

Jerneja Videčnik¹, Peter Zorman²

Klinične in epidemiološke značilnosti bolnikov z erythema migrans³

Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients with Erythema Migrans

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eritem kronični migracijski, lymska borelijoza – diagnostika in epidemiologija

Lymska borelijoza je v Sloveniji endemična bolezen. Pojavnost je v zadnjih desetih letih močno narasla in je med najvišjimi v Evropi. Erythema migrans je v poteku bolezni daleč najbolj pogost klinični znak. Ocenjujejo, da se pojavlja pri približno treh četrtinah bolnikov z lymsko borelijozo v zgodnjem obdobju bolezni. Erythema migrans tipičnega izgleda je edini znak, ki v vsakdanji klinični praksi omogoča dokaj zanesljivo postavitev diagnoze lymske borelijoze. Kot tak je zadosten kriterij za pričetek antibiotičnega zdravljenja, s katerim z veliko gotovostjo preprečimo nadaljnji razvoj bolezni in močno zmanjšamo pojavnost poznih zapletov bolezni.

Predstavili smo klinične in epidemiološke značilnosti odraslih bolnikov z diagnozo erythema migrans, ki so bili pregledani v Ambulanti za lymsko borelijozo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2000. Dobljene podatke smo primerjali z rezultati podobne raziskave, ki je na isti kliniki potekala v letu 1993.

Predpostavili smo, da se je poznavanje bolezni od leta 1993 do leta 2000 povečalo. Zato smo pričakovali, da bodo bolniki v letu 2000 prihajali na pregled bolj zgodaj v poteku bolezni in da bodo zaradi tega kožne spremembe ob pregledu manjše ter dodatni bolezenski znaki manj pogosto prisotni.

V prospektivno raziskavo, ki je potekala v letih 1993 in 2000, smo vključili vse bolnike starejše od 15 let z diagnozo erythema migrans. Značilna kožna sprememba je morala ustrezati modificiranemu kriterijem CDC (*Centers for Disease Control*). Epidemiološke in klinične podatke smo beležili s standardnim vprašalnikom. Za primerjavo kvantitativnih podatkov smo uporabili Kruskal-Wallisov test, za primerjavo kvalitativnih pa test hi-kvadrat oziroma Fisherjev test.

V letu 2000 je bilo v raziskavo vključenih 535 bolnikov, od tega 309 (57,8 %) žensk in 226 (42,2 %) moških, starih od 15–80 (mediana 47) let. Vboda klopa na mestu eritema se je spominjalo 311 (58,1 %) bolnikov. Erythema migrans se je v 55,7 % pojavil na spodnji okončini, 14 (mediana) dni po vboju klopa. Eritemi so bili ob pregledu v povprečju veliki 75 cm² in so merili 2–87 cm v najdaljšem premeru (mediana 12 cm). Bolniki so eriteme opazili 8,5 (mediana) dni pred pregledom. 36/535 (6,7 %) bolnikov je imelo več kot eno kožno spremembo. 52,5 % bolnikov je imelo na mestu erythema migrans prisotne lokalne simptome, 35,7 % bolnikov je imelo pridružene splošne težave. V letu 1993 je bila diagnoza erythema migrans postavljena pri 889 bolnikih. Na pregled so prihajali mlajši bolniki kot v letu 2000 (44 proti

¹ Jerneja Videčnik, štud. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

² Peter Zorman, štud. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

³ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado v letu 2001 pod mentorstvom prof. dr. Franca Strle, dr. med.

47 let, $p = 0,025$), pogosteje so se spominjali vboda klopa ($p = 0,049$), ob pregledu pa so imeli manjše eriteme ($50,2$ proti $75,0 \text{ cm}^2$, $p = 0,025$). Bolniki so v letu 1993 prihajali na pregled prej (8 proti $8,5$ dni, $p = 0,352$) in pogosteje navajali pridružene splošne težave ($41,2\%$ proti $35,7\%$, $p = 0,033$).

Epidemiološke in klinične značilnosti bolnikov v letu 2000 se niso bistveno razlikovale od tistih iz leta 1993. Naše hipoteze nismo potrdili, saj bolniki v letu 2000 niso prihajali na pregled bolj zgodaj in so imeli večje eriteme. Splošne težave pa so bile kljub temu izražene pri manjšem številu bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: erythema chronicum migrans, Lyme disease – diagnosis – epidemiology

Lyme borreliosis is endemic in Slovenia. Its incidence has been on the increase over the past decade, and is among the highest in Europe. Erythema migrans is the clinical hallmark of Lyme borreliosis. It is estimated that this sign is present in approximately three-quarters of patients during the early course of the disease. Typical erythema migrans is the only clinical finding that enables a reliable diagnosis of Lyme borreliosis. The presence of erythema migrans alone is a sufficient indicator for the initiation of antibiotic therapy, which is especially efficient early in the course of the disease.

This study presents clinical and epidemiological findings in adult patients with erythema migrans who were diagnosed at the Lyme Borreliosis Outpatient Clinic, Department of Infectious Diseases, University Medical Center, Ljubljana in 2000. These findings were compared with data obtained using the same approach for an identical group of patients in 1993.

It was expected that the knowledge base on Lyme borreliosis would be superior in 2000 compared to 1993; it was also hypothesized that patients would visit the Clinic earlier in the course of the disease, and consequently present with smaller skin lesions and fewer systemic complaints.

The study was prospective. Patients who qualified for inclusion in the study were at least 15 years of age, diagnosed with typical erythema migrans in 1993 and 2000 at the Lyme Borreliosis Outpatient Clinic in Ljubljana. The diagnosis of erythema was established clinically according to the modified criteria proposed by the CDC (Centers for Disease Control). Epidemiological and clinical data were acquired by means of a questionnaire. Differences in quantitative data were analyzed using the Kruskal-Wallis test, and differences in qualitative data by chi-square test or Fisher's exact test.

Five hundred and thirty-five patients were included in the study in 2000, of whom 309 (57.8%) were female and 226 (42.2%) male, aged from 15 to 80 years (median age was 47). Three hundred and eleven (58.1%) patients recalled a tick bite at the site of later erythema. 55.7% of patients presented with erythema on the lower extremity, 14 days (median) after a tick bite. At the time of diagnosis, the average affected skin area was 75 cm^2 and the largest diameter ranged from 2 to 87 (median 12) cm. The median duration of erythema prior to diagnosis was 8.5 days. Thirty-six of the 535 (6.7%) patients presented with multiple skin lesions. 52.2% of patients reported local symptoms, and 35.7% had systemic complaints. In 1993, 889 patients with typical erythema migrans were diagnosed. Compared to the cohort of patients with erythema migrans registered in 2000, the patients from 1993 were younger (44 versus 47 years, $p = 0.025$), recalled a tick bite more often ($p = 0.049$) and presented with smaller erythema upon diagnosis (50.2 versus 75.0 cm^2 , $p = 0.025$). Patients in 1993 visited the clinic earlier than in 2000 (8 versus 8.5 days, $p = 0.352$), but had systemic symptoms more frequently (41.2% versus 35.7% , $p = 0.033$).

The majority of findings for the two cohorts of patients with erythema migrans seen in 1993 and in 2000 were comparable; however, our hypothesis was not confirmed. Patients in 2000 did not visit the Clinic earlier, and had larger diameters of erythema at the time of their visit. Nevertheless, they did report systemic symptoms less frequently.

UVOD

Lymska boreliozia je v Sloveniji in tudi v Evropi ter ZDA najpogostejša bolezen, ki jo prenašajo klopi. Prizadene številne organske sisteme in ima zelo pester in raznolik potek (1–3).

Povzročiteljica lymske borelioze, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (sensu lato – v širšem pomenu) je izredno gibljiva bakterija iz družine spirohet (4). Lymska boreliozia je zoonoza, prenašalci borelij pa so različni ščitasti klopi. Za humano patologijo so pomembni tisti klopi, ki parazitirajo na človeku (1, 5). To so klopi rodu *Ixodes*, v Sloveniji najpogostejše vrste *Ixodes ricinus*. Epidemioološki rezervoar borelij so gozdne živali, zlasti mali glodalci, pa tudi ptice. Klopi prenašajo borelije z ene živalske vrste na drugo, človek je v tem krogu le naključni gostitelj. Klopi se lahko okužijo na katerikoli stopnji razvoja, borelije pa so se v njih sposobne ohraniti skozi vse razvojne oblike. Bolezen na človeka najbrž prenašajo tudi komarji in muhe, saj so *B. burgdorferi* s. l. uspeli dokazati tudi pri njih, značilna zgodnja kožna sprememba lymske borelioze (erythema migrans) pa se je pri nekaterih bolnikih pojavila na mestu pika teh insektov (6).

V Sloveniji so do sedaj opisali štiri za človeka patogene vrste borelij: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto (sensu stricto – v ožjem pomenu) in *B. bissettii*, ki je izven Slovenije pri bolnikih z lymsko boreliozo še niso našli (7, 8). Znaki bolezni so deloma odvisni od povzročitelja. *B. garinii* najpogostejše povzroča okvare živčevja, *B. burgdorferi* s. s. okvare sklepov, *B. afzelii* pa kože (9). Raznolikost borelijskih vrst lahko vpliva na virulenco, patogenezo in klinično sliko, izbiri in rezultate seroloških testov ter na razvoj cepiva (10). Borelije so se sposobne prilagoditi različnim gostiteljem in so kljub razvoju imunskega odziva gostitelja sposobne vzdrževati kronično okužbo (4).

Od leta 1986 velja lymska boreliozia v Sloveniji za endemično (3, 11). V zadnjih letih je pojavnost lymske borelioze v Sloveniji preko 100 prijavljenih primerov na 100.000 prebivalcev, kar Slovenijo uvršča v evropski vrh (12). Sklepamo, da je prijavljenih primerov manj, kot je lymske borelioze v resnici. Razširjenost lymske borelioze se geografsko pokriva s področjem razširjenosti ščitastih klo-

pov (10). Okužene klope so našli po celi Sloveniji. Največji delež okuženih klopov (ena tretjina nimf in polovica odraslih klopov) je na širšem ljubljanskem območju (13–16).

Lymska boreliozia prizadene oba spola in vse starostne skupine. Največ bolnikov je starih od 30 do 50 let (16). Pričetek bolezni tesno sovпада z letnimi časi in aktivnostjo klopov. Večina okužb je v toplih mesecih (od maja do septembra) (17). Najbolj sezonsko pogojeni so zgodnji znaki bolezni (erythema migrans) (17, 18).

Vbod okuženega klopja še ne pomeni prenosa okužbe, kakor tudi okužba sama še ne pomeni, da bo prišlo do bolezni, to je lymske borelioze (18). Ocenjujejo, da je v Evropi več kot polovica okužb brezsimptomnih (19). Verjetnost za okužbo po vbodu okuženega klopja narašča s časom prisesanosti (20). Zanesljivo lahko do okužbe pride tudi v manj kot 24 urah po pritrditvi klopja. Opisani so primeri okužb ko je bil klop prisesan le 2 uri (21). Manj kot polovica bolnikov z erythema migrans se spominja vboda klopja (22–25).

Po vbodu klopja in prenosu borelij v kožo pride do lokalnega širjenja borelij po koži. Posledica tega so kožne spremembe na mestu vboda (erythema migrans). V nekaj dneh do tednih lahko pride do razvoja borelij preko krvi po različnih tkivih. Možen je tudi razvoj preko limfe (17, 26, 27). Diseminacija se lahko kaže klinično s splošnimi simptomi, vendar ne vedno. Po latentnem obdobju, ki lahko traja nekaj dni, večinoma pa več tednov ali mesecev, včasih celo več let, se okužba lokalizira oziroma pokaže z znaki prizadetosti živčevja, srca, sklepov in/ali drugih tkiv oziroma organov. V začetnih obdobjih ima nedvomno prevladujoč pomen v patogenezi lymske borelioze prisotnost mikroorganizmov v tkivih, kasneje pa v vse večji meri tudi imunski mehanizmi, ki vsaj deloma prispevajo k posameznim kliničnim znakom in verjetno določajo pri katerem bolniku se bo razvila kronična oblika bolezni (17).

Ker klinični simptomi in znaki predstavljajo osnovo za prepoznavo bolezni, je za pravilno diagnozo odločilno dobro poznavanje kliničnih značilnosti lymske borelioze.

Lymsko boreliozo delimo na zgodnje in pozno obdobje, zgodnje obdobje pa še na lokalizirano in diseminirano (1). Zgodnja

lokalizirana okužba se pokaže na mestu vboda po 3–30 dneh kot tipična kožna sprememba erythema migrans ali redkeje kot borelijski limfocitom. Ob tem so lahko prisotni tudi splošni simptomi: glavobol, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah in sklepih (1, 17, 26). Gre torej za gripi podobno klinično sliko, vendar se tu simptomi pojavljajo praviloma v poletnih mesecih, trajajo dlje, simptomi in znaki s strani dihal pa so manj izraženi oziroma odsotni (16). Znaki zgodnje diseminirane okužbe se pojavijo nekaj tednov ali mesecev po vbodu in so posledica razsoja spirohet po telesu. Pojavijo se lahko kožne spremembe v obliki multiplih erythema migrans. Sekundarne lezije so podobne primarnim erythemom migrans, vendar so običajno manjše in se počasneje širijo (24, 26). Za primarni erythema migrans se šteje tista kožna sprememba, ki se je pojavila najprej, je največja oziroma se je pojavila na mestu vboda klopa (28). V sklopu zgodnje diseminirane okužbe je lahko prisotna tudi prizadetost perifernega in/ali osrednjega živčevja; vnetje možganskih živcev, pareza obraznega živca, radikulonevritis, meningitis, redkeje blag encefalitis. Pri približno 60 % bolnikov se v tem času pojavi prizadetost sklepov (atralgije, kratkotrajni asimetrični oligoartikularni artritis velikih sklepov) (2, 26, 29), pri manj kot 10 % bolnikov pa prizadetost srca (AV bloki različnih stopenj, miokarditis, zelo redko perikarditis z izlivom) (2, 26, 30). Pozna okužba (trajna okužba) se običajno pokaže eno leto ali več po začetku bolezni (16). Za to obdobje je značilna kronična prizadetost sklepov (dolgotrajni napadi artritisa, kronični artritis), živčevja (kronični encefalomyelitis, spastična parapareza, ataksija, poliradikulopatijska, nespecifične okvare spomina in mišljenja) in kože (acrodermatitis chronica atrophicans) (17, 26).

V poteku lymške borelioze je koža pogosto prizadeta. V številnih primerih ravno znaki prizadetosti kože omogočajo klinično diagnozo bolezni. Erythema migrans je najpogostejši klinični znak lymške borelioze (31) in je za lymsko boreliozo patognomoničen (17). Ocenjujejo, da se pojavi pri 60–80 % bolnikov z lymsko boreliozo (1, 26, 32). Izolacija borelije iz kožne spremembe pri bolnikih s klinično diagnozo erythema migrans je

uspela v 43–70 % (33–36). V Evropi in tudi v Sloveniji je najpogostejši povzročitelj erythema migrans *B. afzelii*, ki je bila izolirana iz kože pri 80–98 % bolnikov z erythema migrans (10, 37). Erythema migrans nastane na mestu vstopa borelij v kožo, to je praviloma na mestu vboda klopa ali pika insekta (17, 31, 38). Je posledica širjenja bakterij po koži (39, 40). Od vboda klopa do pojava tipične kožne spremembe običajno mine 1–3 tedne, čeprav se lahko pojavi že po nekaj dneh ali celo nekaj mesecev po vbodu. Erythema migrans se pojavlja v vseh starostnih obdobjih in pri obeh spolih, vendar v Evropi opažajo večji delež obolelih žensk (25, 41). Največ erythema migrans se pojavi v poletnih ter zgodnjih jesenskih mesecih, kar je odraz aktivnosti kloпов v toplem letnem času. Značilen erythema migrans se prične kot homogena rdečina, ki se pri večini bolnikov širi centrifugalno in v sredini blede. Tako dobi obliko obroča z ostro omejenim perifernim robom v nivoju kože, ki je širok 1–2 cm. Rob je le izjemoma privzdignjen ali induriran (24, 26). Včasih se v sredini eritema vidi ostaneček po vbodu oziroma piku. Kožne lezije so velike od nekaj cm do več kot 1 m v premeru (26). Velikost s trajanjem eritema narašča (28, 38, 40, 42). Erythema migrans je običajno ovalne oziroma okrogle oblike, lahko pa je povsem nepravilne oblike (trakast, poligonalen). Diagnozo erythema migrans je težko postaviti v primerih, ko osrednji del ne zbledi, ali se eritem pokaže kot atipična kožna sprememba: eritem s centralno induracijo, modrikaste lezije, urtikarijske spremembe, spremembe v obliki mehurčkov, drobnega luščenja, pikčastih krvavitvev, celo oteklina brez rdečine (17, 24, 38, 43). Posebej pri atipičnih kožnih spremembah prihajajo diferencialno diagnostično v poštev celulitis, tinea, kontaktni dermatitis, granuloma annulare, alergijska reakcija na pik insekta (26, 43). Erythema migrans se lahko pojavi na kateremkoli delu telesa, največkrat pa ga najdemo na predelih telesa, kjer se klopi najpogosteje prisesejo, kot so dimlje, pazduhe, zadajšnji deli stegen (24, 26). Pri približno polovici odraslih bolnikov najdemo eritem na spodnji okončini (17, 25, 38). Erythema migrans je lahko asimptomatski, pri polovici bolnikov pa koža na mestu spremembe rahlo srbi, boli ali peče (17, 24).

Histopatološke najdbe v eritematozno spremenjeni koži niso specifične. Običajno je prisotna blaga perivaskularna in včasih tudi intersticijska infiltracija z limfociti in plazmatkami. S srebrenjem je mogoče dokazati spirohete v tkivu (27). Erythema migrans izgine spontano brez antibiotičnega zdravljenja po nekaj tednih ali mesecih, z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem pa že po nekaj dneh. Ustrezno antibiotično zdravljenje z veliko verjetnostjo prepreči kasnejše bolezenske spremembe, ki se lahko čez mesece ali leta pokažejo kot prizadetost živčevja, sklepov ali srca (17, 27).

Diagnozo lymške boreliozе postavimo na osnovi značilnih kožnih sprememb in/ali s serološkimi testi.

Odziv bolnika na okužbo z *B. burgdorferi* s. l. ima nekaj posebnosti (44). V primerjavi z večino ostalih okužb se protitelesa proti *B. burgdorferi* s. l. pojavijo razmeroma pozno. Protitelesa razreda IgM zasledimo 3–6 tednov po okužbi, IgG pa še kasneje (med 1. in 3. mesecem po okužbi) (45). S časom trajanja okužbe narašča odstotek serološko pozitivnih bolnikov. Tako pri bolnikih s klinično sliko erythema migrans ugotavljajo le četrtino seropozitivnih bolnikov, pri kronični okužbi pa so skoraj vsi bolniki pozitivni (46). Borelije lahko osamimo tudi pri bolnikih, kjer ni možno dokazati specifičnih protiteles. Pri nekaterih bolnikih do izdelovanja specifičnih protiteles sploh ne pride ali pa je imunski odziv zelo šibak (44). Torej odsotnost imunskega odziva še ne pomeni odsotnosti borelijske okužbe. Po drugi strani pa borelije lahko kljub aktivnemu imunskemu odzivu preživijo v nekaterih predelih (nišah) v sklepih, živčevju in koži (47). Serološko testiranje lymške boreliozе še ni standardizirano, zato se lahko rezultati testov, dobljeni v različnih laboratorijih in z različnimi komercialnimi pribori, med seboj razlikujejo (17, 33).

Najpomembnejši klinični znak lymške boreliozе, ki omogoča diagnozo bolezni, je erythema migrans. Erythema migrans tipičnega izgleda zadostuje za zanesljivo diagnozo lymške boreliozе in laboratorijska potrditev okužbe za diagnozo in zdravljenje v tem primeru ni potrebna (17, 19, 43, 45). V času značilne kožne rdečine so specifična protitelesa prisotna pri 15–30 % bolnikov (17, 46).

Kadar pa so kožne spremembe neznatne, je za dokaz vzroka bolezni potrebna osamitev spirohete iz bioptičnega materiala. Izolacija povzročitelja je najbolj zanesljiva in včasih tudi edina metoda za dokaz borelijske okužbe (10). Najbolj uspešna je osamitev borelij iz kože bolnikov s klinično sliko erythema migrans (43–70 % bolnikov) (48, 49), vendar pri tem znaku osamitev borelij nima posebnega diagnostičnega pomena, ker za samo diagnozo zadostuje že sama klinična slika (41).

Lymsko boreliozo zdravimo z antibiotiki. Zdravljenje je smiselno v vseh stadijih bolezni, najbolj uspešno je v zgodnjem poteku bolezni (50). Za zdravljenje se odločimo pri vseh bolnikih z značilno klinično sliko lymške boreliozе, ne glede na izvide testov za dokaz borelijske okužbe, pri bolnikih z neznatnimi težavami pa le v primeru laboratorijske potrditve okužbe. Za lokalizirane zgodnje ali pozne kožne manifestacije bolezni praviloma uporabljamo oralne odmerke antibiotikov, in sicer amoksisilin, azitromicin, cefuroksim, doksiciklin, fenoksimetilpenicilin, eritromicin. Običajno traja zdravljenje 14 dni. Pri zgodnji diseminirani okužbi, ki se kaže z multiplimi erythema migrans, uporabljamo intravenske odmerke zdravil (običajno ceftriakson). Prizadetost srca, v zgodnjem ali poznem obdobju bolezni, se zdravi s peroralnimi ali intravenskimi odmerki antibiotikov (doksiciklin 28 dni ali ceftriakson 14–28 dni). Prizadetost živčevja ali sklepov (zgodaj ali pozno v poteku bolezni) zdravimo z intravensko danimi odmerki (običajno ceftriakson 14 dni). Zdravljenje ni vedno uspešno. Možno je, da borelije vstopajo v celice ali se skrijejo v nekatere predele, kjer so relativno varne pred imunskim odzivom gostitelja in delovanjem antibiotikov. V neugodnih pogojih se celo spremenijo v L-oblike ali ciste, ki so zdravljenju z antibiotiki slabo dostopne ali celo nedostopne (50). Ameriški avtorji poročajo, da kljub zgodnjemu, pravilnemu in zadostnemu antibiotičnemu zdravljenju kar 75–88 % bolnikov, ki so bili sprva še seronegativni, po približno 1 mesecu postane seropozitivnih (1, 51).

Ker je lymška boreliozа v ZDA in večjem delu Evrope endemična, se je pojavila potreba po učinkovitem, varnem in cenovno ugodnem cepivu. V ZDA je na tržišču dostopno cepivo, narejeno iz rekombinantne beljakovine OspA

(outer surface protein A). Po treh odmerkih cepiva je njegova učinkovitost med 76 (52) in 92 % (53). Beljakovino OspA borelije izražajo v vektorjih. Protitelesa proti OspA vstopijo v prebavni trakt klopa, ko se le-ta hrani s krvjo imuniziranega gostitelja. Na ta način do prenosa spirohet v gostiteljev krvni obtok sploh ne pride (54–56).

Antigenška heterogenost borelij predstavlja veliko oviro za razvoj cepiva. Omenjeno cepivo je uporabno le v ZDA, kjer je edina za človeka znana patogena vrsta *B. burgdorferi* s. s., ki ima OspA-serotip 1 (53–56). V Evropi so za človeka patogene druge vrste borelij. Imunizacija s tem cepivom torej ne bi ščitila proti glavnim patogenim vrstam borelij v Evropi (56). V Evropi razvijajo cepivo na osnovi beljakovine OspC (outer surface protein C), ki je zelo imunogena, hkrati pa tudi zelo heterogena. Izražajo jo spirohete v krvi gostitelja pri aktivni okužbi. Zaradi heterogenosti različnih zunanjih površinskih beljakovin (posebej OspC) je verjetno nemogoče pričakovati, da bo tako cepivo nudilo zaščito proti vsem sevom borelij na določenem področju (55, 56).

NAMEN IN HIPOTEZA

Lymška boreliozna je v Sloveniji endemična bolezen. Pojavnost je v zadnjih desetih letih močno narasla in je med najvišjimi v Evropi. Erythema migrans je v poteku bolezni daleč najpogostejši klinični znak. Ocenjujejo, da se pojavlja pri približno treh četrtinah bolnikov z lymško boreliozo v zgodnjem obdobju bolezni. Erythema migrans tipičnega izgleda je edini znak, ki v vsakdanji klinični praksi omogoča dokaj zanesljivo postavitev diagnoze lymške borelioze. Kot tak je zadosten kriterij za pričetek antibiotičnega zdravljenja, s katerim z veliko gotovostjo preprečimo nadaljnji razvoj bolezni in močno zmanjšamo pojavnost poznih zapletov bolezni.

Zanimalo nas je število odraslih bolnikov s tipičnim erythema migrans, ki so bili napoteni v Ambulanto za lymško boreliozno Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2000. Z vprašalnikom smo pri teh bolnikih zabeležili osnovne epidemiološke in klinične podatke. Dobljene podatke smo primerjali z najdbami, ki so bile pridobljene na enak način leta 1993. Predpostavljali smo, da

se je poznavanje bolezni od leta 1993 do leta 2000 povečalo. Zato smo pričakovali, da bodo bolniki prihajali na pregled bolj zgodaj v poteku bolezni in da bodo zaradi tega kožne spremembe ob pregledu manjše ter dodatni bolezenski znaki manj pogosto prisotni.

METODE

Raziskava je bila prospektivna. V obdobju od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2000 smo pregledali vse bolnike, ki so jih zdravniki družinske medicine napotili v Ambulanto za lymško boreliozno Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani s sumom na erythema migrans. V raziskavo smo vključili vse bolnike starejše od 15 let, pri katerih smo pri pregledu odkrili značilno kožno spremembo v obliki erythema migrans. Tipična kožna sprememba je morala ustrezati kriterijem CDC (Centers for Disease Control). Po teh kriterijih je erythema migrans definiran kot kožna lezija, ki se značilno prične kot rdeča makula ali papula in se v nekaj dneh ali tednih razširi v obročasto lezijo, ki v sredini blede. Solitarna lezija mora imeti v premeru vsaj 5 cm. Pojavijo se lahko tudi sekundarne kožne spremembe. Obročaste eritematozne lezije, ki se pojavijo v nekaj urah po vbodu klopa ali piku insekta, predstavljajo preobčutljivostno reakcijo na vbod oziroma pik in ne ustrezajo diagnozi erythema migrans. Diagnozo erythema migrans mora postaviti zdravnik (62). V našo študijo smo vključili tudi bolnike, ki so imeli kožno spremembo, manjšo od 5 cm, če so vedeli za vbod klopa na mestu kožnih sprememb in so navajali prost časovni interval med vbodom in pojavom rdečine ter so opazili večanje kožne spremembe od pojava do pregleda v naši ambulanti (61).

Ob prvem pregledu smo za vsakega bolnika z značilnim erythema migrans izpolnili standardni vprašalnik, ki so ga sestavili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, kjer ga že od leta 1990 uporabljajo za pridobivanje kliničnih in epidemioloških podatkov pri bolnikih z erythema migrans. Poleg osebnih podatkov o spolu, starosti in bivališču so nas zanimali podatki o vbodu klopa ali piku insekta ter posledični kožni spremembi. Bolnike smo povprašali tudi po splošnih težavah ter lokalnih težavah na mestu kožne spremembe.

Standardni vprašalnik za pridobivanje kliničnih in epidemioloških podatkov v zvezi z erythema migrans.

• **Podatki o vbodu klopa ali piku insekta:**

Ali se bolnik vboda klopa oz. pika insekta spominja in kdaj ter kje (geografsko) je do vboda/pika prišlo? Ali lahko navede del telesa, kjer je prišlo do vboda ali pika, ter oceni trajanje prisesanosti klopa?

• **Podatki o kožni spremembi:**

Ali je bila kožna sprememba prvi znak bolezni? Kdaj se je pojavila?

• **Podatki o lokalnih težavah na mestu erythema migrans:**

Ali je kožna sprememba bolela, srbel ali pekla?

• **Podatki o splošnih težavah:**

Ali je ob pojavu erythema migrans bolnik občutil katero od navedenih težav: utrujenost, slabo počutje, vročina, mrzlica, glavobol, vrtoglavica, navzea, mialgije, atalgije? Katere druge splošne težave je imel?

V vprašalnik smo vnesli tudi podatke, ki smo jih pridobili s kliničnim pregledom. Določili smo število kožnih sprememb ter njihovo lego opredelili glede na 6 telesnih regij: glava v vratom, prsni koš, trebuh, hrbet, spodnja okončina z ingvinalnim predelom in zgornja okončina s predelom pazduhe. Izgled erythema migrans smo opredelili kot enakomerno rdečino, obročast izpuščaj ali drugačno spremembo. S centimetrskim merilom smo izmerili najdaljši in najkrajši premer kožne spremembe.

Poleg omenjenih podatkov, ki smo jih upoštevali v naši raziskavi, smo bolnike povprašali ali so že kdaj prej imeli podobno kožno spremembo oz., če so se zdravili zaradi lymske borelioze. Zanimalo nas je tudi kako pogosto imajo klope. Povedali so nam o svojih prejšnjih boleznih, kroničnih težavah ter o alergijah. Bolnikom smo odvzeli kri za osnovne laboratorijske preiskave (hitrost sedimentacije eritrocitov, krvna slika, testi za oceno jetrne funkcije), serološke preiskave na *B. burgdorferi* s. l., posneli EKG, večini bolnikov pa smo napravili tudi biopsijo kože na zunanjem napredujočem robu erythema migrans za poskus izolacije povzročitelja. Teh podatkov v študiji nismo uporabili.

Analizirali smo podatke vseh bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program EPI INFO 6.0 CDCja (*Centers for Disease Control*, Atlanta).

Rezultate študije smo primerjali z rezultati podobne raziskave, ki je potekala na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 1993. Podatki za študijo v letu 1993 so bili pridobljeni z enakim vprašalnikom, pod enakimi kriteriji ter analizirani z istim računalniškim programom.

Za primerjavo kvantitativnih podatkov smo uporabili Kruskal-Wallisov test, za primerjavo kvalitativnih podatkov pa test hi-kvadrat oziroma Fisherjev test. Kot statistično značilne smo upoštevali vrednosti $p < 0,05$.

REZULTATI

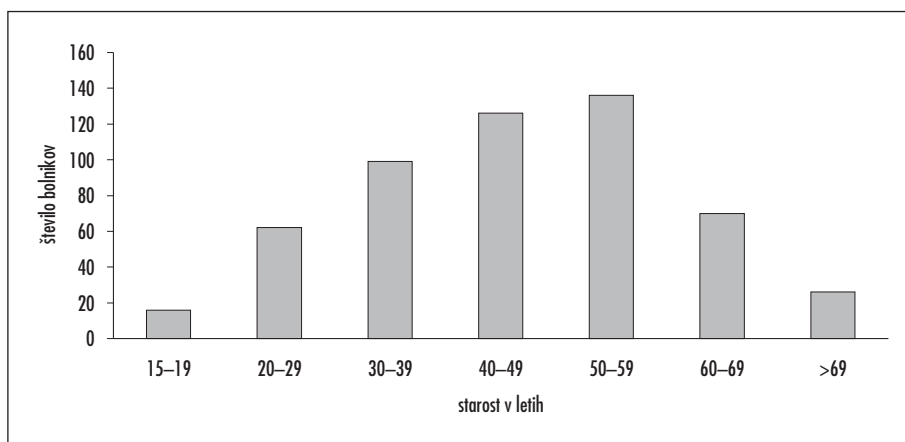
Rezultati iz leta 2000

V prospektivno klinično raziskavo smo vključili 535 odraslih bolnikov, pri katerih smo ob prvem pregledu opazili kožno spremembo, ki je ustrezala tipičnemu erythemu migrans. Vsi bolniki so bili pregledani v Ambulanti za lymsko boreliozo Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2000.

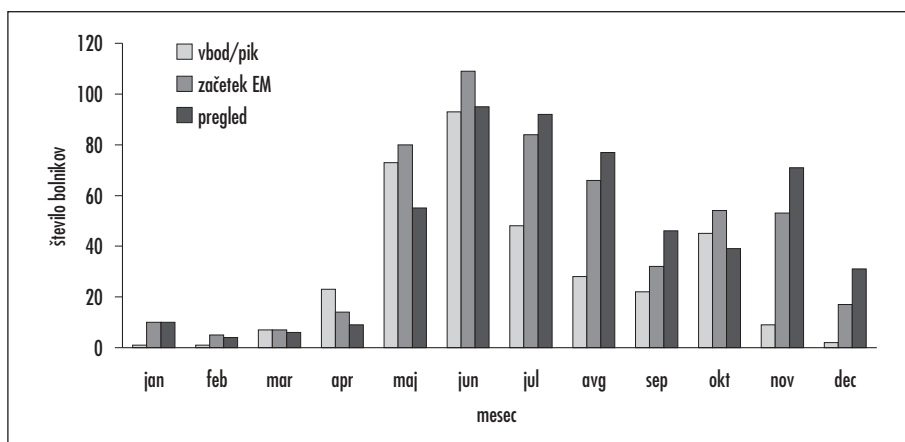
Bolniki so bili stari od 15 do 80 let (mediana 47,0 let, srednja vrednost $46,3 \pm 14,3$ let). Največ bolnikov je bilo v starostnih skupinah od 30 do 60 let (Slika 1).

309/535 (57,8 %) bolnikov je bilo ženskega spola, 226/535 (42,2 %) moškega. Ženske so bile starejše od moških. V povprečju so bile stare $47,6 \pm 13,8$ let, moški pa $44,4 \pm 14,8$ let. Mediana starost je bila 48,0 let (od 15 do 80 let) za ženske in 46,0 let (od 15 do 78 let) za moške ($p = 0,022$).

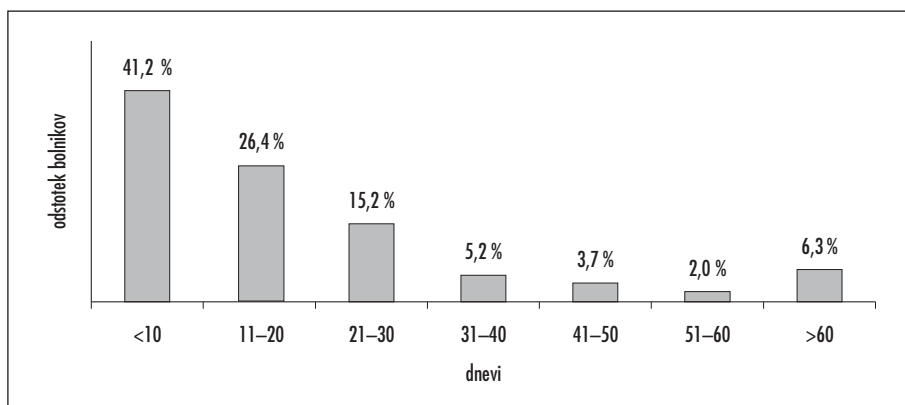
Vboda klopa se je spominjalo 311/535 (58,1 %) bolnikov, pik insekta na mestu erytema pa je navedlo 48/535 (9,0 %) bolnikov. Vsi ti bolniki so vedeli kdaj, kje (geografsko) in na katerem delu telesa je do vboda oz. pika prišlo. 176/535 (32,9 %) bolnikov ni vedelo za vbod klopa ali pik insekta na mestu erytema. 184/311 (59,0 %) bolnikov je navedlo vbod klopa v mesecu maju, juniju ali juliju (Slika 2). 229/311 (74,0 %) bolnikov je klopa dobilo v okolici doma.



Slika 1. Starostna razporeditev bolnikov z erythema migrans, zabeleženih v letu 2000.



Slika 2. Mesec vboda klopa/pika insekta, pojava erythema migrans in pregleda.



Slika 3. Čas od vboda klopa/pika insekta do pojava erythema migrans.

Vse bolnike, ki so se spominjali vboda klopa, smo povprašali o trajanju prisesanosti klopa. 236/311 (75,8%) jih je znalo navesti, koliko časa je bil klop prisesan. To so bili bolniki, ki so se točno spominjali ure odhoda v naravo in ure, ko so klopa odstranili. Pri teh bolnikih so bili klopi prisesani od 0 do 336 ur (mediana 24,0 ur, srednja vrednost $28,3 \pm 29,4$ ur).

531/535 (99,3%) bolnikov je znalo navesti datum, ko so prvič opazili izpuščaj in velikost eritema ob pojavu. Pri 273/531 (51,4%) se je eritema migrans pojavil v toplih mesecih (maj, junij, julij) (Slika 2).

Pri bolnikih, ki so se spominjali vboda klopa oz. pika insekta in so znali navesti datum pričetka eritema (350/535, 65,4%), se je eritem pojavil od 0–210 dni po vbodu oziroma piku (mediana 14,0 dni, srednja vrednost 20,8 ((3)) 26,8 dni). Pri 245/350 (70,0%) bolnikov se je eritem pojavil v prvih treh tednih po vbodu oziroma piku. 24/350 (6,8%) bolnikov je navedlo vbod klopa ali pik insekta več kot 2 meseca pred pojavom eritema (Slika 3).

264/535 (49,3%) bolnikov je prišlo na pregled v toplih poletnih mesecih (juniju, juliju in avgustu) (Slika 2).

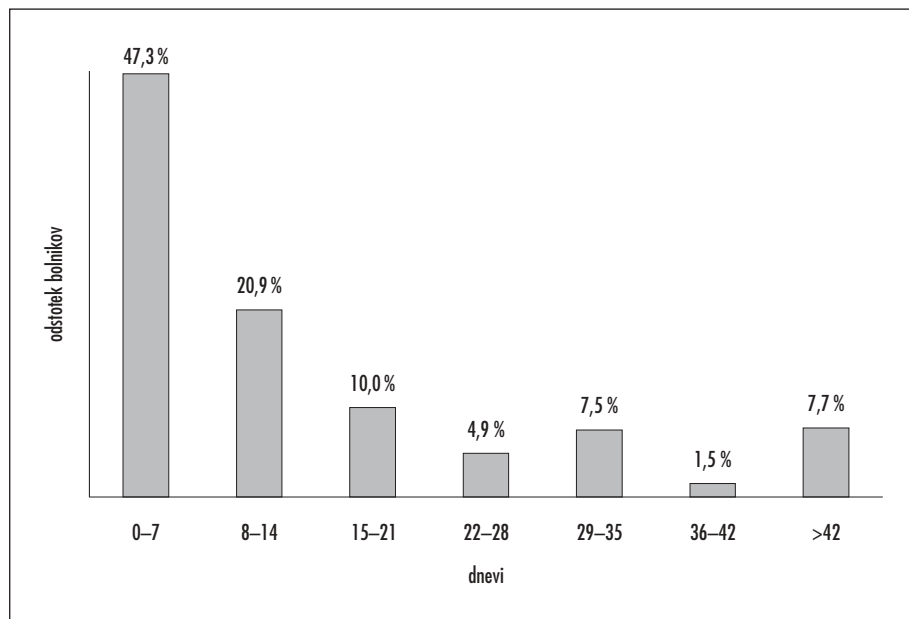
Bolniki so k nam na pregled prihajali povprečno 15,9 dni $\pm 21,3$ dni (mediana 8,5 dni, razpon 0–201 dni) po pojavu eritema migrans. Skoraj polovica (251/530, 47,3%) bolnikov je prišla na pregled v prvem tednu od pričetka eritema migrans (Slika 4).

Pri 342/533 (64,2%) bolnikov so imeli eritemi obliko kolobarja, pri 191/533 (35,8%) pa so bile rdečine enakomerno obarvane. Velikosti eritemov pri pregledu so bile od 2 do 87 cm v najdaljšem premeru (mediana 12,0 cm, srednja vrednost $15,6 \pm 11,0$ cm).

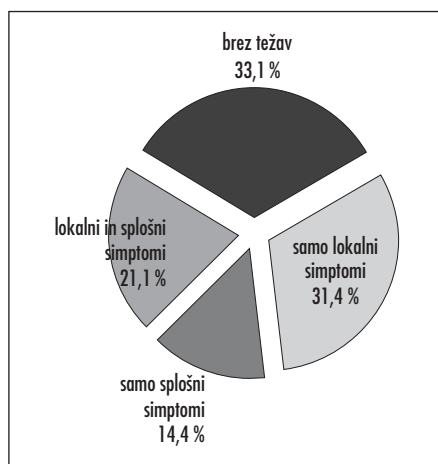
36/535 (6,7%) bolnikov je imelo ob pregledu več kot en eritem (multipli erythema migrans). Bolnik z največ eritemi je imel 20 kožnih sprememb, ki so ustrezale sekundarnim eritema migrans.

Velika večina (494/533, 92,7%) bolnikov je kot prvi znak bolezni navedla rdečino.

Najpogosteje, pri 298/535 (55,7%), se je erythema migrans pojavil na spodnjih okončinah (upoštevajoč ingvinalno področje). Sledili so prsni koš s 83/535 (15,5%), zgornji udi (upoštevajoč pazduho) s 74/535 (13,8%), trebuh s 49/535 (9,2%) in hrbet s 26/535 (4,9%). Najredkeje v 5/535 (0,9%) se je erythema migrans pojavljal v področju glave in



Slika 4. Trajanje erythema migrans pred pregledom.



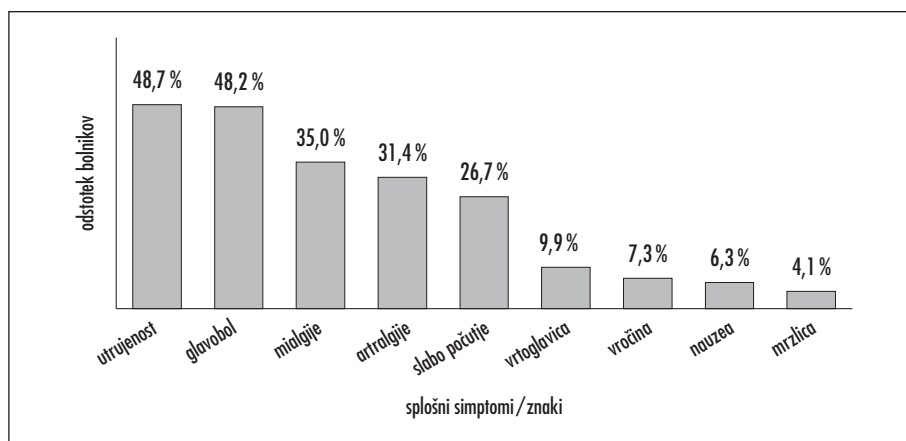
Slika 5. Pojavnost lokalnih in splošnih simptomov ter znakov (odstotek bolnikov).

vratu. Pri 10/359 (2,8 %) bolnikov mesto vboda klopa oziroma pika insekta ni sovpadalo z delom telesa na katerem se je pojavil erythema migrans.

Enega ali več od lokalnih simptomov (srbenje, pečenje, bolečina) na mestu kožne spremembe je navedlo 281/535 (52,5 %) bolnikov (Slika 5).

Eno ali več splošnih težav (utrujenost, slabo počutje, vročina, mrzlica, glavobol, vrtočlatica, navzea, mialgije, artralgije) je imelo 191/535 (35,7 %) bolnikov. Od tega sta se najpogostejše pojavljala utrujenost (93/191, 48,7 %) in glavobol (92/191, 48,2 %) (Slika 6).

178/499 (35,6 %) bolnikov s solitarnim eritemom in 13/36 (36,0 %) bolnikov z multiplimi erythema migrans je imelo splošne težave.



Slika 6. Delež splošnih simptomov v poteku erythema migrans.

Primerjava nekaterih rezultatov iz leta 1993 z rezultati iz leta 2000

Nekatere dobljene podatke smo primerjali s podatki iz leta 1993, ki so bili pridobljeni na enak način – z enakim vprašalnikom, bolniki pa so bili izbrani pod enakimi kriteriji.

V letu 1993 je bilo v raziskavo vključenih več bolnikov kot v letu 2000. Med obema skupinama ni bilo bistvenih razlik v osnovnih značilnostih bolnikov. V obeh skupinah je bilo žensk nekoliko več kot moških. V letu 2000 so na pregled prihajali starejši bolniki kot

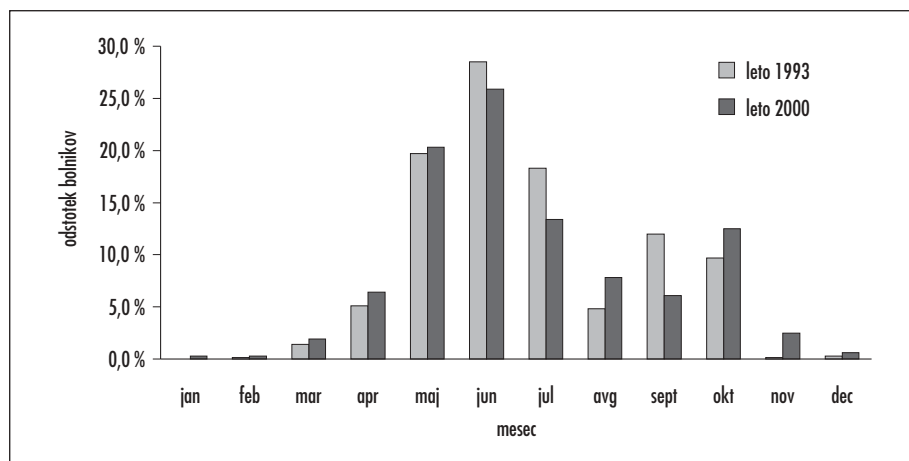
v letu 1993 ($p = 0,018$). Vboda klopa se je v letu 2000 spominjalo neprimerno manj bolnikov kot 7 let poprej ($p < 0,001$). Nekateri osnovni podatki primerjanih skupin so prikazani v tabeli 1.

Pri obeh skupinah je največ bolnikov opazilo vbod klopa oziroma pik insekta v toplih poletnih mesecih. V letu 2000 je bilo opaziti nekoliko več pikov/vbodov v mesecu avgustu ($p = 0,049$) in novembru ($p < 0,001$) (Slika 7).

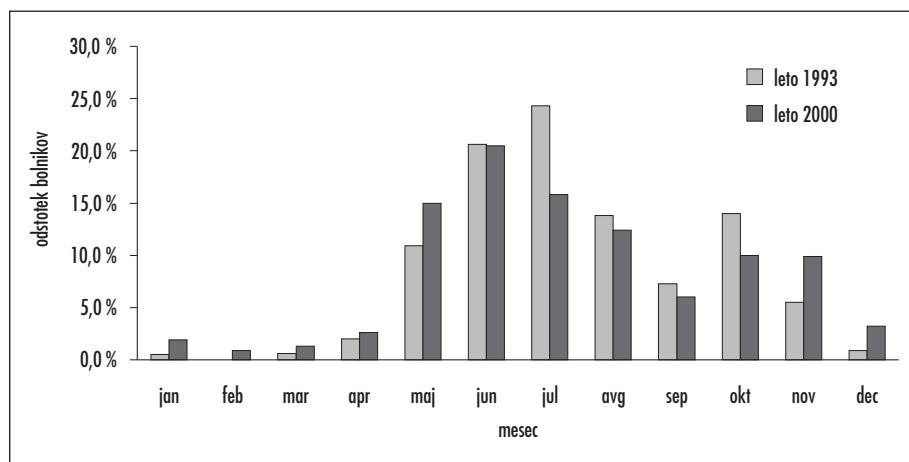
V letu 2000 se je največ eritemov pojavilo v maju, juniju in juliju, z razliko od leta 1993, ko se je največ eritemov pojavilo v juniju, juliju in avgustu (Slika 8).

Tabela 1. Osnovni podatki bolnikov z erythema migrans iz raziskav v letu 1993 in letu 2000.

Značilnost	Skupina iz leta 1993	Skupina iz leta 2000	p
Število bolnikov	889	535	
Moški	385 (43,3%)	226 (42,2%)	0,668
Ženske	502 (56,6%)	309 (57,8%)	0,668
Starost (leta) – mediana (razpon)	44,0 (15–91)	47,0 (15–80)	0,018
Starost, moški (leta) – mediana (razpon)	42,0 (15–91)	46,0 (15–78)	0,207
Starost, ženske (leta) – mediana (razpon)	46,0 (15–97)	48,0 (15–80)	0,047
Vbod klopa	637 (71,6%)	311 (58,1%)	<0,001
Pik insekta	55 (6,2%)	48 (9,0%)	0,049
Brez vboda/pika	197 (22,2%)	176 (32,9%)	<0,001
Čas privesanosti klopa (ure) – mediana (razpon)	24,0 (1–240)	24,0 (0–336)	0,365



Slika 7. Mesec vboda/pika pri obeh primerjanih skupinah.



Slika 8. Mesec pojava erythema migrans pri obeh primerjanih skupinah.

Bolniki so leta 2000 prihajali na pregled nekoliko kasneje od pojava eritema kot v letu 1993 ($p = 0,352$), z večjimi rdečinami

($p = 0,025$). Nekaj razlik pa je bilo opaziti tudi v lokalizaciji eritema (tabela 2 in slika 9).

Tabela 2. *Klinične značilnosti bolnikov z erythema migrans.*

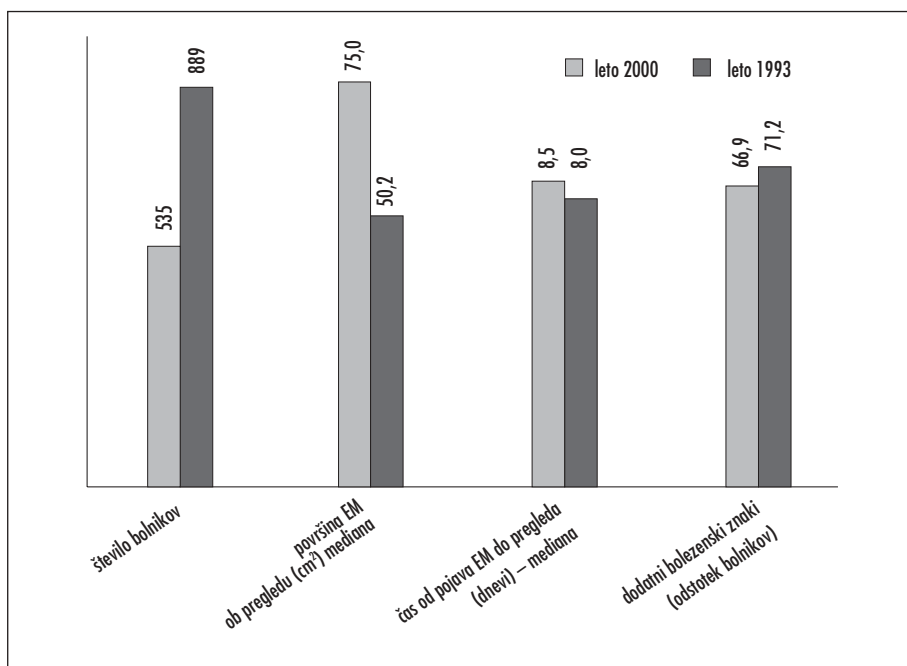
Značilnost	Skupina iz leta 1993	Skupina iz leta 2000	p
Čas od vboda/pika do pojava EM (dni) – mediana (razpon)	15,0 (0–668)	14,0 (0–210)	0,217
Trajanje EM pred pregledom (dni) – mediana (razpon)	8,0 (0–300)	8,5 (0–201)	0,352
Mesto EM:			
• spodnja okončina	480 (54,0%)	298 (55,7%)	0,757
• zgornja okončina	134 (15,0%)	74 (13,8%)	0,446
• prsni koš	64 (7,2%)	83 (15,5%)	<0,001
• hrbet	148 (16,6%)	26 (4,9%)	<0,001
• trebuh	29 (3,3%)	49 (9,2%)	<0,001
• vrat in glava	10 (1,1%)	5 (0,9%)	0,714
• ni podatka	24 (2,7%)	0	
Oblika EM:			
• obročast	511 (57,5%)	342 (64,0%)	0,522
• enakomerna rdečina	378 (42,5%)	191 (35,6%)	0,003
• drugo		2 (0,4%)	
Multipli eritemi	39 (4,4%)	36 (6,7%)	0,061
Najdaljši premer EM ob pregledu (cm) – mediana (razpon)	10,0 (1–80)	12,0 (2–87)	<0,001
Površina EM ob pregledu (cm ²) mediana (razpon)	50,2 (0,8–2826,0)	75,0 (1,6–2143,1)	0,025

Nekaj razlik je bilo v pojavljanju splošnih simptomov med obema primerjanima skupi-

nama. Podatki so razvidni iz tabele 3 in slike 9.

Tabela 3. *Splošni in lokalni simptomi ter znaki pri bolnikih z erythema migrans.*

Značilnost	Skupina iz leta 1993 (skupno 889 bolnikov)	Skupina iz leta 2000 (skupno 535 bolnikov)	p
Lokalni simptomi	507 (57,0%)	281 (52,5%)	0,072
Samo lokalni simptomi	268 (30,1%)	168 (31,4%)	0,661
Splošni simptomi	366 (41,2%)	191 (35,7%)	0,033
Samo splošni simptomi	126 (14,2%)	77 (14,4%)	0,971
Lokalni in splošni simptomi	239 (26,9%)	113 (21,1%)	0,017
Srbenje	432 (48,6%)	242 (45,2%)	0,136
Pečenje	125 (14,0%)	69 (12,9%)	0,468
Bolečina	84 (9,4%)	38 (7,1%)	0,104
Utrujenost	170 (19,1%)	93 (17,4%)	0,328
Slabo počutje	124 (13,9%)	51 (9,5%)	0,004
Vročina	43 (4,8%)	14 (2,6%)	0,034
Mrzlica	24 (2,7%)	8 (1,5%)	0,128
Glavobol	186 (20,9%)	92 (17,2%)	0,880
Vrtoglavice	45 (5,1%)	19 (3,6%)	0,160
Slabost	43 (4,8%)	12 (2,2%)	0,012
Bolečine v mišicah	117 (13,2%)	67 (12,2%)	0,658
Bolečine v sklepih	134 (15,1%)	60 (11,2%)	0,031



Slika 9. Primerjava nekaterih podatkov iz leta 1993 in 2000.

RAZPRAVLJANJE

V letu 2000 je bilo v naši ambulanti pregledanih 535 bolnikov, kar je v primerjavi z letom 1993, ko je bilo pregledanih 889 bolnikov, znatno manj. Najverjetneje je razlog za to, da se je razširilo poznavanje lymske borelioze med družinskimi zdravniki, ki več primerov obravnavajo sami, in ne zmanjšanje pojavnosti lymske borelioze v Sloveniji. Na podlagi števila pregledanih bolnikov v naši ambulanti ne moremo soditi o pojavnosti lymske borelioze v Sloveniji, saj so v našo ambulanto napoteni le nekateri bolniki s širšega ljubljanskega okoliša. Poleg tega erythema migrans ni prisoten pri vseh bolnikih z lymsko boreliozo, hkrati pa obstaja precejšnja možnost postavitve lažno negativne diagnoze, če je kožna sprememba neznačilna.

Osnovni podatki o bolnikih (spol, starost bolnikov, sezonska porazdelitev), vključenih v raziskavo v letu 2000, so podobni kot leta 1993 in so primerljivi s podobnimi študijami za Evropo (40, 57, 58). Večina pregledanih bolnikov je bila v starostni skupini od četrtega do petega desetletja starosti, čeprav so bili

bolniki iz raziskave v letu 2000 nekoliko starejši od bolnikov iz leta 1993 ($p = 0,0185$). V obeh raziskavah je bilo žensk nekoliko več kot moških.

V letu 2000 se je vboda klopa spominjalo manj ljudi kot leta 1993 ($p < 0,001$), za kar nimamo ustrezne razlage. Morda nekateri vbodi ostanejo neopaženi in bolnik opazi rdečino po tem, ko je nimfa že odpadla. Kljub temu, da so odrasli klopi pogostejše okuženi kot nimfe (13, 14, 59, 60), so nimfe pogosto prenašalci borelij. Zaradi velikosti (nimfa je približno velikosti makovega zrna) jo je težje opaziti, obenem pa redkeje povzroča srbenje ali bolečino na mestu vboda (35). Pogostejše pa so bolniki iz leta 2000 navajali pik insekta ($p = 0,0491$). Morda se je razširilo vedenje, da lahko lymsko boreliozo prenašajo tudi insekti in ne samo klopi. V prejšnjih letih morebiti bolnikov, ki se jim je rdečina pojavila na mestu pika insekta, niso napotili k zdravniku zaradi prepričanja, da se lahko lymska boreliozna pojavi le po vbodu klopa.

Bolniki so najpogostejše prihajali na pregled v toplih poletnih mesecih, kar je sovpadalo s pričetkom eritema in vodom klopa. Ta

podatek je značilen za lymsko boreliozo, saj pričetek bolezni tesno sovпада z aktivnostjo kloпов. Najbolj sezonsko odvisni so ravno najzgodnejši pokazatelji bolezni, kot je erythema migrans (16, 17). Večje število eritemov se je leta 1993 pojavilo zopet v oktobru, kar lahko pripišemo nenavadno topli jeseni tistega leta, ki je omogočala, da so bili klopi dalj časa aktivni kot običajno, ljudje pa so se veliko gibali v naravi (60). V letu 2000 opazimo večje število zabeleženih vbodov in pikov v oktobru in novembru ter posledično pojav večjega števila eritemov v novembru. Tudi to gre pripisati višjim temperaturam, kot je za ta letni čas običajno.

Čas prisesanosti klopa je v letu 2000 lahko navedlo znatno več bolnikov kot leta 1993 ($p < 0,001$). Razlike ne znava zadovoljivo razložiti. Vsekakor je ob izpolnjevanju vprašalnika težko popolnoma izključiti element subjektivnosti (vztrajnosti) izpraševalca. Pri oceni trajanja prisesanosti klopa tudi ni bilo statistično pomembnih razlik med primerjanima skupinama. Pri obeh je bila mediana vrednost 24 ur. Iz dobljenih podatkov lahko vidimo, da je do okužbe prihajalo tudi, če je bil klop prisesan manj kot 24 ur, torej v krajšem obdobju, kot naj bi bilo po nekaterih raziskavah potrebno za prenos borelij (19). Gre namreč za raziskave, ki so bile opravljene na laboratorijskih živalih, kot vektor pa so uporabili klope vrste *I. scapularis*, ki so prisotni v ZDA, medtem ko je v Evropi najpogostejši klop vrste *I. ricinus*. Kot že v nekaterih prejšnjih raziskavah (60) lahko ugotovimo, da povsem varnega časovnega obdobja, znotraj katerega bi klopa odstranili brez nevarnosti prenosa borelij, ni. Po nekaterih podatkih je prišlo do prenosa borelij po prisesanosti klopa manj kot dve uri (20). Zavedati se moramo, da so podatki dobljeni na podlagi anamneze. Pri preiskovancih je sicer šlo največkrat za bolnike, ki so se v naravi zadrževali le občasno za kratek čas in so navadno natančno vedeli, kdaj so odšli v naravo, kjer bi klopa lahko dobili. Vendar pa po naših izkušnjah bolniki raje navedejo krajši čas prisesanosti. Tako je verjetno podatek iz leta 2000, da je do pojava erythema migrans prišlo po manj kot eni uri prisesanosti klopa, malo verjeten. Dvomljiva je tudi trditev bolnika, ki naj bi klopa odstranil po 14 dneh.

V letu 2000 in v letu 1993 so bolniki najpogosteje navedli, da so dobili klopa v okolici doma. Večina bolnikov je dobila klopa na krajšem sprehodu okoli hiše ali pri delu na vrtu. Tako se nam postavi vprašanje preventive, ki zahteva uporabo repelentov pred vsakim odhodom v naravo. Od ljudi ne moremo pričakovati, da bodo repelent uporabljali doma vsak dan vse tople mesece v letu. Zavedati se moramo, da ščitijo repelenti pred klopi le delno, da je zaščita časovno omejena in da so predvsem ob pogosti in nepravilni uporabi repelentov mogoči neugodni stranski učinki.

Pri obeh primerjanih skupinah ni bilo statistično pomembnih razlik v času, ki je pretekel od vboda klopa oziroma pika insekta do pojava eritema (mediana vrednost za leto 1993 15 dni, za leto 2000 14 dni). Trajanje inkubacije v naši raziskavi je primerljivo s podatki, navedenimi v literaturi (16, 33, 34). Dejanski čas, ki je pretekel od vboda oziroma pika do nastanka erythema migrans, je pogosto krajši, kot ga navajajo bolniki. Posebej na delih telesa, kjer bolnik eritem težje opazi (hrbet, zadnja stran okončin in podobno), je rdečina verjetno obstajala, že preden jo je bolnik opazil, saj je nanjo postal pozoren šele, ko je ta postala dovolj velika oziroma so se začeli pojavljati na mestu rdečine lokalni simptomi (srbenje, pečenje ali bolečina). Rdečine, ki so se pojavile znotraj prvih nekaj ur po vbodu klopa in niso imele značilne oblike erythema migrans, smo smatrali kot alergično reakcijo na vbod klopa. Le v nekaj primerih, ko je imela rdečina značilno obliko, se je večala in trajala več dni, smo v raziskavo vključili tudi bolnike, pri katerih se je erythema migrans pojavil le v nekaj urah po vbodu klopa.

V letu 2000 je bila mediana vrednost od pojava eritema do prihoda na pregled 8,5 dni, v letu 1993 pa 8,0 dni. Razlika ni statistično pomembna. Kožna sprememba je razen morebitnih blagih lokalnih simptomov za bolnika običajno nemoteča. Zato ji ne pripisujejo večjega pomena in jo nekaj časa le opazujejo v upanju, da bo sama prešla. Praviloma je kožna sprememba sprva majhna, enakomerno obarvana, s trajanjem eritema pa se rdečina običajno večja in v sredini blede ter tako dobi značilno obročasto obliko, ki jo večina bolnikov ali družinskih zdravnikov prepozna kot erythema migrans.

Bolniki so v letu 2000 prihajali z večjimi eritemi kot leta 1993 ($p = 0,025$). To ne potrjuje naše delovne hipoteze, saj smo predvidevali, da se je poznavanje lymške borelioze in pomena erythema migrans od leta 1993 do 2000 povečalo, in da bodo bolniki prihajali na potek bolj zgodaj v poteku bolezni ter da bodo zato eritemi ob pregledu manjši. Možno je, da so v letu 2000 zdravniki splošne medicine bolje seznanjeni s potekom lymške borelioze in ustreznim zdravljenjem, zato večino primerov obravnavajo sami. Večje eriteme povezujejo z razširjeno okužbo in večjo možnostjo zapletov, zato takega bolnika raje pošljejo na pregled k specialistu.

V obeh skupinah se je pogostejše pojavljala značilna oblika erythema migrans, kar je primerljivo s podatki iz drugih objavljenih študij (38–40). Enakomerno rdečino smo ugotovili pri nekaj več kot tretjini primerov. Gre za pri splošni populaciji manj razpoznavno obliko erythema migrans, kjer za tipično spremembo velja kolobar. Zlasti če bolnik ne ve za vboj klopa na mestu pojava enakomerne rdečine, se lahko zgodi, da na spremembo, ki praviloma zbledi tudi brez zdravljenja, ni pozoren in ne obišče zdravnika.

V obeh primerjanih skupinah bolnikov se je erythema migrans najpogostejše pojavljal na spodnji okončini, kar je razumljivo glede na življenjski prostor klopov, hkrati pa primerljivo z ostalimi evropskimi raziskavami (16, 25, 33). Statistično značilno razliko ($p < 0,001$) smo opazili v drugih lokalizacijah erythema migrans: eritem se je pojavljal v letu 2000 znatno pogostejše na prsnem košu in na trebuhu, redkeje pa na hrbtu. Za te razlike nimamo ustrezne razlage.

Bolniki so vboj klopa le redko (v obeh primerjanih skupinah le v 2,8 %) navedli na drugem delu telesa, kot je bil erythema migrans. Pojavlja se vprašanje, ali je pri teh bolnikih šlo za zgodnjo diseminirano okužbo ali pa je bil na mestu rdečine pik insekta oziroma vboj klopa, ki je ostal nezapažen.

V pojavljanju lokalnih simptomov na mestu rdečine med primerjanima skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Lokalne simptome je navajala dobra polovica bolnikov, najpogostejše srbenje, najmanj pogosto pa bolečino. Splošne težave so se pri bolnikih iz leta 2000 redkeje pojavljale kot pri bolnikih iz

leta 1993 ($p = 0,033$). Pri obeh skupinah so bolniki najpogostejše navajali utrujenost, v letu 2000 pa smo opazili statistično značilno ($p < 0,001$) redkejšo pojavljanje slabega počutja, vročine, navzee in bolečin v sklepih. Zavedati se moramo, da so splošni simptomi odvisni od številnih dejavnikov, med drugim tudi od osebnosti bolnika in njegovega doživljanja bolezni, pa tudi od izpraševalca, ki izpolnjuje vprašalnik.

Najpogostejše je bil eritem solitaren, v tem med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Največje število eritemov naenkrat pri enem bolniku smo zabeležili v letu 2000, to je 21 značilnih kožnih sprememb. Bolnike s solitarnim erythema migrans uvrščamo v zgodnjo lokalizirano obliko bolezni, tiste z multiplimi erythema migrans pa v zgodnjo diseminirano obliko lymške borelioze. Zanimivo je, da bolniki z multiplimi eritemi niso imeli splošnih simptomov nič pogostejše kot bolniki s solitarnimi erythema migrans. Enake rezultate smo dobili tudi pri bolnikih iz leta 1993. Morda je vzorec bolnikov z multiplimi erythema migrans premajhen za zanesljive zaključke.

V najini raziskavi sva predstavila klinične in epidemiološke značilnosti bolnikov z erythema migrans v letu 1993 in 7 let kasneje. Iz raziskave lahko posredno sklepamo o poznavanju lymške borelioze in erythema migrans kot zgodnjega pokazatelja bolezni, ne pa o pojavnosti lymške borelioze v Sloveniji. Lahko nam je v pomoč pri ocenjevanju uspešnosti seznanjanja laične populacije o bolezni in njenih znakih. Vprašalnik, ki smo ga za vsakega bolnika izpolnili ob prvem pregledu, na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani uporabljajo že od leta 1990 in je zelo uporaben za zbiranje kliničnih in epidemioloških značilnosti bolnikov z erythema migrans.

ZAKLJUČKI

V naši prospektivni raziskavi smo predvidevali, da se je poznavanje znakov lymške borelioze in pomena erythema migrans od leta 1993 povečalo in da bodo bolniki v letu 2000 prihajali na pregled v krajšem času od pojava kožnih sprememb, da bodo zato eritemi ob pregledu manjši in dodatne težave redkeje prisotne. Delovne hipoteze nismo potrdili, saj v nasprotju z našimi pričakovanji bolniki v letu 2000 na pregled niso

prihajali prej, temveč celo nekoliko kasneje in z značilno večjimi eritemi kot v letu 1993. Delno smo potrdili predpostavko, da bodo dodatne težave redkeje prisotne, saj so bili spremljajoči splošni simptomi leta 2000 izraženi pri manjšem delu bolnikov kot 7 let prej.

ZAHVALE

Več kot le zahvalo dolgujeva mentorju prof. dr. Francu Strletu, dr. med., za žrtvovani čas, nasvete, napotke in potrpljenje.

V življenju učenca se zvrsti mnogo učiteljev, a le redki ostanejo v spominu za vedno. Vaša zavzetost in veselje do dela sta nalezljiva.

Zahvaljujeva se tudi prim. dr. Jožetu Cimpermanu, dr. med., mag. Tomažu Jurci, dr. med., mag. Mateji Logar, dr. med., doc. dr. Stanki Lotrič - Furlan, dr. med., prim. dr. Veri Maraspin - Čarman, dr. med., in Katarini Ogrinc, dr. med., za njihovo potrpežljivost in pomoč pri delu v ambulanti.

LITERATURA

1. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586-96.
2. Stanek G, Pletschette M, Flamm H, et al. European Lyme borreliosis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 274-82.
3. Strle F, Cimperman J, Pejovnik-Pustinek A, et al. Lyme boreliosis-epidemiološki podatki za Slovenijo. In: Ropac D, ed. *Lyme borelioza u Jugoslaviji*. Zagreb: Medicinska akademija Hrvatske, 1989: 35-43.
4. Ružič-Sabljic E. Značilnosti bakterij, ki povzročajo lymsko boreliozo pri ljudeh. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2000*. 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi. Ljubljana: Društvo za lymsko boreliozo; 2000: 15-20.
5. Anderson JF. Epizootiology of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* tick vectors and reservoir hosts. *Rev Inf Dis* 1989; 11: Suppl 6: S1451-9.
6. Magnarelli LA, Anderson JF. Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1482-6.
7. Picken RN, Cheng Y, Strle F, et al. Molecular characterisation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Slovenia revealing significant differences between tick and human isolates. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1996; 15: 313-23.
8. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with phenotypic similarities to strain 25015. *J Infect Dis* 1996; 174: 1112-5.
9. Steere AC. *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2504-18.
10. Ružič-Sabljic E, Maraspin-Čarman V, Lotrič-Furlan S, Cimperman J, Strle F. Značilnosti borelijskih vrst izoliranih iz kože. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2000*. 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi. Ljubljana: Društvo za lymsko boreliozo; 2000: 41-6.
11. Strle F, Pejovnik-Pustinek A, Stanek G, Pleterski D, Rakar R. Lyme borreliosis in Slovenia in 1986. In: Stanek G, Kristoferitsch W, Pletschette M, Barbour AG, Flamm H, ed. *Lyme borreliosis II*. Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag, 1989: 203-5.
12. Anon (1998). *Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 1997*. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, pp 36-8.
13. Ružič-Sabljic E, Strle F, Cimperman J. The *Ixodes ricinus* tick as a vector of *Borrelia burgdorferi* in Slovenia. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 396-400.
14. Strle F, Cheng Y, Nelson JA, Picken MM, Bouseman JK, Picken RN. Infection rate of *Ixodes ricinus* tick with *B. afzelii*, *B. garinii* and *B. burgdorferi* sensu stricto in Slovenia. *Eur J Clin Microbiol* 1995; 14: 994-1001.
15. Strle F, Maraspin-Čarman V, Lotrič-Furlan S, Ružič-Sabljic E, Pleterski-Rigler D, Cimperman J. Epidemiološke značilnosti lymške borelioze v Sloveniji. *Zdrav Vest* 1995; 64: 145-50.
16. Strle F. Lymška borelioza. *Med Razgl* 1990; 29: 197-220.
17. Strle F. Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentbl Bakterirol* 1999; 289: 643-52.
18. Strle F. Klinični vidiki lymške borelioze. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2000*. 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi. Ljubljana: Društvo za lymsko boreliozo; 2000: 161-3.
19. Piesman J, Mather TN, Simsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 3: 557-8.
20. O'Connell S, Grandstroem M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliosis. *Zentbl Bakterirol* 1998; 287: 229-40.
21. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia spirochetes*. *Acta Derm Venerol* 1985; Suppl 118: 1-36.
22. Berger B. Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1017-21.

23. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76–82.
24. Weber K, Puznik A, Becher T. Erythema-migrans-Krankheit. Beitrag zur Klinik und Beziehung zur Lyme-Krankheit. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 1182–90.
25. Malare MS, Grant-Kells JM, Feder HM, Luger S. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Int Med* 1991; 114: 490–8.
26. Asbrink E, Hovmark A. Cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne *Borrelia* spirochetosis. *Int J Dermatol* 1987; 26: 215–23.
27. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme Borreliosis in patients with culture confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996; 100: 502–8.
28. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 107: 725–31.
29. McAlister HF, Klementowitz P, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989; 110: 339–45.
30. Strle F. Prizadetost kože pri lymiski boreliozii. In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 57–61.
31. Stanek G, Flamm H, Groh V, et al. Epidemiology of *Borrelia* infections in Austria. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol* 1986; 263: 442–9.
32. Wienecke R, Zohling N, Neubert U, Schlupen EM, Meurer M, Volkenandt M. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* in erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 19–22.
33. Logar M, Lotrič-Furlan S, Maraspin-Čarman V, et al. Ali prisotnost bakterije *Borrelia burgdorferi* sensu lato v koži vpliva na klinično sliko eritema migrans? In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 63–70.
34. Strle F, Cheng Y, Cimperman J, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in resolved erythema migrans lesions. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 380–9.
35. Strle F, Nelson JA, Ružič-Sabljic E, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 61–5.
36. Mitchell PD, Reed KD, Vandermause MF, Melski JW. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from skin biopsy specimens of patients with erythema migrans. *Clin Microbiol and Infect Dis* 1993; 99: 104–7.
37. Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77: 44–50.
38. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557–65.
39. Nadelman RB, Wormser GP. Erythema migrans and early Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98: Suppl 4A: 15S–24S.
40. Asbrink E, Olson I, Hovmark A. Clinical manifestations of Lyme erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zbl Bakt Hyg* 1986; 263: 229–36.
41. Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1985; 65: 43–52.
42. Feder HM, Whitaker DL. Misdiagnosis of erythema migrans. *Am J Med* 1995; 99: 412–9.
43. Wilske B, Preac-Mursic V. Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, ed. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin-Heilderberg: Springer Verlag, 1993: 268–99.
44. Wilske B. Serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Z Hautkr* 1988; 63: 511–4.
45. Ružič-Sabljic E. Mikrobiološka diagnostika borelijskih okužb. In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 155–60.
46. Strle F. Patogeneza lymiske borelijoze-klinični vidiki. In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 47–50.
47. Magnarelli LA. Serologic diagnosis of Lyme disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 154–61.
48. Strle F. Zdravljenje lymiske borelijoze z antibiotiki. In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 199–206.
49. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 911–5.
50. Feder HM, Gober MA, Luger SW, et al. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 788–93.
51. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339: 209–15.
52. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 216–22.
53. Feder HM, Beran H, Van Hoecke C, Abraham B, De Clercq N, Buscarino C, Parenti DL. Immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme disease in children. *J Pediatr* 1999; 135: 575–9.
54. Steigbigel RT, Benach JL. Immunization against Lyme disease – an important first step. *N Engl J Med* 1998; 339: 263–4.
55. Stanek G. Outer surface proteins of *Borrelia* and candidates for Lyme borreliosis vaccines. In: Strle F, ed. *Lymaska borelijoza 2000. 2. slovensko posvetovanje o lymiski boreliozii*. Ljubljana: Društvo za lymisko borelijozo; 2000: 219–25.
56. Centers for disease control (1991). Lyme disease surveillance – United States, 1989–1990. *MMWR* 40: 417–21.

57. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis (Erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 4–15.
58. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zbl Bakt Hyg A* 1986; 263: 209–28.
59. Zore A, Trilar T, Prosenc K, Ružič-Sabljic E, Avšič-Županc T. Okuženost klopov in malih sesalcev z bakterijami *Borrelia burgdorferi* sensu lato v Sloveniji. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2000*. 2. slovensko posvetovanje o lymški boreliozi. Ljubljana: Društvo za lymško boreliozo; 2000: 27–33.
60. Strle F, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Cimperman J. Epidemiological study of a cohort of adult patients with erythema migrans registered in Slovenia in 1993. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 503–7.

Prispelo 8. 3. 2002