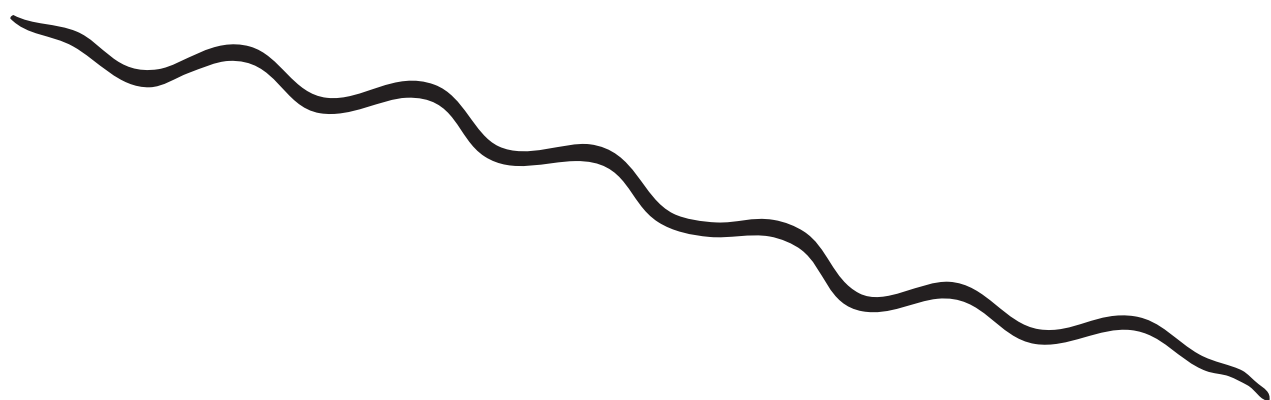


LYMSKÁ BORELIÓZA

KOMPLEXNÍ POHLED



Lymfská borelióza: komplexní pohled

Borelioza CZ o. s.

OBSAH

ÚVOD	2
Kontroverzní téma lymfské boreliózy	2
PŮVODCE	3
PATOGENEZE	5
Vektor	5
Přenos klíštětem	5
Jiné formy přenosu (pasivní)	5
Diseminace infekce	6
Fáze chronické, perzistentní nákazy	6
DIAGNOSTIKA	7
Podstatné záchytné body pro určení diagnózy a řízení terapie	7
Přímé laboratorní metody	7
Nepřímé laboratorní metody	8
Vyšetření likvoru	9
Diagnostika časných nákaz	10
Diagnostika rozšířené nákazy	10
Diagnostika chronické boreliózy	11
LÉČBA ČASNÝCH STADIÍ	11
Dávkování antibiotik v časných nekomplikovaných stadiích dle ILADS	11
Kombinační léčba časných nebo rekurentních onemocnění	12
KOINFEKCE	14
Ehrlichioza (anaplasmóza)	14
Bartonelóza (známá také jako felinóza, „nemoc z kočičího škrábnutí“)	14
Babesioza	15
CHRONICKÁ BORELIÓZA	15
Intravenózní léčba	16
Marshallův protokol	17
LITERATURA	18

ÚVOD

Lymfská borelióza je závažné bakteriální onemocnění, u něhož existuje riziko rozvoje systémových chorob, autoimunitních reakcí a postinfekčního postižení. V této brožurce najdete shrnutí, jakými způsoby lze onemocnění diagnostikovat, jaké jsou možnosti jeho léčby, proč onemocnění léčit razantně hned v počátku a jak hodnotit poměr mezi rizikem intenzivní, prodloužené terapie a jejího přínosu pro pacienta.

Klademe zásadní důraz na důležitost dostatečné informovanosti pacienta o všech rizicích nemoci a současných možnostech léčby, *aby se mohl účastnit rozhodovacího procesu o způsobu své léčby a hodnocení jejího průběhu.*

Při sestavování textu jsme čerpali z českých i zahraničních lékařských a mikrobiologických odborných materiálů a také z kazuistik mnoha nemocí trápených pacientů. Těm především patří náš dík za spolupráci a naše hlavní přání – aby se jim dostalo adekvátní péče a aby další chroničtí pacienti nepřibývali.

Kontroverzní téma lymfské boreliózy

Prozatím nebyl jednoznačně popsán spolehlivý lék či kombinace léků, které by prokazatelně infekci zcela eliminovaly, ani stanovena správná doba léčby. Vzhledem k neexistujícím mikrobiologickým či imunologickým kritériím aktivní infekce je velmi těžké určit existenci onemocnění, úspěšnost léčby a vhodnou chvíli jejího ukončení. Při diagnostice i při stanovení léčby je tak nutné se řídit především klinickým zjištěním. Vzhledem k uvedené problematické diagnostice léčí velká část lékařů lymfskou boreliózu po dobu maximálně 30 dnů, bez ohledu na reakci pacienta. Jestliže je však možná pouze klinická diagnóza, měla by být klinicky posuzována i léčba. Názor lékaře hrál při stanovení diagnózy vždy hlavní roli, od padesátých let minulého století však nastal odklon směrem k průkazným studiím. Tzv. „Evidence Based Medicine“ získává dnes více pozornosti, než si vzhledem ke svému významu zaslouží. Většina praktické medicíny a běžných postupů není založena na přesných vědeckých datech. Johnson říká: „Doporučení ukončit léčbu navzdory přetrvávajícím symptomům je na hranici lékařské etiky“.

Skutečným úkolem guidelines je zajistit, aby lékaři a pacienti měli dostatečné informace o možných způsobech léčby a jejich riziku a výhodách.

Právě to je důvodem, proč se Vám dostává do ruky tato příručka.

Aktualizované informace pro lékaře najdete nově na <http://lekar.borelioza.cz>.

PŮVODCE

Borrelia burgdorferi je gramnegativní mikroaerofilní spirocheta čeledi Spirochaetaceae (do níž patří také *Treponema pallidum*), rodu *Borrelia*, druhu *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Druh *Bb s.l.* zahrnuje kmeny, jejichž počet stále narůstá objevováním nových genotypů. Některé z těchto kmenů u člověka způsobují onemocnění lymfskou boreliózou. U pacientů v České republice nalzáme:

- *Borrelia garinii*, přenášenou zejména ptáky,
- *Borrelia afzelii*, přenášenou především drobnými hlodavci a dalšími savci,
- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* – méně častá, přenášená savci,
- *Borrelia valaisiana* – byla už nalezena u pacienta na našem území, pravděpodobný přenos ptáky.

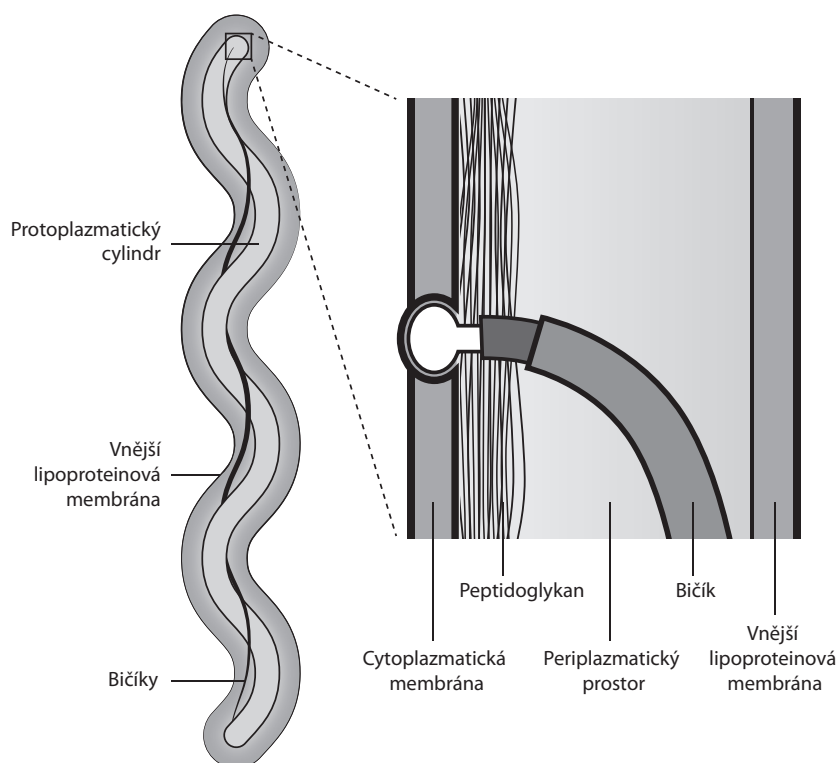
Další kmeny, např. *B. bissettii* a *B. lusitaniae* byly sice izolovány z klíšťat na našem území; nebylo však prokázáno, že vyvolávají onemocnění člověka.



/obr. 1/ Schwarzová K. *Borrelia burgdorferi sensu lato*, vzorek od pacienta s diseminovanou infekcí, transmisní elektronová mikroskopie, barveno PTA, x4000

Borrelia burgdorferi (dále jen „Bb“) má tvar úzké spirály o délce asi 4–30 μm a průměru 0,2 μm . Na obou koncích těla vyrůstají bičíky (7–9 bičíků), které obtáčejí spirochetu pod vnější buněčnou membránou a umožňují jí pohyb a tím průnik i do míst, kam se jiné bakterie nedostanou. Spirála se 4–15 závitů se pohybuje rotací kolem podélné osy nebo smršťováním a natahováním. Takto je schopna vyvinout rychlost více než 2 mm za minutu (neutrofilní granulocyt se pohybuje rychlostí pouhé 4 μm za minutu). Bb tímto způsobem prochází jak epitelem, tak i hemoencefalickou bariérou. Stejně tak je schopna, přestože jde o primárně extracelulární patogen, vstupovat do buněk hostitele a dále v nich přežívat, a to i v případě buněk imunitního systému, jako jsou makrofágy nebo dendritické buňky.

Buněčná stěna Bb je třívrstvá. Skládá se z peptidoglykanu, lipopolysacharidu a navenek je krytá lipoproteinovou vrstvou. Proteiny této vrstvy se neustále proměňují, což borelie odlišuje od jiných gramnegativních bakterií. Kultivační teplota Bb je 33–35 °C vyjma *B. garinii*, která preferuje teplotu vyšší, okolo 37 °C. Patří k bakteriím s pomalým růstem, podobně jako mykobakteria. V příznivých podmínkách se in vitro dělí příčným nebo podélným dělením přibližně každých 12–18 hodin. Má speciální nároky na výživu. Nedokáže syntetizovat cholesterol, a proto ho získává z vnějšího prostředí. Na rozdíl od většiny běžných patogenních bakterií nepotřebuje ke svému růstu železo. Pro svůj metabolismus a zejména buněčné dělení využívá zinek. In vitro je citlivá na většinu běžně užívaných antibiotik, ale stanovení citlivosti je obtížné vzhledem k pomalé době růstu a náročné kultivaci. Zejména kvůli intracelulárnímu přežívání a dalším specifickým nemusí být výsledky in vitro kultivace shodné s působením antibiotik in vivo.



/obr. 2/ Nákres řezu spirochetou. Svazek bičíků obtáčí pružné tělo, kryté cytoplazmatickou membránou a vrstvou peptidoglykanu. Vnější lipoproteinová membrána uzavírá bičíky v periplasmě.

Bb má malý lineární chromozom s malým počtem genů, ale navíc plazmidovou DNA. Plazmidy doplňují genetickou informaci a nesou geny pro tvorbu molekul kryjících buněčný povrch (proteiny vnější membrány – „Outer space proteins“ – Osp). Povrchové lipoproteiny plazmidového původu jsou u různých kmenů odlišné jak svou molekulární hmotností, tak i antigenní reaktivitou. Vlivem vnějších podmínek Bb svléká povrchové proteiny a uvolňuje plazmidy, a tak pomocí regulačních genů uložených v cytoplasmě neustále obnovuje a přizpůsobuje svůj povrch okolnímu prostředí. Vylučování membránových vezikul, které obsahují povrchové antigeny a plazmidovou DNA je jedním ze způsobů mimikry, kterými se Bb chrání proti působení sérových protilátek. Pokud nemá Bb vhodné podmínky k růstu (v lidském hostiteli například působením antibiotik nebo imunitního systému), zbavuje se bičíků a vytváří nepravidelné kulovité tvary (cysty, granula, L-formy). Tato životní forma s nízkou metabolickou aktivitou se může v příznivých podmínkách opět rozvinout v metabolicky aktivní spirochety (Murgia). Kulovitá forma je pokrytá cytoplazmatickou membránou a na jejím povrchu nalézáme některé povrchové proteiny, zejména OspA, OspB, OspD, někdy flagelin (protein bičíků).

Díky těmto unikátním vlastnostem je Borrelia burgdorferi velmi úspěšným parazitem dokonale adaptovaným na život v různých hostitelích, jako je přenašeč (klíště) i cíloví hostitelé – teplokrevní živočichové včetně člověka.

Národní referenční laboratoř pro lymeskou borreliózu Státního zdravotního ústavu Praha prováděla jako jediná v ČR kultivaci Bb ze vzorků pacientů, vyvíjela vlastní sérologické metody a zabývala se vědeckým výzkumem patogenních borelií. Doufáme, že v budoucnosti obnoví tyto činnosti v plném rozsahu.

PATOGENEZE

Vektor

Přenašečem onemocnění lymské boreliózy, v ČR nejčastější zoonózy, je zejména klíště obecné *Ixodes ricinus*. Infekčnost klíšťat je na různých místech odlišná. Např. na lokalitách na území hl. m. Prahy bylo v roce 2007 nakaženo až 15 % klíšťat, v r. 2008 až 20 % (Hulínská 2009). Při prováděném pravidelném odchytu klíšťat v Brně-Pisárkách byla průměrná pozitivita klíšťat za roky 1996-2002 5,8 % (Žáková 2007). Nemoc přenáší všechna vývojová stadia klíštěte – larvy, nymfy i dospělci. Larvy jsou nepatrné, žlutě zbarvené a mají 3 páry nohou. Na kůži často ujdou pozornosti. Nymfy a imaga jsou tmavé, osminohé. Rozšiřování nemoci napomáhají hlavně teplé zimy, díky nimž přežívá množství hlodavců a také přezimující klíšťata, která pod vlivem oteplování klimatu zkracují svůj životní cyklus. Klíšťata se vyskytují i v příměstských parcích a na okrajích měst, v místech, jež jsou často místem rekreace a odpočinku.

Přenos klíštětem

Jakmile klíště začne sát na hostiteli, borelie uchycené v jeho střevěch se začnou rychle množit, potlačí tvorbu membránového lipoproteinu OspA, který je váže ke střevní stěně, a migrují do slinných žláz (Schwan). Pod vlivem přijímané krve vytváří na svém povrchu protein teplotního šoku – OspC, který je ochráněný při přechodu do jiného prostředí. Klíště při sání vypouští ze slinných žláz protisrážlivé a protizánětlivé látky, které potlačují imunitní odpověď hostitele na přísátí, a spolu se slinami vnikají do kůže také přenášené patogeny. Hulínská (2008) píše: „Borelie nepřípravené na změnu teplot a chemismus krve se mění v cysty nebo zahynou. Proces řídí regulační geny (BdR). Malé borelie (velké 1–2 µm) s počtem 1–4 bičíků rostou z cyst až po vymizení nevhodných podmínek. Podobný proces probíhá i v krvi pacientů.“

Po proniknutí do podkoží se začnou borelie produkující OspC množit, pronikají do fibroblastů a vazivových struktur, kde vyvolávají slabé zánětlivé změny a v této fázi může vzniknout kožní projev lokalizované infekce – erythema migrans. Asi v 40–50 % případů je zánětlivá reakce utlumená a erythema migrans se vůbec nevytvoří. Jediný průkazný a včasný důkaz infekce lymskou boreliózou tak bohužel u poloviny pacientů není přítomen, což výrazně komplikuje samotné zpozorování onemocnění pacientem i následnou diagnózu lékařem.



/obr. 3/ Samička klíštěte *Ixodes ricinus*,
přenašeče lymské boreliózy

Jiné formy přenosu (pasivní)

Doložen je transplacentární přenos, zejména u neléčených těhotných žen – borelie mají afinitu k vazivové tkáni a bývají často nalezeny v placentě. Vzhledem k příbuznosti *Borrelia burgdorferi* a *Treponema pallidum* je třeba u těhotných zvýšené opatrnosti, důkladné léčby a sledování. Speciální pracoviště věnující se této problematice v ČR je 1. LF UK a VFN Praha.

Riziková je také manipulace s nasátým klíštětem, protože borelie jsou schopny pronikat i nepoškozenou kůží (Pícha). Je tedy nutné dát pozor při vytahování klíšťat domácím zvířatům nebo rodinným příslušníkům a klíštěte se nikdy nedotýkat holými rukama.

Otázka přenosu krev sajícím hmyzem, například muchničkami, ovády nebo komáry, nebyla dosud jednoznačně zodpovězena. Borelie byly v krevsajícím hmyzu nalezeny (Žáková 2006); přenos by mohl proběhnout mechanicky rozdrčením sajícího hmyzu do ranky, přímý přenos zatím nebyl dostatečně prokázán. Velké množství pacientů s lymfskou boreliózou, kteří si nejsou vědomi zákusu klíštěte a naopak registrovali poštípaní hmyzem, je však důvodem k obavám a dalšímu zkoumání této oblasti.

Velmi raritně lze připustit také přenos krevní transfuzí v případě, že krev byla odebrána dárci právě ve fázi bakteriemie (Pícha).

Diseminace infekce

Méně virulentní kmeny po průniku do kůže mohou vytvořit jen lokální zánět a po čase odumřít. Virulentnější spirochety se dostávají do Langerhansových buněk, kde dokážou přežít a hostitelskou buňku využívají k transportu do lymfatických uzlin. Existuje několik možností šíření infekce. Lymfatické šíření je nejčastějším způsobem diseminace boreliové infekce. Může také nastat situace, kdy se borelie mohou dostat přímo do krevního oběhu – při vyvržení nasáté krve klíštětem, ať už samovolně nebo při nešetrném odstranění. Dalším způsobem šíření je průnik borelií do nervových zakončení v kůži a podél nervových vláken přímo do mozku. (Hulínská pers.comm).

Pro úspěšný přenos je důležitá také doba přísátí klíštěte. Pod 6 hodin je přenos méně pravděpodobný, ale se vzrůstající dobou nebezpečí nákazy roste. Často používaná mylná informace o nutnosti nejméně 24 hodin sání pro přenos borelií platí pro přenašeče v Severní Americe, klíštěte druhu *Ixodes scapularis* (Wormser 2005).

V závislosti na místě způsobu vniknutí infekce borelie procházejí cévním endotelem, šíří se krevním řečištěm a rozšiřují se lymfatickým systémem a tkáněmi. Pomocí svých povrchových antigenů (zejména OspE) dokážou obejít reakce komplementu a mohou přežít i uvnitř makrofágů. Tím uniknou působení buněk imunitního systému svého hostitele. Pronikají do centrálního i periferního nervového systému, kde napadají nervové buňky. Dále se dostávají do kloubů, myokardu, kosterních svalů, do očních tkání a sekundárně se uchycují v kůži (sekundární erythema migrans, i vícečetné).

Komplexní imunitní reakce na infekci způsobuje celkové chřipkovité příznaky projevující se v časně fázi infekce, stejně jako při relapsech. Vzhledem k dlouhé generační době bývá diseminace většinou pomalá, trvající u experimentálních zvířat asi 2–4 týdny (Pícha). Inkubační doba u člověka může mít ovšem velmi široké rozpětí od 1 dne až do 1 roku po naze, což značně znesnadňuje správnou diagnostiku.

Borelie indukují produkci zánětlivých i protizánětlivých cytokinů (zejména IL-10), a to nejen v monocitech/makrofázích, ale také ve fibroblastech, endotelových buňkách a mastocytech. Mohou také vazbou na protilátky tvořit imunitní komplexy, které vzdorují opsonizaci. Obranné imunitní reakce založené na oxidační obraně hostitele vůči bakteriálním enzymům (fagocytóza) obsahujícím železo nepůsobí na atypický metabolismus borelií, které na rozdíl od jiných patogenních bakterií železo nevyužívají.

Povrchový protein OspD (p29) má lytický účinek a je zřejmě jediným exotoxinem, který borelie uvolňují (Hulínská 2006). Svými účinky je podobný botulinu. In vitro bylo prokázáno přímé zabíjení lidských B a T lymfocytů boreliemi (Pícha).

Protilátky tvořené hostitelem mohou být příčinou imunitních patologických reakcí. Dobře známé jsou autoimunitní schopnosti boreliových proteinů, zejména protilátka proti flagelinu může zkříženě reagovat s lidským antigenem hsp60 (axonální protein nervových buněk) a protilátka proti OspA proteinu může reagovat s lidskými antigeny v kloubních synoviích. Neurologické a revmatické projevy onemocnění mohou být tedy způsobeny nejen přímým vlivem patogenu, ale i přidruženou imunopatologickou reakcí.

Fáze chronické, perzistentní nákazy

Neléčená nebo špatně léčená infekce má za následek dlouhodobou perzistenci borelií, které pak mohou být příčinou chronického onemocnění. Většinou se jedná o multisystémové postižení. Pro imunitní reakce i rozvoj orgánového postižení má velký význam perzistence borelií zejména v imunologicky privilegovaných částech těla, jakými jsou nervová tkáň, kloub či oko. Je to způsobeno změnami povrchových a strukturálních antigenů spirochet. Ty jsou schopné v nepřátelském prostředí přežít intracelulárně a v cystických formách. Základním faktorem perzistence je schopnost borelií pronikat do hostitelských buněk a jejich

přežívání intracelulárně v hostitelských buňkách a modifikovaných životních formách – cystických útvarů a shlucích pokrytých biofilmem (Miklossy). Intracelulární perzistence je ovlivněna především množstvím extracelulárního syntetizovaného proteinu MEP – antigen p39 (Hulínská 2006).

Při neuroborelióze se spirochety nacházejí zejména v endotelu mozkových a míšních cév, kde způsobují vaskulitidu až trombózu drobných cév. Vlivem zúžení cévek vzniká hypoxie mozku a míchy. V pokročilém stadiu podobnost zevního bičíkového antigenu p41 a proteinu v periferních nervech může způsobovat autoimunitní poškození myelinových pochev a axonální léze (Bojar).

Téměř 30 let po identifikaci původce a zařazení nemoci je o patogenezi pozdních změn při lymfické borelióze známo velice málo. Má se za to, že případy plíživého zhoršování stavu s multiorgánovým postižením jsou způsobeny množstvím spirochet v těle a následným zánětlivým poškozením tkání produkty jejich metabolismu a buněčnými komponenty, imunopatologickými reakcemi vyvolanými podobností mezi antigeny borelií a tkáňovými antigeny a málo prozkoumanými toxickými reakcemi spojenými s perzistencí borelií ve tkáních (Pícha).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika lymfické boreliózy je obtížná a nemůže být založena pouze na exaktních datech. Některé projevy patognomické pro LB nelze potvrdit žádnou snadno dostupnou laboratorní metodou (zejména erythema migrans při časně infekci). Protilátky se tvoří se zpožděním asi 3–6 týdnů po infekování, přitom už mohou být přítomny klinické projevy a hrozí nebezpečí z prodlení při odkládání léčby. Přímý průkaz infekce je drahý a málo dostupný (zejména kultivace, dostupnější je analýza DNA), pro malý počet patogenů v těle pacienta je záchytnost těchto přímých metod nízká vyjma odběrů přímo z místa probíhající infekce. Sérologická odpověď nekoresponduje s aktivitou infekce, proto nemůže měření hladin protilátek sloužit pro monitorování úspěšnosti léčby. Vždy je třeba pacientův stav vyhodnotit podle anamnézy, klinických údajů a laboratorních vyšetření současně.

Podstatné záchytné body pro určení diagnózy a řízení terapie

- přisátí klíštěte (pozorováno asi v 50 % případů)
- vytvoření erythema migrans (pozorováno asi v 50 % případů)
- celkové příznaky infekce, jiné patognomické projevy
- sérologie (ne dříve než 3 týdny po přisátí klíštěte a kompletním vyšetření metodami Elisa i WB současně)
- přímé diagnostické metody (odběry z míst, kde lze očekávat přítomnost patogenů)
- odezva pacienta na antibiotickou léčbu (pozitivní i negativní: Jarisch-Herxheimerova reakce)

Přímé laboratorní metody

Ve většině případů není možné provést kultivaci. Prováděna pro výzkumné účely má velmi dobré výsledky, jedná se však o metodu finančně i časově natolik náročnou, že ji není možné použít pro rutinní diagnostiku.

Při elektronové mikroskopii se spirochety zachycené v tkáňových biopsiích, krvi, synoviální tekutině či likvoru identifikují specifickou monoklonální protilátkou.

Polymerázová řetězová reakce (PCR) stanovuje ve vyšetřovaném materiálu přímo boreliovou DNA, bohužel z důvodu malého počtu borelií v odebraném vzorku je tato metoda často málo citlivá. Úspěch je pravděpodobněji při odběru materiálu přímo z místa probíhající infekce. Záchytnost PCR z biopsie kožních projevů a synoviální tekutiny nebo synovie se pohybuje okolo 50–70 %, z likvoru mezi 10–30 % (Wilske). Odlišujeme genomovou a plazmidovou DNA, genomová informace značí přítomnost borelií ve vzorku, plazmidová DNA může být zachycena i v nepřítomnosti borelií vinou výměny genetické informace napříč bakteriálními druhy.

Použití testu PCR z likvoru je doporučeno u séronegativních pacientů se suspektní neuroboreliózou, stejně jako pro průkaz lymfické artritidy při vyšetření synoviální tekutiny. Přítomnost borelií v krevním řečišti není častá, mohou být zachyceny zejména v nepřítomnosti protilátek (v počátku infekce nebo u imunodeficitních

pacientů), v chronické fázi při relapsu choroby nebo při léčbě, v průběhu Jarisch-Herxheimerovy reakce (Hulínská 2006,2). Perzistentní infekce v synovii rezistentní na antibiotickou léčbu byla u séronegativní pacientky prokázána metodou PCR a elektronovou mikroskopií byly nalezeny spirochety a cysty (Dejmková).

Při časně rozšířené infekci bylo v krvi PCR pozitivních 67 % pacientů, kultivačně 53 %, přičemž záchytnost protilátek byla nižší (Schwarzová). U pacientů s perzistentní LB byla kultivace pozitivní z 91 %, Western blot 55 % a Elisa pouhých 9 % (Phillips).

Nepřímé laboratorní metody

Sérologické metody diagnostiky LB nejsou standardizovány a výsledky z různých laboratoří nejsou porovnatelné. Antigenní odpověď je závislá na genotypu borelie, kterým je pacient infikován, a síle zánětlivé odpovědi; proto je vždy nutné brát sérologii jako pomocnou metodu v rámci celého diagnostického procesu. V současnosti používaný systém dvoustupňového testování považujeme z hlediska zájmu pacientů za nepřijatelný. Nelze přihlížet pouze k ceně vyšetření, které pak svou nespolehlivostí nemá prakticky diagnostický význam a vede k řadě diagnostických chyb. Celobuněčný antigen testovaný metodou ELISA/EIA vykazuje velký počet falešně negativních i falešně pozitivních výsledků a nemůže být proto použit jako jediná metoda pro stanovení (nebo dokonce vyloučení) diagnózy.

Sérologická odpověď je detekovatelná až po několika týdnech od nákazy. Nejprve se tvoří IgM protilátky, asi 3–6 týdnů po infikování. Podání antibiotik v časně fázi může vývoj protilátek zpomalit nebo úplně zastavit. Opětné množení borelií v krvi hostitele vyvolává opakovanou tvorbu IgM protilátek, které pak můžeme nacházet i roky po nákaze. Pokaždé, když se borelie množí a mění svou povrchovou strukturu na obranu proti imunitnímu systému, jsou B-lymfocyty stimulovány k nové tvorbě IgM protilátek, jako by se jednalo o novou infekci. Vzhledem k povrchové variabilitě borelií nemají protilátky ochranný charakter, proto také doposud neexistuje účinná vakcína. (Hulínská 2006)

Bližší identifikace imunitní odpovědi metodou Western blot, detekující protilátky proti specifickým boreliovým antigenům, by měla být v sérologii přednostní (Ďurovská). Tato metoda, pokud je provedena správně, je citlivější než ELISA a dokáže rozlišit protilátky typické pro různé fáze infekce.

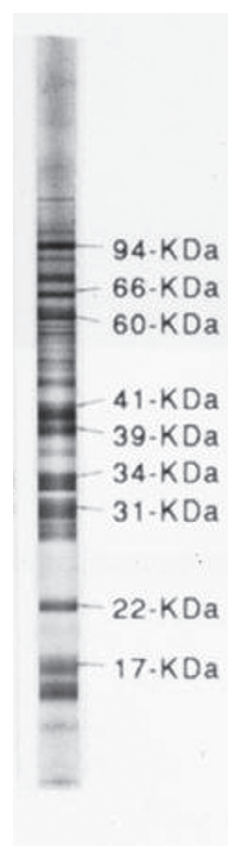
V časně fázi se nejprve vytvářejí protilátky proti bičíkovému proteinu flagelinu (p41) a povrchovému proteinu OspC (p21–25), a to třídy IgM. Kvalitní test WB může rozeznat také protilátku proti antigenu p39 (BmpA), pokud je nalezen p14 (vnitřní protein bičíků), pak to pravděpodobně svědčí pro přítomnost B. garinii (Hulínská 2006,2).

Další 2–4 týdny po IgM se začínají tvořit IgG protilátky. U pacientů se mohou vyskytnout i atypické protilátkové odpovědi: pouze imunoglobuliny M bez tvorby imunoglobulinů G. Samostatná přetrvávající pozitivita OspC v IgM může být falešně pozitivní reakcí při použití uměle připravených antigenů zhotovených klonováním z E. coli (Hulínská 2010). Proto je v tomto případě vyžadován nálezný protilátek proti dalším specifickým antigenům typickým pro rozšířenou či pozdní fázi infekce. Protilátky IgG proti OspA (p31) se tvoří až při déletrávající infekci, pravděpodobně víc než 1 rok. Pozitivní OspA v IgM svědčí pro relaps v pozdní fázi nemoci. Typickým antigenem, který borelie exprimují pouze in vivo, je VlsE. Markery 3. stadia jsou protilátky proti antigenům p83 a p93, souhrnně také označované p100. V mozkomíšním moku pacientů s pozdní neuroboreliozou byly nalezeny spirochety pokryté silnou vrstvou antigenu p83, jehož produkce se zvyšuje s narůstající délkou infekce a umožňuje boreliím perzistovat intracelulárně (Hulínská 2006,2).

Testy Western blot nejsou standardizovány a laboratoře používají různé kombinace nativních antigenů z různých genotypů Bb a rekombinantních antigenů. Pro vyhodnocení používá každý výrobce jinou metodu. Při vlastním zhodnocení výsledků můžete přihlídnout k tomuto přehledu možných antigenů ve Western blot testu:

- 14 kD – specifický, vnitřní protein bičíků
- 17 kD – specifický (DbpA)
- 18 kD – povrchová bílkovina (OspF), specifická, zejména v časných fázích infekce
- 19 kD – povrchová bílkovina (OspE), při časně infekci deaktivuje komplement a umožní obejít buněčnou imunitu
- 20 kD – protein receptoru pro dekorin, pomocí něj se borelie vážou na kolagen

- 21–25 kD (nejčastěji se uvádí 25 kD) – povrchová bílkovina OspC, vysoce specifická, borelie ji začnou vytvářet na svém povrchu okamžitě po vniknutí do těla hostitele, aby se tak bránily před útokem imunitního systému. Protilátky proti OspC jsou proto často považovány za známku časně infekce, tvoří se zejména v IgM.
- 26–28 kD – povrchová bílkovina OspD, hraje roli v přežívání borelií uvnitř hostitelských buněk a je spojována s možnou produkcí exotoxinu, neurotoxinu složením podobného botulinu
- 30–32 kD (nejčastěji 31 kD) – povrchová bílkovina OspA, vysoce specifická, tvoří se až při déletrvajících infekci
- 34 kD – povrchová bílkovina OspB, vysoce specifická
- 35 kD – patří pravděpodobně do komplexu OspB, dle některých zdrojů společně s 36 kD
- 36, 37 kD – pravděpodobně nespecifické, ale při nález dalšího antigenu podporuje pozitivní výsledek testu
- 39 kD (Bmp A) – vysoce specifický, často se vyskytuje při časně infekci společně s OspC, v IgM
- 41 kD – vnější protein bičičků, společný pro všechny bičičkaté bakterie (treponemy, leptospiry), samotný nález není přímým potvrzením boreliové infekce, ale je nejčastějším nacházeným antigenem
- 43 kD – nespecifický
- 45 kD – bílkovina tepelného šoku, nespecifický
- 47, 48 kD – pravděpodobně specifické, málo prozkoumané
- 50, 55, 57 kD – nespecifické
- 58, 59 kD – bílkoviny tepelného šoku, nespecifické
- 60 kD – nespecifický
- 62–72 kD – bílkoviny tepelného šoku, z nich 66 kD je velmi často nalezený při borelióze, nález více těchto antigenů může ukazovat na chronickou infekci
- 73, 75 kD – bílkoviny tepelného šoku, nespecifické
- 83 a 93 kD – vysoce specifické, označovány také jako p100, značí pozdní, chronickou infekci
- VlsE – směsný antigen, který vytvářejí borelie pouze v lidském těle, vysoce specifický
- další, méně používané ale vysoce specifické z této skupiny jsou BBA36, BBO323, Crasp3 a pG, označovány také jako iv1–iv4



/obr. 4/ Zpracovaný testovací proužek Western blotu s vyznačením reaktivních antigenů.

Vyšetření likvoru

Při příznacích neuroboreliózy je indikován odběr mozkomíšního moku. Ve většině případů nejsou patrné výrazné zánětlivé změny. Charakteristické jsou lymfocytární a monocytární pleiocytóza, zvýšená hladina bílkovin a vyšší hladina nespecifických imunoglobulinů M a později i G. Se zpožděním stejně jako v séru se vytvářejí specifické imunoglobuliny detekovatelné sérologickými metodami, které však mají dosti nízkou senzitivitu. Vyšší záchytnost je spíše v časných akutních fázích zánětu – při chronické (meningo)encefalitidě většinou není diagnostika pomocí lumbální punkce úspěšná. V pozdních fázích detekovatelné oligoklonální pásy mohou vést k záměně onemocnění s roztroušenou sklerózou, také vzhledem k podobným příznakům (Bojar).

V likvoru lze také přímo prokázat DNA borelií metodou PCR a elektronovou mikroskopií identifikovat spirochety, cysty či odhozené bičičky. Materiál je možné elektronopticky vyšetřit v NRL pro LB.

Vyloučit onemocnění neuroboreliózou na základě negativních protilátek v likvoru nelze. Apeluje na důkladné vyšetření materiálu odebraného tímto invazivním vyšetřením všemi dostupnými metodami: protilátky Elisou

i Western blotem, PCR, elektronová mikroskopie. Kontrolní odběr po léčbě může prokázat snížení zánětlivých markerů a nepřítomnost borelií v odebraném vzorku, nemůže však prokázat eliminaci infekce. Přetrvávající příznaky znamenají stále nemocného pacienta.

Při vědomí výše uvedených omezení laboratorní diagnostiky pak může být diagnóza stanovena především na základě pečlivé anamnézy, klinických projevů a vhodně volených laboratorních testů.

Diagnostika časné nákazy

Těsně po vytažení klíštěte je indikováno sérologické vyšetření pouze v případě, že k prisátí došlo při výkonu zaměstnání, k vyloučení případné dřívější infekce. Pacienta je třeba poučit o sledování kůže a možných dalších projevů nákazy, které je třeba sledovat nejméně 1 rok po prisátí klíštěte.

Prisáté klíště si může pacient nechat vyšetřit ve speciální laboratoři na přítomnost borelií i jiných patogenů – pokud už přichází s pozitivním výsledkem a doporučením laboratoře k preventivní léčbě, není sice jisté, že k přenosu infekce skutečně došlo, ale podání vhodných antibiotik stejně jako při projevech časné nákazy (a po stejnou dobu – **nedoporučujeme** jednorázové dávky, které pouze potlačí imunitní odezvu a tvorbu protilátek) může být přínosné – včasnou léčbou se tak předejde závažnému zdravotnímu poškození.

Kožní projev erythema migrans je jasným důkazem infekce a indikací k okamžité léčbě. Je přímým důsledkem migrace spirochet kůží. Jde o červenou okrouhlou nebo oválnou skvrnu, obvykle větší než 5 cm (od 3 cm až po desítky cm), s jasně ohraničeným okrajem. Anulární forma se šíří do okolí a od středu bledne, makulární zůstává homogenní a šířit se nemusí. Koncentrické formy mohou vytvářet více soustředěných kruhů. Může mírně svědit nebo pálit, je lehce vystouplý nebo plochý a mírně teplejší než okolní kůže. Většinou nebývá výrazný otok. Erytém se tvoří několik dní až týdnů, vzácně i měsíců po infikování, čímž jej lze odlišit od alergické reakce, která bývá okamžitá, ale nepřetrvává.

Při infekci *B. garinii* se erytém tvoří rychleji a bývá větší, dle některých zdrojů je pro *B. garinii* také typičtější homogenní vzhled erytému, zatímco pro *B. afzelii* spíše anulární – „býčí oko“ (Logar, Carlsson). EM je obvykle hladký, přítomnost papulek a pustulek může svědčit o přidružené infekci ať už běžnými kožními patogeny, nebo dalšími infekcemi přenášenými klíšťaty (viz Koinfekce).

Asi u 50 % nakažených proběhne počáteční fáze bezpříznakově, bez typického kožního projevu, ale přitom se může velice rychle rozšířit. Pokud není zvládnuta antibiotickou léčbou nebo imunitními mechanismy, přechází během několika dní až týdnů, vzácněji měsíců, do fáze diseminované (Pícha).

Diagnostika rozšířené nákazy

Několik dní až týdnů, vzácněji měsíců po prisátí klíštěte se může objevit zvětšení lymfatických uzlin v blízkosti místa prisátí (v případě lymfogenního šíření infekce), a/nebo při hematogenním šíření chřipkovité onemocnění bez rýmy a kašle, bolesti kloubů či svalů, výrazná únava, bolest hlavy, subfebrilie až febrilie (Herzegová).

Na kůži můžeme nalézt patognomické projevy: erythema migrans, vícečetné erytémy, boreliový lymfocytom – benigní červenofialový uzlík typicky na uchu, bradavce, nose či šourku (častější výskyt u dětí). Tyto projevy se mohou vyskytnout kdekoliv na těle pacienta bez ohledu na místo vstupu infekce, proto je třeba důkladná prohlídka. Nelze čekat, že pacient na ně sám upozorní – mohou být na špatně dosažitelných místech, případně jim nepřikládá význam.

Afinita borelií ke chrupavkám a vazivům může vyvolávat athralgie zpočátku bez nálezu, později mohou být na kloubech patrné zánětlivé změny s výpotkem nebo bez výpotku. Časté jsou jednostranné, migrující bolesti velkých i malých kloubů a šlach, typická je Bakerova cysta zejména u dětí. Tvorba výpotků na velkých kloubech je pro onemocnění LB typická. V punktuátu můžeme nalézt specifické protilátky, ale výpotek je vhodné současně vyšetřit na přítomnost boreliové DNA, protilátky zpočátku nemusejí být ještě vytvořeny.

Borelie mají afinitu ke svalové tkáni včetně myokardu, což může způsobit výrazné myalgie často spojené s únavou a vzácněji i kardiologické potíže typické pro lymfskou karditidu: dušnost, bolesti na hrudi, palpitate až synkopy. Kardiologické vyšetření může prokázat poruchy síňkomorového vedení, arytmie, tachykardie a raménkové blokády.

Trávící potíže, zejména poruchy vyprazdňování střev či urogenitální potíže napodobující běžný zánět močových cest bez odpovídajícího nálezu v moči, neuropatické poruchy – pálení kůže, mravenčení, poruchy citlivosti mohou být vyvolány napadením periferního nervového systému. Kolísání krevního tlaku, zrychlená srdeční akce a další poruchy autonomního nervového systému mohou být také projevem boreliové infekce.

Výrazné neurologické projevy již v začátku infekce mohou svědčit o rychlém šíření borelií do CNS: závratě, brnění končetin, pocit elektrických výbojů, parézy. Typickým příkladem je ochrnutí lícního nervu, případně postižení dalších hlavových nervů. U dospělých je pro LB patognomická meningomyeloradikuloneuritida (Bannwarthův syndrom), zánět míšních kořenů a mozkomíšních plen, vyznačující se silnými neurogenními bolestmi (Bojar).

Bolest za očima, diplopie, záblesky v zorném poli, změny vizu mohou být způsobeny zánětem očního nervu. K očním příznakům dále patří konjunktivitida a uveitida, při nerozpoznání příčiny a neléčení může vést boreliová infekce v oku až k odchlípení sítnice či neuropatii očního nervu, vzácné jsou projevy shodné s očními projevy pozdní syfilitidy (Diblík).

*Vzhledem k tomu, že některá z těchto vyšetření nejsou v kompetenci praktického lékaře, přitom však hrozí nebezpečí prodlení a rozvoje dalších i neodstranitelných postižení pacienta, **apelujeme na bezodkladnou léčbu, která by neměla čekat až po zdlouhavém objednávání na specializovaných pracovištích – pokud se příznaky objevily v příčinné souvislosti s klíštětem a zejména při výskytu patognomických kožních projevů, musí být léčba nasazena ihned.***

Diagnostika chronické boreliózy

Pokud jsou přítomny projevy boreliózy, klíště v anamnéze a erythema migrans, ale pacient je séronegativní, mělo by se přihlížet zejména ke klinickým údajům a na nich založit terapii. K sérokonverzi někdy dochází až po léčbě, kdy je imunitní systém stimulován množstvím mrtvých spirochet uvolněných z buněk účinkem antibiotik (Hulínská 2006). Při pochybnostech a delším odstupu od nákazy u séronegativního pacienta lze pro upřesnění doporučit vyšetření metodou PCR a mikroskopii, přičemž je nutné dobře zacílit odběr. Genetická analýza metodou PCR má například z punktátu velmi dobrou záchytnost. Hlavním vodítkem lékaře by však měl být klinický stav pacienta. Při pozitivní anamnéze neexistuje žádné vyšetření, které by mohlo onemocnění boreliózou vyloučit.

LÉČBA ČASNÝCH STADIÍ

Podle informačních materiálů Společnosti infekčního lékařství ČSL JEP (Dlouhý), vycházejících z doporučení Americké společnosti pro infekční onemocnění IDSA (Wormser 2006) postačí krátká, asi dvou- až třítýdenní léčba antibiotiky z betalaktamové, makrolidové či tetracyklinové řady ke zvládnutí akutního vzplanutí onemocnění; borelie perzistující intracelulárně či v cystických formách mají být zvládnuty imunitním systémem pacienta. U části pacientů ale po nedostatečné léčbě může nemoc přejít do chronického stadia, přičemž rizikové faktory nejsou dosud zcela známy. Jsou jimi zejména imunodeficit, onemocnění štítné žlázy, diabetes a jiná přidružená onemocnění.

Protože nelze předem určit, u kterého pacienta dojde k „samoúzdavě“, je-li to vůbec možné, měl by dle našeho názoru každý nemocný dostat adekvátní péči lege artis, tj. podle nejnovějších znalostí vědy a medicíny. Obzvláště apelujeme na důkladnou léčbu u malých dětí a těhotných žen.

Dle guidelines Německé lékařské společnosti pro boreliózu (Baehr) a Mezinárodní společnosti pro boreliózu a přidružené nemoci ILADS (Cameron) by měla být použita antibiotická léčba ve vyšším dávkování než je obvyklé, a to **po dobu delší než 4 týdny, minimálně však do ústupu všech symptomů onemocnění**. Spíše než striktní určení doby pro léčebné cykly podávání ATB terapie by se měla léčba řídit klinickou odpovědí pacienta.

Dávkování antibiotik v časných nekomplikovaných stadiích dle ILADS

amoxicilin 3 000–6 000 mg/den (50–100 mg/kg/den u dětí) ve třech denních dávkách

doxycyklin 300–400 mg/den (kontraindikován u dětí a těhotných žen) ve dvou denních dávkách

azithromycin 500–600 mg/den (10 mg/kg/den u dětí)

Podle některých zdrojů je z makrolidové/azalidové řady účinnější **clarithromycin v dávce 1 000 mg/den** (15 mg/kg/den u dětí) ve dvou denních dávkách

Dalším vhodným antibiotikem je **cefuroxime axetil v dávkách 1 000–2 000 mg/den** (10–15 mg/kg/den, max. 500 mg/den u dětí) ve dvou denních dávkách

Betalaktamy v léčbě LB:

Jako baktericidní ATB se jeví pro léčbu časných infekcí nejvhodnější, i když se v ČR vyskytuje také kmen *B. garinii* se slabší citlivostí k penicilinu (Janovská). Nejúčinnější je ceftriaxon, dále cefuroxime axetil a cefixim (Hünfeld).

Dávkování by mělo být nasazeno jako při závažných infekcích, kterou borelióza bezesporu je.

Makrolidy v léčbě LB:

Dle ILADS i SIL nejsou makrolidy doporučeny jako léky první volby pro léčbu časných stadií LB (Cameron, Dlouhý). Proto by měly být určeny pouze pacientům alergickým na penicilin. Azithromycin in vitro projevuje výborné účinky; pro nízkou koncentraci v tělesných tekutinách, kterými se v počátku borelie šíří a naopak dlouhodobé setrvávání ve tkáních však nemusí být při časných infekcích šťastnou volbou. Clarithromycin tuto vlastnost nemá, proto by mohl v klinickém použití v této fázi infekce být vhodnější. Roxithromycin v monoterapii prokázal léčebné selhání (Hansen). Přestože in vitro je většinou účinek makrolidů na *Bb* dobrý, v klinickém použití často v monoterapii selhávají a amoxicilin se jeví jako účinnější (Luft). Nižší účinnost azitromycinu oproti jiným ATB uvádí i Merck manual (Cunha 2009).

Tetracykliny v léčbě LB:

Doxycyklin v obvyklé dávce 200 mg/den není dostatečně účinný a nedosahuje terapeutických hladin zejména v prvních dnech terapie. V dávce 2× 200 mg nebo 1× 400 mg denně je účinný i v CNS. Vhodným ATB je také minocyklin a je také daleko lépe snášen, protože tolik nedráždí GIT – ekvivalentní dávkou je pak 2x100 mg minocyklinu denně (Cunha 2000).

V tomto zvýšeném dávkování je třeba sledovat krevní obraz a jaterní enzymy. Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích gastrointestinálních účinků je třeba pacienta poučit, včetně nutnosti užívání probiotik během léčby a zejména dostatečnou dobu po jejím ukončení; při podávání doxycyklinu i o možné fotosenzitivitě. Výhodná může být záměna doxycyklinu za minocyklin pro nižší výskyt nežádoucích GIT účinků a nižšího rizika fotosenzitivity, a to v polovičním dávkování oproti doxycyklinu, tj. 200 mg/den. Minocyklin je lipofilní a má menší molekulu než doxycyklin, proto je průnik do tkání v CNS i účinnost vyšší. Momentální nedostatek na našem trhu lze vyřešit mimořádným dovozem, nevýhodou je delší doba dodání a plná úhrada pacientem. Je třeba sledovat jaterní enzymy a v případě alergických reakcí nebo vestibulárních symptomů zvážit riziko a přínos této terapie pro pacienta.

Protože obvykle nevíme, kterým kmenem borelií byl pacient nakažen a nelze laboratorně určit citlivost na používaná antibiotika, pokud pacient neodpovídá na léčbu ATB z jedné skupiny, je třeba jej asi po dvou týdnech vyměnit za ATB z jiné skupiny (Baehr). Při nedostatečné léčbě hrozí riziko přechodu infekce do chronického, perzistentního stadia. V případě rekurentního onemocnění by měla být použita střídavá či kombináční léčba.

Kombinační léčba časných nebo rekurentních onemocnění

Při prokázané neuroborelióze, lymfické karditidě a v těhotenství intravenózní léčba

ceftriaxonem 2–4 g/den (75 mg/kg/den u dětí)

nejméně po dobu 4 týdnů následovaná vždy orální léčbou. G-penicilin je pokládán za málo účinný (Baehr).

V ostatních případech a jako pokračování intravenózní léčby:

amoxicilin 3 000 mg/den nebo cefuroxim 500–1 000mg/den společně s

azithromycinem 250–500 mg/den nebo clarithromycinem 1 000 mg/den (Cameron).

Toto je vhodná léčba i pro děti a klinická odpověď je většinou dobrá, i když kontrolované studie zatím nebyly provedeny. Makrolidová ATB, zejména clarithromycin, se nedoporučují v léčbě těhotných žen a velmi malých dětí.

Pokud má pacient příznaky artritidy, je výhodné použít tetracyklinová nebo makrolidová ATB v kombinaci s antirevmatikem hydroxychloroquinem (Plaquenilem):

doxycyklin 200–400 mg/den nebo minocyklin 100–200 mg/den společně s Plaquenilem 200–400 mg/den (Sievers).

Minocyklin je také zkoušen v léčbě neuroboreliózy s manifestacemi podobnými RS (Fritzsche);

azithromycin 500 mg/den nebo clarithromycin 1 000 mg/den společně s Plaquenilem 200–400 mg/den (Donta).

Další možností je využití fluorochinolonů, jejichž role v léčbě LB prozatím není zcela prozkoumaná, například:

ciprofloxacín 750–1 500 mg/den a současně doxycyklin 200–400 mg/den nebo clarithromycin 1 000 mg/den (Bozsik).

Do terapie lze také dle doporučení Německé lékařské společnosti pro boreliózu zařadit

metronidazol v dávce 1 000–1 250 mg/den rozdělená do tří denních dávek zpravidla po dobu 10 dní, a to k eliminaci cystických forem borelií (Brorson).

Zejména v SRN je také praktikována střídavá léčba s využitím systémových antimykotik, která by měla kromě eliminace plísňových infekcí při dlouhodobém užívání atb také tlumit aktivitu borelií ovlivněním metabolismu cytochromu P450 (Schardt), případně je možné s opatrností podávat antimykotika současně s antibiotiky:

clarithromycin 1 000 mg/den společně s Plaquenilem 400 mg/den a fluconazolem 200 mg/den (Ďurovská – pers. comm).

Pro úplnost je třeba připomenout starší klinické experimenty s léčbou pomocí kombinace **roxithromycinu 600 mg/den a Cotrimoxazolu (Gasser).**

Tyto terapie nejsou momentálně široce používané a je třeba dalších klinických studií k prověření jejich účinnosti. Vzhledem k tomu je třeba zvážit momentální stav pacienta, jeho věk a případná přidružená onemocnění a pacienta důkladně informovat o všech rizicích. Nestandardní léčbu lze nasadit po dohodě a eventuálním sepsání informovaného souhlasu. Délka léčby nemůže být předem stanovena, měla by se řídit klinickým stavem pacienta a pokračovat minimálně do vymizení všech příznaků nemoci. Vzhledem k tomu, že hladina protilátek nekorresponduje s aktivitou infekce, není možné léčebnou terapii řídit na základě protilátkové odezvy nebo dokonce léčbu přerušovat kvůli sérologickým testům.

Rizika intenzivní atb terapie:

- Jarisch-Herxheimerova reakce, podobně jako u syfilis – nezaměnit za alergii, použití steroidů s opatrností a vždy současně s ATB;
- GIT obtíže, včetně (post)antibiotické kolitidy, lze eliminovat správným užíváním (např. doxycyklin vždy s jídlem), probiotiky (laktobacily, S. boulardii) užívanými minimálně několik týdnů po ukončení podávání ATB;
- přemnožení kvasinek zejména u žen, které je třeba řešit běžně dostupnými protiplísňovými léky, v případě nutnosti i systémovými antimykotiky, gastrointestinální mykózy lze výhodně řešit nyní už na našem trhu dostupným lokálním antimykotikem nystatinem k orálnímu užívání (na magistraliter recept připravují větší lékárny, hrazen ZP);
- zhoršení funkce jater, ledvin či snížení krvetvorby, pro které je třeba pacienta důkladně sledovat (doporučuje se kontrolní odběr KO, ALT, kreatinin po 2–3 týdnech a u dlouhodobé léčby každé 3 měsíce v závislosti na stavu pacienta, přidružených onemocněních a compliance) a v případě nutnosti léčbu včas přerušit nebo změnit.

Pacient musí být poučen o možných interakcích mezi léky a nutnosti probiotické suplementace a v některých případech riziku fotosenzitivity (tetracykliny, fluorochinolony). Pacienti na parenterální léčbě ceftriaxonem by měli užívat kys. ursodeoxycholovou (Ursosan) k předcházení tvorby žlučových kamenů.

Rizika z neléčené nebo nedostatečně léčené infekce:

K hlavním rizikům patří možnosti rozvoje chronického onemocnění s trvalými následky v podobě poškození CNS, periferních nervů, kloubů, srdce, rozvoje autoimunit.

LB je podezřelá jako kauzativní agens při vzniku revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, únavového syndromu, dilatační kardiomyopatie, cirkumskriptivní sklerodermie a dalších onemocnění. Diagnostika i léčba pokročilých stadií může být velmi obtížná a úplná eliminace perzistentní infekce není pravděpodobná.

Pokud je léčba úspěšná a pacient je bez obtíží, je třeba jej dlouhodobě sledovat a poučit o možných relapsech onemocnění. Opakované sérologické testy u pacientů bez příznaků nemoci nejsou obecně doporučovány, ale nález specifických antigenů Western blotem, pokud je prováděn vždy stejnou metodou ve stejné laboratoři, může ukázat na vývoj onemocnění (viz. Laboratorní diagnostika). Při výskytu příznaků typických pro pozdní boreliózu je třeba myslet na prodělanou infekci i po mnoha letech od nákazy.

KOINFEKCE

Klíšťata mohou kromě lymfské boreliózy přenášet další infekční nemoci – kromě známé klíšťové encefalitidy, pro kterou jako jedinou existuje očkovací látka, také lidskou granulocytární ehrlichiózu (HGE) a vzácněji i další infekce. Výjimkou nejsou ani kombinované nákazy (Pýchová). Současná nákaza více patogeny může nejen ztížit určení správné diagnózy, ale také ovlivnit klinickou odezvu pacienta na léčbu. U pacientů, kteří pobývali v zahraničí, nelze vyloučit ani nákazy exotičtější, jejichž počet bude zřejmě s rozvojem cestování narůstat. Pýchová udává: „Séroprevalence ehrlichiózy na území ČR je asi 21 %, koincidence LB a ehrlichiózy v klíšťatech pak okolo 10 %. Přítomnost původců ostatních onemocnění v klíšťatech na našem území je spíše raritní (např. v jihomoravském luhu byla zjištěna přítomnost Franciselly tularensis u 0,2 % klíšťat obecných (Ixodes ricinus) a 2,1 % pijáků lužních (Dermacentor reticularis) a častěji se jedná o importované nákazy (babesióza, rickettsiózy).“

Ehrlichióza (anaplasmóza)

Anaplasma phagocytophilum, původce lidské granulocytární ehrlichiózy (HGE). Tato intracelulární bakterie příbuzná rickettsiím napadá neutrofile. V severní Americe se vyskytuje také Ehrlichia chaffeensis způsobující lidskou monocytární ehrlichiózu (HME). Při nákaze ehrlichiózou se může vytvořit v místě přisátí klíštěte erytém podobně jako u boreliózy, nebývá však vybledlý uprostřed, ale celý rudý, s makulopapulární vyrážkou nebo hemorragiemi (krváčením do kůže) ve středu. Okolní mízní uzliny jsou zvětšené.

V akutní fázi onemocnění bývají horečky, zvětšené lymfatické uzliny, snížený počet příslušných bílých krvinek, snížený počet krevních destiček, zvýšené jaterní enzymy, zvýšená sedimentace, žaludeční nevolnosti a zvracení, časté bývají i parézy. Někdy dochází ke zvětšení jater a sleziny. Klinické příznaky se rozvinou většinou do jednoho týdne po zákusu klíštěte. Jedná se především o akutní onemocnění; některé těžší případy, neléčené včas, přechází do stavu chronického a mohou ohrožovat i život pacienta. V případě nákazy anaplasmou a Borrelia burgdorferi současně mají borelie usnadněný průnik do mozku a je zde vyšší riziko neuroboreliózy (Sievers).

Netypická „borelióza“, která nereaguje na penicilinová a makrolidová antibiotika, přestože začala typicky přisátím klíštěte a vytvořením erytému, může být tedy také ehrlichióza. Ehrlichiózu lze diagnostikovat sérologicky, případně ehrlichie (anaplasmu) prokázat v nesrážlivé krvi testem PCR.

Léčí se tetracyklinovými ATB, v akutní fázi nejméně 4 týdny, případně v kombinaci s rifampinem. U dětí, které ještě nemají ukončený růst, lze také použít rifampin, který ale v monoterapii nelze podávat dlouhodobě (riziko rezistence). Při včasném záchytu a léčbě je prognóza úplného vyléčení velmi dobrá.

Bartonelóza (známá také jako felinóza, „nemoc z kočičího škrábnutí“)

Bartonely jsou gramnegativní fakultativně intracelulární bakterie. V současnosti je známo čtrnáct druhů, z nichž některé mohou být původci onemocnění člověka: B. henselae, B. quintana, B. vinsonii a další. B. henselae způsobuje tzv. nemoc z kočičího škrábnutí (felinózu), B. vinsonii se vyskytuje u psů. Bartonely mohou být přenášeny klíšťaty a blechami především z koček a psů na člověka. U oslabených osob způsobuje bartonelóza proliferaci endotelových buněk, napadá nervovou a lymfatickou tkáň a může způsobit velmi silné nervové potíže vedoucí až k psychiatrickým diagnózám – neklid, úzkost, nespavost, deprese, paranoia, záchvaty vzteku, poznávací deficity a výpadky paměti. Může být také původcem bakteriální endokarditidy.

V místě vstupu infekce vzniká charakteristický tmavý příškvár podobný tmavšímu strupu. Dochází ke zduření nejbližších uzlin a k horečce. Časté bývají bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, závratě, bolesti zad a očí. Může dojít k zánětu spojivek, nystagmu (samovolné oční pohyby) a ke zvětšení jater. Dále bolesti v krku, bolesti břicha a podbříšku a zvětšení mezenterálních lymfatických uzlin. Laboratorně nacházíme leukocytózu, trombocytopenii, anémii a zvýšení jaterních enzymů (ALP). Průkaz infekce se provádí většinou sérologicky, v ČR jsou dostupné testy na protilátky proti *B. henselae* a *B. quintana*.

Dalšími možnými příznaky jsou typická vyrážka připomínající strie – velké červené rovnoběžné pruhy – či bolest chodidel především po ránu. Na rozdíl od boreliózy nebolí klouby, ale mohou se tvořit bolestivé uzlíky na svalech. Příznaky velmi rychle reagují na léčbu – rychlé zlepšení nastává během několika dnů, avšak při předčasném ukončení dojde velmi rychle k návratu symptomů.

Bartonelóza se léčí v akutním stadiu tetracykliny, ale může vyžadovat i dlouhodobější léčbu fluorochinolony. Za neúčinnější se momentálně považuje levofloxacin (Tavanic), výhodné je přidat k němu omeprazol, který zvyšuje jeho účinky. Nedoporučuje se užívat fluorochinolony déle než 3 měsíce kvůli riziku rezistence a vedlejších účinků – poškození šlach. Vedlejším účinkům lze předcházet podáváním hořčičku a vitamínu C. Kombinovaná léčba používá minocyklin s levofloxacinem nebo azithromycin s rifampinem. Nekombinujte levofloxacin s makrolidovými antibiotiky. Při léčbě u dětí fluorochinolony ani tetracykliny nelze použít, pouze makrolidy a rifampin.

Babesióza

Babesióza je způsobená prvoky rodu *Babesia*, příbuznými původci malárie. Prudký začátek onemocnění po klíštěti, s vysokou horečkou a zimnicí, může svědčit pro nákazu babesiózou, pro boreliózu není typický. V krevním nátěru lze najít babesie zejména na počátku onemocnění, v akutní fázi. Poté může přejít do chronického stadia a způsobovat dlouhodobé zdravotní potíže. V ČR se jedná o onemocnění vzácné, ale vzhledem k turistickému ruchu nelze vyloučit importované nákazy. V severní Americe bývá často další infekcí doprovázející lymfskou boreliózu (až v 25 %) U neléčených pacientů bez sleziny je až 50 % úmrtnost.

Příznakem jsou horečky, silné pocení, třesavka, zvětšení jater, žloutenka. Častá je těžká únava, nechutenství, silné bolesti hlavy, bolesti kloubů a svalů, deprese, kašel, nevolnost a zvracení, dušnost. Typické je rychlé kolísání příznaků, asi po 4–6 dnech. K příznakům dále patří tmavá moč (hemoglobinurie, proteinurie), hemolytická anemie, leukopenie a trombocytopenie, zvýšené transaminázy, zvýšená sedimentace, zvýšení LDH a bilirubinu. Prokazuje se sérologicky, případně krevním nátěrem.

Léčba je podobná jako při malárii – clindamycin, azitromycin, Malarone (atovaquon + proguanil), Riamet (artemisinin). Při chronickém onemocnění se léčí dlouhodobě, často kombinací antimalarik a makrolidových antibiotik, účinný může být i Cotrimoxazol (Biseptol), clindamycin, metronidazol. Artemisinin je doporučeno přidávat do kombinací v třítydenních cyklech s dvoutýdenní přestávkou, při nepřerušovaném užívání by mohl ztrácet účinnost.

Pro diagnostiku koinfekcí můžete kontaktovat SZÚ NRL pro lymeskou borreliózu, (RNDr. Kurzovou) a NRL pro diagnostiku tropických parazitárních infekcí (RNDr. Nohýnkovou).

CHRONICKÁ BORELIÓZA

Pozdní projevy LB mohou být velice rozmanité, patognomická je pouze acrodermatitis chronica atrophicans. Nejprve se projeví jako akutní kožní zánět na akrálních částech těla, červené nebo bolestivé makuly přecházejí postupně do tuhých uzlů převážně nad klouby. Později přichází fáze atrofická, nad extenzory nacházíme kůži typického vzhledu cigaretového papíru. Postihuje zejména kůži nad nártu, koleny, lokty a na hřbetu ruky. Kožní projevy bývají nebolestivé, ale příslušné klouby mohou být také postiženy. K dalším kožním projevům spojeným s LB patří cirkumskriptní sklerodermie (morfea), lichen sclerosus et atrophicus a kožní B buněčný lymfom (Hercogová).

Typicky se v pozdních fázích mohou vyskytovat artritidy, zejména asymetrické, entezitidy, periferní neuropatie, záněty nervů, myozitida, pro chronickou neuroboreliózu pak jsou typické encefalopatické příznaky – kognitivní dysfunkce, poruchy paměti, spánku, deprese, vzácněji motorické poruchy.

Sérologické testy nejsou v pozdních fázích příliš spolehlivé a průkaz protilátek není důkazem pro souvislost boreliové infekce s potíženími pacienta. Pro stanovení diagnózy může být využit přímý průkaz boreliové DNA z krevních vzorků, kde není záchytnost příliš vysoká, lépe z biopsií nebo punktátů, v případě oční boreliózy ze sklivce. Lumbální punkce mají malou záchytnost, akutní zánět chybí, borelie přežívají především v endotelu mozkových cév. MR mozku a míchy může ukázat difuzní postižení mozku a míšní léze. SPECT mozku (počítačová tomografie) může ukázat hypoperfuzi v bílé hmotě (Fallon). Kardiální příznaky, jako bolest na hrudi a palpitace, tachykardie, závratě, vzácněji synkopy mohou být projevem pozdní lymfatické karditidy (Bartůněk). Český výzkum v poslední době prokázal souvislost perzistentní boreliové infekce s dilatační kardiomyopatií (Paleček).

Léčba chronické boreliózy je obtížná a krátkodobé podání antibiotik většinou nemá trvalý efekt, příznaky se vracejí nebo stěhují. Tlumicí, protizánětlivá a zklidňující medikace má svůj nezastupitelný význam, neřeší však příčinu onemocnění a choroba dále postupuje. Zcela kontraindikovány jsou v případě perzistující infekce steroidy, a to lokální (intraartikulární) i celkové. Lepší efekt mívá terapie zahájená intravenózně a poté pokračující orálními antibiotiky.

Po zvážení a projednání možnosti léčby s pacientem trpícím výraznými potížemi, které jsou s velkou pravděpodobností způsobeny chronickou boreliózou, lze využít metody popsané níže. Tyto postupy jsou momentálně používány okrajově a je třeba dalšího prověřování. Vždy je třeba posoudit rizika a možné přínosy dlouhodobé ATB léčby pro konkrétního pacienta, který by po důkladném informování měl mít možnost volby. V některých případech přinese efekt už první nasazená léčba, v jiných je třeba vyzkoušet více postupů v závislosti na době trvání nemoci, věku pacienta, imunologickém postižení a dalších případných infekcích, bakteriálních či virových.

V nepřítomnosti autoimunitních onemocnění může pacient profitovat také z imunostimulantů. Doporučena je vitaminová suplementace, péče o střevní mikroflóru a vhodné předcházení i léčba kvasinkových infekcí. Antibakteriální léčba by měla být zaměřena na všechny formy borelií, extra i intracelulární a také cystické; měla by být cílená na borelie v tělních tekutinách, tkáních i v CNS – v pozdních stádiích je její postižení spíše pravidlem než výjimkou. Cílem terapie není úplná eliminace infekce, která pravděpodobně není možná, ale úleva od symptomů a další nezhoršování zdravotního stavu.

Intravenózní léčba

U pacientů s těžkým postižením CNS, kloubů či srdce někteří zahraniční lékaři aplikují intravenózní cefalosporiny po dobu delší než standardní 2–4 týdny (Stricker). Proto se kvůli lepší snášenlivosti někdy používá i tzv. pulsní podávání:

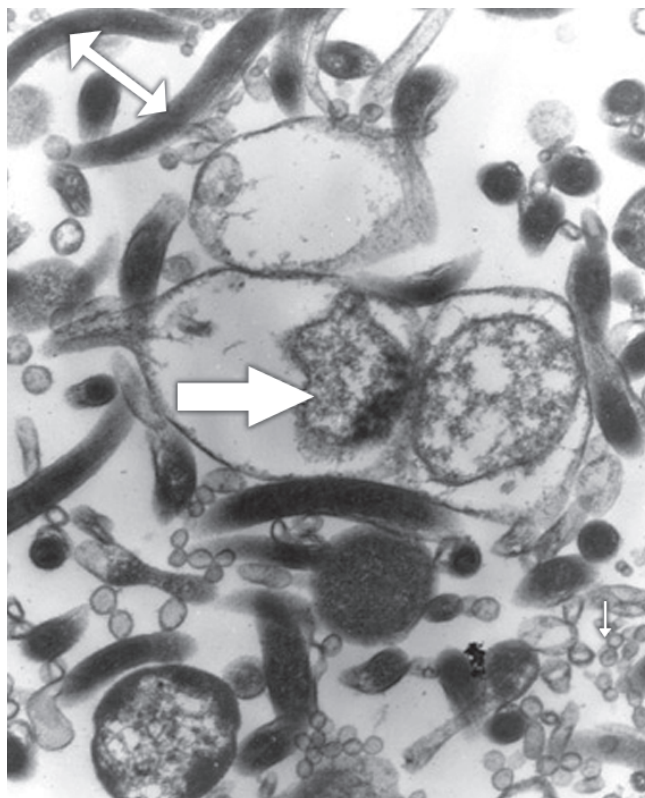
CEFTRIAXON 2 g každých 12 h nebo 4 g jednou denně, 4 dny v řadě každý týden, následuje třídní pauza.

CEFOTAXIM 6–12 g denně rozděleno po 8h nebo jako spojitá infuze, 4 dny v řadě každý týden, následuje třídní pauza.

Společně s cefalosporiny je možné podávat metronidazol k eliminaci cystických forem borelií v dávce 1 000–1 250 mg/den.

Pro rizika spojená s i. v. aplikací by měl být pacient po stabilizaci stavu co nejdříve převeden na orální léčbu, a to:

možné kombinace uvedené v kapitole Léčba časných stádií, a navíc další sekvenční či kombinační léčba dle uvážení lékaře a zvážení všech specifík pacientova individuálního stavu, imunokompetence a dalších přidružených onemocnění.



/obr. 5/ Cysty Borrelia burgdorferi, přenesené z destilované vody do BSK-H média a kultivované dva týdny při teplotě 33°C. Cystické formy ve fázi dělení (velká šipka). Mnoho normálních spirochet (dlouhá šipka) a „blebs“ (malá, tenká šipka). Zvětšeno 15 000x. Foto Sverre-Henning Brorson

Marshallův protokol

Tato léčebná metoda byla vyvinuta původně pro autoimunitní granulomatózní onemocnění – sarkoidózu. Následně byla používána pro různá onemocnění způsobená intracelulárními bakteriemi a tzv. Th1 zánětlivá onemocnění. Tento léčebný protokol je odlišný od klasického používání antibiotik.

Jedná se o postup, který má obnovit pacientovu vrozenou imunitu ochromenou chronickou infekcí. Pacienti na Marshallově protokolu užívají olmesartan medoxomil, který je schopen se vázat na vitamin D receptor (VDR) a aktivovat jej vytlačněním 25-D (kalcidiolu) a bakteriálních proteinů pryč z receptoru. Pacienti také snižují hladiny 25-D v těle vyhýbáním se vitamínu D přítomnému v potravinách. Tato opatření mají obnovit schopnost těla využít vrozený imunitní systém a začít opět produkovat antimikrobiální peptidy. Imunitní systém je poté schopen ničit L-formy bakterií a zvládat virové a další koinfekce. Pacienti současně užívají ve třech fázích léčby pulzní nízké dávky bakteriostatických antibiotik (minocyclin, ve druhé se přidává azitromycin, ve třetí clindamycin, Cotrimoxazol a demeclocyclin v různých kombinacích). Ta jsou při užívání tímto způsobem mnohem efektivnější proti bakteriím v biofilmech a jsou schopna výrazně oslabit L-formy bakterií, takže pacientův vlastní imunitní systém je schopen je zničit. Antibiotika oslabují bakterie bloádou jejich ribozómů, které potřebují k produkci proteinů, jež jim umožňují přežít a množit se. Je důležité porozumět tomu, že když jsou L-formy bakterií usmrčovány, projevují se dočasné změny v pacientových imunitních reakcích.

Věnujte prosím velkou pozornost podrobnostem o pozadí a konkrétních specifikách této léčebné metody. Pacient by měl být vždy veden svým lékařem a pečlivě sledován. U terapie jsou kontraindikovány mnohé potravinové doplňky i léky. Lékaři se mohou registrovat v uzavřeném diskusním fóru pro odborníky na www.marshallprotocol.com. Teoretická východiska jsou nyní ověřována kontrolovanou studií ve West China Hospital. Kompletní informace k Marshallovu protokolu jsou ke stažení na www.borelioza.cz: <http://www.borelioza.cz/download/?filename=59b96e63c2e3c093d39809dd21d3763d.zip>

LITERATURA

- Johnson L, Stricker RB. Treatment of Lyme disease: a medicolegal assessment, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2004; 25(2):533-557.
- Hulínská D. Mikrobiologie. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006; 14-24.
- Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS*. 2004 Jan;112(1):57-62.
- Murgia R. Cystic forms of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: induction, development, and the role of RpoS. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Jul 31;114(13-14):574-9.
- Hulínská D a kol. Průkaz *Borrelia*, *Anaplasma*, *Bartonella* a *Rickettsia* sp. v klíšťatech *Ixodes ricinus* v roce 2007 a 2008 v pražských parcích. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha)* 2009; 18(5)
- Žáková A et al. Statistical evaluation of the occurrence of *Ixodes ricinus* ticks in the urban locality of Brno-Pisárky and the influence of some environment factors on their presence. *Journal of Vector Ecology*, 32,1,2007,29-33.
- Schwan TG, Piesman J. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J Clin Microbiol* 2000;38:382-8.
- Hulínská D, Kybicová K. Diagnostika lymeské boreliózy v NRL LB. last updated: 2008-05-14. [online]. Dostupné z www: <http://www.szu.cz/tema/prevence/diagnostika-lymeske-boreliozy-v-nrl-lb>
- Žáková A et al. Isolation of *Borrelia afzelii* from overwintering *Culex pipiens* biotype *molestus* mosquitoes. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 13, 2,2006,1-4.
- Pícha D. Patogeneze. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;43-49.
- Wormser G et al. Advances in the treatment and prevention of Lyme borreliosis. *Wien Klinischer Wochenschrift* 2005; 117,(11-12):381-384.
- Miklössy J. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation* 2008,5:40
- Bojar M. Neuroborelióza – postižení nervového systému. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;80-100
- Wilske B et al. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2007 Feb;49(1):13–21.
- Hulínská D. Laboratorní diagnostika. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;50-59.
- Dejmková H et al. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol.* 2002 Aug;21(4):330-4.
- Schwarzová K et al. Direct detection of *Borrelia burgdorferi* spirochetes in patients with early disseminated Lyme borreliosis. *Cent Eur J Public Health* 2009;17(4):179-82.
- Phillips SE, Mattman LH, 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* 1998;26:364-7
- Ďurovská J et al. Our experience with examination of antibodies against antigens of *Borrelia burgdorferi* in patients with suspected Lyme disease. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111(3):153-5.
- Hulínská D, Kurzová Z. Sdělení pro 134 laboratoří, které sérologicky testují protilátky proti *Borrelia burgdorferi* s.l. SZÚ Praha 2.6.2010;3pp
- Carlsson SA et al. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):31-3.

- Logar M et al. Comparison of Erythema Migrans Caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection* 2004;32:15–19.
- Pícha D. Patogeneze. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;43-49.
- Hercogová J. Postižení kůže. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;62-71.
- Díblík P. Postižení oka. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;107-109.
- Dlouhý P a kol. Lymeská borelióza: Doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci. *Společnost infekčního lékařství ČSL JEP* 2011;8pp.
- Wormser GP et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 1089-1134.
- Baehr R et al. Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose. Leitlinien [online]. last updated: 2011-07-28. Dostupné z www: <http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/Leitlinien.pdf>
- v českém překladu: Diagnostika a terapie lymeské boreliózy. Směrnice [online]. last updated: 2011-03-11. Dostupné z www: http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/DBG-Leitlinien_2011_CZ.pdf
- Cameron D et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2004; 2(1): S1-S13.
- Janovská D et al. Sensitivity of *Borrelia burgdorferi* strains isolated in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2001 Feb;9(1):38-40.
- Hunfeld KP et al. In vitro activity of eight oral cephalosporins against *Borrelia burgdorferi*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Apr;21(4):313-8.
- Hansen K et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol*. 1992 Aug;72(4):297-300.
- Luft BJ et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 124:785-791.
- Cunha BA. Lyme Disease: Spirochetes: *Merck manual professional* [online]. last updated: 2009-8. dostupné z www: <http://www.merck.com/mmpe/sec14/ch174/ch174d.html>
- Cunha BA. Minocycline versus Doxycycline in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:237–8.
- Sievers M, Keller P. Bestimmung geeigneter Antibiotika gegen die Erreger der LymeBorreliose im Zellkulturmodell [online]. last updated 2008-6-4. dostupné z www: <http://bsg-sw.gmxhome.de/Sievers%20AB%20im%20Zellkulturmodell.pdf>
- česky http://www.borelioza.cz/cs/clanky/prof_sievers__jak_urcit_spravnou_lecibu_boreliozy/
- Fritzsche M. Chronic Lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis a cure with antibiotics attainable? *Med Hypotheses*. 2005;64(3):438-48.
- Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 2003; 9(11): 136-142.
- Bozsik BP. Combined antibiotic cure my experiences with Lyme borreliosis since 1984. [online]. last updated 2011-7-25. *Fourth UK Tick Borne Diseases Conference 17th – 18th June 2005 Halifax Hall, University of Sheffield, Sheffield, UK* dostupné z www: <http://www.lymediseaseaction.org.uk/conf2005/transcripts.htm>
- česky http://www.borelioza.cz/cs/clanky/dr_bela_bozsik__me_zkusenosti_s_lymskou_boreliozou_od_roku_1984/?a=update http://www.borelioza.cz/cs/clanky/bozsikuv_protokol__diagnostika_a_lecba_lb_v_madarsku/
- Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* 1999;107(6):566-76.
- Schardt FW. Clinical effects of fluconazole in patients with neuroborreliosis. *Eur J Med Res* 2004; 30;9(7): 334-6.

Žurovská Judita, MUDr. Fakultní nemocnice Bratislava, odd. neurologie, soukr. praxe – poradna pro LB.
info online www.borelioza.sk

Gasser R. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease--update and perspectives. *Infection*. 1995;23
Suppl 1:S39-43.

Pýchová M a kol. Trojí infekce vinou jednoho parazita aneb Co vše může způsobit jediné klíště. *Interni Med*.
2010; 12(4): 218–219

kap. Koinfekce za použití informací z [http://www.szu.cz/tema/prevence/
onemocneni-prenasena-klistaty-v-ceske-republice](http://www.szu.cz/tema/prevence/onemocneni-prenasena-klistaty-v-ceske-republice)

Fallon BA et al. Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clin Infect Dis*.
1997 Jul;25 Suppl 1:S57-63.

Bartůněk P. Postižení srdce. In: Bartůněk et al. (ed.). *Lymeská borelióza*. Grada Publishing, Praha 2006;101-106

Palecek T et al. Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset
unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol*. 2010 May;199(2):139-43.

Stricker RB et al. Benefit of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic
Lyme disease *Int J Gen Med*. 2011; 4: 639–646.

Připravilo a vydalo občanské sdružení Borelioza CZ, 2012

Grafika a sazba: Studio Artefakt, www.stuarte.cz

