

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.



**Diagnostika
a terapie
lymské boreliózy**

Směrnice

Aktualizované vydání
z ledna 2011

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V.

Diagnostika a terapie lymské boreliózy

Směrnice Deutsche Borreliose-Gesellschaft

Vydání: leden 2011

Poslední přepracování: prosinec 2010

První vydání: duben 2008

Přepracované směrnice byly přeloženy občanským sdružením Borelioza CZ o.s. v březnu 2011 z německého originálu "Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose - Leitlinien der Deutschen Borreliose-Gesellschaft" online ke stažení:

<http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/Leitlinien.pdf> s laskavým svolením společnosti Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. Společnost Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. však nenese odpovědnost za obsahovou úplnost a správnost tohoto překladu. V případě nejasností platí text v originále.

Tyto směrnice mají charakter doporučení. Mají pomáhat lékařům při jejich rozhodování. Nejsou pro lékaře právně závazné a neslouží jako důvod k ručení ani od něj neosvobozují.

Směrnice „Diagnostika a terapie lymské boreliózy“ byly vypracovány s nejvyšší pečlivostí. Za jejich přesnost, zejména co se týče dávkování, však autoři ani Deutsche Borreliose-Gesellschaft nemohou převzít odpovědnost .

© Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V.

Am Planetarium 12, 07743 Jena

www.borreliose-gesellschaft.de

Tištěné exempláře německého vydání těchto směrnic mohou být objednány na adrese:
leitlinien@borreliose-gesellschaft.de

Obsah

1 Předmluva	5
2 Diagnostika lymské boreliózy	5
2.1 Hlavní příznaky lymské boreliózy	5
2.2 Diagnostická strategie	6
2.2.1 Po přisátí klíštěte	6
2.2.2 Erythema migrans a lymfocytom	6
2.2.3 Časné stadium bez erythema migrans	7
2.2.4 Chronické stadium	7
2.3 Nemoc z povolání a úrazové pojištění	8
2.4 Příznaky chronické lymské boreliózy	8
2.5 Laboratorní diagnostika	9
2.5.1 Přímé diagnostické metody	9
2.5.2 Sérologie borelií	9
2.5.3 Vyšetření likvoru	11
2.5.4 Buněčná diagnostika, test transformace lymfocytů (LTT)	11
2.5.5 Buňky CD57+NK	12
2.6 Ostatní lékařsko-technická vyšetření	14
2.7 Koinfekce	14
3 Antibiotická terapie lymské boreliózy	16
3.1 Nevhodná antibiotika	17
3.2 Vhodná antibiotika	17
3.2.1 Monoterapie	19
3.2.2 Kombinovaná terapie	20
3.3 Prevence	21
4 Použitá literatura	22
5 Autoři	32

Seznam tabulek

Tabulka 1: Antigeny borelií k prokázání protilátek proti boreliím v imunoblotu (westernblotu), modifikováno dle ⁽⁸⁾	10
Tabulka 2: Přehled laboratorní diagnostiky	13
Tabulka 3: Koinfekce přenášené klíšťaty	15
Tabulka 4: Koinfekce nepřenášené klíšťaty	15
Tabulka 5: Účinná antibiotika proti lymbské borelióze	18
Tabulka 6: Antibiotická monoterapie lymbské boreliózy	19
Tabulka 7: Antibiotika pro kombinovanou terapii lymbské boreliózy	21

Použité zkratky

ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM	Erythema migrans
LB	Lymbská borelióza
LTT	Test transformace lymfocytů

1 Předmluva

Lymfská borelióza byla jako samostatná nemoc rozpoznána Steerem a spolupracovníky⁽¹³⁹⁾ v roce 1975. Jejího původce objevil v roce 1981 Willi Burgdorfer⁽²¹⁾. Přes intenzivní výzkum jsou vědecké poznatky o diagnostice a terapii lymfské boreliózy dodnes nedostatečné. To platí zejména pro chronické formy, ke kterým je nedostatek komplexních studií.

Doporučení k antibiotické terapii uvedená v těchto směrnících se zčásti značně liší od směrnic jiných odborných společností. Při terapii dle těchto směrnic musí být pacient na tuto skutečnost upozorněn. Kromě toho musí být při dlouhodobé antibiotické terapii pečlivě sledovány možné vedlejší účinky.

Dle diagnostického klíče ICD-10-GM se lymfská borelióza označuje jako A 69.2 „Lymfská nemoc, erythema chronicum migrans způsobená B. burgdorferi“ a M 01.2 „Artritida při lymfské nemoci“.

2 Diagnostika lymfské boreliózy

Dřívější dělení průběhu nemoci na první stadium (stadium I) s hlavním příznakem erythema migrans, druhé stadium (stadium II) s časnými manifestacemi na orgánech po diseminaci nákazy a třetí stadium (stadium III) s pozdními manifestacemi lymfské boreliózy je překonané, protože se klinické příznaky různých stadií překrývají. Dnes se upřednostňuje dělení na časnou a pozdní manifestaci LB. Přitom odpovídá časná stadium dřívějším stadiím I / II a pozdní stadium stadiu III. Pojem „chronická lymfská borelióza“ odpovídá stadiu III.

2.1 Hlavní příznaky lymfské boreliózy

Lymfská borelióza se vyskytuje v celé Evropě. Infikovat se můžeme především v přírodě, na zahradě nebo při kontaktu s domácími a divokými zvířaty.

Protože lymfská borelióza může napadnout více orgánů (tzv. multiorgánové onemocnění), vedou často četné manifestace nemoci k rozsáhlým diferenciatním diagnózám.

Hlavní příznaky LB:

- Erythema migrans (EM) (ne ve všech případech)
- Lymfocytom, akrodermatitis chronica atrophicans
- V časném stadiu stav podobný chřipce také bez EM jako příznak diseminace nákazy
- Následují (většinou akutní) manifestace v různých orgánových a tkáňových systémech s rozmanitou symptomatikou
- Pro pozdní manifestace je charakteristické chronické vyčerpání, rychlá unavitelnost, nárazový průběh nemoci s intenzivním pocitem nemoci a obtížemi migrujícími z místa na místo. Kromě toho se může vyskytovat mnoho různých symptomů příslušných orgánových manifestací, viz 2.4.

2.2 Diagnostická strategie

V denní praxi se vyskytují následující situace:

- Po přisátí klíštěte
- Erythema migrans a lymfocytom
- Časně stadium bez erythema migrans
- Chronické stadium

2.2.1 Po přisátí klíštěte

V rámci anamnézy tvrdí 50% pacientů postižených boreliózou, že neměli klíště ^(6/15/23/29/66/72/81/95/103/112/113/125/140). Negativní anamnéza v případě klíštěte tedy lymfskou boreliózu nevylučuje. Je vhodné vyšetřit klíště pomocí PCR na přítomnost borelií. Negativní výsledek testu PCR ovšem infekčnost klíštěte úplně nevylučuje ⁽⁴⁷⁾.

Proto platí pro každé kousnutí klíštětem:

- Sledovat místo přisátí 4 – 6 týdnů. Pokud se objeví zarudnutí (erytém), okamžitě konzultovat s lékařem.
- Sérologické vyšetření k zajištění pojistných nároků, u pacientů s lymfskou boreliózou v anamnéze a při plánovaném sledování průběhu.

Pokud se při kontrolním vyšetření 6 týdnů po přisátí klíštěte v krvi prokáží protilátky proti boreliím, došlo k infekci (to lze prokázat pouze pomocí porovnání párových sér). Maximální doba latence do propuknutí příznaků obnášela 8 let ^(63/64).

2.2.2 Erythema migrans a lymfocytom

Erythema migrans je důkazem lymfské boreliózy. Následuje: Okamžitá léčba antibiotiky. Oč dříve je zahájena antibiotická léčba, o to lépe je možné zvládnout infekci. Již 4 týdny po infikování je naděje na vyléčení podstatně nižší ⁽⁶⁾.

Protilátky proti borelióze se objevují teprve 2 – 6 týdnů po přenosu infekce ^(9/37/110/125/134). Včasná léčba antibiotiky může zabránit vytvoření protilátek, takže nedojde k sérokonverzi. Séronegativita po včasné antibiotické léčbě tedy v žádném případě nevylučuje lymfskou boreliózu.

Pokud se při odpovídající anamnéze (klíště) objeví uzlovité zduření např. na prsní bradavce, šourku, kloubovém ohybu nebo u dětí často na uchu, může se jednat o lymfocytom, který je při zohlednění diferenciální diagnostiky stejně jako erythema migrans považován za důkaz lymfské boreliózy. Podobný lymfocytom, způsobený obvykle druhem *Borrelia afzelii*, se někdy vytvoří i ve středu erythema migrans v oblasti původního přisátí klíštěte.

Ze všech částí erythema migrans a boreliového lymfocytomu se dají izolovat borelie.

2.2.3 Časné stadium bez erythema migrans

Až v 50% případů se EM v časném stadiu lymfské boreliózy neobjeví (viz 2.2.1). V případech bez EM se diagnostika opírá o následující kritéria:

- okolnosti nemoci: pobyt na zahradě a ve volné přírodě, přisátí klíštěte
- důkladné vyšetření těla s prohlídkou kůže ohledně výskytu EM, příp. i s průměrem pod 5 cm ⁽¹⁵⁵⁾, a lymfocytomu
- laboratorní diagnostika (viz tabulka 2)

První manifestace lymfské boreliózy se objevují někdy teprve několik týdnů až let po přenosu infekce ⁽¹³⁴⁾. V případě odpovídajících příznaků, zejména při anamnéze s přisátím klíštěte nebo při vysokém riziku přenosu infekce se musí při diferenciální diagnóze vždy zohlednit lymfská borelióza. V časném stadiu se může objevit např.:

- kolísavé migrující artritidy, artralgie a myalgie
- bursitidy, enthesitidy
- cefalgie
- radikulární bolesti (tzv. Bannwarthův syndrom)
- nervová onemocnění (např. ochrnutí lícních nervů)
- poruchy citlivosti
- poruchy srdečního rytmu, poruchy vytváření a vedení vzruchů
- oční symptomy (např. dvojité vidění)

2.2.4 Chronické stadium

Časové rozlišování mezi časným a pozdním stadiem je subjektivní. Manifestace lymfské boreliózy, které se objeví po více než 6 měsících po přenosu infekce, se zde nazývají pozdní, resp. chronické manifestace.

Lymfská borelióza může způsobit mnoho různých příznaků. Zejména časté jsou:

- únava a vyčerpání (pocit chronického onemocnění)
- encefalopatie (poruchy mozkové činnosti)
- muskuloskeletární obtíže
- neurologické symptomy (m. j. polyneuropatie)
- žaludeční a střevní obtíže
- urogenitální symptomy
- oční symptomy
- kožní symptomy
- onemocnění srdce

Průkazná kožní manifestace pozdního stadia je acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Také chronická polyneuropatie, která je často spojena s ACA, je typickou manifestací pozdního stadia nemoci.

2.3 Nemoc z povolání a úrazové pojištění

Lymfská borelióza je také nemocí z povolání. Přitom je rozhodující skutečnost, jestli k nehodě (přisátí klíštěte), tzn. k přenosu infekce, došlo v rámci pracovní činnosti. U některých profesních skupin s vysokým infekčním rizikem (m. j. zemědělci, lesníci, veterináři) se zpravidla předpokládá souvislost mezi nehodou (přisátí klíštěte) a onemocněním (příčinná souvislost). U jiných profesních skupin musí postižený tuto příčinnou souvislost prokázat.

Proto je v případě přisátí klíštěte během pracovní činnosti a při následných příznacích nemoci nutné, aby ošetřující lékař provedl pečlivou dokumentaci anamnézy, lékařského nálezu a laboratorních výsledků. To samé platí i pro přisátí klíštěte u osob, které mají uzavřené příslušné úrazové pojištění.

V případě přisátí klíštěte během pracovní činnosti nebo u osoby pojištěné proti úrazu by mělo být co nejdříve po expozici provedeno sérologické vyšetření na LB a testovací systém by měl být zdokumentován. Sérokonverze, významný nárůst koncentrace protilátek nebo nárůst jednotlivých antigenů u imunoblotu (westernblotu) v průběhu čtyř až šesti týdnů je třeba považovat za důkaz přenosu infekce.

Sám pacient by si měl vést deník a fotograficky dokumentovat změny pokožky. Pokud je klíště ještě k dispozici, doporučuje se jeho uchování kvůli pozdějšímu testu PCR na borelie.

2.4 Příznaky chronické lymfské boreliózy

Příznaky chronické lymfské boreliózy se buď plynule vyvinou z časného stadia nebo se objeví teprve po bezproblémovém několikaměsíčním nebo několikaletém období, nebo se vyskytnou primárně jako chronická LB bez toho, že si byl pacient vědom časného stadia⁽⁶⁾. Z toho vyplývá, že chronická LB se může projevit i bez anamnézy ve formě přisátého klíštěte a EM, pokud o tom svědčí okolnosti, manifestace nemoci a diferenciální diagnostika.

Zánět kolenního kloubu (gonartritida) je po diferenciálně-diagnostickém vyloučení jiných příčin důkazem pozdní fáze chronické lymfské boreliózy⁽¹³⁷⁾.

Rozšíření borelií v organizmu vede k multiorgánovému nebo systémovému onemocnění s mimořádně širokou paletou možných manifestací nemoci. Vedle nejčastějších symptomů uvedených v odstavci 2.2.4 viz např. podrobný popis v^(125 str. 261-495), nebo v^(134/136) a^(6/35/39/72/77/98/124/125/126/127/128). Zejména se jedná o:

- neurologické a psychické onemocnění^(1/10/16/41/45/48/56/57/58/69/109/141)
- hormonální, vegetativní a imunologické manifestace^(2/50/54/75/100/129/149)
- onemocnění muskuloskeletárního systému^(70/104/130)
- kožní onemocnění^(4/5/11/49/111/153)
- srdeční problémy a problémy oběhového systému^(93/133)
- oční onemocnění^(79/91/105/106/157/161)
- manifestace v těhotenství^(97/114)

2.5 Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika boreliové infekce se provádí, pokud má pacient problémy, resp. pokud jsou klinické nálezy, které odpovídají lymbské borelióze.

Sérologické kontroly průběhu nemoci za účelem posouzení účinnosti terapie nejsou u chronické lymbské boreliózy vhodné. Úspěšnost terapie musí být posuzována klinicky ^(156, str. 51).

2.5.1 Přímé diagnostické metody

Lymbská borelióza je infekční nemoc. Dle přísně vědeckých kritérií (zejména ve vědeckých studiích) je pouze kultura zjištění borelií s identifikací patogenu pomocí PCR důkazem boreliové infekce.

Důkaz boreliové DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) má také velký význam ⁽¹⁴²⁾. I když je citlivost této metody zejména u pozdních manifestací LB nízká, měla by být přesto použita k prokázání nákazy, např. u kožní biopsie při podezřelých změnách pokožky, u jiných biopsií a punkcí (např. při zánětu kloubů) a v likvoru při akutní neuroborelióze. Negativní výsledky nevylučují lymbskou boreliózu.

2.5.2 Sérologie borelií

Sérologie antiboreliových protilátek je základní diagnostická metoda k zodpovězení otázky, zda se jedná o infekci boreliózou. Testovací sady na trhu (ELISA, imunoblot) nejsou standardizovány. Proto je srovnatelnost nálezů z různých laboratoří omezená. Vyšetření na přítomnost specifických antiboreliových protilátek je možné pouze prostřednictvím imunoblotu (westernblotu). Při podezření na boreliovou infekci by měl být vždy proveden imunoblot IgG a IgM. Na žadance pro laboratoř musí být proto vždy uveden požadavek:

Sérologie borelií včetně imunoblotu (westernblotu) *Borrelia*

Kromě toho je třeba uvést aspoň klinickou diagnózu nebo podezření na diagnózu: *Lymbská borelióza*.

Postup doporučený Institutem Roberta Kocha (RKI) a předepsaný Sdružením smluvních lékařů – provádět imunoblot jako konfirmační test pouze při nápadném výsledku testu ELISA nebo jiných orientačních testů (tzv. stupňová diagnostika) – je třeba odmítnout¹, protože tímto způsobem je až 15% pacientů mylně negativně diagnostikováno ^(7/81/154). Příčinou toho je skutečnost, že spektrum antigenů v imunoblotu (viz tabulka 1) většinou není identické s orientačním testem (ELISA). Testy na borelie ELISA a imunoblot (westernblot) jsou dvě rozdílné testovací metody, které spolu sice ve velké míře korelují, ale mohou v jednotlivých případech podat různé výsledky ⁽¹³¹⁾.

¹ V ČR je takový postup dokonce protizákonný. Dle Přílohy č. 23 vyhlášky 275/2010 ze dne 13. září 2010, kterou se mění vyhláška č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce se při negativě Elisa testu a symptomech onemocnění provádí konfirmace Western blotem.

Tabulka 1: Antigeny borelií k prokázání protilátek proti boreliím v imunoblotu (westernblotu), modifikováno dle ⁽⁸⁾.

Proteinový antigen borelií	Popis protilátek	Specifičnost	Poznámky
p14,18		vysoká	Popsán jako imunogen především u B. afzelii
p19	OspE	neznámá	
p21	DbpA (Decorin binding protein A)	vysoká	Vazba na decorin - protein hostitelské buňky. Decorin se nachází především v pokožce.
p22,23, 24,25	OspC	vysoká	Důležitý indikátor časně reakce IgM. Doposud bylo popsáno 13 různých typů OspC.
p26	OspF	neznámá	
p29	OspD	vysoká	
p31	OspA	vysoká	Je známo 7 různých typů OspA. Typ OspA je určující pro kmen.
p34	OspB (outer surface protein B)	vysoká	Protilátky se objevují teprve pozdě po infekci
p39	Borrelia membrane protein A (BMPA)	vysoká	Protilátky se objevují většinou již brzy po infekci
p41	Flagellin protein	nespecifický	Zkřížené reakce s jinými spirochetami a bičíkatými bakteriemi. Protilátky IgM se objevují velmi brzy jako první.
p58		vysoká	
p60	Hsp6	nespecifický	Protilátky se často objevují i při jiných bakteriálních infekcích.
p66	Hs	nespecifický	Protilátky často při bakteriálních infekcích.
p75	Hsp (Heat Shock Protein)	nespecifický	
p83/100		vysoká	Protilátky většinou teprve v pozdním stadiu infekce.
VlsE	Variable major protein (VMP) like sequence Expressed	vysoká	Protilátky IgG jsou možné již v časném stadiu. Borelie exprimují VlsE pouze v hostiteli.

Negativní sérologický nález nevylučuje lymskou boreliózu ^(7/115/118/154). Také bez prokázaných protilátek se může jednat o onemocnění vyžadující terapii (Příčinou je např. časná, ale neadekvátní antibiotická terapie, terapie s imunosupresivy, také kortizonem, vyčerpání imunitního systému, maskování původce nákazy, genetické vlohy).

Pozitivní sérologický nález říká, že pacient byl někdy infikován boreliemi. Jednorázovým sérologickým vyšetřením není možné rozhodnout, jestli je tato infekce aktivní nebo latentní; to ovšem může stanovit ošetřující lékař na základě klinického průběhu nemoci. Označit pozitivní nález jako „sérologickou jizvu“ (paměťové protilátky) nepatří do kompetence laboratorního lékaře.

2.5.3 Vyšetření likvoru

Vyšetření likvoru je indikováno při akutním zánětu nervového systému:

- meningitida, meningo-encefalitida, encefalomyelitida, akutní encefalitida,
- akutní meningoradikulitida (Bannwarth) ⁽⁸⁸⁾, Guillan-Barréův syndrom,
- cerebrální vaskulitida, myelitida,
- neuritida mozkových nervů (zejména ochrnutí lícního nervu),
- akutní polyneuropatie.

Vyšetření likvoru není indikováno při následujících chorobných stavech, protože se nedá počítat s patologickými výsledky:

- encefalopatie při chronické lymfské borelióze,
- chronická polyneuropatie v pozdním stadiu ⁽⁶⁶⁾,
- mozkově-organický psychotický syndrom ^(44,78,82,90).

Pleiocytóza (počet buněk nad 5/μl), zvýšení obsahu bílkovin a prokázání intratekální syntézy specifických boreliových protilátek (poměr sérum / likvor) ukazují na akutní neuroboreliózu.

Při velmi časném výskytu neuroboreliózy po boreliové infekci a při pozdních manifestacích mohou ovšem specifické boreliové protilátky jak v séru tak i v likvoru chybět, resp. mohou se v likvoru objevit dříve než v séru a naopak.

Prokázání intratekálně vytvořených specifických antiboreliových protilátek v likvoru při lymfské borelióze s neurologickými projevy se podaří jen velmi zřídka. Při podezření na akutní neuroboreliózu by terapie neměla být závislá na laboratorních výsledcích ⁽¹²³⁾.

2.5.4 Buněčná diagnostika, test transformace lymfocytů (LTT)

Protože celulární odpověď imunního systému (lymfocyty, monocyty) má rychlejší dynamiku než relativně pomalá sérologická tvorba protilátek, může na aktivní infekci upozornit spíše test transformace lymfocytů (LTT).

Pro použití celulárních imunologických metod v oblasti laboratorní diagnostiky lymfské boreliózy hovoří následující argumenty:

1. Důkazem lymfské boreliózy je přímé prokázání přítomnosti nákazy. Citlivost metod k přímému prokázání borelií je v současnosti pro denní praxi diagnosticko-technicky nedostačující.

2. Pozitivní sérologický nález není důkazem aktivní lymské boreliózy. Na druhou stranu negativní sérologický nález aktivní LB nevylučuje, a to zejména při časných manifestacích lymské boreliózy – viz 2.5.2, předposlední odstavec.
3. Jestliže nelze získat pozitivní výsledek z kultivace nebo PCR, může LTT na borelie upozornit na aktivní lymskou boreliózu⁽⁹⁾. Pozitivní výsledek testu LTT je podezřením, ale ne důkazem aktivní infekce LB.
4. Test LTT na borelie je již v raném stadiu infekce (také při erythema migrans) výrazně pozitivní a zpravidla 4 – 6 týdnů po úspěšné léčbě antibiotiky negativní nebo přinejmenším výrazně ustupující.

Indikací pro LTT borelií jsou:

- důkaz aktivní boreliové infekce u
 - sérologicky pozitivních pacientů s nejednoznačnou symptomatikou
 - sérologicky negativních nebo hraničních pacientů s vážným klinickým podezřením na lymskou boreliózu
- kontrola účinnosti terapie cca 4 – 6 týdnů po ukončení léčebného cyklu antibiotiky
- průběžná kontrola při klinickém podezření na recidivu lymské boreliózy
- nová infekce

Některé laboratoře nabízejí pro zodpovězení těchto otázek jiné metody důkazů specifické boreliové aktivace lymfocytů T jako např. test EliSpot[®]. Při něm je měřena indukce cytokinové syntézy na buněčné úrovni. I když je EliSpot etablovanou metodou v diagnostice infekčních nemocí, musí být jeho význam pro diagnostiku boreliózy ještě prověřen vhodnými metodami.

2.5.5 Buňky CD57+NK

Podle Strickera a Winger⁽¹⁴⁵⁾ jsou buňky CD57+NK v krvi pacientů s chronickou lymskou boreliózou často značně zredukovány. Hodnocení buněk CD57+NK jako laboratorního parametru v rámci lymské boreliózy nemůže být v současnosti na základě nedostatečných informací potvrzeno.

Souhrnný přehled laboratorní diagnostiky v závislosti na stadiu lymské boreliózy atd. je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2: Přehled laboratorní diagnostiky

Stadium	Laboratorní vyšetření
Brzy po přisátí klíštěte (s EM nebo bez EM)	<p>Sérologické vyšetření při:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pracovní nehodě (např. u zemědělců a lesníků) - nároku na základě úrazového pojištění - k prověření stavu protilátek a zjištění výchozí hodnoty - k dokumentaci průběhu <p>Ostatní laboratorní vyšetření (relativní indikace): PCR na borelie z klíštěte (opce). V případě pozitivního nálezu: sérologické vyšetření ke zjištění výchozí hodnoty</p>
Časné stadium (s EM nebo bez EM)	<p>Sérologické vyšetření (relativní indikace při EM): protilátky IgM, IgG (ELISA) imunoblot/westernblot IgM, IgG LTT na borelie (relativní indikace) diagnostika likvoru při neurologických symptomech</p>
Chronická lymfská borelióza (pozdní stadium)	<p>Sérologické vyšetření: protilátky IgM, IgG (ELISA) imunoblot/westernblot IgM, IgG LTT na borelie</p> <p>Jiná vyšetření: PCR na borelie, kultivace borelií, fluorescenční mikroskopie</p>
Akutní neuroborelióza, chronická encefalomyelitida, těžká polyneuritida, meningoradikulitida, Guillan-Barréův syndrom	<p>Diagnostika likvoru (počet buněk, proteiny, albumin (porucha hematoencefalické bariéry), specifické intratekální protilátky, westernblot, srovnání westernblotu sérum/likvor, oligoklonální proužky)</p>
Kontrola terapie (4-6 týdnů po antibiotické léčbě)	LTT na borelie
V případě přisátí klíštěte nebo časného stadia je nezávisle na prvním sérologickém nálezu nutná kontrola po šesti týdnech.	
PCR na borelie by mělo být provedeno u všech biopsií a punkcí.	
Při nedostatečném výsledku antibiotické terapie LTT na borelie 4 – 6 týdnů po ukončení léčebného cyklu.	

2.6 Ostatní lékařsko-technická vyšetření

Při podezření na lymfskou boreliózu si může plánovaná terapie antibiotiky vyžádat odborné lékařské konzultace. V závislosti na klinické manifestaci se jedná o následující specialisty:

neurologové	(CCT, MRT, SPECT, EMG, ENG, EP)
revmatologové	(laboratorní vyšetření)
oční lékaři	(vizus, oční pozadí, zorné pole, dokumentace před a po léčbě s hydroxychlorochinem)
internisté	(EKG, sonografie nadbřišku, hladina hormonů, hodnota TSH, anti-TPO)
kardiologové	(echokardiografie, dlouhodobé EKG, zátěžové EKG)
plicní lékaři	(funkce plic, spiroergometrie)
lékaři ORL	(diagnostika závratí, audiometrie)
urologové	
kožní lékaři	

Single photon emission computed tomography (SPECT) ⁽³⁶⁾ není kvůli radiačnímu záření rutinní diagnostikou. V případě pracovně právních řízení nebo právních sporů s pojišťovnou může mít SPECT v jednotlivých případech jako dodatečné vyšetření význam, protože se tak při lymfské borelióze dají prokázat značné cerebrální perfúzní poruchy.

2.7 Koinfekce

V případě lymfské boreliózy mohou být přítomny ještě další infekce, které mohou stav pacienta synergicky zhoršovat. Takové doprovodné infekce se nazývají koinfekce.

Koinfekce mohou být přenášeny klíšťaty nebo jinými způsoby ⁽⁷¹⁾ (viz tabulky 3 a 4). V důsledku modulace imunitního systému zesilují koinfekce rozvoj chorobných stavů a jsou považovány za důležitou příčinu rezistence vůči terapii ^(22/32/43/53/73/87/89/107/116/117/143/146/148/152/158/162).

DNA bartonely byla sice v klíšťatech prokázána ^(14/33), jestli ale dochází k přenosu s následnou bartonelózou, je sporné ⁽¹²⁾. Podle ⁽¹⁵⁰⁾ tomu nic nenasvědčuje. Jiní autoři ^(3/17) popisují naproti tomu případy přenosu klíšťaty a jinými členovci. U pacientů s onemocněním centrálního nervového systému byla Bartonella henselae prokázána v likvoru, a sice bez předcházející nemoci z kočičího škrábnutí (cat-scratch-disease) ⁽⁴³⁾. Kromě toho může Bartonella henselae, stejně jako Borrelia burgdorferi, způsobovat multiorgánové onemocnění ⁽¹³²⁾.

Tabulka 3: Koinfekce přenášené klíšťaty

Onemocnění	Původce	Léčba
HGA (lidská granulocytární anaplasmóza, dříve HGE = lidská granulocytární ehrlichioza)	Anaplasma phagocytophilum	doxycyklin (také u dětí nad 8 let) alternativa: rifampicin, levofloxacin (není zatím klinicky jednoznačně dokumentováno)
Rickettsiáza	Rickettsia helvetica	doxycyklin
Středozevní skvrnitý tyfus	Rickettsia conorii	doxycyklin
Q-horečka	Coxiella burnetii (přenáší lužní klíště Dermacentor reticulatus, převážně ovšem inhalací nebo orálně)	doxycyklin, makrolidy, fluorochinolony
Babesióza	Babesia bovis (Švýcarsko) Babesia microti (Polsko)	atovaqon + azithromycin chinin + clindamycin
Bartonelóza	Bartonely	azithromycin, trimethoprim-sulfomethoxazol, ciprofloxacin, doxycyklin, rifampicin

Tabulka 4: Koinfekce nepřenášené klíšťaty

Onemocnění	Původce	Léčba
Infekce mykoplasidou	Mykoplasmy	doxycyklin, minocyklin, azithromycin, clarithromycin, rifampicin (rifampicin vždy v kombinaci!)
Infekce chlamydiemi	Chlamydia pneumoniae Chlamydia trachomatis	doxycyklin, minocyklin, azithromycin, clarithromycin, cotrimoxazol, rifampicin
Yersinióza	Yersinia enterocolitica (Y. pseudotuberculosis (USA))	laktulóza; antibiotika pouze při komplikacích: doxycyklin, cotrimoxazol

3 Antibiotická terapie lymfské boreliózy

V souvislosti s účinností antibiotické léčby LB mají mimořádný význam dva poznatky:

- Antibiotická léčba je v časném stadiu účinnější než v pozdní fázi ⁽⁶⁾.
- U každého antibiotika se může účinek terapie dostavit opožděně nebo vůbec ne ^(76/94/99/121), takže může být nutné doléčení, případně i jiným antibiotikem ^(31/159).

Vědecké poznatky o antibiotické léčbě LB jsou s výjimkou lokalizovaného časného stadia (EM) stále ještě nedostatečné. Značné deficity vědecko-klinické analýzy se odrážejí v terapeutických směrnících, jejichž směrodatnost a podloženost je značně omezená ⁽¹⁵⁹⁾ a neodpovídá požadavkům z lékařských a lékařsko-politických hledisek.

Antibiotická léčba může být úspěšná jen u dobře fungujícího imunitního systému. V souvislosti s antibiotiky existují kromě toho problémy s přirozenou nebo získanou rezistencí borelií. Původce lymfské boreliózy se také může imunitnímu systému vyhnout pomocí tzv. maskovacího mechanismu ⁽⁷⁷⁴⁾.

V časném stadiu, tzn. v prvních 4 týdnech po přenosu infekce, je třeba počítat se selháním antibiotické léčby v 10% případů ^(121/135). U chronických forem je tento podíl podstatně vyšší a obnáší až 50% ^(30/31/52/55/74/99/121). Již dřívější práce upozorňovaly na problém chronické lymfské boreliózy a její nízkou terapeutickou ovlivnitelnost ^(31/55/59/61/62/65/92/94/121/138). Ve všech těchto studiích byla terapie zpravidla omezena na nejvýše 4 týdny. Také při opakování léčebných cyklů byl podíl selhání za těchto podmínek značný ^(78/82/90). Doba terapie má pro úspěšnost antibiotické léčby rozhodující význam. V současnosti již existují studie, které dokládají pozitivní efekt a bezpečnost dlouhodobé léčby antibiotiky ^(25/26/27/30/36/44/46/51/52/81/144).

Omezená účinnost antibiotické léčby byla doložena v mnoha studiích: I po zdánlivě vysoce účinné antibiotické terapii byl kultivován původce ^(63/74/81/96/119/120/122/139/147). Borelie byly izolovány z kůže např. po opakované antibiotické léčbě (ceftriaxon, doxycyklin, cefotaxim) ^(40/61/76/81/122/147). Také byl prokázán rozdíl mezi citlivostí borelií na antibiotika in vitro a in vivo ⁽⁷⁴⁾. Kromě toho existují in vivo ještě další faktory, které spočívají ve schopnosti borelií vyhnout se působení imunitního systému, zejména pod vlivem různých antibiotik ⁽⁸⁰⁾ ^(60/83/85/86/120).

V hypotézách se perzistence borelií zdůvodňuje m. j. jejich přítomností uvnitř buněk a vytvářením biologicky málo aktivních trvalých forem (sféroblasty, cysty) ^(19/85/86/94/120). Kromě toho byla i u borelií prokázána tvorba biofilmů s efektem komplementární rezistence a typickým sheddingem (odpuzování protilátek z povrchu bakterie) ^(83/85/86). I jiné mechanismy, např. diverzifikace, tzn. modifikace membránových proteinových antigenů, ztráta plasmidů a procesy deaktivující komplement ^(85/86/120), zesilují maskovací mechanismus, tzn. schopnost bakterie uniknout působení imunitního systému. Tento mechanismus byl prokázán i u jiných bakterií. Také schopnost borelií potlačovat tvorbu proteinů (pore-forming protein) by mohla negativně ovlivňovat účinek antibiotik ^(34/74/84).

K terapii chronické lymfské boreliózy existují čtyři randomizované studie ^(44/78/82/90), ve kterých byla srovnávána různá antibiotika v rámci antibiotické léčby encefalopatie. Tyto studie ukázaly, že cefalosporiny byly účinnější než penicilin ^(31/62/94/96). Doxycyklin vedl při obvyklém

dávkování k relativně nízkým hladinám v séru a koncentracím v tkáni, zatímco koncentrace cefalosporinů byly podstatně vyšší. To znamená, že v souvislosti s minimální inhibiční koncentrací jsou hodnoty cefalosporinů minimálně desetkrát vyšší než u doxycyklinu ⁽⁶³⁾.

Široké terapeutické spektrum antibiotik a jejich vysoká koncentrace v tkáni jsou důležité u málo prokrvených tkání (vazivo, struktury jako pokožka, kloubní pouzdra, fascie, šlachy), protože borelie vykazují vysokou afinitu vůči podobným tkáním ^(42/108).

Z dostupných antibiotik se při terapii lymfské boreliózy osvědčily tetracykliny, makrolidy a betalaktamy. Účinnost ostatních antibiotik, zejména karbapenemů, telithromycinu a tigecyclinu se opírá o výzkumy in vitro ^(20/74/160). Klinické studie nejsou k dispozici, kromě imipenemu, který byl shledán klinicky vhodným ⁽⁶⁴⁾.

Léčba lymfské boreliózy může mít formu monoterapie ⁽¹⁵⁹⁾ nebo synchronní kombinované terapie. Účinnost kombinované antibiotické terapie nebyla doposud vědecky doložena; tato forma léčby vychází z mikrobiologických nálezů a empirických údajů, které doposud nebyly podrobeny systematické analýze.

3.1 Nevhodná antibiotika

Následující antibiotika nejsou vhodná pro léčbu lymfské boreliózy:

- karboxypeniciliny
- acylaminopeniciliny (pravděpodobně účinné; chybí klinické zkušenosti; obvykle se používají v rámci nemocniční léčby)
- cefalosporiny první generace (cefazolin, cefoxitin)
- orální cefalosporiny první a druhé generace, kromě cefuroxim-axetilu
- chinolony
- aminoglykosidy
- chloramfenikol
- klindamycin
- glykopeptidová antibiotika
- antagonisté kys. listové (kromě trimethoprimu dle Gassera ⁽⁵¹⁾)
- cotrimoxazol
- atovaqon
- nitrofurany
- erythromycin ⁽¹⁵¹⁾

3.2 Vhodná antibiotika

Antibiotika účinná proti boreliím jsou uvedena v tabulce 5 spolu s jejich terapeutickými vlastnostmi. Jak ukazuje tabulka 5, na cystické formy mají vliv pouze látky metronidazol a hydroxychlorochin ⁽¹⁰¹⁾. Hydroxychlorochin účinkuje také na spirochetální formu borelií. To neplatí pro metronidazol ^(18/19). Hydroxychlorochin podporuje účinek makrolidů ⁽¹⁹⁾ a možná i tetracyklinů.

Tabulka 5: Antibiotika účinná proti lymfské borelióze

Antibiotikum	Vnitro- buněčný účinek	Prostup do likvoru	Účinnost na cystické formy	Biologický poločas v plasmě
Betalaktamy				
Ceftriaxon	-	(+)*	-	8 hod.
Cefotaxim	-	(+)*	-	1 hod.
Cefuroxim-axetil	-	-	-	1 hod.
Benzylpenicilin – benzathinpenicilin	-	+	-	3 dny
Fenoxymethylpenicilin	-	-	-	30 min.
Amoxicilin	-	-	-	1 hod.
Tetracykliny a glycylykliny				
Doxycyklin	+	14%	-	15 hod.
Minocyklin	+	40%	-	15 hod.
Makrolidy **				
Clarithromycin	+	5%	-	4 hod.
Azithromycin	+	-	-	68 hod. poločas v tkáni
Nitroimidazoly				
Metronidazol	+	+	+	7 hod.
Ostatní				
Hydroxychlorochin	+	+	+	30-60 dní poločas v tkáni
<p>* Betalaktamy mají nízkou prostupnost do likvoru, dosahují ovšem v rámci svého širokého terapeutického spektra koncentrace v likvoru, které jasně překračují minimální inhibiční koncentraci (MIC) ⁽⁷⁴⁾.</p> <p>** Nepoužívat makrolidy při QTc (QTc je korigovaný QT interval - délka trvání komorové repolarizace) nad 440 milisekund při srdeční frekvenci mezi 60 a 100/min ^(67/68).</p>				

3.2.1 Monoterapie

Antibiotická léčba by měla být vždy přizpůsobena váze pacienta. To platí zejména pro děti a osoby s nadváhou a podváhou.

Samotná aplikace cefalosporinů 3. generace nebo penicilinů při lymfské borelióze je některými lékaři Německé společnosti pro boreliózu posuzována kriticky, protože může podporovat vnitrobuněčnou perzistenci a vytváření cystických forem borelií^(101/120).

Kontroly krevního obrazu, GPT (ALT), lipázy, kreatinu a event. PT (Quick) a PTT zpočátku každý týden, v dalším průběhu každé 2 – 3 týdny. V případě nasazení ceftriaxonu sonografická kontrola každé 3 týdny kvůli možnému zahušťování žluči ve žlučníku. Při nasazení makrolidů kontroly EKG každé dva týdny.

Léčba cefalosporiny 3. generace může mít po počáteční kontinuální aplikaci také formu pulzní terapie. Přitom se léky aplikují 3 – 4 dny v týdnu⁽⁶¹⁾.

Podrobně je antibiotická monoterapie popsána v tabulce č. 6.

Tabulka 6: Antibiotická monoterapie lymfské boreliózy

V časném (lokalizovaném) stadiu	
Doxycyklin	400 mg denně (děti od 9 let)
Azithromycin	500 mg denně jen 3 nebo 4 dny v týdnu
Amoxicilin (těhotné ženy, děti)	3000 – 6000 mg denně
Cefuroxim-axetil	2 x 500 mg denně
Clarithromycin	500 – 1000 mg denně
Délka léčby v závislosti na klinickém průběhu, minimálně 4 týdny. Pokud antibiotikum neúčinkuje na EM do 2 týdnů, je nutné ho vyměnit.	
V časném stadiu při diseminaci a v pozdním stadiu	
Ceftriaxon	2 g denně
Cefotaxim	2-3 x 4 g
Minocyklin	200 mg denně, postupně
Doba léčby v závislosti na klinickém průběhu. Při neúčinnosti změnit antibiotikum nejdříve po 4 týdnech.	
Alternativy v pozdním stadiu	
Benzylpenicilin – benzathinpenicilin	1,2 mil. 2 x týdně nebo 2 x 1,2 mil. 1 x týdně
Metronidazol	400 – 1200 mg denně, pokud možno parenterálně, 6 – 7 dní, max. 10 dní, v odůvodněných případech i opakovaně

Při každé léčbě LB antibiotiky, nezávisle na stadiu, je třeba počítat s Jarisch-Herxheimerovou reakcí. Při tom by měly být kortikoidy aplikovány jen v naléhavých případech parenterálně a v závislosti na síle reakce.

K ochraně střevní flóry a na podporu imunitního systému při dlouhodobé léčbě antibiotiky by měla být užívána probiotika (např. E. coli kmen Nissle 1917, Lactobacillus, Bifidobacterium atd.). Několik metaanalýz prokázalo, že profylaktické užívání probiotik snižuje riziko průjmového onemocnění způsobeného antibiotiky^(13/24/28/38/102/127). Při průjmech, které nejsou snadno zvládnutelné (např. podáním Saccharomyces boulardii), musí být léčba antibiotiky okamžitě přerušena, a je třeba prověřit, zda se nejedná o infekci Clostridium difficile toxin A/B. Při vzniku mykóz⁽¹²⁸⁾, např. v trávicím traktu, se paralelně k antibiotikům přerušovaně nebo průběžně aplikují nesystémová antimykotika², také až 2 týdny po ukončení antibiotické léčby.

3.2.2 Kombinovaná terapie

Při kombinované terapii se užívají dvě a někdy i tři antibiotika současně, většinou ve formě synchronně kombinované dlouhodobé antibiocy (viz tabulka 7)⁽¹⁴⁶⁾.

Účinek makrolidů a eventuálně i tetracyklinů se zvyšuje souběžným podáváním hydroxychlorochinu, který stejně jako metronidazol působí na cystické formy borelií⁽³⁶⁾.

Cefalosporiny 3. generace mohou být střídavě kombinovány s minocyklinem (prostupuje do likvoru), tzn. každá substance se aplikuje samostatně vždy 3 dny v týdnu. Obě tyto látky mohou být kombinovány s hydroxychlorochinem. Snášitelnost hydroxychlorochinu je možné vyzkoušet tak, že se podává první 3 dny léčby jako samostatný lék. Dávky minocyklinu by měly být zvyšovány postupně. V případě špatné snášitelnosti se minocyklin nahradí doxycyklinem nebo clarithromycinem.

Doxycyklin a minocyklin mohou být kombinovány s azithromycinem a hydroxychlorochinem. K lepšímu rozpoznání snášitelnosti jednotlivých léků by léčba neměla být zahájena se všemi antibiotiky naráz. Spíše by se měla jednotlivá antibiotika přidávat postupně, a sice po jednom až dvou týdnech.

² nystatin k orálnímu užívání je dostupný v ČR na magistraliter předpis, v zahraničí volně prodejný

Tabulka 7: Antibiotika pro kombinovanou terapii lymfské boreliózy

Betalaktamy	
Ceftriaxon	2 g denně
Cefotaxim	3 x 4 g denně
Tetracykliny	
Minocyklin*	200 mg denně
Doxycyklin	400 mg denně
Makrolidy	
Azithromycin	500 mg denně 3 nebo 4 dny v týdnu
Clarithromycin	2 x 500 mg denně
Ostatní	
Metronidazol	400 – 1200 mg denně, pokud možno parenterálně, 6 – 7 dní, max. 10 dní, neužívat současně s jinými účinnými látkami, v odůvodněných případech i opakovaně
Hydroxychlorochin	200 mg denně nebo každý 2. den (kumulace)
Doba léčby v pozdním a diseminovaném časném stadiu: 3 měsíce a více. Recidivy se léčí opakovaně dle potřeby, zpravidla ale v kratších léčebných cyklech, např. 3 dny až 3 týdny	
* Zejména u minocyklinu pozor na údaje o možných rizicích!	

3.3 Prevence

Protože lymfskou boreliózu v Evropě přenáší převážně klíště obecné (*Ixodes ricinus*), vztahuje se níže uvedená prevence na tohoto přenašeče.

Prevence se týká následujících faktorů:

- možný kontakt s klíštětem
- ochranný oděv
- repelenty
- kontrola pokožky po možném kontaktu s klíštětem
- odstranění přisátého klíštěte

V souvislosti s možným kontaktem s klíštětem je třeba mít na vědomí, že klíšťata se vyskytují na travách a křovinách do výšky 120 cm nad zemí. Při dotyku se klíšťata zachytí a po pokožce (pod oděvem) dostanou na všechny části těla. Klíšťata upřednostňují vlhké a teplé

části pokožky, přisát se však mohou na kterémkoliv místě. Zvýšené nebezpečí hrozí při kontaktu s divokými a domácími zvířaty, která bývají vystavena možnému kontaktu s klíšťaty.

Z těchto okolností následující hlavní zdroje ohrožení:

- zahrady
- tráva, nízké křoviny a podobné rostliny
- pobyt ve volné přírodě
- domácí zvířata, např. koně, psi, kočky
- divoká zvířata

Ochranný oděv by měl těsným zakončením zabránit vniknutí klíštěte zejména na pažích a nohou. To je zčásti možné provést jednoduše tak, že se ponožky přetáhnou přes nohavice.

K dispozici jsou speciální ochranné oděvy a různé repelenty, které přímým nanesením na kůži nebo na oděv snižují riziko kontaktu s klíštětem. Účinnost repelentů není ovšem stoprocentní a je omezená na několik málo hodin.

Po expozici, tzn. po pobytu ve volné přírodě, bychom měli zkontrolovat, jestli na těle nemáme klíště. Přitom je problematické, že nižší vývojová stadia klíšťat (larvy a nymfy) jsou velká jen kolem 1 mm a mohou tak být snadno přehlédnuta.

Přisáté klíště musí být odstraněno co nejdříve, protože s přibývajícím dobou přisátí roste riziko přenosu infekce. K odstranění klíšťat jsou vhodné jemné pinzety a speciální karty na klíšťata. Po uchopení pinzetou se klíště pomalu a rovnoměrně vytáhne z pokožky. Potom by mělo být místo přisátí dezinfikováno.

4 Použitá literatura

- (1) ACKERMANN, R.; GOLLMER, E.; REHSE-KÜPPER, B.: Progressive Borrelien-Encephalomyelitis – Chronische Manifestation der Erythema-migrans-Krankheit am Nervensystem. Dtsch med Wschr 110 (1985), 1039–1042
- (2) ADLER, S. M.; WARTOFSKY, L.: The nonthyroidal illness syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 36 (2007), 657–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.007>
- (3) ANGELAKIS, E.; BILLETTER, S. A.; BREITSCHWERDT, E. B.; CHOMEL, B. B.; RAOULT, D.: Potential for tick-borne bartonellosis. Emerg Infect Dis 16 (2010), 385–391
- (4) ASBRINK, E.; HOVMARK, A.; HEDERSTEDT, B.: The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Afzelius. Acta Derm Venereol 64 (1984), 506–512
- (5) ASBRINK, E.; OLSSON, I.: Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients – A comparison with Lyme disease. Acta Derm Venereol 65 (1985), 43–52
- (6) ASCH, E. S.; BUJAK, D. I.; WEISS, M.; PETERSON, M. G.; WEINSTEIN, A.: Lyme disease – An infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 21 (1994), 454–461
- (7) BACON, R. M.; BIGGERSTAFF, B. J.; SCHRIEFER, M. E.; GILMORE, R. D.; PHILIPP, M. T.; STEERE, A. C.; WORMSER, G. P.; MARQUES, A. R.; JOHNSON, B. J. B.: Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or

- peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 187 (2003), 1187–1199. <http://dx.doi.org/10.1086/374395>
- (8) BAEHR, V. von: Die Labordiagnostik der Borrelieninfektion. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 22 (2009), 119–124
 - (9) BAEHR, V. von ; LIEBENTHAL, C.; GAIDA, B.; SCHMIDT, F.-P.; BAEHR, R. von ; VOLK, H.-D.: Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *Lab Med* 31 (2007), 149–158
 - (10) BARNETT, W.; SIGMUND, D.; ROELCKE, U.; MUNDT, C.: Endomorphes paranoid-halluzinatorisches Syndrom durch Borreliencephalitis. *Nervenarzt* 62 (1991), 445–447
 - (11) BERGER, B. W.: Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 11 (1989), 1475–1481
 - (12) BILLETER, S. A.; LEVY, M. G.; CHOMEL, B. B.; BREITSCHWERDT, E. B.: Vector transmission of *Bartonella* species with emphasis on the potential for tick transmission. *Med Vet Entomol* 22 (2008), 1–15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00713.x>
 - (13) BISCHOFF, S. C.; MANNS, M. P.: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika – Stellenwert in Klinik und Praxis. *Dtsch Arztebl* 102 (2005), A 752-759. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=45953>
 - (14) BLASCHITZ, M.; NARODOSLAVSKY-GFÖLLER, M.; GEROLD STANEK, M. K.; WALOCHNIK, J.: *Babesia* Species Occurring in Austrian *Ixodes ricinus* Ticks. *Appl Environ Microbiol.* 74 (2008), 4841-4846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2519353/>
 - (15) BOLTRI, J. M.; HASH, R. B.; VOGEL, R. L.: Patterns of Lyme disease diagnosis and treatment by family physicians in a southeastern state. *J Community Health* 27 (2002), 395–402
 - (16) BRANSFIELD, R. C.; WULFMAN, J. S.; HARVEY, W. T.; USMAN, A. I.: The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. *Med Hypotheses* 70 (2008), 967–974. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2007.09.006>
 - (17) BREITSCHWERDT, E. B.; MAGGI, R. G.; LANTO, P. M.; WOODS, C. W.; HEGARTY, B. C.; BRADLEY, J. M.: *Bartonella vinsonii* subsp. *Berkhoffii* and *Bartonella henselae* bacteremia in a father and daughter with neurological disease. *Parasites & Vectors* 3 (2010), 1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859367/pdf/1756-3305-3-29.pdf>
 - (18) BRORSON, O.; BRORSON, S. H.: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* 107 (1999), 566–576
 - (19) BRORSON, O.; BRORSON, S. H.: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 5 (2002), 25–31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10123-002-0055-2>
 - (20) BRORSON, O.; BRORSON, S. H.; SCYTHES, J.; MACALLISTER, J.; WIER, A.; MARGULIS, L.: Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic tigecycline. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (2009), 18656–18661. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0908236106>
 - (21) BURGENDORFER, W.; BARBOUR, A. G.; HAYES, S. F.; BENACH, J. L.; GRUNWALDT, E.; DAVIS, J. P.: Lyme disease – A tick-borne spirochetosis? *Science* 216 (1982), 1317–1319
 - (22) CADAVID, D.; O'NEILL, T.; SCHAEFER, H.; PACHNER, A. R.: Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 80 (2000), 1043–1054

- (23) CAMERON, D.; GAITO, A.; HARRIS, N.; BACH, G.; BELLOVIN, S.; BOCK, K.; BOCK, S.; BURRASCANO, J.; DICKEY, C.; HOROWITZ, R.; PHILLIPS, S.; MEER-SCHERRER, L.; RAXLEN, B.; SHERR, V.; SMITH, H.; SMITH, P.; STRICKER, R.: Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2 (2004), S1–13.
- (24) CASTAGLIUOLO, I.; RIEGLER, M. F.; VALENICK, L.; LAMONT, J. T.; POTHOUKAKIS, C.: *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 67 (1999), 302–307
- (25) CIMMINO, M. A.; ACCARDO, S.: Long term treatment of chronic Lyme arthritis with ben-zathine penicillin. *Ann Rheum Dis* 51 (1992), 1007–1008
- (26) CLARISSOU, J.; SONG, A.; BERNEDE, C.; GUILLEMOT, D.; DINH, A.; ADER, F.; PERRONNE, C.; SALOMON, J.: Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-Organic Syndrome (TAPOS). *Med Mal Infect* 39 (2009), 108–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.11.012>
- (27) COOPER, C.: Safety of Long Term Therapy with Penicillin and Penicillin Derivatives. FDA, US Food and Drug Administration (2001), Dec. 6. <http://www.fda.gov/Drugs/-EmergencyPreparedness/BioterrorismAndDrugPreparedness/ucm072755.htm>
- (28) CREMONINI, F.; CARO, S. D.; NISTA, E. C.; BARTOLOZZI, F.; CAPELLI, G.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI, A.: Meta-analysis – The effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (2002), 1461–1467
- (29) CULP, R. W.; EICHENFIELD, A. H.; DAVIDSON, R. S.; DRUMMOND, D. S.; CHRISTOFERSEN, M. R.; GOLDSMITH, D. P.: Lyme arthritis in children – An orthopaedic perspective. *J Bone Joint Surg Am* 69 (1987), 96–99
- (30) DATTWYLER, R. J.; HALPERIN, J. J.; PASS, H.; LUFT, B. J.: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 155 (1987), 1322–1325
- (31) DATTWYLER, R. J.; HALPERIN, J. J.; VOLKMAN, D. J.; LUFT, B. J.: Treatment of late Lyme borreliosis – Randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1 (1988), 1191–1194
- (32) DATTWYLER, R. J.; VOLKMAN, D. J.; LUFT, B. J.; HALPERIN, J. J.; THOMAS, J.; GOLIGHTLY, M. G.: Seronegative Lyme disease – Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 319 (1988), 1441–1446
- (33) DIETRICH, F.; SCHMIDGEN, T.; MAGGI, R. G.; RICHTER, D.; MATUSCHKA, F.-R.; VONTHEIN, R.; BREITSCHWERDT, E. B.; KEMPF, V. A. J.: Prevalence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA in *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Appl Environ Microbiol* 76 (2010), 1395–1398. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02788-09>
- (34) DITERICH, I.; RAUTER, C.; KIRSCHNING, C. J.; HARTUNG, T.: *Borrelia burgdorferi*-Induced Tolerance as a Model of Persistence via Immunosuppression. *Infect. Immun.* 71 (2003), 3979–3987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162029/>
- (35) DONTA, S. T.: Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 86 (2002), 341–349
- (36) DONTA, S. T.: Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 9 (2003), P1136–P1142
- (37) DRESSLER, F.; WHALEN, J. A.; REINHARDT, B. N.; STEERE, A. C.: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167 (1993), 392–400
- (38) D’SOUZA, A. L.; RAJKUMAR, C.; COOKE, J.; BULPITT, C. J.: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea – Meta-analysis. *BMJ* 324 (2002), 1361
- (39) DURAY, P. H.: Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 11 (1989), S1487–S1493

- (40) DURAY, P. H.; STEERE, A. C.: Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann N Y Acad Sci* 539 (1988), 65–79
- (41) EGMOND, M. E.; LUIJCKX, G.-J.; KRAMER, H.; BENNE, C. A.; SLEBOS, D.-J.; ASSEN, S. van: Diaphragmatic weakness caused by neuroborreliosis. *Clin Neurol Neurosurg* (2010), Oct. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.09.011>
- (42) EISENDLE, K.; GRABNER, T.; ZELGER, B.: Focus floating microscopy – "Gold standard" for cutaneous borreliosis? *Am J Clin Pathol* 127 (2007), 213–222. <http://dx.doi.org/10.1309/3369XXFPEQUNEP5C>
- (43) ESKOW, E.; RAO, R. V.; MORDECHAI, E.: Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* 58 (2001), 1357–1363
- (44) FALLON, B. A.; KEILP, J. G.; CORBERA, K. M.; PETKOVA, E.; BRITTON, C. B.; DWYER, E.; SLAVOV, I.; CHENG, J.; DOBKIN, J.; NELSON, D. R.; SACKEIM, H. A.: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 70 (2008), 992–1003. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d>
- (45) FALLON, B. A.; NIELDS, J. A.: Lyme disease – A neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 151 (1994), 1571–1583
- (46) FALLON, B. A.; LIPKIN, R. B.; CORBERA, K. M.; YU, S.; NOBLER, M. S.; KEILP, J. G.; PETKOVA, E.; LISANBY, S. H.; MOELLER, J. R.; SLAVOV, I.; HEERTUM, R. V.; MENSCH, B. D.; SACKEIM, H. A.: Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. *Arch Gen Psychiatry* 66 (2009), 554–563. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.29>
- (47) FINGERLE, V.; WILSKE, B.: Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern – Lyme-Borreliose". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz (2005)
- (48) FINIZIA, C.; JÖNSSON, R.; HANNER, P.: Serum and cerebrospinal fluid pathology in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 121 (2001), 823–830
- (49) GARBE, C.: Kutanes B-Zell-Lymphom bei chronischer *Borrelia-burgdorferi*-Infektion. *Hautarzt* 39 (1988), 717–726
- (50) GARCIA-MONCO, J. C.; FERNANDEZ-VILLAR, B.; BENACH, J. L.: Adherence of the Lyme disease spirochete to glial cells and cells of glial origin. *J Infect Dis* 160 (1989), 497–506
- (51) GASSER, R.; DUSLEAG, J.: Oral treatment of late borreliosis with roxithromycin plus cotrimoxazole. *Lancet* 336 (1990), 1189–1190
- (52) GASSER, R.; REISINGER, E.; EBER, B.; POKAN, R.; SEINOST, G.; BERGLÖFF, J.; HORWARTH, R.; SEDA, B.; KLEIN, W.: Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment – Improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition. *Microb Drug Resist* 1 (1995), 341–344
- (53) GRAB, D. J.; NYARKO, E.; BARAT, N. C.; NIKOLSKAIA, O. V.; DUMLER, J. S.: *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells. *Clin Vaccine Immunol* 14 (2007), 1420–1424. <http://dx.doi.org/10.1128/01.00308-07>
- (54) GROOT, L. J. D.: Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 22 (2006), 57–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2005.10.001>

- (55) HALPERIN, J. J.: Abnormalities of the nervous system in Lyme disease – Response to antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 11 (1989), S1499–S1504
- (56) HALPERIN, J. J.: Neuroborreliosis. *Am J Med* 98 (1995), 52S–56S; discussion 56S–59S
- (57) HALPERIN, J. J.; LITTLE, B. W.; COYLE, P. K.; DATTWYLER, R. J.: Lyme disease – Cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 37 (1987), 1700–1706
- (58) HALPERIN, J. J.; LUFT, B. J.; ANAND, A. K.; ROQUE, C. T.; ALVAREZ, O.; VOLKMAN, D. J.; DATTWYLER, R. J.: Lyme neuroborreliosis – Central nervous system manifestations. *Neurology* 39 (1989), 753–759
- (59) HALPERIN, J. J.; VOLKMAN, D. J.; WU, P.: Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 41 (1991), 1571–1582
- (60) HARTIALA, P.: Immune Evasion by *Borrelia burgdorferi* – With Special Reference to CD38-mediated Chemotaxis of Neutrophils and Dendritic Cells, Turku Postgraduate School of Biomedical Sciences, Diss., 2009. <https://oa.doria.fi/handle/10024/-43547?locale=en&author=>
- (61) HASSLER, D.; RIEDEL, K.; ZORN, J.; PREAC-MURSIC, V.: Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. *Lancet* 338 (1991), 193
- (62) HASSLER, D.; ZÖLLER, L.; HAUDE, M.; HUFNAGEL, H. D.; HEINRICH, F.; SONNTAG, H. G.: Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – Prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 18 (1990), 16–20
- (63) HASSLER, D.: Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. Habilitation, 1997
- (64) HASSLER, D.: Phasengerechte Therapie der Lyme-Borreliose. *Chemother. J.* 15 (2006), 106–111
- (65) HASSLER, D.; MAIWALD, M.: Zweimalige Re-Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem immunkompetenten Patienten. *Deutsches Med Wochenschr* 119 (1994), 338–342
- (66) HASSLER, D.; ZOELLER, L.; HAUDE, M.; HUFNAGEL, H. D.; SONNTAG, H.: Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet – Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. *Dtsch med Wschr* 117 (1992), 767–774
- (67) HAVERKAMP, W.; HAVERKAMP, F.; BREITHARDT, G.: Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes: Ein multidisziplinäres Problem. *Dtsch Arztebl* 99 (2002), 1972–1979
- (68) HAVERKAMP, W.; ROLF, S.; ECKARDT, L.; MÖNNIG, G.: Long QT syndrome and Brugada syndrome – Drugs, ablation or ICD? *Herz* 30 (2005), 111–118. <http://dx.doi.org/-10.1007/s00059-005-2676-7>
- (69) HEIR, G. M.: Differentiation of orofacial pain related to Lyme disease from other dental and facial pain disorders. *Dent Clin North Am* 41 (1997), 243–258
- (70) HERZER, P.; WILSKE, B.: Lyme arthritis in Germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 263 (1986), 268–274
- (71) HOF, H.; DÖRRIES, R.: *Medizinische Mikrobiologie*. 4. Aufl. Stuttgart 2009
- (72) HORST, H. (Hrsg.): *Einheimische Zeckenborreliose (Lyme-Krankheit) bei Mensch und Tier*. 4. Aufl. Balingen 2003

- (73) HUNFELD, K.-P.; CINATL, J.; TENTER, A.; BRADE, V.: Granulocytic Ehrlichia, Babesia, and spotted fever Rickettsia – Not yet widely known tick-borne pathogens of considerable concern for humans at risk in Europe. *Biotest. Bulletin* 6 (2002), 321–344
- (74) HUNFELD, K.-P.: Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of Borrelia, Ehrlichia, and Babesia as Indigenous Tick-transmitted Pathogens, Aachen 2004
- (75) JAREFORS, S.; BENNET, L.; YOU, E.; FORSBERG, P.; EKERFELT, C.; BERGLUND, J.; ERNERUDH, J.: Lyme borreliosis reinfection – Might it be explained by a gender difference in immune response? *Immunology* 118 (2006), 224–232. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02360.x>
- (76) JOHNSON, R. C.: Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. *Rev Infect Dis* 11 (1989), S1505–S1510
- (77) KALISH, R. A.; KAPLAN, R. F.; TAYLOR, E.; JONES-WOODWARD, L.; WORKMAN, K.; STEERE, A. C.: Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 183 (2001), 453–460. <http://dx.doi.org/10.1086/318082>
- (78) KAPLAN, R. F.; TREVINO, R. P.; JOHNSON, G. M.; LEVY, L.; DORNBUSH, R.; HU, L. T.; EVANS, J.; WEINSTEIN, A.; SCHMID, C. H.; KLEMPNER, M. S.: Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 60 (2003), 1916–1922
- (79) KARMA, A.; SEPPÄLÄ, I.; MIKKILÄ, H.; KAAKKOLA, S.; VILJANEN, M.; TARKKANEN, A.: Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 119 (1995), 127–135
- (80) KERSTEN, A.; POLITSCHEK, C.; RAUCH, S.; ABERER, E.: Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of Borrelia burgdorferi. *Antimicrob Agents Chemother* (1995), 1127–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162695/?tool=pubmed>
- (81) KLEMANN, W.; HUISMANS, B.-D.: Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose – Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf. Eine retrospektive Studie. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 2 (2009), 132–138
- (82) KLEMPNER, M. S.; HU, L. T.; EVANS, J.; SCHMID, C. H.; JOHNSON, G. M.; TREVINO, R. P.; NORTON, D.; LEVY, L.; WALL, D.; MCCALL, J.; KOSINSKI, M.; WEINSTEIN, A.: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (2001), 85–92
- (83) KRAICZY, P.; SKERKA, C.; KIRSCHFINK, M.; ZIPFEL, P. F.; BRADE, V.: Mechanism of complement resistance of pathogenic Borrelia burgdorferi isolates. *Int Immunopharmacol* 1 (2001), 393–401
- (84) KRAICZY, P.: Natürliche Komplementresistenz und humorale Immunabwehr bei Borrelia burgdorferi, dem Erreger der Lyme-Borreliose. Aachen 2004
- (85) KRAICZY, P.; SKERKA, C.; KIRSCHFINK, M.; ZIPFEL, P. F.; BRADE, V.: Immune evasion of Borrelia burgdorferi – Insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol* 291 (2002), 141–146
- (86) KRAICZY, P.; SKERKA, C.; ZIPFEL, P. F.; BRADE, V.: Complement regulator-acquiring surface proteins of Borrelia burgdorferi – A new protein family involved in complement resistance. *Wien Klin Wochenschr* 114 (2002), 568–573
- (87) KRAUSE, P. J.; TELFORD, S. R.; SPIELMAN, A.; SIKAND, V.; RYAN, R.; CHRISTIANSON, D.; BURKE, G.; BRASSARD, P.; POLLACK, R.; PECK, J.; PERSING, D. H.: Concurrent Lyme disease and babesiosis – Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275 (1996), 1657–1660

- (88) KRISTOFERITSCH, W.; LANSCHÜTZER, H.: Oligoclonal immunoglobulin M in the cerebrospinal fluid of patients with Garin-Bujadoux-Bannwarth meningopolyneuritis. *Wien Klin Wochenschr* 98 (1986), 386–388
- (89) KRISTOFERITSCH, W.; STANEK, G.; KUNZ, C.: Doppelinfection mit Frühsommermeningoenzephalitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 111 (1986), 861–864
- (90) KRUPP, L. B.; HYMAN, L. G.; GRIMSON, R.; COYLE, P. K.; MELVILLE, P.; AHNN, S.; DATTWYLER, R.; CHANDLER, B.: Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD) – A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60 (2003), 1923–1930
- (91) LESSER, R. L.: Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 98 (1995), 60S–62S
- (92) LIMBACH, F. X.; JAULHAC, B.; PUECHAL, X.; MONTEIL, H.; KUNTZ, J. L.; PIEMONT, Y.; SIBILIA, J.: Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Ann Rheum Dis* 60 (2001), 284–286
- (93) LINDE, M. R. d.; CRIJNS, H. J.; KONING, J. de ; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A.; GRAAF, J. J.; PIERS, D. A.; GALIËN, A. van d.; LIE, K. I.: Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis – A report of four cases and review of other published reports. *Br Heart J* 63 (1990), 162–168
- (94) LIU, N. Y.; DINERMAN, H.; LEVIN, R. E.: Randomized trial of doxycykline vs. amoxicillin / probenecid for the treatment of Lyme arthritis – Treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone. *Arthritis Rheum* 32 (1989), S46
- (95) LJOSTAD, U.; SKOGVOLL, E.; EIKELAND, R.; MIDGARD, R.; SKARPAAS, T.; BERG, A.; MYGLAND, A.: Oral doxycykline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis – A multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 7 (2008), 690–695. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70119-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70119-4)
- (96) LOGIGIAN, E. L.; KAPLAN, R. F.; STEERE, A. C.: Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 180 (1999), 377–383. <http://dx.doi.org/10.1086/314860>
- (97) MACDONALD, A. B.: Gestational Lyme borreliosis – Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 15 (1989), 657–677
- (98) MALONEY, E. L.: The Need for Clinical Judgment and Diagnosis in Treatment of Lyme Disease. *Journal of American Physicians and Surgeons* 14 (2010), 82–89. <http://www.jpands.org/vol14no3/maloney.pdf>
- (99) MANNING, P. G.: Fulminant refractory Lyme disease. *Iowa Med* 79 (1989), 277–280
- (100) MARRACK, P.; SCOTT-BROWNE, J.; MACLEOD, M. K. L.: Terminating the immune response. *Immunol Rev* 236 (2010), 5–10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00928.x>
- (101) MATTMAN, L. H.: Cell Wall Deficient Forms – Stealth pathogens. CRC Press Inc. 3 (2000)
- (102) MCFARLAND, L. V.: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 101 (2006), 812–822. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x>
- (103) MEEK, J. I.; ROBERTS, C. L.; SMITH, E. V.; CARTTER, M. L.: Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. *J Public Health Manag Pract* 2 (1996), 61–65
- (104) MEIER, C.; REULEN, H. J.; HUBER, P.; MUMENTHALER, M.: Meningoradiculoneuritis mimicking vertebral disc herniation. A "neurosurgical" complication of Lyme-borreliosis. *Acta Neurochir (Wien)* 98 (1989), 42–46

- (105) MIKKILÄ, H.; SEPPÄLÄ, I.; LEIRISALO-REPO, M.; IMMONEN, I.; KARMA, A.: The etiology of uveitis – The role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol Scand* 75 (1997), 716–719
- (106) MIKKILÄ, H. O.; SEPPÄLÄ, I. J.; VILJANEN, M. K.; PELTOMAA, M. P.; KARMA, A.: The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology* 107 (2000), 581–587
- (107) MITCHELL, P. D.; REED, K. D.; HOFKES, J. M.: Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol* 34 (1996), 724–727
- (108) MÜLLER, K. E.: Erkrankung der elastischen und kollagenen Fasern von Haut, Sehnen und Bändern bei Lyme-Borreliose. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 22 (2009), 112-118. <http://www.schattenblick.de/infopool/medizin/fachmed/mz1um194.html>
- (109) MOKRY, M.; FLASCHKA, G.; KLEINERT, G.; KLEINERT, R.; FAZEKAS, F.; KOPP, W.: Chronic Lyme disease with an expansive granulomatous lesion in the cerebellopontine angle. *Neurosurgery* 27 (1990), 446–451
- (110) MOLLOY, P. J.; BERARDI, V. P.; PERSING, D. H.; SIGAL, L. H.: Detection of multiple reactive protein species by immunoblotting after recombinant outer surface protein A Lyme disease vaccination. *Clin Infect Dis* 31 (2000), 42–47. <http://dx.doi.org/10.1086/313920>
- (111) MULLEGGER, R. R.: Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 14 (2004), 296–309
- (112) MUNKELT, K.: Epidemiologische Studie zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose in Deutschland, FU Berlin, Diss., 2006
- (113) MYGLAND, A.; SKARPAAS, T.; LJOSTAD, U.: Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 13 (2006), 1213–1215. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01395.x>
- (114) MYLONAS, I.: Borreliosis During Pregnancy – A Risk for the Unborn Child? *Vector Borne Zoonotic Dis* (2010). <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2010.0102>
- (115) NOWAKOWSKI, J.; SCHWARTZ, I.; LIVERIS, D.; WANG, G.; AGUERO-ROSENFELD, M. E.; GIRAO, G.; MCKENNA, D.; NADELMAN, R. B.; CAVALIERE, L. F.; WORMSER, G. P.: Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans – A comparison of different techniques. *Clin Infect Dis* 33 (2001), 2023–2027
- (116) OLESON, C. V.; SIVALINGAM, J. J.; O'NEILL, B. J.; STAAS, W. E.: Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis. *J Spinal Cord Med* 26 (2003), 168–171
- (117) OWEN, D. C.: Is Lyme disease always poly microbial? – The jigsaw hypothesis. *Med Hypotheses* 67 (2006), 860–864. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.03.046>
- (118) PALECEK, T.; KUCHYNKA, P.; HULINSKA, D.; SCHRAMLOVA, J.; HRBACKOVA, H.; VITKOVA, I.; SIMEK, S.; HORAK, J.; LOUCH, W. E.; LINHART, A.: Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* (2010), <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-009-0141-6>
- (119) PHILLIPS, S. E.; MATTMAN, L. H.; HULÍNSKÁ, D.; MOAYAD, H.: A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 26 (1998), 364–367
- (120) PREAC-MURSIC, V.; WANNER, G.; REINHARDT, S.; WILSKE, B.; BUSCH, U.; MARGET, W.: Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24 (1996), 218–226

- (121) PREAC-MURSIC, V.; WEBER, K.; PFISTER, H. W.; WILSKÉ, B.; GROSS, B.; BAUMANN, A.; PROKOP, J.: Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 17 (1989), 355–359
- (122) PREAC-MURSIC, V.; WILSKÉ, B.; SCHIERZ, G.; HOLMBURGER, M.; SÜSS, E.: In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 6 (1987), 424–426
- (123) ROBERT KOCH INSTITUT: Epidemiologisches Bulletin des RKI. Lyme-Borreliose – Zur Situation in den östlichen Bundesländern, 2007
- (124) SANTINO, I.; COMITE, P.; GANDOLFO, G. M.: *Borrelia burgdorferi*, a great chameleon – Know it to recognize it! *Neurol Sci* 31 (2010), 193–196
- (125) SATZ, N.: Klinik der Lyme-Borreliose. Bern 2009
- (126) SAVELY, V.: Lyme disease – A diagnostic dilemma. *Nurse Pract* 35 (2010), 44–50. <http://dx.doi.org/10.1097/01.NPR.0000383661.45156.09>
- (127) SAVINO, F.; CORDISCO, L.; TARASCO, V.; PALUMERI, E.; CALABRESE, R.; OGGERO, R.; ROOS, S.; MATTEUZZI, D.: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 126 (2010), e526–e533. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0433>
- (128) SCHARDT, F. W.: Clinical effects of fluconazole in patients with neuroborreliosis. *Eur J Med Res* 9 (2004), 334–336
- (129) SCHLEINITZ, N.; VÉLY, F.; HARLÉ, J.-R.; VIVIER, E.: Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology* (2010), <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03360.x>
- (130) SCHOENEN, J.; SIANARD-GAINKO, J.; CARPENTIER, M.; REZNIK, M.: Myositis during *Borrelia burgdorferi* infection (Lyme disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (1989), 1002–1005
- (131) SMISMANS, A.; GOOSSENS, V. J.; NULENS, E.; BRUGGEMAN, C. A.: Comparison of five different immunoassays for the detection of *Borrelia burgdorferi* IgM and IgG antibodies. *Clin Microbiol Infect* 12 (2006), 648–655. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01448.x>
- (132) SPACH, D. H.; KOEHLER, J. E.: Bartonella-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 12 (1998), 137–155
- (133) STANEK, G.; KLEIN, J.; BITTNER, R.; GLOGAR, D.: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 322 (1990), 249–252. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199001253220407>
- (134) STEERE, A. C.: Lyme disease. *N Engl J Med* 321 (1989), 586–596
- (135) STEERE, A. C.: Seronegative Lyme disease. *JAMA* 270 (1993), 1369
- (136) STEERE, A. C.: Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (2001), 115–125. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200107123450207>
- (137) STEERE, A. C.; HUTCHINSON, G. J.; RAHN, D. W.; SIGAL, L. H.; CRAFT, J. E.; DESANNA, E. T.; MA-LAWISTA, S. E.: Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 99 (1983), 22–26
- (138) STEERE, A. C.; LEVIN, R. E.; MOLLOY, P. J.; KALISH, R. A.; ABRAHAM, J. H.; LIU, N. Y.; SCHMID, C. H.: Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37 (1994), 878–888

- (139) STEERE, A. C.; MALAWISTA, S. E.; SNYDMAN, D. R.; SHOPE, R. E.; ANDIMAN, W. A.; ROSS, M. R.; STEELE, F. M.: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20 (1977), 7–17
- (140) STEERE, A. C.; DHAR, A.; HERNANDEZ, J.; FISCHER, P. A.; SIKAND, V. K.; SCHOEN, R. T.; NOWAKOWSKI, J.; MCHUGH, G.; PERSING, D. H.: Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 114 (2003), 58–62
- (141) STEK, C. J.; EIJK, J. J. J.; JACOBS, B. C.; ENTING, R. H.; SPRENGER, H. G.; ALFEN, N. van ; ASSEN, S. van: Neuralgic amyotrophy associated with Bartonella henselae infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81 (2010), <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.191940>
- (142) STRAUBINGER, R. K.: PCR-Based quantification of Borrelia burgdorferi organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. *J Clin Microbiol* 38 (2000), 2191–2199
- (143) STRAUBINGER, R. K.; STRAUBINGER, A. F.; SUMMERS, B. A.; JACOBSON, R. H.: Status of Borrelia burgdorferi infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids – An experimental study. *J Infect Dis* 181 (2000), 1069–1081. <http://dx.doi.org/10.1086/315340>
- (144) STRICKER, R. B.; GREEN, C. L.; SAVELY, V. R.; CHAMALLAS, S. N.; JOHNSON, L.: Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med* 101 (2010), 1–7
- (145) STRICKER, R. B.; WINGER, E. E.: Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett* 76 (2001), 43–48
- (146) STRICKER, R. B.: Counterpoint – Long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. *Clin Infect Dis* 45 (2007), 149–157. <http://dx.doi.org/10.1086/518853>
- (147) STRLE, F.; PREAC-MURSIC, V.; CIMPERMAN, J.; RUZIC, E.; MARASPIN, V.; JEREB, M.: Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans – Clinical and microbiological findings. *Infection* 21 (1993), 83–88
- (148) SWANSON, S. J.; NEITZEL, D.; REED, K. D.; BELONGIA, E. A.: Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 19 (2006), 708–727. <http://dx.doi.org/10.1128-CMR.00011-06>
- (149) SWARDFAGER, W.; LANCTÔT, K.; ROTHENBURG, L.; WONG, A.; CAPPELL, J.; HERRMANN, N.: A meta-analysis of cytokines in Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry* 68 (2010), 930–941. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>
- (150) TELFORD, S. R.; WORMSER, G. P.: Bartonella spp. transmission by ticks not established. *Emerg Infect Dis* 16 (2010), 379–384
- (151) TEREKHOVA, D.; SARTAKOVA, M. L.; WORMSER, G. P.; SCHWARTZ, I.; CABELLO, F. C.: Erythromycin resistance in Borrelia burgdorferi. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002), 3637–3640. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128697/>
- (152) THOMAS, V.; ANGUITA, J.; BARTHOLD, S. W.; FIKRIG, E.: Coinfection with Borrelia burgdorferi and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis. *Infect Immun* 69 (2001), 3359–3371. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.5.3359-3371.2001>
- (153) TREVISAN, G.: Atypical dermatological manifestations of Lyme borreliosis, *acta dermatovenerologica*. 10 (2001). <http://ibmi.mf.uni-lj.si/acta-apa/acta-apa-01-4/trevisan.html>
- (154) TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, S.; CHMIELEWSKI, T.: Limitation of serological testing for Lyme borreliosis – Evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr* 114 (2002), 601–605

- (155) WEBER, K.; WILSKÉ, B.: Mini erythema migrans – A sign of early Lyme borreliosis. *Dermatology* 212 (2006), 113–116. <http://dx.doi.org/10.1159/000090650>
- (156) WILSKÉ, B.; ZÖLLER, L.; BRADE, V.; EIFFERT, M.; GÖBEL, U. B.; STANEK, G.; PFISTER, H. W.: MiQ 2000, Lyme-Borreliose. MAUCH, H. (Hrsg.) ; LÜTTICKEN, R. (Hrsg.) ; GATERMANN, S. (Hrsg.): Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, München 2000, 1–59
- (157) WINTERKORN, J.: Lyme disease – Neurologic and ophthalmic manifestations. *Surv Ophthalmol* 35 (1990), 191–204
- (158) WORMSER, G. P.; NADELMAN, R. B.; DATTWYLER, R. J.; DENNIS, D. T.; SHAPIRO, E. D.; STEERE, A. C.; RUSH, T. J.; RAHN, D. W.; COYLE, P. K.; PERSING, D. H.; FISH, D.; LUFT, B. J.: Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 31 Suppl 1 (2000), 1–14. <http://dx.doi.org/10.1086/314053>
- (159) WORMSER, G. P.; DATTWYLER, R. J.; SHAPIRO, E. D.; HALPERIN, J. J.; STEERE, A. C.; KLEMPNER, M. S.; KRAUSE, P. J.; BAKKEN, J. S.; STRLE, F.; STANEK, G.; BOCKENSTEDT, L.; FISH, D.; DUMLER, J. S.; NADELMAN, R. B.: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis – Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43 (2006), 1089–1134. <http://dx.doi.org/10.1086/508667>
- (160) YANG, X.; NGUYEN, A.; QIU, D.; LUFT, B. J.: In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*. *J Antimicrob Chemother* 63 (2009), 709–712. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn551>
- (161) ZAIDMAN, G. W.: The ocular manifestations of Lyme disease. *Int Ophthalmol Clin* 33 (1993), 9–22
- (162) ZEIDNER, N. S.; DOLAN, M. C.; MASSUNG, R.; PIESMAN, J.; FISH, D.: Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice. *Parasite Immunol* 22 (2000), 581–588

5. Autoři

První verze těchto doporučení pro diagnostiku a terapii lymfské boreliózy byla vypracována Německou společností pro boreliózu v letech 2007/2008. V letech 2009/2010 byla doporučení pracovní skupinou přepracována. Následovalo opakované anonymní konsenzní řízení, ve kterém všichni řádní členové společnosti a externí experti předkládali, komentovali a odsouhlasili pozměňovací návrhy. Výsledná verze byla nakonec v roce 2010 diskutována na výročním zasedání DBG a 24. listopadu 2010 schválena členy společnosti.

Na dosažení konsenzu se podíleli:

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr * **
FA für Innere Medizin,
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Dr. med. Wilderich Becker
FA für Laboratoriumsmedizin
Laboratoriumsmedizin Kassel

Dr. med. Harald Bennefeld *
FA für Neurochirurgie, Hannover

PD Dr. med. Walter Berghoff * **
FA für Innere Medizin, Rheinbach

Uta Everth * **
Ärztin, Holzgerlingen

Hans-Peter Gabel **
FA für Allgemeinmedizin, Wolfenbüttel

Nadja El-Mahgarz *
FÄ für Allgemeinmedizin, Halle/Westf.

Prof. Dr. Werner Großmann *
FA für Neurologie und Psychiatrie, München

Dr. Med. Wolfgang Heesch
FA für Innere Medizin, Vellmar

Dr. med. Dorothea Hillscher * **
FÄ für Innere Medizin i. R., Dresden

Dr. med. Petra Hopf-Seidel * **
FÄ für Neurologie und Psychiatrie, Ansbach

Dr. med. Bernt-Dieter Huismans * **
FA für Innere Medizin, Crailsheim

Dr. med. Wolfgang Klemann *
FA für Innere Medizin, Pforzheim

Dr. med. Michael Krahl * **
FA für Allgemeinmedizin, Darmstadt

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Krone
Arzt für Laboratoriumsmedizin,
Arzt für Mikrobiologie, Chemiker
Laboratoriumsmedizin Kassel

Dr. med. Jörg Merkel *
FA für Allgemeinmedizin, Alheim-Heinebach

Dr. med. Kurt E. Müller * **
FA für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Kempten

Akad. Dir. i. R. Dr. med. Uwe Neubert * **
FA für Dermatologie, Gröbenzell

Dr. med. Carsten Nicolaus *
Praktischer Arzt, Augsburg

PD Dr. sc. hum. Oliver Nolte **
Mikrobiologe
Labor Dr. Brunner, Konstanz

Dr. med. Dietrich Rosin *
FA für Neurologie und Psychiatrie, Bonn

Dr. Med. Armin Schwarzbach *
FA für Laboratoriumsmedizin
Laborbereich Borreliose Centrum Augsburg

Cord Uebermuth
FA für Augenheilkunde, Düsseldorf

Dr. Med.. Barbara Weitkus
FÄ für Kinderheilkunde, Berlin

Bez účasti na hlasování se dále podílely zastřešující organizace pacientů v zastoupení:

Dietmar Seifert
(*Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V.*)

Hanna Priedemuth
(*Bundesverband Zeckenerkrankungen e.V.*)

* Člen pracovní skupiny
** Účast na závěrečném schvalování

Koordinace

Prof. Dr. rer. nat. Hartmut Prautzsch
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Potenciální střety zájmů

Autoři jsou praktikující lékaři s vlastní praxí, pracují pro lékařské laboratoře a kliniky nebo jsou v důchodu. Kromě toho neexistují žádné ekonomické zájmy, které by byly relevantní pro vypracování směrnic. Politické, akademické (např. příslušnost k určitým „školám“) nebo ekonomické střety zájmů neexistují. ekonomické střety zájmů neexistují.