

Erythema migrans

Erythema Migrans

Tomislav Maretić

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogajska c. 8

Sažetak U članku je u osnovnim crtama opisana lajmska boreliozna: uzročnici, s čijim je otkrivanjem ubrzo razotkrivena i etiologija više kliničkih sindroma, nekih poznatih već pola ili gotovo cijelo stoljeće (npr. Garin-Bujadouxov sindrom, Bannwarthov sindrom, erythema chronicum migrans, lymphadenosis cutis benigna i acrodermatitis chronica atrophicans), a o kojima još postoje dvojbe. Ujedno su opisani povijest, vektori i epidemiologija, dijagnostika i liječenje s naglaskom na 1. stadiju lajmske borelioze – erythema migrans u čijem smo ispitivanju i sami sudjelovali. U europskim vodičima (EUCALB – European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) za liječenje erythema migrans kao 1. stadija lajmske borelioze ravnopravno se rabe amoksisilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cefuroksim aksetil. Cilj liječenja ranog stadija lajmske bolesti je s jedne strane skratiti simptome i znakove erythema migrans te s druge strane smanjiti rizik od kasnih manifestacija i napredovanje bolesti. U SAD-u makrolidi nisu prva antibiotska linija za liječenje erythema migrans zbog slabijeg učinka koji je vjerojatno vezan za mjesnu vrstu borelije te zasigurno uključuje i druge, manje poznate čimbenike. U svim europskim kliničkim ispitivanjima azitromicina u liječenju erythema migrans lijek se pokazao djelotvornim u izlječenju kožnih promjena, kao i u sprječavanju progresije lajmske borelioze te se zajedno sa spomenutim lijekovima preporučuje u liječenju lajmske borelioze u Europi. Lijek je osim djelotvornosti vezan i za izvrsnu suradljivost bolesnika pa je u našoj polikliničkoj praksi uglavnom lijek izbora.

Ključne riječi: lajmska boreliozna, eritema migrans, dijagnostika, liječenje, azitromicin

Summary This article outlines Lyme borreliosis and its pathogens, whose identification soon led to the identification of the etiology of a number of clinical syndromes, both those known for already fifty or hundred years (e.g. Garin-Bujadoux, Bannwarth, Erythema chronicum migrans, Lymphadenosis cutis benigna and Acrodermatitis chronica atrophicans), and those that are still questionable. The article also describes its history, vectors and epidemiology, as well as diagnosis and treatment, and places an emphasis on Lyme borreliosis Stage 1, i.e. erythema migrans, in whose investigation we also participated. The European guidelines (EUCALB – European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) for the treatment of erythema migrans as Lyme borreliosis Stage 1 do not differentiate between the use of amoxicillin, azithromycin, doxycycline, penicillin V or cefuroxime axetil. The purpose of treatment of an early stage of Lyme disease is to alleviate symptoms of erythema migrans on one hand, and reduce the risk of subsequent manifestations and progression of the disease on the other hand. Macrolides do not represent first-line antibiotics for the treatment of erythema migrans in the USA due to smaller effects, which are probably related to a local strain of borrelia, and probably to other less known factors. In all European clinical trials, azithromycin proved to be efficient in the treatment of skin changes in erythema migrans, as well as in preventing the progression of Lyme borreliosis. It is therefore, together with the aforementioned drugs, recommended for treatment of Lyme borreliosis in Europe. In addition to efficiency, azithromycin is also associated with excellent patient compliance, which generally makes it a drug of choice in our polyclinic practice.

Key words: Lyme disease, erythema migrans, diagnosis, treatment, azithromycin

Lajmska boreliozna je zoonozna izazvana borelijama genusa *B. burgdorferi* sensu lato, a na čovjeka je prenose šumski krpelji (*Ixodidae*) za vrijeme krvnog obroka. Radi se o najraširenijoj "krpeljnoj" bolesti u Europi i Sjevernoj Americi. Kao takva u Hrvatskoj višestruko nadmašuje krpeljni meningoencefalitis koji prenose isti vektori, to jest krpelji *Ixodidae* (1).

Premda se bolest često manifestira kliničkom slikom jednostavnog erythema migrans, ona može predstavljati multisistemski poremećaj sa zahvaćanjem kože, zglobova, živčanog sustava i srca, a znatno rjeđe oka, bubrega i jetre (2).

Ime (Lyme disease, Lyme arthritis, Lyme borreliosis) dobila je u 70-im godinama prošlog stoljeća po lokalitetu (Lyme, Old Lyme) u sjevernoameričkoj državi Connecticut, gdje je najprije uočena u formi "epidemijskoga juvenilnog artritisa" (3). Ubrzo je (1982.) došlo do izolacije borelije iz krpelja *Ixodes scapularis* (*I. dammini*), koja je po otkrivaču dobila ime *B. burgdorferi* (4), te iz krvi bolesnika s lajmskom bolešću (5). Otkrivena su i specifična protutijela na borelije u bolesnika te je etiologija lajmske bolesti bila dokazana (6). Ime *borrelia* pak nosi koljeno bakterija *Spirochetaceae* po francuskom bakteriologu Amédéeu Borrelu (1867.-1936.).

Otkrićem etiologije bolesti ustanovljeno je da su neki dobro poznati klinički entiteti također manifestacija borelijske infekcije. Ustanovljena je etiologija dermatoloških bolesti kao što su lymphocytoma (ili lymphadenosis cutis benigna) koji je bio prepoznat kao entitet još 1884. (7) te acrodermatitis chronica atrophicans, opisan 1888. (8), erythema chronicum migrans (Afzelius-Lipschütz), kao i neurološka bolest: sindrom Garin, Bujadoux, Bannwarth (ili kraće Bannwarthov sindrom), čiji su simptomi registrirani 1922. (9) te 1940. i 1944. (10, 11). Afzelius je još 1909. bio povezao pojavu crvenila i krpeljnog uboda (12), a Lipschütz 1913. opisuje bolest pod nazivom erythema chronicum migrans (13) te se ovaj naziv udomačio u središnjoj Europi sve do novih etioloških, epidemioloških i kliničkih spoznaja o boreliozii (6, 14). Otada i s obzirom na znatno kraće trajanje crvenila zahvaljujući djelotvornoj terapiji, prvi stadij lajmske borelioze se jednostavno naziva erythema migrans (EM). Zanimljivo je da su 1948. u Europi spirohete opažene u biopsijskom materijalu erythema migrans (15), a švedski kliničar Hollstrom je 1951. zamijetio povoljno liječenje EM-a penicilinom (16). U našoj kliničkoj praksi bolest se katkada pod pogrešnom dijagnozom erizipela uspješno liječila penicilinom.

Etiologija

Uzročnik bolesti *Borrelia burgdorferi* gram-negativna je mikroaerofilna bakterija koja pripada porodici *Spirochetacea* (tablica 1). Raste sporo kao i druge borelije, najbolje na 33-35 °C u složenom tekućem hranilištu, tzv. BSK-mediju (Barbour-Stoener-Kelly), a slabije na solidnim medijima (17). Borelije se češće uzgoje iz kožnih uzoraka EM, dok se iz inih humanih materijala teže i rjeđe izoliraju. Gube patogenost poslije 10 do 15 pasaža nakon čega više nisu infekciozne. Za razliku od borelija uzročnika povratne groznice antigenski su stabilne (18). Glukoza je najvažniji energetski izvor, a mliječna kiselina je njezin glavni metabolički produkt. Grupa se u cjelini naziva *B. burgdorferi* (sensu lato) te se dijeli na 14 genospecijesa (tablica 2), od kojih su patogeni *B. burgdorferi* (sensu stricto), *B. afzelii* i *B. garinii*. Posljednjih se godina potvrđuje patogenost *B. spielmani* u nastanku erythema migrans u Europi (u Nizozemskoj, Mađarskoj, Njemačkoj i Sloveniji) (19-23), dok za patogenost genospecijesa *B. bissetii*, *B. lusitanae* i *B. valaisiana* postoje indicije, ali ne i čvrsti dokazi (24-26). *B. burgdorferi* sensu stricto nazočna je u SAD-u i Europi, a rijetka je u Rusiji i, čini se, odsutna u Aziji. *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. spielmani*, *B. lusitanae* i *B. bissetii* prisutne su u Euroaziji, *B. sinica* u Kini, *B. japonica*, *B. tanukii* i *B. turdi* nalaze se isključivo u Japanu, a *B. andersonii*, *B. bissetii*, *B. californiensis* (i vj. *B. carolinensis*) u SAD-u (27). Zemljopisna distribucija i kliničke značajke prikazane su na tablici 3. *B. afzelii* je češće udružena s kroničnim kožnim promjenama, *B. garinii* s neurološkim, a *B. burgdorferi* s reumatskim. Međutim sve vrste izazivaju erythema migrans te mogu izazvati svaku od kliničkih manifestacija lajmske bolesti (28). Premda nema strogih granica te su specijesi pomiješani u prirodi, čini se da *B. garinii* prevladava u zapadnoj Europi, a *B. afzelii* u sjevernoj, središ-

Tablica 1. Klasifikacija spirobeta po Barbouru i sur. (18)

Porodica	Koljeno	Vrsta
	Spirocheta	
	Cristispira	
Spirochetaceae	Leptospira	
	Treponema	
	Borrelia	<i>Borrelia burgdorferi</i>

Tablica 2. *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies

Genospecies	Distribucija	Autori	Reference
<i>B. afzelii</i>	Europa	Canica et al. 1993.	Scand J Infect Dis, 25:441-8.
<i>B. andersonii</i>	SAD	Marconi et al. 1995.	J Clin Microbiol 33:2427-34.
<i>B. bissetii</i>	Europa, SAD	Postic et al. 1998.	J Clin Microbiol 36:3497-504.
<i>B. burgdorferi</i>	Europa, SAD	Baranton et al. 1992.	Int J Syst Bacteriol 42:378-83.
<i>B. californiensis</i>	SAD	Postic et al. 1997.	Int J Med Microbiol 297:263-71.
<i>B. carolinensis</i>	SAD	Rudenko et al. 2009.	J Clin Microbiol 47:134-41.
<i>B. garinii</i>	Europa, SAD	Baranton et al. 1992.	Int J Syst Bacteriol 42:378-83.
<i>B. lusitanae</i>	Europa	Le Fleche et al. 1997.	Int J Syst Bacteriol 47:921-5.
<i>B. japonica</i>	Japan	Kawabata et al. 1993.	Microbiol Immunol 37:843-8.
<i>B. sinica</i>	Kina	Masuzawa et al. 2001.	Int J Syst Evol Microbiol 51:1817-24.
<i>B. spielmani</i>	Europa	Richter et al. 2006.	Int J Syst Evol Microbiol 56:873-81.
<i>B. tanukii</i>	Japan	Fukunaga et al. 1996.	Microbiol Immunol 40:877-81.
<i>B. turdi</i>	Japan	Fukunaga et al. 1996.	Microbiol Immunol 40:877-81.
<i>B. valaisiana</i>	Europa, Azija	Wang et al. 1997.	Int J Syst Bacteriol 47:926-32.

Tablica 3. Kliničke i epidemiološke značajke različitih članova kompleksa *Borrelia burgdorferi* s. l. (23)

Genospecies	Prevladavajuća klinička slika	Zemljopisna smještenost	Vektor (<i>Ixodes</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	artritis	SAD Europa	<i>I. scapularis</i> <i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia garinii</i>	neurološke manifestacije	Europa Azija	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>
<i>Borrelia afzelii</i>	kasne kožne manifestacije - ACA	Europa Azija	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>
<i>Borrelia valaisiana</i>	apatogen	Europa	<i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia lusitanae</i>	apatogen	Europa	<i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia japonica</i>	apatogen	Japan	<i>I. ovatus</i>
<i>Borrelia lonestari</i>	apatogen	SAD	<i>Amblyomma americanum</i>

njoj i istočnoj Europi. Postoje određene sugestije da je *B. burgdorferi* (sensu stricto) uvedena sa zapada, no novija otkrića sugeriraju da su europske borelije precizno *B. burgdorferi* s.s. (29).

Vektori i epidemiologija

Premda se opisuju brojne vrste krpelja kao nositelji *B. burgdorferi*, njihova nazočnost u krpeljima ne znači automatski da oni prenose bolest. Lajmska boreliozna bilježi

se uglavnom na sjevernoj hemisferi, a prenose je krpelji iz kompleksa *Ixodes ricinus/persulcatus* (29).

Pojava borelioze vezana je globalno uz rasprostranjenost krpelja iz ovog kompleksa, a njihova je distribucija ograničena na umjerenu zonu, to jest na područje između 33. i 65. stupnja zemljopisne širine (slika 1) (30, 31).

Krpelji osobito uspijevaju u bjelogoričnim šumama s vlažnom zemljom i grmljem, s obzirom na to da zahtijevaju stalnu relativnu vlažnost od 80% i više, što im ovakav okoliš pruža. U SAD-u glavni je vektor *I. scapularis* (nazivan ranije *I. dammini*). On je odgovoran za prijenos borelija u sjeveroistočnim državama i državama srednjeg zapada, dok je *I. pacificus* vektor na zapadu (32, 33). U zapadnoj i središnjoj Europi glavni je vektor *I. ricinus* (šumski ili šikarni krpelj), a u Aziji (Rusija, Kina, Japan) *I. persulcatus* (slika 1) (31). Proces transmisije zbiva se preko slinje za vrijeme procesa hranjenja na životinjskom domaćinu ili čovjeku. Krpelji se hrane jednom za vrijeme svakog od tri stadija svog višegodišnjeg ciklusa (obično 2-3 godine). Ličinke (3 para nogu) hrane se u kasno ljeto, nimfe (4 para nogu) koje su najodgovornije za transmisiju borelija hrane se u vrijeme proljeća i ranog ljeta, a odrasli u kasno ljeto i jesen, premda ima odstupanja od tog pravila. Nimfe (zaražene borelijama na mišu kao prošlogodišnje ličinke) u proljeće i rano ljeto zarazuju domaćina miša, koji postaje boreliemičan te se na njemu u kasno ljeto inficiraju nove ličinke. Na taj način održava se horizontalni prijenos infekcije među krpeljima (33, 34). Premda je vertikalni prijenos u krpelja dokazan, nema veće praktično značenje (35). Odrasli krpelji kopuliraju te je za ženku nuždan krvni obrok za koji je potreban veći sisavac (srna, ovca, govedo, pas te iznimno jež). Za mužjaka čini se da krvni obrok nije potreban, premda se i on ponekad hrani krvlju. Ženka potom odlaže jajašca iz kojih se obično u ljeto izleže oko 2000 ličinki koje su za nekoliko dana spremne na aktivnosti (36). Najčešće detekcijske metode za otkrivanje borelijske infekcije u krpeljima su imunofluorescencija (IFA) i polimerazna lan-



Slika 1. Zemljopisna rasprostranjenost krpelja kompleksa *I. ricinus/persulcatus*

čana reakcija (PCR) (37). Jedna od razlika ovih dviju metoda je što IFA otkriva stanice koje su bile žive u vremenu fiksacije, dok PCR dokazuje nazočnost ciljne DNK bez obzira na to jesu li ciljni organizmi bili živi ili nisu (29). IFA se može rabiti i kao kvantitativna metoda te određivati intenzitet infekcije (37).

Dok je u SAD-u domaćin-rezervoar infekcije *B. burgdorferi* (s.s.) miš (*Peromyscus leucopus*) (38), u Europi rezervoar infekcije za *B. afzelii* su glodavci (39), za *B. garinii* i *B. valaisiana* ptice (40), a za *B. spielmanii* puh (*Glis glis*) (41). Ustanovljeno je da su kos (*Turdus merula*) i drozd cikelj (*Turdus philomelos*), u 95% od ispitanih 40 ptičjih vrsta, nosioci spirohetama zaraženih larva, a u više od 90% ove spirohete su identificirane kao *B. garinii* i *B. valaisiana* (42). Od glodavaca vjerojatno su najvažniji miševi (*Apodemus* sp.) te voluharice (*Myodes*) i vjeverice (*Sciurus*) (39). Veći sisavci važni su za preživljavanje odraslih krpelja u prirodi, no nisu uključeni u ciklus transmisije. Čini se da su neki specijesi guštera rezervoarski domaćini za *B. lusitanae* (43). Zaraženost krpelja u Europi prikazana je na tablici 4.

Tablica 4. Zaraženost krpelja u Europi

Borelijske vrste	Girons i sur. 1998.	Strle i sur. 1995.	Golubić i sur. 1996.
<i>B. garinii</i>	44%	33% (43%)	9%
<i>B. afzelii</i>	27%	53% (43%)	46%
<i>B. burgdorferi</i> s. s.	19%	17% (17%)	2%

U SAD-u se godišnje bilježi dvadesetak tisuća slučajeva lajmske boreliozе. Epidemiološki nadzor u raznim europskim zemljama varira pa tako nije moguće učiniti preciznu izravnu usporedbu incidencije i prevalencije. U Europi bolest se češće pojavljuje i registrira u Austriji, Sloveniji, Švedskoj, Bugarskoj, Češkoj, Švicarskoj, Njemačkoj, Francuskoj, Belgiji, Slovačkoj, Danskoj, Mađarskoj, Italiji, Luksemburgu, Nizozemskoj te u Finskoj i Hrvatskoj (44-46). Na temelju podataka prevalencije vidljivo je da bolest pokazuje rastući gradijent od zapada prema istoku. Uočeno je također smanjivanje incidencije od juga prema sjeveru u Skandinaviji te od sjevera prema jugu u Italiji, Španjolskoj i Grčkoj, dok su najviše incidencije zabilježene u središnjoj Europi (tablica 5) (44-46). Na toj tablici mjesto Hrvatske bi bilo između Irske i Francuske s približno 9 bolesnika na 100.000 stanovnika na godinu.

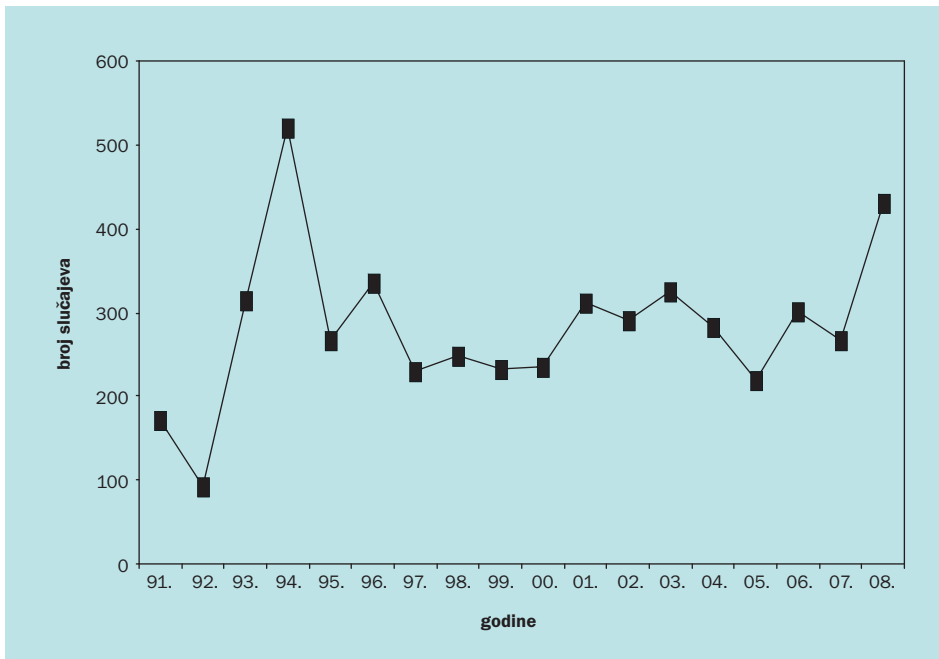
U Hrvatskoj prvi erythema migrans zabilježio je Forenbacher 1940. godine (47). Otada se erythema migrans ne spominje u medicinskoj literaturi sve do 80-ih godina (48), kada se dijagnosticira i lajmska bolest s prvim i drugim stadijem u jedne bolesnice iz Istre (49). *B. burgdorferi* je prvi put izolirana u Hrvatskoj 1991. (50, 51). Bolest se u nas prijavljuje od 1987. U početku su brojke svake godine rasle, a sada su ustaljene i najčešće od 200 do 450 slučajeva na godinu (slika 2), a uključuju sve manifestacije lajmske boreliozе (ponajviše EM, potom u znatno manjem postotku slijedi neuroboreliozа, a znatno su rjeđe kardijalne i artritičke manifestacije). U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" liječi se oko 120 do dvjestotinjak bolesnika na godinu (slika 3).

Tablica 5. Godišnja incidencija lajmske boreliozе u nekim europskim zemljama (44-46)

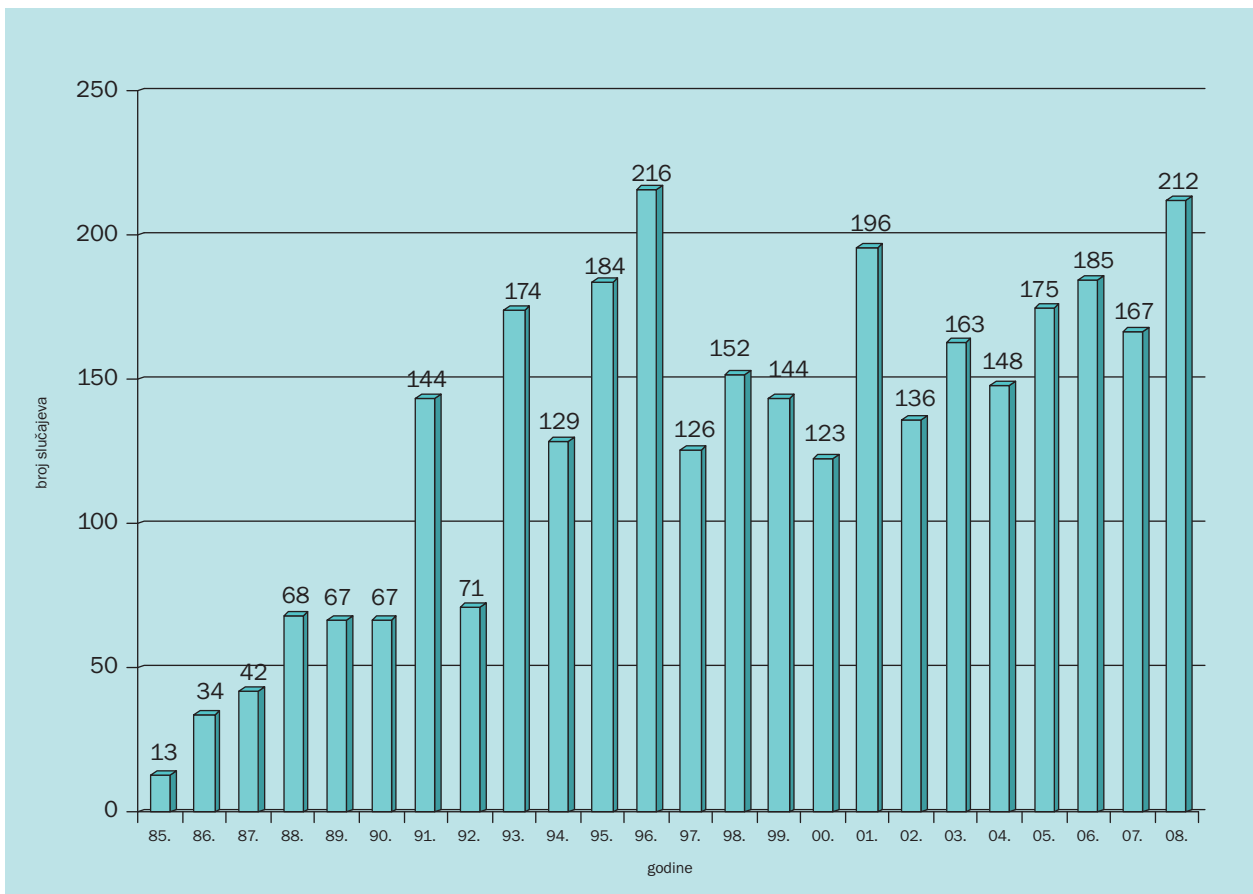
Zemlja	Incidencija na 100.000 stanovnika	Broj bolesnika na godinu
Vel. Britanija	0,3	200
Irska	0,6	30
Francuska	16,0	7.200
Njemačka	25,0	20.000
Švicarska	30,4	2.000
Češka	39,0	3.500
Bugarska	55,0	3.500
Švedska	69,0	7.120
Slovenija	120,0	2.000
Austrija	130,0	14.000

Bolest se pretežno pojavljuje u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, u manjoj se mjeri bilježi u Gorskom kotaru, Kvarneru i Istri. Endemična područja su Hrvatsko zagorje, područje oko Koprivnice, Čakovca te područje uz Zagrebačku goru (52-56). Na slici 4. prikazana je zastupljenost po županijama. Bolest kod nas pokazuje kao i drugdje sezonski karakter, što ovisi o aktivnosti krpelja, njihovoj dijapauzi, aktivnosti izletnika i drugim neistraženim čimbenicima (52-56). Najviše se bolesnika poslije krpeljnih uboda pojavljuje kod liječnika u lipnju i srpnju što prikazuju slike 5., 6. i 7. Krpelj se spominje i do 71% u anamnezi (slika 8.). Omjer spolova je izjednačen te nekih godina blago prevladava muški, a drugih ženski spol (57). Razdioba po dobnim skupinama pokazuje manjak incidencije u tinejdžerskoj dobi, ali i kasnije, te se najviše bolesnika s LB registrira u dobnim skupinama do 10 godina i od 40 do 60 godina (slika 9).

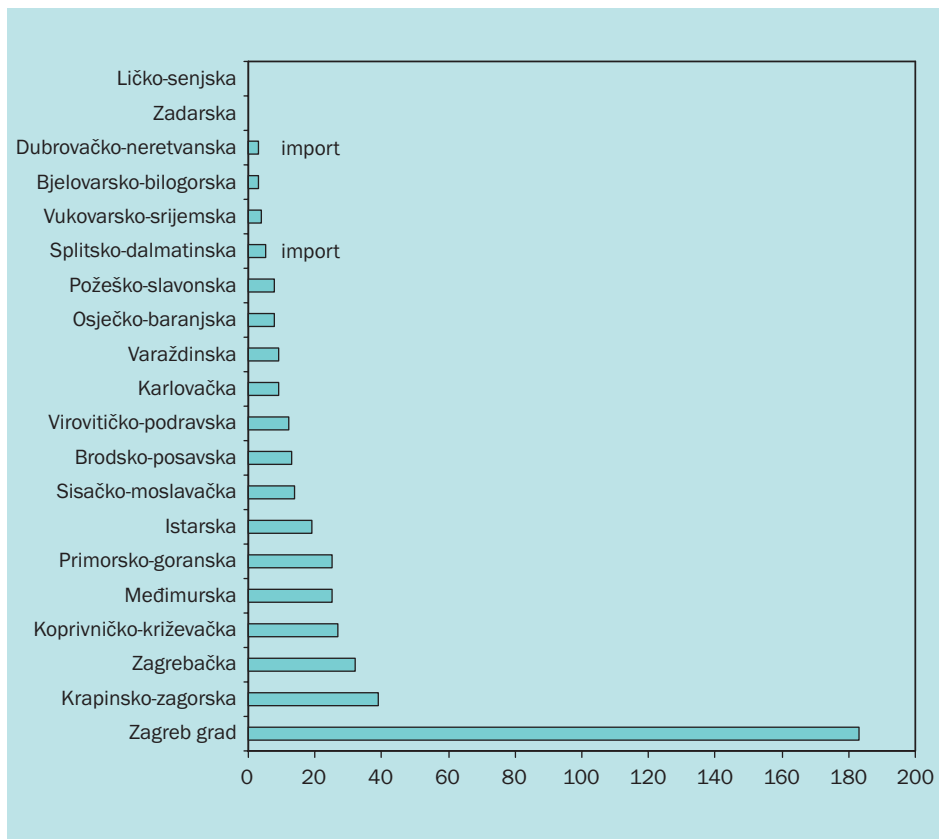
Većina se bolesnika inficira u prirodi kao izletnici (planinari, gljivari, orijentacijski trkači), a bolest se rjeđe pojavljuje u poljoprivrednika, što govori da je izloženost infekciji usko povezana s vrstom aktivnosti u prirodi (52-60). S druge strane, stalni boravak u endemskom kraju pogoduje asimptomatskim infekcijama i većoj prokuženosti tamošnjeg stanovništva. Protutijela na *B. burgdorferi* nazočna su ne samo u bolesnika, nego također u zdravoj populaciji kao rezultat prisutnosti borelija u okolišu. U nekim krajevima Hrvatske kao što je Koprivnica ustanovljena je velika prokuženost borelijama te je čak 44% stanovnika imalo pozitivan IgG na *B. burgdorferi* (61). U jednoj studiji postotak IgG-protutijela na *B. b.* u općoj populaciji iznosio je 9,6%, u kontrolnoj podskupini iz Zagreba 8%, a 41,3% u podskupini iz hiperendemskoga koprivničkog kraja. U rizičnoj skupini šumskih radnika postotak IgG-pozitivnih osoba bio je 53,3%, a 76,8% u bolesnika s erythema migrans (62). Ovi rezultati govore o slaboj dijagnostičkoj vrijednosti seroloških pretraga, s obzirom na to da gotovo 10% opće populacije ima pozitivni nalaz IgG na *B. b.* U endemskim krajevima vrijednost pojedinačnih seroloških pretra-



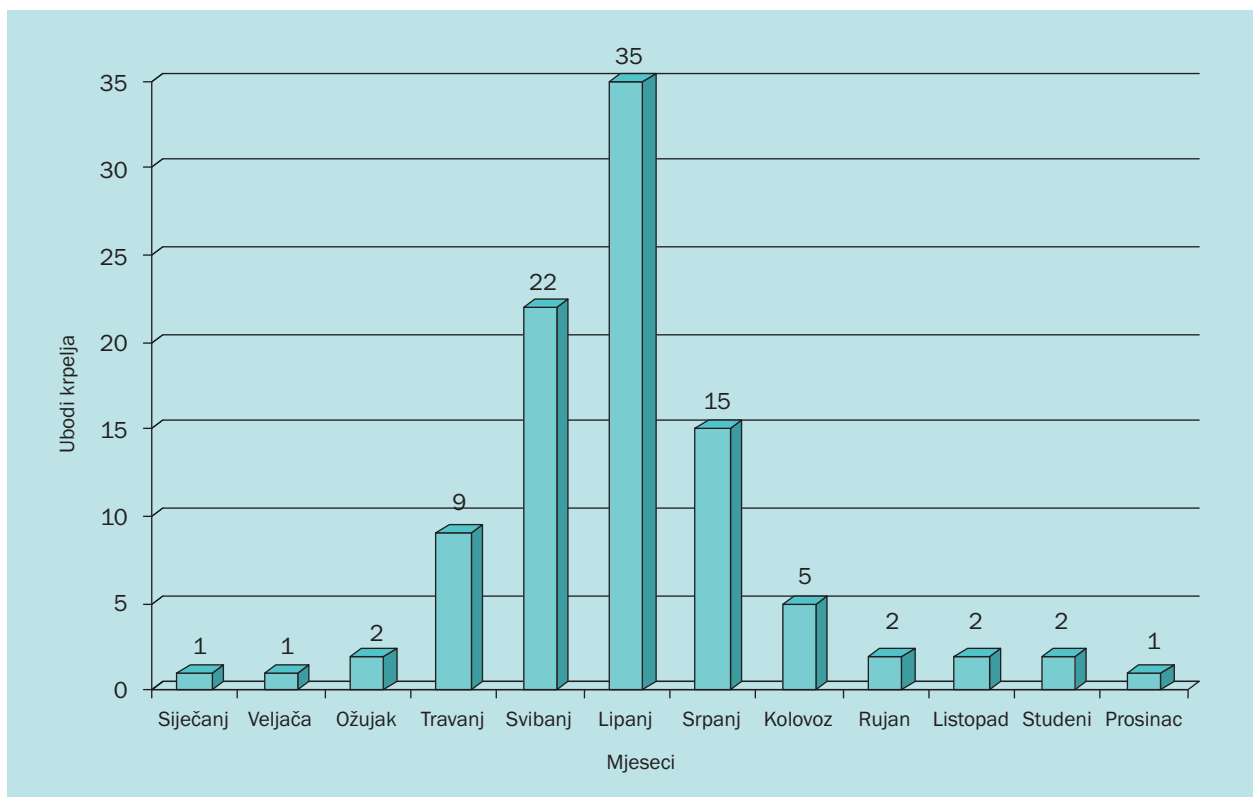
Slika 2. Lajmska boreli-
oza u Hrvatskoj
(1991.-2008.),
Borislav Aleraj
(HZJZ)



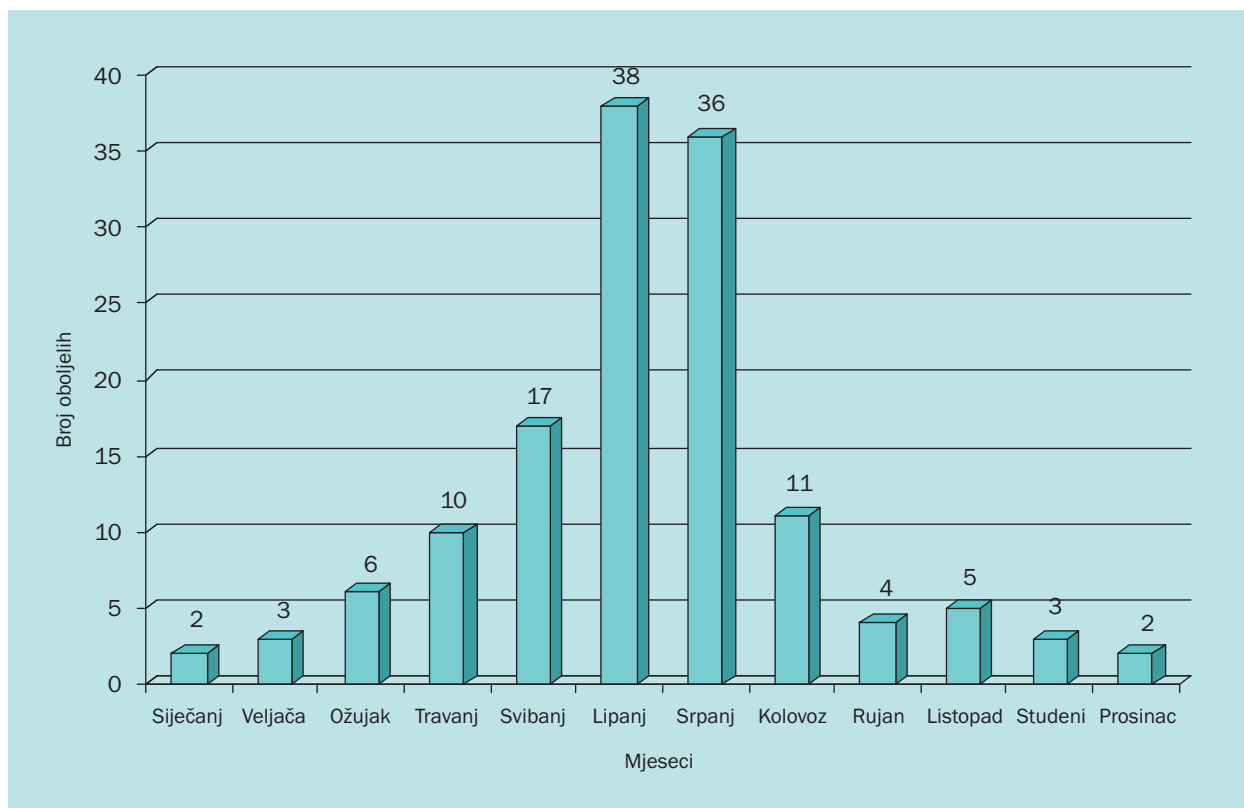
Slika 3. Erythema migrans u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"



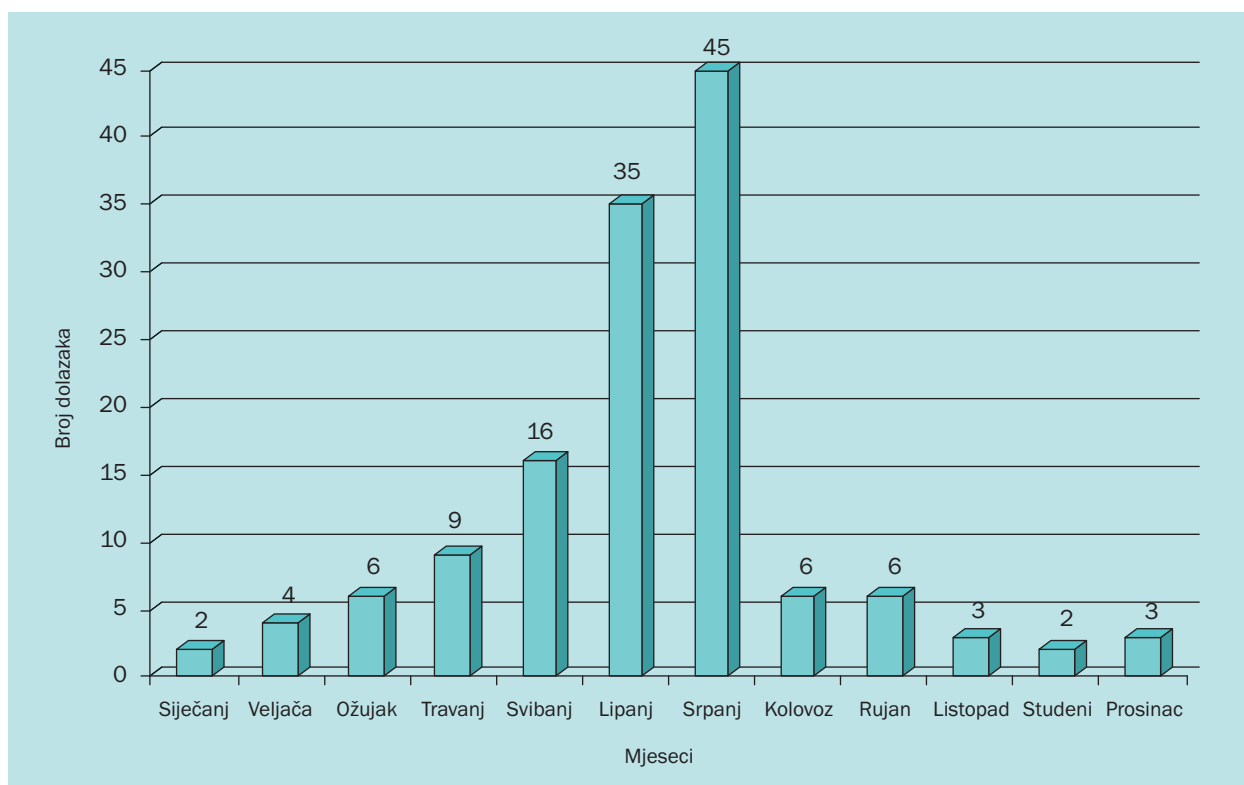
Slika 4. Raspored lajmske borelije po županijama u Hrvatskoj 2008. Izvor: Borislav Aleraj (HZJZ)



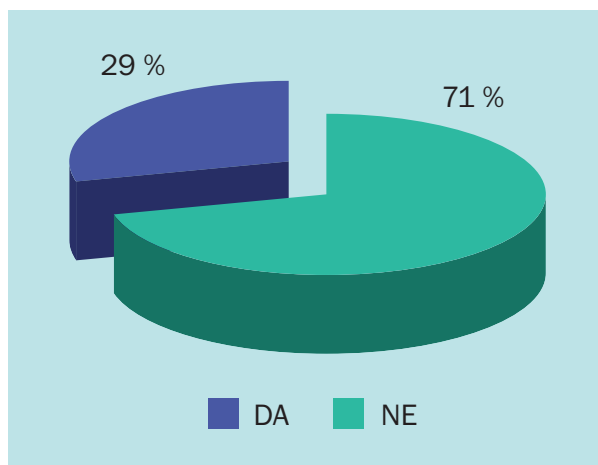
Slika 5. Distribucija uboda krpelja po mjesecima u bolesnika u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"



Slika 6. Distribucija pojave erythema migrans u bolesnika po mjesecima u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

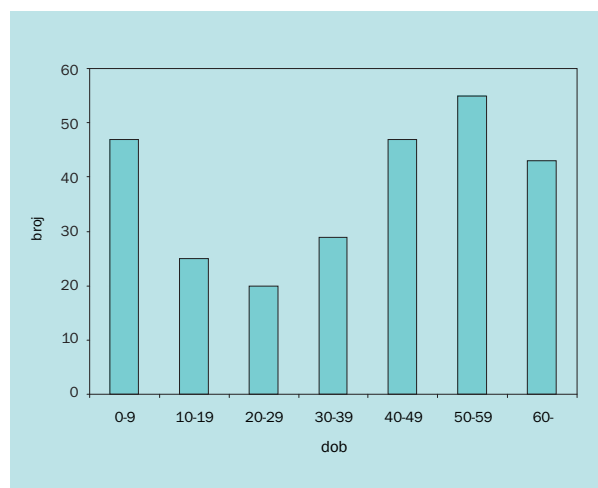


Slika 7. Bolesnici s erythema migrans – raspodjela dolaska u Kliniku po mjesecima



Slika 8. Bolesnici s erythema migrans s pozitivnom anamnezom krpeljnog uboda

Izvor: Snježana Rakušić i sur. (slike 5-8) - Simpozij o Lyme-boreliozi, Požega 2002. (57)



Slika 9. Dobna raspodjela lajmske borelioze u Hrvatskoj 2007. Izvor: Boris Aleraj (HZJZ)

ga je još manja. S druge strane, u nešto manje od 1/4 osoba s klinički očitim EM-om ne moraju se uopće razviti specifična protutijela (62). Serološka istraživanja metodom indirektno imunofluorescencije u Gorskom kotaru pokazala su niski postotak seropozitivnosti (IgG) šumskih radnika (4,7%), općeg stanovništva (3%), kao i stanovništva susjednog primorskog područja (2,7%) (63). Godine 1998. izolacijom i genotipizacijom iz kože u bolesnice s erythema migrans iz Koprivnice utvrđena je *B. afzelii* (Majerus-Mišić Lj, Ružić-Sabljić E) (64). Metodom lančane polimerazne reakcije (PCR) na temelju sekvencija i filogenetske analize ustanovljena je u serumu 10 bolesnika s erythema migrans *B. afzelii* (65), te se počelo govoriti o *B. afzelii* kao o "hrvatskoj boreliji". Međutim, 2002. izolirana je *B. garinii* kožnom biopsijom iz erythema migrans jedne bolesnice (66), a još ranije izolirane su sve tri patogene borelije iz krpelja u Međimurju. Naime, Golubić je 1996. ustanovio da u krpelji-

ma u međimurskom kraju prevladava *B. afzelii* u 46,4%, *B. garinii* u 9%, jednako kao i *B. valaisiana*, dok je *B. b. sensu stricto* svega u 1,8% krpelja. Među divljim životinjama ustanovio je pozitivnost seroloških nalaza u 21% jelena te u 33% u divljim zečevima, dok su veprovi, stoka i psi bili negativni (54, 55).

Klinička slika

Lajmska borelioza dijeli se na ranu i kasnu infekciju. Rana infekcija ima 2 stadija: stadij lokalizirane infekcije (stadij 1.) i stadij diseminacije (stadij 2.), a kasna infekcija predstavlja stadij 3. Kliničke manifestacije po stadijima prikazane su na tablici 6 (2).

Tablica 6. Manifestacije lajmske borelioze (2)

	Rana infekcija		Kasna infekcija
Sustav	Lokalna infekcija, stadij 1.	Diseminirana infekcija, stadij 2.	Perzistentna infekcija, stadij 3.
Koža	Erythema migrans	Multipli eritemi, makulozni osip, urtikarija, limfocitom	Acrodermatitis chronica atrophicans
Mišićno-koštani sustav		Migratorne artralgijske boli u mišićima, tetivama, burzama, kostima, kratkotrajni artritis	Produženi napadaji artritisa, kronični artritis, periferne entezopatije, periostitis ili luksacije vezane za ACA
Neurološki sustav		Meningitis, kranijalni neuritis, Bellova klijenut, motorni i senzorni radikuloneuritis, blagi encefalitis, mononeuritis multiplex (rijetko: mijelitis, koreja, cerebelarna ataksija)	Kronični encefalomijelitis, spastička parapareza, ataktički hod, blagi mentalni poremećaji, kronična aksonalna poliradikulopatija
Limfatički sustav	Regionalna limfadenopatija	Regionalna i generalizirana limfadenopatija, splenomegalija	
Srce		AV-blok I, II. i III. stupnja, pankarditis	
Konstitucionalni simptomi	Minor	Teška nevoljnost i umor	Umor

Raznovrsnost kliničkih manifestacija priskrbila je lajmskoj boreliozu nadimak “protejske bolesti”, kao i sifilisu (po mitološkom bogu Proteju, koji se mogao pretvoriti u što je god poželio). Ipak, danas se smatra da ta mnogoobličnost nije takva kakva se ranijih godina činila da jest te da lajmska bolest načelno ima svoju kliničku prepoznatljivost (slika 10a-10c).



Slika 10a. Erythema migrans



Slika 10b. Erythema migrans



Slika 10c. Erythema migrans

Prvi stadij – lokalizirani erythema migrans očituje se obično poslije inkubacije od 2 do 3 tjedna (3-32 dana i više) pojavom crvenila koje se koncentrično polako širi oko krpeljnog uboda, često sa središnjim blijeđenjem, što dovodi do tipičnog oblika erythema migrans. Osim toga EM može ostati kao “difuzno crvenilo” bez središnjeg blijeđenja; ovisno o dermatomima može imati i nepravilne oblike. U odraslih se podjednako pojavljuje na udovima i trupu, a u djece pretežno na licu, u obliku crvene vrpce (katkad i uz pojavu faciopareze / 2. stadij) (2). Bolesnik može osjećati mjesno pečenje, bol ili svrbež, no ako postoje, ovi su simptomi razmjerno blagi te ih bolesnici bez izravnog upita najčešće prešućuju (51). Uz “seleće crvenilo” može se pojaviti lokalni limfadenitis, no obično nije jače izražen. Eritem se može povećavati do 75 cm u promjeru. Infekcije s *B. afzelii* češće rezultiraju prstenastim eritemima, a *B. garinii* homogenim te češće uz teže opće simptome (67), što se pokazalo u skupinama bolesnika u kojima je uzročnik bio dokazan PCR-om (68), kao i kulturama borelija (69). Borelije se mogu širiti iz početnog eritema limfogeno ili hematogeno na druga tkiva te mogu zahvatiti kožu, živčani sustav, mišično-koštani sustav i srce. Ako dođe do diseminacije, kliničke manifestacije mogu uključivati teže konstitucionalne simptome, multiple eriteme (obično su manji nego primarni eritem), mialgije, artralgijske, neurološke manifestacije (radikulopatije, klijenut ličnog živca, lajmski meningitis), rekurentne artritisne te kardijalne manifestacije, prije svega smetnje AV-provodljivosti, a veoma rijetko miokarditis i pankarditis, što je **drugi stadij** lajmske boreliozе.

Kasna lajmska boreliozа, to jest **treći stadij** manifestira se težim reumatološkim, kožnim (ACA) i neurološkim manifestacijama. Od neuroloških entiteta Bannwarthov sindrom (trojstvo: klijenut ličnog živca, limfocitni meningitis, radikularne boli; načelno “samoograničujući”) pripada stadiju 2., a progresivni encefalomijelitis stadiju 3. (2, 70). Neka manifestacije rijetke lajmske encefalopatije (gubitak pamćenja, depresija, senzorna polineuropatija, spastička pareza) mogu ponekad sličiti onima kod kroničnog sindroma umora ili fibromialgije (70). Ovaj sindrom može uz mnoštvo drugih “okidača” biti trigeriran borelijama i trajati dalje premda je aktualna upala prestala te s obzirom na to da se ne radi o perzistentnoj infekciji, antibiotska terapija, smatra se, nije opravdana (71). U stručnim raspravama koje nastaju glede dijagnoze i liječenja kronične lajmske bolesti sprega posebnih laboratorija koji daju netočne serološke rezultate, interneta i liječnika koji produljuju nepotrebni “beskrajni” antibiotski tretman izazivajući u puku pravu “lajmsku histeriju” nazvana je nedavno “osovinom zla” (72)! Ovu pojavu zamijetio je svatko tko se bavi klinički lajmskom boreliozom.

Dijagnostika

Kultivacija *B. burgdorferi* iz tjelesnih tekućina i kože mukotrpa je te se mikrobiološka dijagnoza temelji na serološkim pretragama od kojih se u praksi obično rabe imunofluorescencija (IFA), enzyme-linked immuno assay (ELISA) i imunoblot (WB) (73, 74) te polimerazna lančana reakcija (PCR) (74, 75). Klinička slika erythema migrans najče-

šće je dostatna za dijagnozu, dok je za dokaz neuroborelioze potrebno utvrditi intratekalno stvaranje specifičnih protutijela (76, 77). PCR se najčešće rabi u dijagnostici lajmskog artritisa (78).

Liječenje erythema migrans

Cilj liječenja ranog stadija lajmske bolesti jest skratiti znakove i simptome erythema migrans te ukloniti ili smanjiti rizik od nastanka kasnih manifestacija bolesti. U tom smislu iskušavani su različiti tretmani. U prospektivnome randomiziranom ispitivanju (72 bolesnika s erythema migrans) u komparaciji amoksicilina s probenecidom (500 mg 3 x na dan) i doksiciklina (100 mg 2 x na dan) 21 dan ustanovljena je jednaka djelotvornost, uz sprječavanje napredovanja bolesti (79). Također je ustanovljena jednaka učinkovitost režima cefuroksimom (cefuroxime axetile) (500 mg 3 x na dan) ili doksiciklinom (100 mg 2 x na dan) u trajanju liječenja od 20 dana u randomiziranom, multicentričnom ispitivanju na 232 bolesnika (klinički uspjeh u 90% vs 95% susljedno) (80), a slični rezultati postignuti su u još jednoj studiji (81). U randomiziranome multicentričnom ispitivanju Lufta i sur. (82) na 246 odraslih bolesnika s erythema migrans liječenje amoksicilinom (500 mg 3 x na dan 20 dana) pokazalo se efikasnije od liječenja azitromicinom (500 mg 1 x na dan 7 dana). Zanimljivo je da se u bolesnika s diseminiranom ranom bolešću (stadij 2.) bez meningitisa (140 bolesnika) doksiciklin (100 mg 2 x na dan 21 dan) pokazao jednako djelotvoran kao intravenski ceftriakson (2 g 1 x na dan iv. ili im. 14 dana) u ispitivanju 140 bolesnika. Znakovi diseminirane bolesti bili su: višestruki eritemi, smetnje srčane provodljivosti, kljenut ličnog živca ili radikulitis s trajanjem kraćim od 3 mjeseca. Izlječenje je bilo jednako u obje skupine bolesnika (88 vs 85 susljedno), a po jedan neuspjeh dogodio se u svakoj skupini (83).

U američkim se uputama na temelju ovih ispitivanja za liječenje erythema migrans preporučuju amoksicilin, doksiciklin i cefuroksim oralno, s tim da se doksiciklin ne propisuje djeci. Makrolidi u SAD-u nisu u preporuci zbog slabije efikasnosti u odnosu prema lijekovima prve linije na njihovu kliničkome materijalu. Cefalosporini prve generacije (cefaleksin) zbog nedjelotvornosti se uopće ne rabe (84, 85).

Za liječenje erythema migrans u Europi daju se amoksicilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cefuroksim aksetil u spomenutim dnevnim dozama i trajanju – tablica 7.

U svom radu godine 2000. (86) bili smo obradili 88 bolesnika s erythema migrans, od kojih je 48 bilo liječeno azitromicinom, a 40 bolesnika doksiciklinom. Dvije skupine bile su slične po demografskim varijablama i kliničkim značajkama bolesti. Inače jasna klinička dijagnoza bila je potvrđena serološki u 62% bolesnika. Povlačenje erythema migrans bilo je nešto brže u azitromicinskoj skupini u odnosu na doksiciklinsku (5,6 +3,3 vs. 7,9+2,9 dana, prosječno 5 vs. 7 dana). Bolesnici su praćeni do 12 mjeseci. Mali (minor) simptomi perzistirali su ili su se pojavili poslije liječenja u 2/47 bolesnika liječenih azitromicinom i u 3/35 liječenih doksiciklinom. Veliki (major) simptomi zamićeni su u 2 bolesnika liječena doksiciklinom, dok se u azitromicinskoj skupini nisu pojavili. Ovi rezultati potvrdili su brojne prijašnje europske radove u antibiotskom lije-

Tablica 7. Liječenje erythema migrans – preporuke za Europu - European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)

Manifestacija LB	Lijek	Dnevna doza	Način	Trajanje
Erythema migrans				
	Amoksicilin	3 x 500 mg ili 2 x 1000 mg	Per os	10-21 dana
	Azitromicin	2 x 500 mg 1 dan, potom 1 x 500 mg 4 dana (odrasli)	Per os	5 dana
		1 x 20 mg/kg 1. dan, 1 x 10 mg/kg daljnja 4 dana (djeca)		5 dana
	Doksiciklin	2 x 100 mg ili 1 x 200 mg	Per os	10-21 dana
	Penicilin V	3 x 1000 mg	Per os	10-21 dana
	Cefuroksim aksetil	2 x 500 mg	Per os	10-21 dana

čenju erythema migrans (87-90). Kao i u ranijim radovima potvrdile su se sigurnost i djelotvornost azitromicina u liječenju ranog stadija lajmske borelioze, barem u ovom dijelu svijeta (86-90). Na temelju svih ovih rezultata azitromicin je uvršten od EUCALB-a kao standardni lijek za liječenje erythema migrans (tablica 7). Slabije djelovanje azitromicina u SAD-u na migrirajući eritem vjerojatno je uzrokovano različitim genospecijesima uzročnicima lajmske borelioze i njihovom različitom osjetljivošću na pojedine antibiotike u Europi i Americi.

Na temelju kliničke slike nije uvijek moguće razabrati radi li se o "lokaliziranoj infekciji" (stadij 1.) ili je već došlo do diseminacije (stadij 2.). Erythema migrans u drugom stadiju može imati sekundarne eriteme nastale hematogeno, osip te izraženije konstitucionalne simptome. S obzirom na ovu činjenicu katkada nije jasno za kakvom antibiotskom terapijom treba posegnuti: za onom koja će izliječiti lokalnu infekciju ili onom koja bi dovela i do "sterilizacije mozga" s već diseminiranim borelijama, odnosno uništavanjem borelija na inim mjestima kamo ih je organotropija pojedinih genospecijesa odvela. U tim situacijama logično je razmišljati o liječenju bolesnika antibioticima po uputama za liječenje neuroborelioze (ceftriakson, cefotaksim, penicilin G te amoksicilin, doksiciklin).

S druge strane, potrebno je u jasnim indikacijama za njegovu uporabu, uz ostale kvalitete azitromicina (Sumamed®) istaknuti razmjernu kratkoću uzimanja (5 dana) te izvrsnu suradljivost u odnosu na druge antibiotike, zbog čega se ovaj lijek najčešće rabi u našem polikliničkom tretmanu.

Literatura

1. BORČIĆ B. Epidemiologija zaraznih bolesti (odabrana pre-davanja). Zagreb, 1998: 176-87.
2. STEERE AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989; 321:586.
3. STEERE A, MALAWISTA C, SNYDMAN DR i sur. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 1977; 20:17-17.
4. BURGDORFER W, BARBOUR AG, HAYES SF i sur. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216:1317-9.
5. BENACH JL, BOSLER EM, HANRAHAN JP i sur. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308:740-2.
6. STEERE AC, GRODZICKI RL, KORNBLATT AN i sur. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308:733-40.
7. SPIEGLER E. Über die sogenannte Sarcomatosis cutis. Arch Dermatol Syph 1894; 27:163.
8. BUCHWALD A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. Arch Dermatol Syph 1883;10: 553-6.
9. GARIN C, BUJADOUX A. Paralysie par les Tiques. J Med Lyon 1922; 71:765-7.
10. BANNWARTH A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem "Allergie und Nervensystem". Arch Psych Nervenkr Berlin 1941; 113:284-376.
11. BANNWARTH A. Zur Klinik und Pathogenese der "Chronischen lymphocytären Meningitis". Arch Psych Nervenkr Berlin 1944; 117:161-85, 682-716.
12. AFZELIUS A. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Arch Dermatol Syph 1910; 101:100-2.
13. LIPSCHÜTZ B. Über eine seltene Erythemform (erythema chronicum migrans). Arch Dermatol Syph 1913; 118:349-56.
14. STEERE AC, MALAWISTA SE, HARDIN JA i sur. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. Ann Intern Med 1977; 86: 685-98.
15. LENHOFF C. Spirochetes in aetiologically obscure diseases. Acta Derm Venereol 1948; 28:295-324.
16. HOLLSTROM E. Penicillin treatment of erythema chronicum migrans Afzelius. Acta Derm Venereol 1958; 38:285-9.
17. BARBOUR AG. Isolation and cultivation of Lyme Disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984; 57:521-5.
18. BARBOUR AG, HAYES SF. Biology of *Borrelia* species. Microbiol Rev 1986; 50:381-400.
19. WANG G, VAN DAM AP, DANKERT J. Phenotypic and genetic characterization of a novel *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolate from a patient with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 1999; 37:3025-8.
20. FÖLDVÁRI G, FARKAS R, LAKOS A. *Borrelia spielmannii* erythema migrans, Hungary. Emerg Infect Dis 2005; 11:1794-5.
21. MARASPIN V, RUZIC-SABLJIC E, STRLE F. Lyme borreliosis and *Borrelia spielmannii*. Emerg Infect Dis 2006; 12:1177.
22. FINGERLE V, MICHEL H, SCHULTE-SPECHTEL U i sur. A14S - a new *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies as relevant cause of human disease. Int J Med Microbiol 2004; 294(Suppl 1):207.
23. FINGERLE V, SCHULTE-SPECHTEL UC, RUZIC-SABLJIC E i sur. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmannii* sp. nov. Int J Med Microbiol 2008; 298:279-90.
24. RUDENKO N, GOLOVCHENKO M, MOKRÁČEK A. Detection of *Borrelia bissettii* in cardiac valve tissue of a patient with endocarditis and aortic valve stenosis in the Czech Republic. J Clin Microbiol 2008; 46:3540-3.
25. SAITO K, ITO T, ASASHIMA N i sur. Case report: *Borrelia valaisiana* infection in a Japanese man associated with travelling to foreign countries. Am J Trop Med Hyg 2007; 77:1124-7.
26. De CARVALHO IL, FONSECA JE, MARQUES JG i sur. Vasculitis-like syndrome associated with *Borrelia lusitanae* infection. Clin Rheumatol 2008; 27:1587-91.
27. RUDENKO N, GOLOVCHENKO M, GRUBHOFFER L, OLIVER JH. *Borrelia carolinensis* sp. Nov, a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex from the southeastern region of the United States. J Clin Microbiol 2009; 47:134-41.
28. van DAM AP, KUIPER H, VOS K i sur. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993; 17:708-17.
29. MARGOS G, GATEWOOD AG, AANENSEN DM i sur. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggests a European origin of *Borrelia burgdorferi*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105:8730-5.
30. BURGDORFER W. Lyme borreliosis of ticks and spirochetes. Acta Dermatovenereol A.P.A. 1996; 5:87-92.
31. FILIPPOVA NA. A hypothesis of the palaeogenesis of the distribution of the main vectors of Lyme disease. U: Dubabek I, Bukva V. ur. Modern Acarology. Prague; SPB Academic Publishing: 1991, str. 109-18.
32. BURGDORFER W, LANE RS, BARBOUR A, GRESBRING RA ANDERSON JR. The Western black-legged tick, *Ixodes pacificus*: a vector of *Borrelia burgdorferi*. Am J Trop Med Hyg 1985; 35: 925-30.
33. LOGIUDICE K, OSTFELD R, SCHMIDT K, KEESING F. The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:567-71.
34. LEVINE JF, WILSON ML, SPIELMAN A. Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete. Am J Trop Med Hyg 1985; 34:336-60.
35. PLESMAN J, DONAHUE JG, MATHER TN, SPIELMAN A. Transovarially acquired Lyme disease spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) in field-collected larval *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 1986; 23:291.
36. GRAY JS. The development and seasonal activity of the ticks *Ixodes ricinus*: a vector for Lyme borreliosis. Rev Med Vet Entomol 1991; 79:323-33.
37. KAHL O, GERN JS, GRAY EC i sur. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks: immunofluorescence assay versus polymerase chain reaction. Zentbl Bacteriol 1998; 287:205-10.
38. DONAHUE JG, PLESMAN J, SPIELMAN A. Reservoir competence of white-footed mice for Lyme disease spirochetes. Am J Trop Med Hyg 1987; 36:92-6.

39. HANINCOVA K, SCHAFFER SM, ETTI S i sur. Association of *Borrelia afzelii* with rodents in Europe. *Parasitology* 2003; 126:11-20.
40. HANINCOVA K, TARAGELOVA V, KOČI J i sur. Association of *Borrelia garinii* and *B. valaisiana* with songbirds in Slovakia. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69:2825-30.
41. RICHTER D, SCHLEE DB, ALLGWER R, MATUSCHKA FR. Relationships of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with its hosts in central Europe. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70:641-9.
42. TRAGELOVA V, KOČI J, HANINCOVA K i sur. Blackbirds and song thrushes constitute a key reservoir of *Borrelia garinii*, the causative agent of borreliosis in Central Europe. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74:1289-93.
43. MAJLÁTHOVÁ V, MAJLATH I, DERDAKOVA M i sur. *Borrelia lusitaniae* and Green Lizards (*Lacerta viridis*), Karst Region, Slovakia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1895-901.
44. O'CONNELL S, GRANSTROM M, GRAY JS, STANEK G. Epidemiology of european Lyme borreliosis. *Zentbl Bacteriol* 1998; 287:229-40.
45. STANEK G. Austria. Country reports. U: Report of WHO workshop on Lyme borreliosis, diagnosis and surveillance. Warsaw, Poland, 20-22 June 1995; WHO/CDC/VPH/95.141.
46. STRLE F, NELSON J, RUŽIĆ-SABLJIĆ E i sur. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996; 23:61-6.
47. FORENBACHER G. Erythema chronicum migrans Lipschütz. *Zbl Haut Geschlechtskrankheit* 1940; 64:273-5.
48. MOHAR N. Erythema migrans - klinička i epidemiološka zapažanja na riječkom području. *Acta Derm Jug* 1982; 9:155.
49. MARETIĆ T, MARETIĆ Z. MORBUS LYME (Lyme disease). Povodom jednog slučaja. *Liječ Vjesn* 1986; 108:480-3.
50. BOLANČA-BUMBER S. Uloga borelije burgdorferi u etiopatogenezi kožnih manifestacija Lyme bolesti (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1992; 78 str.
51. BOLANČA-BUMBER S, ŠITUM M, BALIĆ-WINTER A i sur. First isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Croatia. *Acta Dermatovenerolog Croat* 1997; 5:95-9.
52. MARETIĆ T, ROPAC D, KRŠIĆ B i sur. Epidemiološke značajke Lyme borelioze u centralnoj Hrvatskoj. U: Lyme borelioza u Jugoslaviji. Zbornik MAH. Ropac D, ur. Zagreb: MAH; 1989, str. 23-34.
53. MIŠIĆ-MAJERUS LJ, BUJIĆ N, MAĐARIĆ V, KNEŽEVIĆ V. Lyme borelioza na području Kalničke panonije. Lyme borelioza u Jugoslaviji. Zbornik MAH. Ropac D, ur. Zagreb: MAH; 1989, str. 101-7.
54. GOLUBIĆ D, RIJKEMA S, TKALEC N, RUŽIĆ-SABLJIĆ E. Epidemiologic, ecologic and clinical characteristic of Lyme borreliosis in northwest Croatia. *Acta Med Croat* 1998; 52:7-13.
55. GOLUBIĆ D. Epidemiološke, ekološke i kliničke karakteristike Lyme borelioze u sjeverozapadnoj Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1996.
56. MULIĆ R, ANTONIJEVIĆ S, KLISMANIĆ Z, ROPAC D, LUČEV O. Epidemiological characteristics and clinical manifestations of Lyme borreliosis in Croatia. *Mil Med* 2006; 171:1105-9.
57. RAKUŠIĆ S, MARETIĆ T. Erythema migrans u odraslih bolesnika iz Centralne prijemne ambulante u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaaljević“. Prvi hrvatski simpozij o Lyme-boreliozi s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka. Požega 2002; str. 49-50.
58. MARETIĆ T, KRŠIĆ B, MAKEK N. Bolesnici s Lyme-boreliozom liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaaljević“ u razdoblju od 1984-1989. U: Lyme borelioza u Jugoslaviji. Zbornik MAH. Ropac D ur. Zagreb: MAH; 1989, str. 83-92.
59. MARETIĆ T, KRŠIĆ B, BEGOVAC J i sur. Lyme borreliosis at The University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb. IV International Conference on Lyme borreliosis, Stockholm, Sweden, 1990. Book of Abstracts p.126.
60. MARETIĆ T, BEGOVAC J, BUREK V i sur. Lyme borreliosis in Croatia. *Mediterr J Inf Parasit Dis* 1992; 7:41-4.
61. BUREK V, MIŠIĆ-MAJERUS LJ, MARETIĆ T. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in various population groups in Croatia. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:683-4.
62. MARETIĆ T. Antitijela u bolesnika s Lyme boreliozom, u rizničnim skupinama i općoj populaciji u Republici Hrvatskoj (magisterij). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002, 82 str.
63. POLJAK I, TROŠELJ-VUKIĆ B, MILETIĆ B i sur. Low seroprevalence of Lyme borreliosis in the forested mountainous aurea of Gorski Kotar, Croatia. *Croat Med J* 2000; 41:433-6.
64. MAJERUS-MIŠIĆ LJILJANA, osobno priopćenje.
65. ŠITUM M. Dijagnostika lajmske bolesti pomoću lančaste polimerazne reakcije - istraživanje u Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1998.
66. MARETIĆ T, RUŽIĆ-SABLJIĆ E, VINCE A, ĐAKOVIĆ-RODE O. Prva izolacija *Borreliae garinii* u Hrvatskoj. *Infektološki glasnik* 2002; 22:65-9.
67. CARLSSON SA, GRANLUND H, JANSSON C, NYMAN D, WAHLBERG P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:31-3.
68. BENNET L, FRAENKEL CJ, GARPMO U, HALLING A, et al. Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*-effect of the patient's sex. *Wien Klin Wochenshr* 2006; 118:531-7.
69. LOGAR M, RUŽIĆ-SABLJIĆ E, MARASPIN V i sur. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection* 2004; 32:15-9.
70. HAASS A, TREIB J. Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24:467-9.
71. FEDER HM JR, JOHNSON BJ, O'CONNELL S i sur. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007; 357:1422-30.
72. STRICKER RB, JOHNSON L. Chronic Lyme disease and the „Axis of Evil“. *Future Microbiol* 2008; 3:621-4.
73. WILSKE B, SCHIERZ G, PREAC-MURSIC V i sur. Serological diagnosis of erythema migrans and related disorders. *Infection* 1984; 12:331-7.
74. WILSKE B, PREAC-MURSIC V. Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. U: Weber K, Burgdorfer W, ur. Aspects of Lyme borreliosis. Berlin: Springer, 1993, 267-300.
75. MELCHERS W, MEIS J, ROSA P i sur. Amplification of *Borrelia burgdorferi* DNA in skin biopsies from patients with Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2401-6.

76. WILSKE B, SCHIERZ G, PREAC-MURSIC V i sur. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis* 1986; 153:304-14.
77. WILSKE B, BADER L, PFISTER HW, PREAC-MURSIC V. Diagnosis of Lyme borreliosis. Detection of intrathecal antibody formation. *Fortschr Med* 1991; 109:441-6.
78. NOCTON JJ, DRESSLER F, RUTLEDGE BJ, RYS PN, PERSING DH, STEERE AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330:229-34.
79. DATTWYLER RJ, VOLKMAN DJ, CONATY SM i sur. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336:1404.
80. LUGER SW, PAPANONE P, WORMSER GP i sur. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661.
81. NADELMAN RB, LUGER SW, FRANK E i sur. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273.
82. LUFT BJ, DATTWYLER RJ, JOHNSON RC i sur. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:785.
83. DATTWYLER RJ, LUFT BJ, KUNKEL MJ i sur. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289.
84. NOWAKOWSKI J, MCKENNA D, NADELMAN RB i sur. Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease. *Arch Fam Med* 2000; 9:563.
85. AGGER WA, CALLISTER SM, JOBE DA. In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to 5 oral cephalosporins and ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1788.
86. BARŠIĆ B, MARETIĆ T, MAJERUS L, STRUGAR J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000; 28:153-6.
87. STRLE F, RUŽIĆ E, CIMPERMAN J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:543-50.
88. STRLE F, PREAC-MURSIC V, 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.
89. WEBER K, WISKE B, PREAC-MURSIC V, THURMAYR R. Azithromycin versus penicillin V or treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993; 21:367-72.
90. STRLE F, MARASPIN V, LOTRIČ-FURLAN S, RUŽIĆ-SABLJIĆ E, CIMPERMAN J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24:64-8.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prim. mr. sc. Tomislav Maretić, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8
 e-mail: tmaretic8@gmail.com

Primljeno / Received

23. 3. 2009.
 March 23, 2009

Prihvaćeno / Accepted

25. 5. 2009.
 May 25, 2009

Sumamed[®]
azitromicin



20 godina ponosa i povjerenja!

Pneumonija
iz opće
populacije

 **PLIVA**

PLIVA  antibiotici