaink szerint 10 esetet fogunk kiszűrni ( $10/10000=1/1000$ , vagyis ennyi a becslésünk szerint feltételezett incidencia). Viszont a 10 000 vizsgált beteg esetében az 1% hiba 100 tévesen diagnosztizált beteget jelent. Szűrővizsgálat esetén tehát 10 000 betegből összesen 110 esetben kapunk pozitív eredményt. Ebből mindössze 10 a valódi, 100 pedig a téves.

### **A pozitív prediktív érték**

A pozitív prediktív érték annak a mutatója, hogy egy vizsgálat esetén mekkora a valószínűsége, hogy a pozitív leletünk helyesen támasztja alá a diagnosztizálni kívánt betegséget.

A fenti feltételek alapján a pozitív prediktív érték meglepően alacsony:  $10/110=9,1\%$ . Ez egyben azt jelenti, hogy *a vizsgálatok 90,9%-ában hamis pozitív eredményt fogunk kapni*. És ez az arány a létező legjobb Lyme szerológiai teszt esetén ilyen „jó”! A legtöbb szerző nagyon boldog egy olyan teszttel, aminek a specificitása 95%. Ez a fenti példába helyettesítve 500 hamis pozitív leletet jelent, míg a valós pozitívok száma most is csak 10. A pozitív prediktív érték tehát most  $10/510=1,9\%$ . Az eredmény tehát még inkább lesújtó. Ebben a – sokkal realisabb - példában tehát annak a valószínűsége, hogy a leletünk téves, 98,1% lesz.. De ne legyünk realisták, legyünk optimisták, maradjunk a rendkívül jó 99%-os specificitásnál.

### **Miért nincs jobb, miért nincs 100%-os specificitású teszt?**

Ennek két oka lehet: az egyik a keresztreakció. Egyéb spirochaeta-fertőzések (syphilis, szájüregi borrelia-gingivostomatitis), ezeken kívül még a mononucleosis és egyéb bakteriális fertőzések is okozhatnak keresztreakciót. Legalább ilyen fontos lehet a korábban elszenvedett fertőzések immunológiai emléke. Az 1/10000-es incidenciát alapul véve a populáció 0,7%-a esik át Lb-en. Az átfertőződés ennél lényegesen nagyobb arányú, mert pl. erdészek, tájfutók vizsgálata során látjuk, hogy igen sokan tünetmentesen fertőződnek és immunizálódnak. A rövid időn belül kezelésre kerülő betegek persze nem fejlesztenek ki immunitást, illetve, ha mégis, hónapok alatt elvesztik az ellenanyagaikat. Ugyanakkor sokan újr fertőződnek, vagy hosszabb ideig kezeletlenül maradnak. Ebben a csoportban életre szóló immunválasz alakulhat ki. A hamis pozitív leletek nagy része közülük kerül ki. Azért „hamis” ez a pozitívítás, mert nincs jelenleg fennálló fertőzés, az aktuális tünet, ami miatt a vizsgálatot kértük, független a Lb-től.

### **Hogyan lehetne megszabadulni az 1% hibától?**

Talán az eddigiekből nyilvánvaló, ha a specificitás közeledne a 100%-hoz, a pozitív prediktív érték látványosan emelkedne. Hogyan érhetnék ezt el? A mi gyakorlatunkban 13 éve rutinszerűen alkalmazzuk az összehasonlító vizsgálatokat. Ez annyit jelent, hogy savópár-vizsgálatokat végzünk, tehát ugyanattól a páciens-től két vagy több, különböző időpontban vett (fagyaszttva tárolt) savómintát vizsgálunk párhuzamosan. Hangsúlyozni kell, hogy nem az eredményeket hasonlítjuk össze, mert az ilyen típusú immunológiai tesztekben igen nagy a laboratóriumi ingadozás mértéke. A párhuzamos vizsgálatokkal kiküszöbölhetjük a laboratóriumi ingadozásból adódó hibákat.

## **Hogyan lehet az összehasonlító vizsgálat alapján elkülöníteni a hamis és a valódi pozitív leleteket?**

Alapszabály, hogy a fertőzés teljes tartama alatt az ellenanyagok folyamatosan szaporodnak. A mikrobiológiai gyógyulás után, az ellenanyagok csökkenni kezdenek. Hosszú idővel a gyógyulás után az immunválasz állandósul, tehát csökkenés csak hosszabb idő (évek) múlva mutatható ki. A fentiek alapján nincs jelentősége, hogy a kiinduló „érték” milyen, csak a tendencia számít. A fenti 3 lehetőség közül az egyiknek teljesülnie kell. Amennyiben az immunválasz erősödését látjuk, a fertőzés fennállása bizonyított, az antibiotikum-kezelés indokolt. Ha csökkenést tapasztalunk, a fertőzés mostanában gyógyult. Amennyiben nincs változás, a két mintában azonos az immunológiai reakció, korábban átvészelt fertőzésről lehet szó (keresztreakció is okozhat ilyet). Ennek alapján eldönthetjük, hogy kell-e – ugye, csak szeroprogresszió esetén kell - antibiotikumot adni a betegünknek, vagy a tünetek okát másutt kell keresnünk. (Talán érdemes hangsúlyozni, hogy a Lb lassú lefolyású betegség, *a biztos, és nem a gyors diagnózisra* kell törekedni.)

### **Ilyen egyszerű?**

Majdnem. Az olcsó, ELISA típusú tesztek sajnos *alkalmatlanok a vérmintákban a változások kimutatására*. Az ELISA ugyanis háromféle tényezőt egybemosva adja meg az eredményt. Ezek egyike a specifikus reakció (valójában csak ezt szeretnénk mérni). Emellett azonban jelentős még a háttérzaj és a keresztreakáló antitestek is erőteljesen befolyásolják az eredményt. Emiatt a specifikus reakciókban létező csekélyke változást a másik két tényező elfedi. Még nagyobb baj, hogy a tesztek technikai eredetű bizonytalanságából adódó ingadozás jócskán felülmúlja azt a változást, ami a páciensben valójában előfordulhat.

### **COMPASS**

Csak az immunoblot alkalmas az összehasonlító vizsgálatok céljára. Az immunoblot legalább 20 féle antitestet tud megkülönböztetni, és ezek közül válogatjuk ki a specifikus antitesteket, a háttérzajt is könnyen ki tudjuk szűrni. A laboratóriumi ingadozás azonban itt is jelentős lehet. Emiatt a párhuzamos (a lefagyasztott és a frissen vett mintán végzett) vizsgálatoktól itt sem lehet eltekinteni. A fenti szabályokat követve azonban elérhető, hogy a specifitást (megbízhatóságot) 100%-ra növeljük, és ezzel teljesítjük azt is, hogy a pozitív prediktív érték is 100%-hoz közeli legyen. Az eljárásnak a comparative immunoblot assay (COMPASS) nevet adtuk.

### **Miért nem kerül sor ennek az alkalmazására minden Lyme diagnosztikával foglalkozó laboratóriumban?**

Az egyik probléma, hogy a savómintákat meg kell őrizni, és katalogizálni is kell, hogy könnyen előkereshetőek legyenek. Erre a laboratóriumok többsége nincs berendezkedve. Adott esetben 1-1 betegnél egy savómintát többször is meg kell vizsgálni. Mivel az immunoblot tesztek (különösen a jobb minőségű változatai) sokba kerülnek, megoldhatatlan ezek OEP általi finanszírozása. Túl a fenti problémákon, a vizsgálat kiértékeléséhez nagy gyakorlat is kell.

### **Mi a teendő?**

Egyik oldalon örülhetünk, hogy van megoldás. Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy a jelenlegi gyakorlat szerint általánosan használt tesztek prediktív értéke, tehát hitelessége olyan alacsony, hogy ezek rutinszerű alkalmazása sokkal több bajt okoz, mint amennyi előny származhat ezek használatából. Ha figyelembe vesszük,

1. hogy az indokolatlan, nagy dózisu és gyakorta ismételt antibiotikum-kezelések mekkora összegeket emésztenek fel,

2. ha azt próbáljuk kiszámítani, mibe kerülhet, hogy egy fontos diagnózis megállapítása a téves Lyme gyanú miatt késik,
3. ha számba vesszük, hogy a súlyos, nem gyógyuló klinikai tünetek háttérében tévesen felfedezett Lb a beteg és orvosa gondolkodását is tévútra viszi, a Lb-t, mint gyógyíthatatlan fertőzést állítja be,

az okozott károk pénzügyi, egészségügyi és erkölcsi következményei elborzasztóak.

### **Tanulság**

A jelen körülmények között egyetlen tanulság vonható le: alaposan gondoljuk meg, hogy milyen esetekben kérünk Lyme vizsgálatot, mit várunk az eredménytől, és mit teszünk, ha az eredmény pozitív vagy épp negatív lesz. Ha mégis elvégeztetjük a vizsgálatot, és pozitív lesz az eredménye, csak komoly klinikai megfontolások után rendeljünk antibiotikum-kezelést. Külön bonyolítja a helyzetet, hogy ma úgy tekintik a Lb-et, mintha az bőrgyógyászati kórkép lenne. Egyes vizsgálatokat csak bőrgyógyászok kérhetnek, emiatt sokszor ők látják el a Lyme arthritis vagy neuroborreliosis-gyanús betegeket is, miközben jártasságuk az antibiotikumok és a szerodiagnosztika terén a tapasztalatom szerint csak ritkán megfelelő.

### **Vigasz**

Nem csak a Lyme diagnosztikában lehetnek ilyen problémák, hanem ez a fajta specificitási hiba általánosan jellemző a bakteriális szerológiákra. Más diagnosztikus eszközöknél is, a mammográfiától az prenatalis intrauterin magzati észlelésig (CTG) ismert, hogy a Lyme diagnosztikához képest sokkal rosszabbak a specificitási mutatók. Amennyiben ismert az incidenciac, a szenzitivitás és a specificitás, a pozitív prediktív érték, minden orvosi diagnosztikára kiszámolható. Ennek ismerete nélkül nem lenne szabad vizsgálatokat kérni, és azok alapján beavatkozásokat végezni. A pozitív prediktív érték számítására Solymosi Norbert kifejlesztett egy egyszerű programot, ami megtalálható az alábbi címen: <http://kullancs.hu/orvosoknak.php?lang=hu&pageID=2>.