

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/94



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0296
Naslov programa	Bolezni in povzročitelji, ki jih v Sloveniji prenašajo členonožci Tick-transmitted illnesses and their causative agents in Slovenia
Vodja programa	13301 Franc Strle
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	27540
Cenovni razred	B
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 2451 Zavod Biomedicinski Raziskovalni Inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

V okviru raziskovalnega programa smo obravnavali 16 raziskovalnih tem s področja bolezni in povzročiteljev, ki jih prenašajo klopi. Ukvarjali smo se predvsem z lymsko boreliozo (LB).

Pri bolnikih z zgodnjo kožno obliko LB smo primerjali učinkovitost, stranske učinke in stroške zdravljenja odraslih bolnikov s solitarnim erythema migrans (EM) z različnimi antibiotiki in z različnimi trajanji zdravljenja, iskali pogostost perzistence borelij v koži po zdravljenju EM z antibiotiki, ocenjevali potek zgodnje LB pri bolnikih s hudo okvarjeno imunostjo, primerjali klinično sliko, laboratorijske izvide in etiologijo pri mlajših odraslih bolnikih in starostnikih z EM, primerjali klinično sliko in laboratorijske izvide pri bolnikih s solitarnim EM, ki ga povzroča povzročitelj *B. burgdorferi* v ZDA in *B. garinii* v Sloveniji in ocenjevali imunski odziv, ki ga v makrofagih inducirajo ameriški izolati *B. burgdorferi* in evropski izolati *B. afzelii* in *B. garinii*.

Primerjali smo klinično sliko in laboratorijske izvide pri lymfski nevroborreliozni, ki jo povzroča *B. afzelii* in *B. garinii*, ocenjevali diagnostično vrednost intratekalne tvorbe borelijskih protiteles pri bolnikih z lymfsko nevroborreliozo, primerjali učinkovitost, stranske pojave in stroške zdravljenja s ceftriaksonom in doksiciklinom pri bolnikih s sumom na kronično LB ter ugotavljali klinične značilnosti in učinkovitost zdravljenja acrodermatitis chronica atrophicans s ceftriaksonom in doksiciklinom.

Iskali smo klinično zaznavne ponovne okužbe z *B. burgdorferi* sensu lato, ugotavljali njihovo pogostost, okoliščine, v katerih se pojavljajo, etiologijo ponovnih okužb in ocenjevali imunске odgovore pri prvi in ponovni okužbi.

Ugotavljali smo, ali so bolniki z EM, levkopenijo in trombocitopenijo sočasno okuženi virusom klopnega meningoencefalitisa in/ali *Anaplasma phagocytophilum* ter raziskovali pogostost in razlage za subjektivne težave po zdravljenju EM z antibiotiki in po preboleli lymfski nevroborreliozni.

Člani programske skupine smo v obdobju od leta 2009 do 2014 v revijah, ki jih indeksira SCI, objavili 110 člankov (od tega 8 prispevkov v revijah, ki imajo dejavnik vpliva v zgornjih 5% področja objave) in pet znanstvenih sestavkov/poglavij v monografskih publikacijah, ki so izšle pri tujih založbah. Bili smo (so)uredniki 11 monografij oziroma zbornikov, predstavili smo ugotovitve v obliki postrov ali predavanj na številnih mednarodnih kongresih, konferencah, simpozijih in sestankih (>100 objavljenih prispevkov oziroma povzetkov prispevkov), kakor tudi na konferencah doma in prenesli ugotovitve nekaterih raziskav neposredno v klinično prakso.

ANG

The programme consisted of 16 research topics in the field of tick-transmitted agents and the corresponding diseases, and was predominantly based on Lyme borreliosis (LB). We compared the efficacy, side effects and costs of treatment of erythema migrans (EM), the early skin manifestation of LB, with different antibiotics and different duration of antibiotic treatment; looked for the presence and frequency of persistence of *Borreliae* in skin after treatment with antibiotics; assessed the course and outcome of the early skin manifestation of LB in patients with severe immunodeficiency; assessed and compared clinical characteristics, laboratory findings and etiology of EM in adult and elderly persons; and evaluated and compared clinical presentation and laboratory findings in patients with solitary EM caused by *B. burgdorferi* in the USA and *B. garinii* in Slovenia as well as the in vitro immune responses induced by American isolates of *B. burgdorferi* and European isolates of *B. afzelii* and *B. garinii*.

We evaluated clinical and laboratory findings in patients with Lyme neuroborreliosis caused by *B. afzelii* and *B. garinii*, assessed diagnostic value of borrelial intrathecal antibody production in patients with Lyme neuroborreliosis, compared the efficacy, side effects and costs of treatment with ceftriaxone and doxycycline in patients with chronic LB, and appraised clinical characteristics and treatment outcome of patients with acrodermatitis chronica atrophicans.

We searched for clinically evident re-infections with *B. burgdorferi* sensu lato and for circumstances in which they occurred, evaluated the etiology of clinically manifested reinfections and analysed immune responses associated with the initial infection and reinfection.

We scrutinised the hypothesis that patients with EM who had leukopenia and/or thrombocytopenia are coinfecting with tick-borne encephalitis (TBE) virus and/or *A. phagocytophilum*, and searched for the frequency of and explanation for subjective symptoms after treatment of EM and Lyme neuroborreliosis with antibiotics.

In the period from 2009 to 2014 the members of the programme group published 110 scientific articles in journals indexed by SCI (eight belonged to the upper 5% of the impact factor values for the corresponding SE category) as well as five chapters in scientific monographs published by international publishers. In addition, the members of the programme group were authors of numerous professional and scientific articles in journals not indexed in SCI, were (co)editors of 11 monographs and proceedings, had > 100 presentations at international and national meetings and introduced several research findings of the programme into clinical practice.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

V okviru raziskovalnega programa smo obravnavali 16 raziskovalnih sklopov. Navajamo realizacijo po posameznih temah.

1. Primerjava učinkovitosti, stranskih učinkov in stroškov zdravljenja odraslih bolnikov s solitarnim erythema migrans (EM) z različnimi antibiotiki.

Rezultate smo objavili v 5 člankih v revijah, ki jih indeksira SCI. Del ugotovitev, v katerih je bila poudarjena primerjava izhoda bolezni po preboleli zgodnji kožni obliki lymške borelioze (LB) s kontrolno skupino, je bila del doktorske naloge.

2. Primerjava učinkovitosti, stranskih učinkov in stroškov različnih trajanj antibiotičnega zdravljenja odraslih bolnikov s solitarnim EM. Vključevanje bolnikov z EM, ki smo jih zdravili z doksiciklinom 15 dni oziroma 10 dni, je bilo zaključeno v letu 2011, poročilo pa objavljeno v letu 2012. Raziskovanje trajanja zdravljenja nameravamo nadaljevati pri drugih znakih lymške borelioze.

3. Pogostost perzistence borelij v koži po zdravljenju EM z antibiotiki. Odrasle bolnike s solitarnim EM zdravimo z amoksicilinom, azitromicinom, cefuroksimom ali doksiciklinom. Vključevanje v raziskavo bomo zaključili, ko bo v vsaki od skupin vsaj 300 bolnikov, pri katerih bomo pred začetkom zdravljenja z antibiotiki iz kože osamili borelije. Številni izolati borelij omogočajo dodaten vpogled v etiologijo in epidemiologijo LB ter določanje in vitro občutljivosti izoliranih borelij, kar je privedlo do 9 objav v revijah, ki jih indeksira SCI.

4. Potek zgodnje LB pri bolnikih s hudo okvarjeno imunostjo. Primerjamo potek in izhod LB ter imunski odziv na okužbo pri bolnikih, ki imajo močno okvarjeno imunost, s tistimi, pri katerih je imunost ohranjena. Predvidevamo, da bodo ugotovitve pripravljene za objavo v letu 2015.

5. Primerjava klinične slike, laboratorijskih izvidov in etiologije pri mlajših odraslih bolnikih in starostnikih z EM. Vključevali smo bolnike z EM različnih starosti; podatke bomo predvidoma pripravili za objavo v letu 2015.

6. Primerjava klinične slike in laboratorijskih izvidov pri bolnikih s solitarnim EM, ki ga povzroča povzročitelj *B. burgdorferi* v ZDA in *B. garinii* v Sloveniji. Raziskava, ki smo opravili v sodelovanju z New York Medical College, je bila zaključena in objavljena leta 2011.

7. Primerjava imunskega odziva, ki ga v makrofagih inducirajo ameriški izolati *B. burgdorferi* in evropski izolati *B. afzelii* in *B. garinii*. Raziskavo opravljamo v sodelovanju s kolegi iz Bostona (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School). Del ugotovitev je bil objavljen v letu 2009, del pa leta 2013. Raziskavo nadaljujemo in smo jo vsebinsko razširili.

8. Primerjava kliničnih in laboratorijskih ugotovitev pri lymski nevroboreliozni (LNB), ki jo povzroča *B. afzelii* in *B. garinii*. Ker le pri približno 10% bolnikov z LNB

uspemo iz možganske tekočine osamiti borelije, bomo bomo z raziskavo nadaljevali - v celoti bo potrebno pregledati okrog 750 bolnikov z LNB.

9. Ocena diagnostične vrednosti intratekalne tvorbe borelijskih protiteles pri bolnikih z LNB. Del ugotovitev je bil objavljen v letu 2010, del pa v več člankih v letu 2013.

10. Bolniki s sumom na kronično LB: primerjava učinkovitosti, stranskih pojavov in stroškov zdravljenja s ceftriaksonom in doksiciklinom. Program predvideva vključevanje bolnikov do 2014. Končno poročilo bomo pripravili v letu 2015. Bolnikov z utemeljenim sumom na kronično LNB je manj kot jih je bilo ob načrtovanju raziskave, kar je najbrž odraz boljše prepoznave in zdravljenja zgodnjih oblik LB. To je edini raziskovalni sklop, kjer smo prekoračili časovne meje, ki smo jih predvideli ob načrtovanju raziskovalnega programa.

11. Klinične značilnosti in zdravljenje acrodermatitis chronica atrophicans. Delo je potekalo po načrtu, ki predvideva vključevanje bolnikov od 2009 do 2013, zasledovanje do 2015, končno poročilo pa leta 2016.

12. Klinično zaznavne ponovne okužbe z *B. burgdorferi* sensu lato. Informacij o ponovnih okužbah (reinfekcijah) z *B. burgdorferi* sensu lato je malo. Iz zbirke prospektivno zbranih podatkov o 11000 naših bolnikih z EM v zadnjih 17 letih bomo ugotovili, koliko oseb je bilo zaradi EM zdravljenih pri nas več kot enkrat, v kakšnih okoliščinah je prišlo do klinično zaznavne reinfekcije, kakor tudi, ali se klinični sliki prvotne in ponovne bolezni razlikujeta. Podatke bomo predvidoma zbirali še 3 leta. Raziskavo smo razširili tudi na iskanje etiologije ponovnih okužb in oceno imunskih odgovorov pri prvi in ponovni okužbi.

13. Lymski artritis. Delo je potekalo po načrtih (vključevanje bolnikov do 2013, dokončanje laboratorijskih preiskav leta 2014, končno poročilo leta 2015). Število bolnikov se manjša, tako, da smo podaljšali vključevanje bolnikov, kar pa ne bo povzročilo večjega zamika zaključka raziskave.

14. Ali so bolniki z EM, levkopenijo in trombocitopenijo sočasno okuženi virusom klopnega meningoencefalitisa (KME) in/ali *A. phagocytophilum*? Pri bolnikih z EM, pri katerih smo iz kože osamili borelije in ugotovili levkopenijo in/ali trombocitopenijo, smo v shranjenih parnih serumih, odvzetih v razmaku 14 dni, določili protitelesa proti povzročitelju humane granulocitne anaplazmoze in proti virusu KME. Za sočasno okužbo upoštevamo pomembne spremembe v titrih specifičnih protiteles. Članek je bil objavljen v letu 2014.

15. Razlaga in pogostnost subjektivnih težav po zdravljenju EM z antibiotiki. Ugotovitve dela raziskave, ki jo opravljamo v sodelovanju s kolegi iz ZDA, so bile objavljene v letih 2009, 2012 in 2014. Ta del programa je glede na plan končan, vendar smo ga razširili, tako, da skušamo osvetliti patogenezo težav po preboleli LB.

16. Razlaga in pogostnost subjektivnih težav po preboleli LNB. Zbiramo podatke o bolnikih z LNB, ki jih zdravimo s tetraciklini ali s ceftriaksonom. Pri delu bolnikov, ki so imeli težave po preboleli LNB in delu tistih, ki so bili brez težav, smo v serumih in likvorjih določili koncentracije citokinov in kemokinov, ki zastopajo različne vrste imunskih odgovorov. Poročilo je v pripravi.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Cilji programa so bili v celoti doseženi. Edina odstopanja so bila pri 10. sklopu programa, to je pri bolnikih s sumom na kronično lymsko nevrobooreliozo, pri katerih smo primerjali učinkovitost, stranske pojave in stroške zdravljenja s ceftriaksonom in doksiciklinom. Število bolnikov s kronično obliko lymske nevroboorelioze se namreč manjša, kar je verjetno odraz uspešnega odkrivanja in zdravljenja bolnikov z zgodnjimi oblikami bolezni.

Člani programske skupine smo v obdobju od leta 2009 do 2014 v revijah, ki jih indeksira SCI, objavili 96 izvornih znanstvenih člankov, 14 preglednih znanstvenih člankov in pet znanstvenih sestavkov/poglavij v monografskih publikacijah, ki so izšle pri tujih založbah. Bili smo (so)uredniki 11 monografij oziroma zbornikov, predstavili ugotovitve v obliki postrov ali predavanj na številnih mednarodnih kongresih, konferencah, simpozijih in sestankih (>100 objavljenih prispevkov oziroma povzetkov prispevkov), kakor tudi na konferencah doma in prenesli ugotovitve nekaterih raziskav neposredno v klinično prakso. V ocenjevalnem raziskovalnem obdobju smo bili mentorji pri treh zaključenih doktorskih delih in pri dveh magisterijih, kakor tudi glavni mentorji pri petih zaključenih specializacijah. Trdno smo bili vpeti v dodiplomske in podiplomske študijske programe Univerze v Ljubljani. Zelo aktivni smo bili tudi pri promociji stroke in znanosti v medijih in na javnih prireditvah, saj smo na leto v povprečju opravili >15 nastopov na televiziji, >20 intervjujev za časopise in revije in >20 nastopov na javnih prireditvah.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Ni bilo sprememb.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1184172	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Zvišane vrednosti IL-23 v podskupini bolnikov, ki imajo težave po prebolelem erythema migrans
		ANG	Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following erythema migrans
	Opis	SLO	<p>Izhodišča. Vzroki za simptome po preboleli lymski boreliozii niso pojasnjeni. V raziskavi smo skušali ugotoviti, če so ti simptomi povezani s specifičnimi imunskimi odgovori.</p> <p>Metode. Pri 86 bolnikih, ki smo jih zdravili z antibiotiki zaradi erythema migrans (45 jih je imelo simptome po zdravljenju, 41 pa ne), smo določili serumske nivoje 23 citokinov in kemokinov pred zdravljenjem in 2, 6 in 12 mesecev kasneje.</p> <p>Rezultati. Ob vključitvi v raziskavo smo ugotovili signifikantne razlike v koncentracijah CXCL9 in CXCL10 (ta TH1 kemokina sta bila povezana z negativnim izvidom kulture kože) in IL-23 - ta TH17 citokin je bil povezan s pozitivnimi izvidi kultur in z nastankom/prisotnostjo simptomov po zdravljenem erythema migrans (P=0.02). Od 41 bolnikov z dokazljivimi vrednostmi IL-23 pred zdravljenjem so se pri 25 (61%) razvili simptomi po preboleli lymski boreliozii, poleg tega pa je imelo simptome vseh 7 bolnikov s koncentracijo IL-23 >230 ng/mL. Bolniki s simptomi po preboleli lymski boreliozii so imeli bolj pogosto prisoten avtoantigen ECGF (P=0.07); prisotnost tega antigena je bila neposredno povezana z nivoji IL-23 (P=0.02). Ugotovitve, da se pri nobenem od bolnikov s simptomi po prebolelem erythema migrans niso razvili objektivni znaki diseminirane lymske borelioze, da so bile pri vseh bolnikih borelijske kulture po zdravljenju z antibiotiki negativne in da se je protitelesni odgovor postopoma nižal, kažejo, da je prišlo do odstranitve borelij in da torej perzistentna okužba ne more biti razlaga za težave.</p> <p>Zaključki. Visoki TH1 odgovori so povezani z učinkovitim uničenjem borelij, visoki TH17 imunski odgovori, ki jih pogosto spremlja prisotnost avtoprotiteles, pa s subjektivnimi težavami po preboleli zgodnji lymski boreliozii.</p>
			Background. The causes of post-Lyme disease symptoms are unclear.

		<p>Herein, we investigated whether specific immune responses were correlated with such symptoms.</p> <p>Methods. The levels of 23 cytokines and chemokines, representative of innate and adaptive immune responses, were assessed in sera from 86 antibiotic-treated European patients with erythema migrans, 45 with post-Lyme symptoms and 41 without symptoms, who were evaluated prior to treatment and 2, 6, and 12 months thereafter.</p> <p>Results. At study entry, significant differences between groups were observed for the type 1 helper T cell (TH1) associated chemokines CXCL9 and CXCL10, which were associated with negative Borrelia cultures, and the type 17 helper T cell (TH17) associated cytokine interleukin 23 (IL-23), which was associated with positive cultures and the development of post-Lyme symptoms ($P = .02$). Moreover, of the 41 patients with detectable IL-23 levels, 25 (61%) developed post-Lyme symptoms, and all 7 with IL-23 levels >230 ng/mL had such symptoms. Furthermore, antibody responses to the ECGF autoantigen were more common in patients with post-Lyme symptoms ($P = .07$) and were correlated directly with IL-23 levels ($P = .02$). Despite the presence of post-Lyme symptoms, all posttreatment culture results were negative, antiborrelial antibody responses declined, and there were no objective signs of disseminated disease, suggesting that spirochetal eradication had occurred with treatment in all patients.</p> <p>Conclusions. High TH1-associated responses correlated with more effective immune-mediated spirochetal killing, whereas high TH17-associated immune responses, often accompanied by autoantibodies, correlated with post-Lyme symptoms, providing a new paradigm for the study of postinfectious symptoms in a subset of patients with Lyme disease.</p>
	Objavljeno v	The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2014; Vol. 58, iss. 3; str. 372-380; Impact Factor: 9.416; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.334; A': 1; A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Strle Klemen, Stupica Daša, Drouin Elise E., Steere Allen C., Strle Franc
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	835756 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Uporabnost ameriških seroloških testov za diagnozo lymške borelioze v Evropi</p> <p><i>ANG</i> Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Izhodišča. Zdravniki v ZDA občasno obravnavajo bolnike s sumom na lymsko boreliozo (LB), ki so se okužili v Evropi. Ocenili in primerjali smo uporabnost ameriških in evropskih seroloških testov za dokazovanje borelijske okužbe v serumih evropskih bolnikov z LB. V ocenjevanje smo vključili klasične in novejšje testne sisteme, ki temeljijo na antigenih VLSE in peptidu C6.</p> <p>Metode. Senzitivnost smo določali v vzorcih serumov 64 bolnikov z zgodnjo in kasno obliko LB, ki so se okužili v Evropi, specifičnost pa s testiranjem 100 serumov zdravih prostovoljcev iz za LB neendemijskih področij.</p> <p>Rezultati. Običajno dvostopenjsko testiranje (encimski test, ki mu sledi blot) z ameriški testi je pokazalo 52% senzitivnost in 100% specifičnost, z evropskimi pa 81% senzitivnost ($p=0,0007$) in 99% specifičnost ($p=1,0$). Senzitivnost ameriškega encimskega testa z antigenom C6 je bila 88% (kar je primerljivo z občutljivostjo dvostopenjskega evropskega testa; $p=0,47$), specifičnost pa 100%. Podobno občutljivost (84%) in specifičnost (100%) je imel tudi dvostopenjski pristop z začetnim standardnim encimskim testom, ki mu je sledilo testiranje z encimskim testom, ki vključuje C6.</p> <p>Zaključki. Za dokazovanje borelijske okužbe pri bolnikih, ki so dobili LB v Evropi, so klasični evropski testi z dvostopenjskim pristopom boljši od</p>

		<p>ameriških. Encimski testi, ki vključujejo beljakovino C6, ki jih uporabimo bodisi samostojno ali kot drugi test v primeru dvostopenjskega pristopa, dajo podobne rezultate kot klasični dvostopenjski evropski testi in jih lahko uporabimo za testiranje bolnikov s sumom na LB ne glede na geografski izvor okužbe.</p> <p>Komentar: Izid članka je spremljal uredniški komentar.</p>
	ANG	<p>Background. Physicians in the United States sometimes need to evaluate a patient for suspected Lyme borreliosis (LB) who may have acquired the infection in Europe. Using serum samples from European LB patients, we compared the performance of European and US serodiagnostic tests, including newer-generation assays containing Vmp-like sequence, expressed or its C6 peptide.</p> <p>Methods. The sensitivity of each assay was determined using 64 serum samples from LB patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe. Specificity was measured using 100 sera from healthy subjects from a nonendemic area.</p> <p>Results. For the detection of European-acquired infection, conventional 2-tiered testing (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] followed by immunoblotting) using US assays had an overall sensitivity and specificity of 52% and 100%, compared with 81% ($P = .0007$) and 99% ($P = 1.00$) using analogous European tests. The sensitivity of a US C6 ELISA used as a stand-alone test (88% overall) was statistically comparable to that of conventional 2-tiered testing using European tests ($P = .47$) and was 100% specific. Similarly, an alternative 2-tiered algorithm using a standard US ELISA followed by a C6 ELISA was comparably sensitive (84% overall) compared with conventional 2-tiered testing using European assays ($P = .82$), and specificity remained 100%.</p> <p>Conclusions. European assays outperformed analogous US assays in a conventional 2-tiered testing algorithm. However, a C6 ELISA used as a stand-alone test or in the second tier of a 2-tiered algorithm performed comparably to conventional 2-tiered testing using European assays, and can be used for evaluation of any patient, regardless of travel history.</p> <p>Comment: The article was accompanied by the editorial comment.</p>
	Objavljeno v	The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2013; Vol. 57, iss. 3; str. 333-340; Impact Factor: 9.416; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.334; A': 1; A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Branda John A., Strle Franc, Strle Klemen
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	30604249 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Zgodnja lymfska nevroborreliosa pri bolnikih z erythema migrans</p> <p>ANG Suspected early Lyme neuroborreliosis in patients with erythema migrans</p>
	Opis	<p>SLO</p> <p>Izhodišča. Želeli smo pridobiti podatke o bolnikih z erythema migrans (EM) in pridruženimi simptomi/znaki, ki kažejo na možno prizadetost osrednjega živčevja ter primerjati epidemiološke, klinične in mikrobiološke ugotovitve pri bolnikih z ali brez zvišanega števila levkocitov v likvorju.</p> <p>Metode. V raziskavo smo vključili odrasle bolnike z EM in simptomi/znaki za prizadetost živčevja.</p> <p>Rezultati. Od 161 bolnikov jih je 31 (19%) imelo zvišano število levkocitov v likvorju, 130 (81%) pa normalno. Primerjava teh dveh skupin je pokazala, da imajo bolniki s pleocitozo: i) bolj pogosto radikularne bolečine in izražene meningitisne znake, redkeje pa navajajo slabo počutje; ii) večje kožne spremembe (EM), čeprav trajajo krajši čas; iii) večkrat v koži bakterijo <i>Borrelia garinii</i> (razmerje obolevnosti za pleocitozo je bilo 31-krat večje pri bolnikih, pri katerih smo iz kože osamili <i>B. garinii</i>, kot pri bolnikih, pri katerih je v kulturi porasla druga borelijska vrsta; iv) bolj pogosto izpolnjujejo mikrobiološke kriterije za dokazano borelijsko okužbo</p>

		<p>osrednjega živčevja. Pozitivna napovedna vrednost pleocitoze za mikrobiološko dokazano borelijsko okužbo osrednjega živčevja (osamitev borelij iz likvorja in/ali dokaz intratekalne tvorbe specifičnih protiteles) je bila 67,9%, normalno število levkocitov v likvorju pa je izključevalo lymsko nevroboreliozo z napovedno vrednostjo 91,9%.</p> <p>Zaključki. Primerjava evropskih bolnikov z erythema migrans in pridruženimi simptomi/znaki, ki bi lahko kazali na prizadetost živčevja, je pokazala, da se skupina bolnikov, ki ima v likvorju zvišano število levkocitov, po kliničnih in mikrobioloških kriterijih razlikuje od skupine, pri kateri je izvid možganske tekočine normalen.</p> <p>Komentar: Izid članka je spremljal uredniški komentar.</p>				
	ANG	<p>Background. To obtain data on patients with erythema migrans (EM) who have symptoms/signs suggesting nervous system involvement, and to compare epidemiologic, clinical and microbiologic findings in patients with and without cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis.</p> <p>Methods. Adult patients with EM and suspected early Lyme neuroborreliosis were included in this study.</p> <p>Results. Of 161 patients, 31 (19%) had elevated and 130 (81%) had normal CSF cell counts. In contrast to patients with normal CSF cell counts, those with pleocytosis: i) more often reported radicular pain and more often presented with meningeal signs but less frequently complained of malaise; ii) had larger EM skin lesions in spite of similar duration; iii) more commonly had <i>B. garinii</i> isolated from EM skin lesions (odds ratio for pleocytosis was 31 times higher in patients with established <i>B. garinii</i> skin infection in comparison to patients with other <i>Borrelia</i> species isolated from their EM skin lesion) and from CSF; and iiiii) more frequently fulfilled microbiologic criteria for established borrelial infection of the central nervous system. The positive predictive value of pleocytosis for microbiologically proven borrelial infection of the central nervous system (defined by isolation of <i>Borrelia</i> from CSF and/or demonstration of intrathecal synthesis of borrelial antibodies) was 67.9%, whereas normal CSF white cell counts ruled out Lyme neuroborreliosis with a predictive value of 91.9%.</p> <p>Conclusions. Comparison of European patients with EM who had symptoms/signs suggesting early Lyme neuroborreliosis revealed several differences in the clinical presentation and in microbiologic test results according to CSF findings.</p> <p>Comment: The article was accompanied by the editorial comment.</p>				
	Objavljeno v	The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2013; Vol. 57, iss. 4; str. 501-509; Impact Factor: 9.416; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.334; A': 1;A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Ogrinc Katarina, Lotrič-Furlan Stanka, Maraspin-Čarman Vera, Lusa Lara, Cerar Tjaša, Ružič-Sabljić Eva, Strle Franc				
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek				
4.	COBISS ID	298668 Vir: COBISS.SI				
	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja erythema migrans z doksiciklinom</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days</td> </tr> </table>	SLO	Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja erythema migrans z doksiciklinom	ANG	Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days
SLO	Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja erythema migrans z doksiciklinom					
ANG	Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom 100 mg/12 ur je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymске borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Background. The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with</td> </tr> </table>	SLO	Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom 100 mg/12 ur je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymске borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino.		Background. The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with
SLO	Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom 100 mg/12 ur je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymске borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino.					
	Background. The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with					

		<p>erythema migrans has been assessed in the United States but not in Europe. Experts disagree on the significance of post-Lyme borreliosis symptoms.</p> <p>Methods. In a noninferiority trial, the efficacies of 10 days and 15 days of oral doxycycline therapy were evaluated in adult European patients with erythema migrans. The prevalence of nonspecific symptoms was compared between patients with erythema migrans and 81 control subjects without a history of Lyme borreliosis. The efficacy of treatment, determined on the basis of clinical observations and microbiologic tests, was assessed at 14 days and at 2, 6, and 12 months. Nonspecific symptoms in patients and controls were compared at 6 months after enrollment.</p> <p>Results. A total of 117 patients (52%) were treated with doxycycline for 15 days, and 108 (48%) received doxycycline for 10 days. Twelve months after enrollment, 85 of 91 patients (93.4%) in the 15-day group and 79 of 86 (91.9%) in the 10-day group had complete response (difference, 1.6 percentage points; upper limit of the 95% confidence interval, 9.1 percentage points). At 6 months, the frequency of nonspecific symptoms in the patients was similar to that among controls.</p> <p>Conclusions. The 10-day regimen of oral doxycycline was not inferior to the 15-day regimen among adult European patients with solitary erythema migrans. Six months after treatment, the frequency of nonspecific symptoms among erythema migrans patients was similar to that among control subjects.</p>	
	ANG		
Objavljeno v		The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2012; Vol. 55, iss. 3; str. 343-350; Impact Factor: 9.374; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.017; A': 1; A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Stupica Daša, Lusa Lara, Ružič-Sabljić Eva, Cerar Tjaša, Strle Franc	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	28808153	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Lymska borelioza
		ANG	Lyme borreliosis
	Opis	SLO	<p>Lymska borelioza je bolezen, ki jo povzročajo bakterije lymske borelioze (<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>), ki jih prenašajo klopi. Pojavnost bolezni se v številnih državah povečuje. Najbolj pogost klinični znak bolezni je kožna sprememba (erythema migrans), ki izgine tudi brez zdravljenja z antibiotiki. Povzročitelji se lahko iz kože (verjetno večinoma po krvi) razširijo v razna tkiva oziroma organe in dodatno prizadenejo kožo, živčevje, sklepe in srce. Z izjemo erythema migrans (pri tej kožni spremembi zgodaj v poteku LB postavimo diagnozo na podlagi značilnega izgleda in poteka) sta za zanesljivo diagnozo potrebni prisotnost kliničnih znakov bolezni in potrditev okužbe z borelijami lymske borelioze. Lymsko borelioza zdravimo z antibiotiki; po 2 do 4-tedenskem zdravljenju večina bolnikov ozdravi brez kakršnih koli posledic. Ni dokazov, ki bi podpirali trditev, da ima zdravljenje, ki traja >4 tedne, boljše učinke, kakor tudi ne, da ostanejo po ustreznem zdravljenju v koži žive borelije oziroma pride do presistence izjemno redko. Preprečevanje LB sloni na ukrepih, ki zmanjšujejo izpostavljenost klopom, na zmanjšanju možnosti za vbod klopa in na čimprejšnji odstranitvi prisesanih klopov. Cepiva proti LB za ljudi ni. Gre za vabljen članek v prestižni reviji. Vabilo je priznanje za dolgoletno strokovno in predvsem raziskovalno delo na področju lymske borelioze.</p>
			<p>Lyme borreliosis (Lyme disease) is caused by spirochaetes of the <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> species complex, which are transmitted by ticks. The most common clinical manifestation is erythema migrans, which eventually resolves, even without antibiotic treatment. However, the infecting pathogen can spread to other tissues and organs, causing more severe</p>

	ANG	manifestations that can involve a patient's skin, nervous system, joints, or heart. The incidence of this disease is increasing in many countries. Laboratory evidence of infection, mainly serology, is essential for diagnosis, except in the case of typical erythema migrans. Diagnosed cases are usually treated with antibiotics for 2-4 weeks and most patients make an uneventful recovery. No convincing evidence exists to support the use of antibiotics for longer than 4 weeks, or for the persistence of spirochaetes in adequately treated patients. Prevention is mainly accomplished by protecting against tick bites. There is no vaccine available for human beings.
Objavljeno v		Lancet Publishing Group; The Lancet; 2012; Vol. 379, issue 9814; str. 461-473; Impact Factor: 39.060; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.548; A'': 1; A': 1; WoS: PY; Avtorji / Authors: Stanek Gerold, Wormser Gary P., Gray Jeremy S, Strle Franc
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	30608857
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO
		Kvantitativa zaznava <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> v koži bolnikov z erythema migrans s PCR v realnem času
		ANG
		Quantitative detection of <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR
	Opis	SLO
		V članku je predstavljena metoda kvantitativne PCR v realnem času z uporabo notranje kontrole, ki pomnožuje gene za borelijsko 16S rRNK in gene za človeško RNK-azo P. Metoda je visoko specifična in je uspešno zaznala 83 različnih vrst <i>B. burgdorferi sensu lato</i> . Poleg kultivacije borelij je bila metoda uporabljena na 121 kožnih vzorcih bolnikov z erythema migrans. PCR se je izkazala za bolj občutljivo od kulture (77,7% PCR pozitivnih v primerjavi s 55,1% s kulturo pozitivnih vzorcev); vsi vzorci, iz katerih je porasla <i>Borrelia</i> , so bili pozitivni tudi s PCR. S tipizacijo glede na <i>OspA</i> je bila večina izolatov identificiranih kot <i>B. afzelii</i> (96,8%). Bakterijsko breme je bilo značilno višje v s kulturo-pozitivnih vzorcih kot v s kulturo-negativnih vzorcih. Bakterijsko breme je bilo višje tudi pri bolnikih s sistemskimi simptomi kot pri asimptomatskih bolnikih ($P = 0,02$) in v vzorcih EM s centralnim bledenjem ($P = 0,001$). To je prva raziskava s kvantitativno PCR na vzorcih kože bolnikov, okuženih predvsem z <i>B. afzelii</i> in prva, ki je odkrila povezavo med kliničnimi simptomi pri teh bolnikih in borelijskim bremenom. Praktični pomen: priprava in uvedba nove visoko občutljive in specifične metode za dokazovanje prisotnosti borelij v tkivih in tkivnih tekočinah.
		B. burgdorferi sensu stricto, B. afzelii, B. garinii and B. bavariensis are the principal species which account for Lyme borreliosis (LB) globally. We have developed an internally controlled duplex quantitative real time PCR assay targeting the <i>Borrelia</i> 16S rRNA and the human RNaseP genes. This assay is well-suited for laboratory confirmation of suspected cases of LB and will be used to assess the efficacy of a vaccine against LB in clinical trials. The assay is highly specific, successfully detecting DNA extracted from 83 diverse <i>B. burgdorferi sensu lato</i> strains representing all major species causing LB, while 21 unrelated microbial species and human genomic DNA tested negative. The assay was highly reproducible and sensitive, with a lower limit of detection of 6 copies per PCR reaction. Together with culture, the assay was used to evaluate paired 3 mm skin biopsy samples taken

		ANG	from 121 patients presenting with solitary erythema migrans (EM) lesion. PCR testing identified more positive biopsy samples than culture (77.7% PCR positive versus 55.1% culture positive) and correctly identified all specimens scored as culture positive. OspA-based typing identified the majority of isolates as <i>B. afzelii</i> (96.8%) and the bacterial load was significantly higher in culture positive biopsies than in culture negative biopsies ($P = .001$). The quantitative data also enabled relationships between <i>Borrelia</i> burden and patient symptoms to be evaluated. The bacterial load was significantly higher among patients with systemic symptoms than without ($P = 0.02$) and was significantly higher for biopsies retrieved from patients with EM lesions with central clearing ($P, 0.001$). 16S copy numbers were moderately lower in samples from patients reporting a history of LB ($P = 0.10$). This is the first quantitative PCR study of human skin biopsies predominantly infected with <i>B. afzelii</i> and the first study to demonstrate a clear relationship between clinical symptoms in <i>B. afzelii</i> -infected patients and <i>Borrelia</i> burden.
	Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, iss. 5; Impact Factor: 3.534; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: O'Rourke Maria, Traweger Andreas, Lusa Lara, Stupica Daša, Maraspin-Čarman Vera, Barrett Noel P., Strle Franc, Livey Ian	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	30068953	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Huda humana granulocitna anaplazmoza po transfuziji krvi
		ANG	Severe human granulocytic anaplasmosis transmitted by blood transfusion
	Opis	SLO	36-letna bolnica je po carskem rezu dobila transfuzijo krvi, po njej pa hudo granulocitno anaplazmozo, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje v enoti intenzivne terapije in umetno predihavanje. Izhod bolezni je bil ugoden. Povzročiteljico bolezni, bakterijo <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , so ugotovili pri prejemnici transfuzije in pri enem od krvodajalcev. Prvi nedvomno dokazan opis prenosa bakterije <i>Anaplasma phagocytophilum</i> (ta bakterija se sicer prenaša z vbodom okuženega klopa) ima velike praktične posledice za obravnavo bolnikov.
		ANG	A 36-year-old woman acquired severe human granulocytic anaplasmosis after blood transfusion following a cesarean section. Although intensive treatment with mechanical ventilation was needed, the patient had an excellent recovery. Disease caused by <i>Anaplasma phagocytophilum</i> infection was confirmed in 1 blood donor and in the transfusion recipient.
	Šifra	F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Emerging infectious diseases; 2012; Vol. 18, no. 8; str. 1354-1357; Impact Factor: 5.993; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.017; A': 1; WoS: NI, NN; Avtorji / Authors: Jereb Matjaž, Pečavar Blaž, Tomažič Janez, Muzlovič Igor, Avšič-Županc Tatjana, Premru-Sršen Tanja, Levičnik-Stežinar Snežna, Karner Primož, Strle Franc	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	27269337	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Lymska borelioza - definicije kliničnih primerov
		ANG	Lyme borreliosis - clinical case definitions
			Lymska borelioza, ki jo povzročajo borelije lymske borelioze, je najbolj pogosta bolezen na severni polobli, katere povzročitelje prenašajo klopi.

	Opis	SLO	Neznačilen potek in številni klinični znaki predstavljajo diagnostični izziv, zato so jasne, kratke in enostavne definicije kliničnih primerov odločilne za ustrezno obravnavo. Lymska borelijoza v Ameriki in Evropi potekata podobno, vendar je zaradi večjega števila povzročiteljev v Evropi v klinični sliki tudi precej razlik. Definicije kliničnih primerov, ki so jih pripravili evropski eksperti, olajšujejo prepoznavo in diagnosticiranje evropske lymske borelijoze in so uporabne v vsakdanji klinični praksi in za klinične ter epidemiološke raziskave.
		ANG	Lyme borreliosis, caused by spirochaetes of the Borrelia burgdorferi sensu lato complex, is the most commonly reported tick-borne infection in Europe and North America. The non-specific nature of many of its clinical manifestations presents a diagnostic challenge and concise case definitions are essential for its satisfactory management. Lyme borreliosis is very similar in Europe and North America but the greater variety of genospecies in Europe leads to some important differences in clinical presentation. These new case definitions for European Lyme borreliosis emphasise recognition of clinical manifestations supported by relevant laboratory criteria and may be used in a clinical setting and also for epidemiological investigations.
	Šifra	F.01 Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Objavljeno v	Decker Europe; Clinical microbiology and infection; 2011; Vol. 17, issue 1; str. 69-79; Impact Factor: 4.540; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.963; A': 1; WoS: NN, QU; Avtorji / Authors: Stanek Gerold, Fingerle Volker, Hunfeld Klaus-Peter, Strle Franc	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	12th International conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases (September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia)
		ANG	12th International conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases (September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia)
	Opis	SLO	Organizacija, vodenje in predsedovanje 12. mednarodne konference, ki se izvaja od leta 1983 na 2-3 leta izmenično v Evropi in v ZDA. Udeležilo se jo je 380 znanstvenikov: 35% iz ZDA, 60% iz Evrope (iz Slovenije je bilo 32 udeležencev), 5% iz ostalih delov sveta.
		ANG	Organisation of 12th International conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases (September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia). Participants: 380 researchers: 35% from the USA, 60% from Europe (32 from Slovenia), 5% from other parts of the world.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	Abstract Book of the 12th International conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases	
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Vabljeni predavanja o lymski borelijozi in klopnem meningoencefalitisu na mednarodnih kongresih in tujih univerzah v obdobju od 2009 do 2014.
		ANG	Invited lectures on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis at international conferences or universities outside Slovenia in the period from 2009 to 2014.
	Opis	SLO	Od leta 2009 do leta 2014 so imeli sodelujoči v programu 18 vabljenih predavanj s področja lymske borelijoze in klopnega meningoencefalitisu na mednarodnih konferencah in na tujih univerzah.

	ANG	18 invited lectures on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis were given from 2008 to 2013 at international conferences or universities outside Slovenia.
Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
Objavljeno v	Knjige abstraktov, kazala dogodkov,...	
Tipologija	1.06	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine²

Številne ugotovitve raziskovalnega programa smo neposredno uvedli v klinično prakso pri nas (nekateri ugotovitve raziskovalnih tem 1, 2, 9, 10, 14, 15), uporabljajo pa jih tudi v tujini (2, 9, 14, 15).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine³

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Pomen za razvoj znanosti je prikazan po sklopih.

Ad 1. Učinkovitost zdravljenja z uporabljenimi antibiotiki je primerljiva, neugodni stranski učinki zdravljenja z njimi se nekoliko razlikujejo, precejšnje pa so razlike v ceni različnih terapevtskih pristopov. Doslej pridobljeni podatki omogočajo bolj racionalno izbiro antibiotikov za zdravljenje erythema migrans (EM) in predstavljajo vzpodbudo za nadaljnje raziskave.

Ad 2. Pridobitev podatkov, ki jih v literaturi do našega poročila ni bilo. Dokazali smo, da 10-dnevno trajanje zdravljenja bolnikov z EM z doksiciklinom ni manj učinkovito od 14-dnevne terapije; krajše zdravljenje je cenejše in povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki za posameznika in verjetno manj neugodnimi ekološkimi učinki.

Ad 3. Zanesljivih podatkov v literaturi ni. Naše ugotovitve kažejo, da je perzistenca borelij v koži bolnikov, zdravljenih z antibiotiki zaradi EM, sicer prisotna, vendar zelo redka. Ugotovitve so vzpodbuda za iskanje drugih vzrokov za vztrajanje težav, ki so prisotne pri nekaterih bolnikih po preboleli lymfski boreliozii.

Ad 4. Dopolnitev zelo bornih podatkov. Naše ugotovitve kažejo, da so v poteku zgodnje lymfske borelioze pri bolnikih z okvarjeno imunostjo zapleti bolj pogosti kot pri osebah z ohranjeno imunostjo in je zato večkrat potrebno dodatno zdravljenje z antibiotiki, da pa je končni izhod praviloma ugoden in da zadostuje enako zdravljenje kot pri osebah brez okvarjene imunosti.

Ad 5. Dopolnitev zelo bornih podatkov. Najdba razlik med starostnimi skupinami sproža nova vprašanja o pomenu imunskih mehanizmov v patogenezi bolezni.

Ad 6 in 7. Pridobitev podatkov, ki jih v literaturi do našega poročila ni bilo.

Ad 8 in 9. Primerjava intratekalne tvorbe protiteles z izolacijo borelij iz možganske tekočine je omogočila oceno senzitivnosti in specifičnosti intratekalne tvorbe borelijskih protiteles in ustrezno razlago izvidov, ki jih pogosto uporabljamo v vsakdanji klinični praksi pri bolnikih s sumom na lymfsko nevroboreliozo.

Ad 10. Dopolnitev podatkov, ki so v literaturi zelo redki. Ker razlik v učinkovitosti obeh načinov zdravljenja nismo našli, zdravimo bolnike s sumom na kronično lymfsko boreliozo brez prepričljivih kliničnih znakov prizadetosti osrednjega živčevja z doksiciklinom, ki je mnogo cenejše zdravilo kot ceftriakson.

Ad 11. Pričakujemo, da bo raziskava omogočila bolj racionalno zdravljenje bolnikov z acrodermatitis chronica strophicans.

Ad 12. Pridobitev podatkov, ki jih v literaturi ni. Informacij o ponovnih okužbah z *B. burgdorferi* sensu lato je malo. Pričakujemo, da bomo z raziskavo ugotovili delež oseb, ki so zaradi erythema migrans zdravljeni pri nas več kot enkrat, okoliščine, v katerih pride do klinično zaznavne reinfekcije, etiologijo in klinično sliko ponovnih okužb in imunske odgovore pri prvi in ponovni okužbi. Podatki bodo omogočili vpogled v patogenezo lymške borelioze in nakazali morebitne težave, ki bi se lahko pojavile pri pripravi cepiva in pri cepljenih osebah ob ponovnih okužbah z borelijami.

Ad 13. Dopolnitev podatkov, ki so v evropski literaturi zelo redki.

Ad 14. Pri bolnikih z erythema migrans, pri katerih smo iz kože osamili borelije in ugotovili levkopenijo in/ali trombocitopenijo, nismo ugotovili sočasnih okužb z bakterijo *Anaplasma phagocytophilum* in virusom klopnega meningoencefalitisa.

Ad 15 in 16. Ocenili smo pogostost subjektivnih težav po zdravljenju erythema migrans z antibiotiki in ugotovili imunske značilnosti bolnikov, pri katerih take težave vztrajajo. Gre za prvi dokaz imunske razlage težav po preboleli zgodnji kožni lymski boreliozi. Podobne pristope uporabljamo tudi pri bolnikih z lymsko nevroboreliozo, ki jih zdravimo s tetraciklini ali s ceftriaksonom.

ANG

The aims in this programme were set to fill the void in knowledge on the etiology, course of disease, pathogenic mechanisms, and treatment efficacy for Lyme borreliosis. Since this programme was based in a human system, the knowledge gained might and did influence clinical practice. Moreover, we anticipate that the generated data will foster new areas of investigation to potentially include studies of new spirochetal genotypes, etiology of new tick-borne diseases, factors in acute versus chronic *Borrelia* infection, and immune mechanisms of post-treatment symptoms.

Ad 1. and 2. The obtained data enabled a rational choice of antibiotics for treatment of erythema migrans and rational decisions on duration of the treatment.

Ad 3. Acquisition of data not published previously. Since our findings indicate that persistence of borreliae in skin after treatment with antibiotics for 14 days is an extremely rare event, there is no need for prolonged treatment that was used by some clinicians due to the fear of persistence.

Ad 4. Completion of very limited data. Our findings indicate that in comparison to immunocompetent patients those with an underlying immunocompromised condition more often have complicated course of early Lyme borreliosis and more frequently need additional antibiotic treatment but as a rule have favourable final outcome.

Ad 5. Completion of very limited data. Differences found by comparison of patients with early Lyme borreliosis according to age suggest the role of immune mechanisms in the pathogenesis of the disease and are a stimulus for further studies.

Ad 6 and 7. Acquisition of data not published previously.

Ad 8 in 9. Comparison of demonstration of intrathecal production of *Borrelia* antibodies and isolation of *Borreliae* from cerebrospinal fluid enabled the assessment of sensitivity of intrathecal production of *Borrelia* antibodies for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. The findings are of substantial practical value. Additional evaluation of diagnostic value of serological testing of central nervous system infections with different *Borrelia* species would be needed.

Ad 10 and 11. The assessment of the efficacy of the two treatment approaches enables rational antibiotic choice. Because no differences were found, future treatment of patients with

suspected chronic Lyme borreliosis will consist of doxycycline, which is a much less expensive drug in comparison to ceftriaxone. Similar approach will be used also for patients with acrodermatitis chronica atrophicans.

Ad 12. Acquisition of data not published previously. The obtained data will be of importance for the development of vaccine against Lyme borreliosis.

Ad 13. Completion of data that are very limited in European literature.

Ad 14. In patients with Borrelia skin culture proven erythema migrans, who had leukopenia and/or thrombocytopenia, concomitant infections with Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasma phagocytophilum and/or tick-borne encephalitis virus were not found. The findings have influence on the management of patients in everyday clinical practice.

Ad 15 in 16. The causes of post-Lyme disease symptoms are unclear. We evaluated the frequency of new or increased symptoms after treatment of erythema migrans with antibiotics and assessed immune characteristics of patients with sustained symptoms. Our results indicate that incomplete improvement is at least partly associated with distinct immune reactivity. These findings provide a new paradigm for the study of postinfectious symptoms in patients with Lyme borreliosis. We have been using similar approaches also for patients with Lyme neuroborreliosis.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Vse opravljene raziskave (1.-16.) imajo pomemben posreden pomen za Slovenijo zaradi promocije znanja in s tem države.

Navajamo raziskave, za katere ocenjujemo, da bodo imele tudi znaten neposreden pomen za zdravstvo oziroma za obravnavo bolnikov, gospodarstvo in družbo.

Ad 1. Doslej pridobljeni podatki omogočajo bolj racionalno izbiro antibiotikov za zdravljenje erythema migrans.

Ad 2. Dokazali smo, da 10-dnevno trajanje zdravljenja bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom ni manj učinkovito od 14-dnevne terapije; krajše zdravljenje je cenejše in povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki za posameznika in verjetno manj neugodnimi ekološkimi učinki.

Ad 4. Naše ugotovitve kažejo, da so v poteku zgodnje lymške borelioze pri bolnikih z okvarjeno imunostjo zapleti bolj pogosti kot pri osebah z ohranjeno imunostjo in je zato bolj pogosto potrebno dodatno zdravljenje z antibiotiki, da pa je končni izhod praviloma ugoden in da zadostuje enako zdravljenje kot pri osebah brez okvarjene imunosti. Ugotovitve že uporabljamo v vsakdanji klinični praksi, po objavi (2015) pa jih bodo verjetno tudi v tujini, saj drugih podatkov v literaturi ni.

Ad 9. Primerjava intratekalne tvorbe borelijskih protiteles z izolacijo borelij iz možganske tekočine je omogočila oceno senzitivnosti in specifičnosti intratekalne tvorbe borelijskih protiteles in ustrezno razlago izvidov, ki jih pogosto uporabljamo v vsakdanji klinični praksi pri bolnikih s sumom na lymško nevroboreliozo.

Ad 10. Ocena učinkovitosti obeh načinov zdravljenja ni pokazala bistvenih razlik. Ker razlik nismo našli, zdravimo bolnike s sumom na kronično lymško boreliozo brez prepričljivih kliničnih znakov prizadetosti osrednjega živčevja z doksiciklinom, ki je mnogo cenejše zdravilo kot ceftriakson.

Ad 11. Pričakujemo, do bo raziskava omogočila bolj racionalno zdravljenje bolnikov z acrodermatitis chronica atrophicans.

ANG

All studies of the research programme (1.-16.) are of indirect importance for the society due to the promotion of the country through new knowledge.

Studies with a potential of pronounced direct influence on health care and/or management of patients are listed herein:

Ad 1 and 2. The obtained data will enable rational choice of antibiotics for treatment of erythema migrans and rational decisions on duration of the treatment.

Ad 4. Our findings indicate that in comparison to immunocompetent patients those with an underlying immunocompromised condition more often have complicated course of early Lyme borreliosis and more frequently need additional antibiotic treatment but as a rule have favourable final outcome. The findings enable a rational treatment approach in immunocompromised patients who develop Lyme borreliosis.

Ad 8 in 9. Comparison of demonstration of intrathecal production of Borrelia antibodies and isolation of Borreliae from cerebrospinal fluid enabled the assessment of sensitivity of intrathecal production of Borrelia antibodies for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. The findings are of substantial value for clinical practice.

Ad 10. and 11. The assessment of the efficacy of the two treatment approaches will enable rational antibiotic choice. Because no differences were found, future treatment of patients with suspected chronic Lyme borreliosis will consist of doxycycline, which is much less expensive drug in comparison to ceftriaxone. Similar approach will be used also for patients with acrodermatitis chronica atrophicans.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	
bolonjski program - II. stopnja	
univerzitetni (stari) program	

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
23436	Tina Plankar Srovin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24469	Jerneja Videčnik Zorman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24091	Daša Stupica	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27886	Petra Bogovič	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25665	Jana Rejc Marko	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij

Dr. - Doktorat znanosti

MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
24469					

	Jerneja Videčnik Zorman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
23436	Tina Plankar Srovin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
		<input type="text"/>		

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

Evropski projekti:

1. ESAC3 European Surveillance of Antimicrobial Consumption
Trajanje: 3.9.2007-3.9.2009
Vodja slovenskega dela: Milan Čižman
2. EuroNHID European Network for Highly Infectious Diseases; No A/800111.
Trajanje: 1.1.2008-31.12.2010
Vodja slovenskega dela: Franc Strle
3. MOSAR Mastering Hospital Antimicrobial resistance in Europe.
Trajanje: 15.1.2009-15.1.2011
Vodja slovenskega dela: Igor Muzlovič/Matjaž Jereb
4. SATURN Impact of Specific Antibiotic Therapies on the prevalence of hUman host ResistaNt bacteria.
Trajanje: 5.9.2009-4.9.2014
Vodja slovenskega dela: Matjaž Jereb
5. PROHIBIT Prevention of Hospital Infections by Intervention and Training
Trajanje: 1.1.2010-31.12.2013
Vodja slovenskega dela: Tatjana Lejko Zupanc
6. ARPEC Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children.
Trajanje: 1.9.2010-31.8.2013
Vodja slovenskega dela: Milan Čižman
7. HCV Treatment HCV Treatment and Prevention in Europe: Model Projections of Impact
Trajanje: 1.10.2013-31.3.2015
Vodja slovenskega dela: Mojca Matičič

14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Terciarni projekti:

- 20100367 72166 Spremljanje pojavnosti okužb centralnih venskih katetrov.
Trajanje 2010-2012, vodja Mateja Logar
- 20100379 72166 Etiologija in klinična slika akutnega enterokolitisa pri odraslih.
Trajanje 2010-2012, vodja Mateja Logar
- 20110166 7219993 Priprava in uvajanje smernic za antibiotično kirurško profilakso.
Trajanje 2011-2012, vodja Bojana Beović
- 20110338 7219993 Pridružene bolezni in zapleti, povezani s HIV/AIDS.
Trajanje 2011-2013, vodja Janez Tomažič
- 20110209 7219993 Zdravljenje bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom – ali spremljajoče težave vplivajo na izhod zdravljenja?
Trajanje 2012-2014, vodja Katarina Ogrinc
- 20120222 7219993 Elektronski arhiv.
Trajanje 2012-2014, vodja Franc Strle
- 20120232 7219993 Obravnava bolnikov s septičnim artritisom - priprava klinične poti.
Trajanje 2012-2014, vodja Stanka Lotric Furlan
- 20120256 7219993 Nekateri najpomembnejši infekcijski zapleti po presaditvi ledvic.
Trajanje 2012-2014, vodja Andreja Pikelj Pečnik
- 20140166 Razvoj sistema nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana.
Trajanje 2014-2017, vodja Bojana Beović
- 20140286 Cepljenje prit klopnemu meningoencefalitisu bolnikov, okuženih s HIV in bolnikov s presajeno ledvico.
Trajanje 2014-2017, vodja Janez Tomažič
- 20140292 Obravnava bolnika s sumom na obolenje, povezano s potovanjem v trope.
Trajanje 2014-2017, vodja Tadeja Kotar
- 20140075 Uporaba metode merjenja togosti jeter s prohodno elastografijo za ugotavljanje napredovanja bolezni po prebolelem kroničnem hepatitisu.
Trajanje 2014-2017, vodja Mojca Matičič
- 20140099 Etiologija, vnetne beljakovine in genski polimorfizem pri bolnikih s solitarnim in multiplim erythema migrans.

Trajanje 2014-2017, vodja Franc Strle
 - 20140110 Primerjava ceftriaksona in doksiciklina za zdravljenje bolnikov z multiplimi erythema migrans.
 Trajanje 2014-2017, vodja Daša Stupica

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Ad 1. Doslej pridobljeni podatki omogočajo bolj racionalno izbiro antibiotikov za zdravljenje erythema migrans.

Ad 2. Dokazali smo, da 10-dnevno trajanje zdravljenja bolnikov z erythema migrans z doksiciklinom ni manj učinkovito od 14-dnevne terapije; krajše zdravljenje je cenejše in povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki za posameznika in verjetno manj neugodnimi ekološkimi učinki. Ugotovitve že uporabljajo v nekaterih evropskih državah.

Ad 4. Ugotovitve že uporabljajo (v Evropi in ZDA).

Ad 8 in 9. Primerjava intratekalne tvorbe protiteles z izolacijo borelij iz možganske tekočine je omogočila oceno senzitivnosti in specifičnosti intratekalne tvorbe borelijskih protiteles in ustrezno razlago izvidov, ki jih pogosto uporabljamo v vsakdanji klinični praksi pri bolnikih s sumom na lymsko nevroboreliozo.

Ad 10. Dopolnitev podatkov, ki so v literaturi zelo redki. Ocenili smo učinkovitost obeh načinov zdravljenja. Ker razlik nismo našli, zdravimo bolnike s sumom na kronično lymsko boreliozo brez prepričljivih kliničnih znakov prizadetosti osrednjega živčevja z doksiciklinom, ki je mnogo cenejše zdravilo kot ceftriakson.

Ad 11. Pričakujemo, do bo raziskava omogočila bolj razionalno zdravljenje bolnikov z acrodermatitis chronica strophicans.

Ad 14. Navodila za praktično delo: pri bolnikih z erythema migrans, pri katerih ugotovimo levkopenijo in/ali trombocitopenijo ni potrebno in smiselno dodatno iskanje, nismo ugotovili sočasnih okužb z bakterijo Anaplasma phagocytophilum in virusom klopnega meningoencefalitisa.

Ad 15 in 16. Praktične ugotovitve: subjektivnih težav po zdravljenju erythema migrans ni smiselno zdraviti z antibiotiki; tudi pri bolnikih, ki imajo težave po preboleli borelijski prizadetosti osrednjega živčevja, dodatno antibiotično zdravljenje ne pomaga.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Strle Klemen, Stupica Daša, Drouin Elise E., Steere Allen C., Strle Franc. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with postlyme disease symptoms following erythema migrans. Clin Infect Dis 2014; 58: 372-80.
 Objava v reviji z dejavnikom vpliva v zgornjih 5% na področju infektivne bolezni (IF 2013: 9.416).

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Franc Strle

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

11.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/94

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomske dosežke iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomske dosežke je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

- Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)
- ¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)
- ¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.rrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.rrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

04-D1-93-AC-F8-83-99-90-6B-A0-ED-ED-95-05-11-82-8C-C8-04-C6