

## Zdravljenje Lymške borelioze z antibiotiki Treatment of Lyme borreliosis with antibiotics

Franc Strle\*

Deskriptorji  
Lymška borelioza – zdravljenje  
antibiotiki

Descriptors  
Lyme disease – drug therapy  
antibiotics

**Izvleček.** Navedeni so razlogi za antibiotično zdravljenje bolnikov z Lymsko boreliozo, izbira antibiotika pri posameznih oblikah bolezni, način in trajanje zdravljenja, pričakovana uspešnost in razlage za morebitni neuspeh, kakor tudi nekatera od številnih vprašanj, ki so v zvezi z zdravljenjem Lymške borelioze še vedno prisotna.

**Abstract.** The author delineates the main reasons for treating Lyme borreliosis with antibiotics and presents the appropriate choice of antibiotic agents, which depends on clinical manifestation of the disease. He describes the mode and length of treatment, the expected therapeutic results, the reasons for possible treatment failure, and some of the many still unsolved dilemmas in the management of Lyme borreliosis.

### Uvod

Lymška borelioza je med boleznimi, ki jih pri nas prenašajo klopi, najbolj pogosta (1). Ime Lymška je dobila po okrožju Lyme v Connecticutu v ZDA, kjer se je pred slabimi 20 leti začela pojavljati v epidemični obliki (2), borelioza pa po *Borrelia burgdorferi* v širšem smislu, ki bolezen povzroča (3, 4).

Prizadene številne organske sisteme in ima zelo raznolik potek. Podobno kot sifilis jo delijo na zgodnjo in pozno okužbo, zgodnjo okužbo pa še naprej v lokalizirano in diseminirano (5). Kadar je bolezen izražena v celoti (to je izjemno), slede vbodu klopa kožne spremembe, tem prizadetost srca in/ali živčevja, še kasneje lahko pride do prizadetosti sklepov. Poznane so tudi okvare oči, pozne nevrološke spremembe in pozna prizadetost kože (6).

Najbolj pomemben znak zgodaj v poteku bolezni je erythema migrans, ki je za Lymško boreliozo patognomoničen znak (6, 7). Pokaže se nekaj dni do nekaj tednov po vnosu povzročitelja v kožo z majhno rdečino, ki se postopoma veča. Sprva je homogena, nato dobi obliko obroča, ki se še naprej širi navzven. Kožne spremembe trajajo brez zdravljenja nekaj tednov do mesecev in lahko dosežejo velikost več deset centimetrov, nato pa spontano izginejo (7, 8).

Borelije pridejo v kožo praviloma z vbodom okuženega klopa; kožne spremembe, ki sledijo (erythema migrans), so odraz lokalnega širjenja povzročitelja po koži. Nekaj dni do nekaj tednov kasneje vdoro borelije pri nekaterih bolnikih v kri in se razsejejo v razna tkiva; možen je tudi razsoj preko limfe. Klinični znaki take diseminacije so neznaki, pogosto zabrisani, večkrat povsem odsotni. Po latentnem obdobju, ki lahko traja nekaj dni, večinoma pa več tednov ali mesecev, včasih celo več let, se okužba lokalizira oziroma pokaže z znaki prizadetosti živčevja, srca, sklepov in/ali drugih tkiv oziroma organov (5, 6).

\*Prof. dr. sc. Franc Strle, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Ni razjasnjeno, zakaj in kako se uspe borelijam v nekaterih tkivih prikriti in kasneje ponovno aktivirati, kakor tudi ne, zakaj traja latentca v povprečju najkrajši čas (dneve) pri sekundarnih obročastih kožnih spremembah, dalj časa pri nevroloških in srčnih okvarah (tedne do mesece), praviloma še dalj pri vnetju sklepov (približno 6 mesecev) in najdalj pri acrodermatitis chronica atrophicans, to je pri poznih kožnih spremembah (6).

V začetnih obdobjih ima nedvomno prevladujoč pomen prisotnost mikroorganizmov v tkivih, kasneje pa v vse večji meri tudi imunski mehanizmi, ki vsaj deloma prispevajo k posameznim kliničnim znakom in verjetno odločajo, pri katerem bolniku se bo razvila kronična oblika bolezni. Videti je, da lahko *B. burgdorferi* pri genetsko sprejemljivih osebah sproži imunski odgovor z znaki avtoaktivnosti, ki traja še po tem, ko je mikroorganizem že uničen (6). To je verjetno eden glavnih razlogov, da zdravljenje Lymske borelioze z antibiotiki ni vedno uspešno.

## Zdravljenje

Zdravljenje z antibiotiki je smiselno v vseh stadijih Lymske borelioze, najbolj uspešno pa je zgodaj v poteku bolezni. Pri ocenjevanju učinkovitosti zdravljenja moramo biti previdni, saj je naravni potek bolezni zelo raznolik in pri posameznem bolniku težko predvidljiv (6).

Tabela 1. Priporočila za zdravljenje Lymske borelioze z antibiotiki (6, 7, 20, 25, 27–29, 31–38, 42–44). Legenda: a – eritromicin le pri alergiji na penicilin in/ali tetracikline. b – ceftriakson in kristalni penicilin se za zdravljenje erythema migrans uporabljata le v določenih okoliščinah.

	Antibiotik	Način	Odrasli (na dan)	Otroci (na dan)	Trajanje (dni)	Kontraindikacije
Erythema migrans	amoksicilin ali	per os	3-krat 500–1000 mg	20–50 mg/kg	14 (10–30)	alergija
Lymphocytoma	azitromicin ali	per os	2-krat 500 nato 1-krat 500 mg	20 mg/kg 10 mg/kg	1. dan 4 dni	alergija
	cefuroksim ali	per os	2-krat 500 mg	30–40 mg/kg	14 (10–30)	alergija
	doksiciklin ali	per os	2-krat 100 mg		14 (10–30)	otroci, nosečnost, dojenje, alergija
	fenoksimetil- penicilin	per os	3-krat 0,5–1,0 MIE	100.000– 150.000 IE/kg	14 (10–30)	alergija
	eritromicin <sup>a</sup>	per os	4-krat 250 mg	30 mg/kg	14 (10–30)	alergija
	ceftriakson <sup>b</sup> ali	i.v.	2 g	50–100 mg/kg (do 2 g dnevno)	14	alergija
	penicilin G <sup>b</sup>	i.v.	20 MIE	0,25–0,5 MIE/kg	14	alergija

## Erythema migrans

Zdravljenje erythema migrans, za katerega se je kasneje pokazalo, da je znak Lymske borelioze, je vrsto let temeljilo na izkustveni ugotovitvi o učinkovitosti penicilina (9–12). Po odkritju povzročitelja Lymske borelioze leta 1982 (3) je bilo mogoče narediti raziskave *in vitro* in preizkusiti antibiotike na poskusnih živalih. Ugotovili so, da so nekateri antibiotiki mnogo bolj učinkoviti od penicilina (13–19). Klinične raziskave, ki so sledile, so

pokazale, da razlike v učinkovitosti niso vedno tako prepričljive kot bi pričakovali glede na ugotovitve laboratorijskih raziskav (7, 20–34). Poudariti želim, da pri počasi rastočih bakterijah, kot je *B. burgdorferi*, razmerje med *in vitro* občutljivostjo za posamezne antibiotike in njihovo klinično učinkovitostjo še ni dobro preverjeno in da velikih kliničnih raziskav za nekatere *in vitro* obetavne antibiotike še ni oziroma so v teku. Lahko torej pričakujemo, da se bodo priporočila (6, 7, 20–44), ki so zbrana v tabeli 1 in tabeli 2, v prihodnosti dopolnjevala oziroma spreminjala.

Tabela 2. Priporočila za zdravljenje pozne Lymske borelioze z antibiotiki (6, 21–24, 26, 35–37, 39–42). Legenda: a – morebitne izjeme: le ohromitev VII. možganskega živca (normalen likvorski izvid), le atrioventrikularni blok I. stopnje ( $P-Q < 0,30$  s), b – acrodermatitis chronica atropicans praviloma zdravimo več kot 14 dni.

	Antibiotik	Način	Odrasli (na dan)	Otroci (na dan)	Trajanje (dni)	Kontraindikacije
Prizadetost živčevja (zgodnja ali pozna)	ceftriakson ali	i.v.	2 g	50–100 mg/kg	14 (10–30)	alergija
	penicilin G	i.v.	20 MIE	0,25–0,5 MIE/kg	14 (10–30)	alergija
Prizadetost srca	doksiciklin	per os	2-krat 200 mg	30–40 mg/kg	14 (10–30)	otroci, nosečnost, dojenje, alergija
					14 (10–30)	otroci, nosečnost, dojenje, alergija
Morebitne izjeme <sup>a</sup>	doksiciklin ali	per os	2-krat 200 mg		14 (10–30)	otroci, nosečnost, dojenje, alergija
Artritis (inermitentni ali kronični)	amoksicilin	per os	3-krat 500–1000 mg	20–50 mg/kg	14 (10–30)	alergija
	ceftriakson ali	i.v.	2 g	50–100 mg/kg	14 (10–30)	alergija
Acrodermatitis <sup>b</sup>	penicilin G ali	i.v.	20 MIE	0,25–0,5 MIE/kg	14 (10–30)	alergija
	doksiciklin ali	per os	2-krat 100–200 mg		14 (10–30)	otroci, nosečnost, dojenje, alergija
	amoksiciklin	per os	3-krat 500–1000 mg	20–50 mg/kg	14 (10–30)	alergija

Za zdravljenje zgodnje lokalizirane borelijske okužbe (glavni klinični predstavnik je erythema migrans) pridejo v poštev preparati penicilinske in tetraciklinske skupine ter nekateri cefalosporini in makrolidi (6, 7, 20, 25, 27–29, 31–38, 42–44). Zdravljenje je praviloma oralno in traja 10–30 dni, običajno 14 dni. Kožne spremembe največkrat izginejo že v času zdravljenja, kar bolnika lahko zavede, da zdravlilo preneha jemati. Ob nepopolnem zdravljenju so možnosti za pojav kasnejših oblik Lymske borelioze večje kot pri zdravljenju z ustreznim antibiotikom ves priporočeni čas (6, 20, 28, 31–38, 42, 44), vendar se lahko tudi po ustreznem zdravljenju pojavijo znaki prizadetosti drugih organov (6, 27, 28, 31, 33, 35–37, 42–44). Opisano je tudi vztrajanje borelij v koži po zdravljenju, in to kljub temu da erythema migrans izgine (18, 31, 33, 45–47). Kako pogosto pride do neuspeha, je odvisno ne le od izbire zdravila in trajanja zdravljenja, ampak nedvomno tudi od gostitelja in povzročitelja bolezni.

Pri nas dajemo odraslim bolnikom največkrat doksiciklin 100 mg 2-krat dnevno ali azitromicin v celotnem odmerku 3 g: 2 × 500 mg prvi dan in nato 500 mg drugi do peti dan. Prednost azitromicina je krajše zdravljenje (in s tem večja možnost, da bodo bolniki celotni odmerek zdravila res dobili) in manj stranskih pojavov. Uporabnost doksiciklina zmanjšuje predvsem pojav fotodermatoze, za katero je potencialno največ možnosti poleti, to

je v obdobju, ko je tudi največ bolnikov z erythema migrans. Pri uporabi doksiciklina so razmeroma pogosti tudi stranski pojavi s strani prebavil.

Podobno kot azitromicin imajo tudi nekateri drugi makrolidni antibiotiki *in vitro* odličen učinek na povzročitelje Lymške borelioze. Rezultati kliničnih raziskav pa niso tako obetavni, saj so bili učinki zdravljenja z vsemi doslej preizkušenimi makrolidi slabši kot s s penicilini oziroma tetraciklini (6, 20, 30, 35–38). Izjema je le azalidni antibiotik azitromicin (27, 28, 31–33, 38), vendar je tudi zanj nekaj podatkov neuspešnosti pri posameznih bolnikih (27, 31, 33) oziroma celo mnenje o slabši uspešnosti v primerjavi z amoksicilinom (48). Eritromicin v zdravljenju erythema migrans ni enakovredna zamenjava za antibiotike, ki so navedeni v tabeli 1, zato je zdravljenje z njim le izhod v sili (6, 20, 35, 36, 38).

Za zdravljenje erythema migrans uporabljajo tudi antibiotike penicilinske skupine (fenoksimetilpenicilin  $3 \times 0,5$ –1 milijon enot dnevno ali amoksicilin  $3 \times 500$ –1000 mg dnevno), od cefalosporinov pa le cefuroksim in cefalosporini tretje generacije, saj so borelije na cefalosporine prve in druge generacije (z izjemo cefuroksima) rezistentne (18).

Parenteralno zdravljenje uporabimo pri bolnikih z erythema migrans le izjemno, praviloma pa pri tistih z multiplimi kožnimi spremembami (te so klinični dokaz za razsoj borelij), kadar imajo bolniki poleg erythema migrans znake prizadetosti drugih organov (znake napredovale Lymške borelioze) in pri nosečnicah (zaradi možnosti okvare ploda v poteku Lymške borelioze). V teh primerih dajemo cefalosporine tretje generacije ali kristalni penicilin. Zaradi odličnega učinka in ugodnih farmakokinetičnih lastnosti se največkrat odločimo za ceftriakson, pri odraslih 2 g dnevno i.v. Zdravljenje traja praviloma 14 dni.

Kontraindikacija za vsako od naštetih zdravil je alergija, tetraciklini pa so kontraindicirani pri otrocih, nosečnicah in materah, ki dojijo.

Izbira zdravila, trajanje zdravljenja in razlogi za parenteralno zdravljenje so pri otrocih enaki kot pri odraslih, z izjemo, da tetraciklinov mlajšim od 10 let ne dajemo in da je azitromicin za zdravljenje erythema migrans še v fazi kliničnega preizkušanja.

### **Borelijski limfocitom**

Priporočila za zdravljenje borelijskega limfocitoma so podobna kot za erythema migrans (tabela 1). Zavedati se moramo, da temeljijo v glavnem na ugotovitvah najdb pri zdravljenju erythema migrans in na predpostavki, da so učinki zdravljenja borelijskega limfocitoma podobni kot pri erythema migrans. Prvo poročilo o uspešnosti antibiotičnega zdravljenja solitarnega limfocitoma je bilo sicer objavljeno že kmalu po odkritju penicilina (10), večjih kliničnih raziskav pa doslej ni bilo. Po odkritju, da je solitarni limfocitom znak Lymške borelioze, so bila v literaturi objavljena le tri poročila, ki predstavljajo ugotovitve na večjem številu bolnikov z borelijskim limfocitomom (43, 49, 50) in le eno od teh poročil poglobljeno obravnava zdravljenje z antibiotiki (43). Zaenkrat še ni zanesljivih podatkov o tem, kateri antibiotik je za zdravljenje borelijskega limfocitoma najbolj primeren, kakor tudi ne, koliko časa naj zdravljenje traja. Po uvedbi antibiotičnega zdravljenja traja borelijski limfocitom v povprečju dalj časa kot erythema migrans (43, 49, 50); dalj ko kožne spremembe (borelijski limfocitom) trajajo pred zdravljenjem, dlje vztrajajo tudi po uvedbi antibiotičnega zdravljenja (43).

## Druge oblike Lymške borelioze

Priporočila za zdravljenje drugih oblik borelijskih okužb so zbrana v tabeli 2 (6, 21–24, 26, 35–37, 39–42). Tudi del teh priporočil temelji na predpostavkah, ki še niso v celoti potrjene, saj niso odraz dobro zasnovanih kliničnih raziskav.

Pri vseh oblikah borelijske okužbe je treba upoštevati možnost, da je poleg osnovne prizadetosti (npr. sklepov) lahko prizadeto tudi osrednje živčevje, kar ima velik praktični pomen: kadar sumimo, da gre za prizadetost osrednjega živčevja, moramo uporabiti antibiotik, ki prečka hematoencefalno zaporo. To je razlog, da se tudi pri bolnikih s prizadetostjo sklepov ali z acrodermatitis chronica atrophicans pogosto odločimo za parenteralno antibiotično zdravljenje, največkrat s ceftriaksonom, in ne za oralno zdravljenje. Vedeti je treba, da so klinični znaki prizadetosti osrednjega živčevja pogosto slabo izraženi ali zabrisani in jih pri pregledu lahko zgrešimo, kar še dodatno otežuje odločitve glede zdravljenja.

Za acrodermatitis chronica atrophicans še ni objavljenih primerjalnih raziskav o učinkovitosti različnih antibiotikov. Tudi daljše zdravljenje kot za večino drugih oblik Lymške borelioze ne temelji na rezultatih dobro kontroliranih primerjalnih kliničnih raziskav, pač pa na ugotovitvi, da borelije, izolirane iz kože bolnikov z acrodermatitis chronica atrophicans, rastejo v povprečju počasneje kot tiste, ki jih izoliramo iz kože pri erythema migrans ali iz cerebrospinalnega likvorja (18).

Poudariti je treba, da za nekatere oblike Lymške borelioze (še) ni dokazov, da ima antibiotično zdravljenje prepričljivo ugodne neposredne učinke. To je razmeroma pričakovano pri dolgo trajajočih spremembah, kjer so okvare tkiv že pred uvedbo antibiotika dokončne, težja razločljiva pa je pomanjkanje dokazov o uspešnosti zdravljenja pri okvarah, ki trajajo kratek čas, in ki so reverzibilne tudi brez antibiotičnega zdravljenja. Tako npr. ni potrjeno, da pri borelijski etiologiji pareze obraznega živca po perifernem tipu ohromitev hitreje izgine, če dobi bolnik ustrezen antibiotik, kot če ga ne zdravimo. Podobno je tudi pri prizadetosti srca v sklopu Lymške borelioze. Vzrok je vsaj deloma pomanjkanje dobrih primerjalnih kliničnih raziskav, ki pa jih tudi v bodoče ni pričakovati: prepričanje, da je Lymško boreliozo treba zdraviti z antibiotiki je namreč tako trdno, da zaradi etične oporečnosti ne bo mogoče napraviti kontrolne skupine bolnikov z Lymško boreliozo, ki bi ne dobili antibiotičnega zdravljenja. V primerih, ko neposredni ugodni učinek zdravljenja z antibiotiki (še) ni dokazan, je razlog za zdravljenje želja za preprečitev morebitnih poznejših oblik Lymške borelioze.

Precej je bolnikov, ki imajo simptome in znake, ki so združljivi z Lymško boreliozo, niso pa zanjo značilni. To so predvsem bolniki, ki se ne spomnijo erythema migrans, tožijo pa zaradi utrujenosti, slabega počutja, bolečin v mišicah in sklepih oziroma navajajo glavobole; številne preiskave ne odkrijejo vzroka težav, prisotna pa so borelijska protitelesa. Pri takih bolnikih je zdravljenje domnevne Lymške borelioze upravičeno, saj nekaterim bolnikom s tem lahko dramatično pomagamo. Odločitev za zdravljenje seveda ne zagotavlja, da ima bolnik res Lymško boreliozo oziroma da so njegove težave v zvezi z Lymško boreliozo, in tudi ne odvezuje zdravnika iskanja morebitnih drugih vzrokov bolnikovih težav.

## Uspešnost zdravljenja

Erythema migrans se praviloma pozdravi spontano, brez antibiotičnega zdravljenja, vendar je možno, da ostanejo v koži ali drugje žive borelije, ki lahko mesece ali leta kasneje povzročijo nevrološke, srčne ali sklepne okvare (6, 51, 52). Z ustreznim zdravljenjem kožne spremembe mnogo hitreje izginejo, in kar je še bolj pomembno, s precejšnjo verjetnostjo preprečimo kasnejše bolezenske spremembe. Podobni so razlogi za zdravljenje zgodnje diseminirane oblike borelijske okužbe. Tudi tu pozdravimo večino bolnikov. Kasneje v poteku Lymske borelioze so učinki antibiotičnega zdravljenja slabši: pozdravi oziroma prepričljivo izboljša se dobra polovica bolnikov z vnetjem sklepov in majhen del tistih s poznimi nevrološkiimi spremembami (6, 35–40, 42). Kožne spremembe pri acrodermatitis chronica atrophicans se praviloma pozdravijo, kadar so pretežno edematozne, atrofija kože pa seveda ostane. Pri bolnikih, pri katerih prevladujejo atrofične spremembe, se po zdravljenju napredovanje boleznih praviloma zaustavi, prepričljivega izboljšanja izgleda kože pa ponavadi ni (38).

Učinke zdravljenja pri posameznem bolniku je težko predvideti. Pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja je potrebna previdnost, saj je naravni potek boleznih zelo raznolik in nepredvidljiv, dokazovanje Lymske borelioze pa ne povsem zanesljivo (6, 37). Pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja je pogosto potrebna tudi dobršna mera potrpežljivosti, tako bolnika kot zdravnika. Od antibiotikov lahko pričakujemo, da bodo uničili bakterije, ne morejo pa zaceliti poškodb, ki nastanejo v zvezi z vnetjem. Da se poškodbe popravijo, je večkrat potrebno več tednov ali celo mesecev, zato je ocena uspešnosti zdravljenja, zlasti kadar trajajo spremembe pred zdravljenjem dolgo časa, pogosto možna šele približno pol leta po zaključku antibiotičnega zdravljenja. Tudi kadar ocenimo, da je ponovitev zdravljenja pri bolniku z dolgotrajnimi težavami v zvezi z Lymsko boreliozo smiselna in potrebna, se zanjo odločimo šele, ko od predhodnega zdravljenja poteče najmanj 6 mesecev.

## Razlogi za neuspešnost antibiotičnega zdravljenja

Neuspeh zdravljenja je lahko posledica tega, da z antibiotikom nismo uspeli odstraniti borelij iz tkiv (18, 31, 33, 45–47). Največ podatkov je o perzistenci borelij v koži po »ustreznem«  
zdravljenju erythema migrans (31, 33, 45–47). Poročajo tudi o perzistenci borelij v cerebrospinalnem likvorju (45, 47) in sklepu (47). Predpostavimo lahko, da ostanejo povzročitelji kljub zdravljenju bolj verjetno v tkivih in/ali organih, kamor antibiotiki bistveno slabše prodirajo, to je npr. v osrednjem živčevju.

Možno je, da smo z antibiotiki povzročitelje sicer uničili, vendar so prisotne okvare na organih oziroma tkivih tako velike ali take vrste, da se ne morejo (v celoti) popraviti.

Možno je tudi, da pride v poteku okužbe do razgalitve nekaterih antigenov, ki jih obrambni sistem organizma ne prepozna za svoje; nadaljnje okvare teh tkiv omogočajo imunski mehanizmi.

Zelo pogost vzrok za neuspeh antibiotičnega zdravljenja je napačna diagnoza. Kadar klinična slika za Lymsko boreliozo ni značilna, smo vezani na laboratorijsko potrditev borelijske okužbe, kar v večini primerov pomeni, da določimo titre borelijskih protiteles. Prisotnost borelijskih protiteles seveda ne zagotavlja, da so (vse) bolnikove težave odraz

borelijske okužbe. Visoki titri borelijskih protiteles so namreč lahko prisotni tudi po asimptomatskih okužbah; običajno trajajo do nekaj mesecev, lahko tudi več let. Če dobi bolnik v tem času težave, kot so bolečine v mišicah, sklepih in/ali glavobole, ki so pri Lymski boreliozi sicer pogosto prisotne, niso pa zanjo značilne, se ponavadi odločimo za zdravljenje z antibiotiki, vendar se moramo zavedati možnosti, da med borelijskimi protitelesi in bolnikovimi težavami ni vzročne povezave; utegne se torej zgoditi, da z antibiotiki ne zdravimo bolnikovih težav, ampak »serološke teste«. Predvsem pri skupini bolnikov, pri katerih Lymska borelioza ni nedvomno dokazana, se držimo pravila, da zdravljenje z antibiotiki ponovimo le, če so za to tehtni razlogi.

### Nekatera nerešena vprašanja

Številna vprašanja v zvezi z zdravljenjem Lymske borelioze ostajajo nerešena. Celo pri erythema migrans, kjer je največ dobrih kliničnih raziskav, ki omogočajo razmeroma zanesljivo oceno uspešnosti antibiotičnega zdravljenja, bi bili za smiselno antibiotično zdravljenje potrebni številni dodatni podatki. Pri drugih oblikah Lymske borelioze je ustreznih podatkov, s katerimi bi si pomagali pri odločitvah glede zdravljenja, na žalost še mnogo manj.

Zelo malo je tudi podatkov o zdravljenju Lymske borelioze pri posameznih skupinah bolnikov, kot npr. pri nosečnicah (53–55). Prav tako še ni razjasnjeno, kakšen je potek borelijske okužbe pri osebah z imunskimi pomanjkljivostmi in kakšna naj bodo priporočila za zdravljenje, saj ustreznih podatkov v literaturi (še) ni.

Pri asimptomatskih osebah s pozitivnimi titri borelijskih protiteles antibiotikov praviloma ne dajemo, čeprav je možno, da se kasneje pri (verjetno) majhnem delu seropozitivnih oseb pokažejo klinični znaki bolezni (6, 37).

Prav tako ne priporočamo jemanja antibiotikov po vbodu klopa zaradi preprečevanja Lymske borelioze (6, 56, 57), čeprav je treba priznati, da zanesljivih podatkov, ki bi nedvomno potrjevali tako odločitev, še nimamo.

### Zaključek

Zdravljenje z ustreznimi antibiotiki je smiselno v vseh stadijih Lymske borelioze, najbolj pa je uspešno zgodaj v poteku bolezni.

Za zdravljenje z antibiotiki se v praksi odločimo pri vseh bolnikih z značilno klinično sliko Lymske borelioze, ne glede na izvide seroloških preiskav, pri tistih z neznačilnimi težavami pa le v primeru laboratorijske potrditve borelijske okužbe.

---

### Literatura

1. Strle F, Pejovnik-Pustinek A, Stanek G, Pleterski D, Rakar R. Lyme borreliosis in Slovenia. In: Stanek G, Kristoferitsch W, Pletschette M, Barbour AG, Flamm H, eds. *Lyme borreliosis*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1989: 50–4.
2. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Andiman DA. A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 824.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach LJ, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.

4. Baranton G, Postic D, Sanit Girons I et al. Delineation in *Borrelia burgdorferi* sensu strictu, *Borrelia garinii* sp. nov. and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Inter J System Bacteriol* 1992; 42: 378–83.
5. Asbrink E, Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; 77; Suppl: 41–3.
6. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586–96.
7. Asbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden: A study on 231 patients. *Zbl Bakt Hyg A* 1986; 263: 229–36.
8. Weber K, Neubert U, Buchner SA. Erythema migrans and early signs and symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 105–21.
9. Thyresson N. The penicillin treatment of acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1949; 29: 572–621.
10. Bianchi G. Die Penicillinbehandlung der Lymphozytome. *Dermatologica* 1950; 100: 270–3.
11. Hollstrom E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1951; 31: 235–43.
12. Hollstrom E. Penicillin treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1958; 38: 285–9.
13. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Holburger M, Suss E. *In vitro* and *in vivo*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 424–6.
14. Johnson RC, Kodner C, Russell M. Susceptibility of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* to four antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 164–7.
15. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Suss E, Gross B. Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1989; 8: 651–53.
16. Johnson RC, Kodner C, Russell M, Girard D. *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25; Suppl A: 33–8.
17. Wretling B, Johnson RC, Hansen K, Preac-Mursic V. Antibiotic susceptibility of *Borrelia burgdorferi* *in vitro* and in animals models. *Scand J Infect Dis* 1991; 77; Suppl: 143–4.
18. Preac-Mursic V. Antibiotic susceptibility of *Borrelia burgdorferi* *in vitro* and *in vivo*. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 301–11.
19. Levin JM, Nelson JA, Segreti J, Harrison B, Benson CA, Strle F. *In vitro* susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1444–6.
20. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 22–6.
21. Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Ann Intern Med* 1983; 99: 767–72.
22. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW. Successful parenteral therapy of established Lyme disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 869–74.
23. Pfister HW, Einhaupl KM, Wilske B. Cefotaxime versus penicillin G for acute neurological manifestations of Lyme borreliosis: a prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989; 46: 1190–4.
24. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990; 18: 16–20.
25. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin and probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1991; ii: 1404–6.
26. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielk E, Sorgel E, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1991; 163: 311–8.
27. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92: 396–403.
28. Strle F, Ružić E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 543–50.
29. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 273–80.
30. Hansen K, Hovmark A, Lebech AM et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an *in vitro* and *in vivo* animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 297–300.
31. Strle F, Cimperman J, Ružić E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21: 83–8.



32. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993; 21: 367–72.
33. Strle F, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Ružič-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 21: 64–8.
34. Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24: 71–4.
35. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114: 472–81.
36. Sigal LH. Current recommendations for the treatment of Lyme disease. *Drugs* 1992; 43: 683–99.
37. Weber K, Marget W. Critical remarks on antibiotic therapy. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 352–7.
38. Weber K. Therapy of cutaneous manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 312–27.
39. Pfister HW, Kristoferitsch W, Skoldenberg B. Therapy of Lyme neuroborreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 328–39.
40. Herzer P. Therapy of joint manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 340–3.
41. Mayer-Berger W, van der Linde MR, Hassler D. Therapy of Lyme carditis. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 344–9.
42. Weber K, Pfister HW. Clinical management of Lyme borreliosis. *Lancet* 1994; i: 1017–20.
43. Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection* 1996; 24: 80–4.
44. Weber K. Treatment failure in erythema migrans. *Infection* 1996; 24: 75–7.
45. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibiologically treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17: 355–9.
46. Maraspin-Čarman V, Ružič-Sabljić E, Strle F, Cimperman J, Jereb M, Preac-Mursic V. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans after treatment with antibiotics. *Alpe Adria Microbiol J* 1995; 3: 211–6.
47. Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski-Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24: 9–16.
48. Luft Bj, Luger SW, Rahn DW, Dattwyler RJ, Gadgil SD. Azithromycine and amoxicillin for the treatment of erythema migrans. Preliminary analysis of the double blind trial. In: *Proceedings and abstracts of the Vth International Conference on Lyme borreliosis*. Arlington: Fed Am Soc Exp Biol, 1992: 32.
49. Asbrink E, Hovmark A. Lymphadenosis cutis solitaria – borrelial lymphocytoma in Sweden. *Zbl Bakt* 1989; 18: Suppl: 156–63.
50. Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ružič E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992; 20: 201–6.
51. Kuiper H, van Dam AP, Spanjard L et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from biopsy specimens taken from healthy looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 715–20.
52. Strle F, Cheng Y, Cimperman J et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in resolved erythema migrans lesions. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 380–9.
53. Markowitz LE, Steere AC, Benach J, Slade JD, Broome C. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255: 2394–6.
54. Christen HJ, Hanefeld F. Lyme borreliosis in childhood and pregnancy. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 228–39.
55. Maraspin V, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans during pregnancy: Outcome in 56 patients. *Clin Inf Dis* 1996; in press.
56. Weber K, Burgdorfer W. Therapy of tick bite. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 350–1.
57. Strle F. Ali lahko preprečimo borelijsko okužbo po vbodu klopa? Smiselnost antibiotične profilakse. *Klinična farmacija* 1994; 3: 15.