

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/83



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-3636
Naslov projekta	Trajanje antibiotičnega zdravljenja erythema migrans
Vodja projekta	13301 Franc Strle
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4212
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Lymska borelijoza je na severni zemeljski polobli najpogostejša bolezen, ki jo prenašajo klopi. Povzročajo jo borelije lysmske borelioze (*B. burgdorferi* s.l.), v Severni Ameriki le *B. burgdorferi*, v Evropi pa največkrat *B. afzelii* in *B. garinii*, redko *B. burgdorferi*, izjemoma tudi nekatere druge borelijske vrste. Klinična slika lysmske borelioze v Evropi je nekoliko drugačna od bolezni, ki se pojavlja v severni Ameriki, najbrž zaradi različnih povzročiteljev. Najpogostejši znak bolezni je kožna sprememba, erythema migrans (EM), iz katere se okužba lahko razširi na druge organe. Bolnike z erythema migrans zdravimo z antibiotiki, največkrat z doksiciklinom. Odraslim

osebam dajemo doksiciklin 100 mg/12 ur. Glede na priporočila traja zdravljenje 14 do 21 dni. Učinkovitost krajšega, to je 10-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans so ocenili v ZDA ne pa v Evropi, zato smo se odločili za raziskavo, ki je predmet tega projekta.

Po ustreznem antibiotičnem zdravljenju EM večina bolnikov popolnoma okreva, pri približno desetini pa še mesece po zdravljenju vztrajajo glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah in/ali sklepih in kognitivne težave. Težave po preboleli lymski boreliozi predstavljajo precejšen klinični izziv in so predmet ostrih razprav, deloma zato, ker je zaradi prisotnosti podobnih težav pri sicer zdravih ljudeh pomen simptomov po preboleli lymski boreliozi vprašljiv, deloma pa zato, ker zanje ni ustreznega zdravljenja, kar nekateri "specialisti" za lymsko boreliozo tolmačijo kot razlog za dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki.

Učinkovitost 10- in 15-dnevnega zdravljenja z doksiciklinom smo ocenili pri 225 odraslih bolnikih s tipičnim erythema migrans. 118 bolnikov je dobivalo doksiciklin 100 mg/12 ur 15 dni, 107 bolnikov pa enake odmerke doksiciklina 10 dni. Pogostost in izraženost nespecifičnih simptomov pri bolnikih po zdravljenju smo primerjali s pogostnostjo in izraženostjo enakih simptomov pri kontrolnih osebah primerljive starosti in spola, ki niso prebolele lymske borelioze. Učinkovitost zdravljenja smo zasledovali klinično in s pomočjo mikrobioloških preiskav 14 dni ter 2, 6 in 12 mesecev po prvem pregledu.

Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymske borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino.

Ugotovitve so podlaga za krajše zdravljenje bolnikov z erythema migrans; krajše zdravljenje je cenejše, povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki za posameznika in ekološko bolj sprejemljivo.

ANG

Background The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with erythema migrans has been assessed in the United States but not in Europe. Experts disagree on the significance of post-Lyme borreliosis symptoms.

Methods In a noninferiority trial, the efficacies of 10 days and 15 days of oral doxycycline therapy were evaluated in adult European patients with erythema migrans. The prevalence of nonspecific symptoms was compared between patients with erythema migrans and 81 control subjects without a history of Lyme borreliosis. The efficacy of treatment, determined on the basis of clinical observations and microbiologic tests, was assessed at 14 days and at 2, 6, and 12 months. Nonspecific symptoms in patients and controls were compared at 6 months after enrollment.

Results A total of 117 patients (52%) were treated with doxycycline for 15 days, and 108 (48%) received doxycycline for 10 days. Twelve months after enrollment, 85 of 91 patients (93.4%) in the 15-day group and 79 of 86 (91.9%) in the 10-day group had complete response (difference, 1.6 percentage points; upper limit of the 95% confidence interval, 9.1 percentage points). At 6 months, the frequency of nonspecific symptoms in the patients was similar to that among controls.

Conclusions The 10-day regimen of oral doxycycline was not inferior to the 15-day regimen among adult European patients with solitary erythema migrans. Six months after treatment, the frequency of nonspecific symptoms among erythema migrans patients was similar to that among control subjects.

Findings of the present study represent a scientific basis for shorter antibiotic treatment; the shorter treatment is cheaper, has less side effects in treated individuals, and produces less ecological damage.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Lymska borelioza je infekcijska bolezen, ki jo povzroča *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Ločimo zgodnjo in pozno obliko lymske borelioze. Najpogostejša zgodnja oblika bolezni je erythema migrans. Antibiotično zdravljenje skrajša trajanje erythema migrans in zmanjša možnost nastanka kasnejših oblik bolezni. Ločimo lahko objektivne oblike in subjektivne simptome lymske borelioze. Objektivne oblike lymske borelioze zajemajo prizadetost živčevja (meningitis, meningoencefalitis, meningoradikulonevritis, encefalopatija), miokarditis, prizadetost sklepov (arthritis) in/ali kože (erythema migrans, borelijski limfocitom, kronični atrofični akrodermatitis), ki jih lahko objektivno potrdimo. Med subjektivne simptome sodijo težave kot so glavobol, bolečine v sklepih in mišicah, mravljinčenje, utrujenost, razdražljivost, ob čemer v kliničnem statusu ni najti nenormalnosti. Na medmrežnem strežniku Pubmed (ključne besede za iskanje: lymska borelioza, zgodnja lymska bolezen, erythema migrans; članki objavljeni v angleščini do januarja 2010) smo našli objave 13 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so ocenjevale učinkovitost različnih antibiotikov za zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo lymsko boreliozo: osem raziskav je bilo opravljenih v ZDA in pet v Evropi. Borelijske vrste so v Evropi bolj raznolike kot v ZDA in tudi klinični potek erythema migrans se nekoliko razlikuje od tistega v ZDA. Učinkovitost 10 dnevnega odmerjanja doksiciklina za zdravljenje odraslih bolnikov z erythema migrans je bila ocenjena v ZDA, ne pa tudi v Evropi. Ker neposredna primerjava učinkovitosti posameznih antibiotikov za zdravljenje erythema migrans med ZDA in Evropo ni bila opravljena, lahko le domnevamo, da ni pomembnih razlik. Od 735 bolnikov z erythema migrans zdravljenih v ZDA, jih je imelo po zdravljenju 4,2% objektivne znake lymske borelioze, subjektivni simptomi, ki so jih bolniki navajali vsaj 6 mesecev, pa so se pojavljali pogosteje (9%). Antibiotiki, preizkušeni v evropskih randomiziranih kliničnih raziskavah, so bili povezani s podobnim deležem neuspeha zdravljenja kot v ZDA. Med 430 bolniki z erythema migrans, ki so bili vključeni v randomizirane klinične raziskave, jih je imelo po zdravljenju 2,1% objektivne znake lymske borelioze, 15,8% bolnikov pa je navajalo vsaj 6 mesecev trajajoče subjektivne simptome.

V večini naštetih raziskav učinkovitosti antibiotičnega zdravljenja erythema migrans, ki so bile opravljene v Evropi in ZDA, so se različni antibiotiki in načini njihovega odmerjanja izkazali za primerljivo učinkovite. Vendar razlike v zasnovi raziskav, načinu odmerjanja antibiotikov, heterogenosti populacij bolnikov in ponovno antibiotično zdravljenje v nekaterih centrih otežujejo primerljivost ugotovitev teh raziskav.

Rezultati naštetih randomiziranih raziskav so pokazali, da se velika večina (vendar ne vsi) bolnikov z erythema migrans dobro odzove na antibiotično zdravljenje: po zaključenem ustreznem antibiotičnem zdravljenju se novi objektivni znaki lymske borelioze pojavijo le izjemoma, subjektivne težave pa niso redkost. Za bolnike, pri katerih so po ustreznem antibiotičnem zdravljenju izginili objektivni znaki okužbe, a še več mesecev ali let navajajo subjektivne simptome, strokovnjaki ameriškega združenja za infekcijske bolezni (angleško Infectious Diseases Society of America-*IDSA*) predlagajo izraz "sindrom po lymski boreliozi", angleško "post-Lyme disease syndrome". Razlaga možne vzročne povezanosti med temi subjektivnimi simptomi in predhodno (ustrezno zdravljeno) lymsko boreliozo pri posameznem bolniku je izjemno težavna in je predmet strokovnih debat. Teoretično so ti simptomi lahko odraz aktivne borelijske okužbe ("kronična lymska borelioza"), posledica ozdravljene lymske borelioze (stanje po lymski boreliozi), lahko pa niso v nikakršni povezavi s predhodno lymsko boreliozo in so odraz neke druge

(neprepoznane) bolezni ali zgolj simptomi, ki se tudi sicer pojavljajo v splošni populaciji ("nespecifični simptomi"). Z zapletenostjo razločevanja med naštetimi možnostmi se vsakodnevno srečujemo v klinični praksi pri različnih boleznih. Pri lymfski boreliozni je razločevanje dodatno oteženo zaradi pomanjkljivih podatkov o pogostosti takšnih simptomov v splošni populaciji. Med objavami v angleškem jeziku smo našli le eno prospektivno raziskavo o učinkovitosti zdravljenja erythema migrans, ki je vključevala kontrolno skupino preiskovancev brez lymfske borelioze za oceno in primerjavo pogostosti subjektivnih težav.

Zastavili smo se dve osnovni vprašanji:

1. Ali je zdravljenje odraslih bolnikov z erythema migrans s peroralnim doksiciklinom 100 mg na 12 ur 10 dni enako učinkovito kot zdravljenje z doksiciklinom v enakem dnevnem odmerku 15 dni?

2. Ali se pogostost subjektivnih simptomov, ki jih navajajo bolniki po zdravljenju erythema migrans, razlikuje od pogostosti podobnih simptomov v splošni populaciji, ki v anamnezi preteklih bolezni nima lymfske borelioze?

Ugotovili smo:

1. Da sta učinkovitost in varnost 10 in 15 dnevnega odmerjanja peroralnega doksiciklina za zdravljenje erythema migrans glede na klinične in mikrobiološke kazalce primerljivi. Takšna ugotovitev predstavlja ustrezno strokovno utemeljitev za skrajšanje ustaljenega oz. do sedaj priporočenega trajanja antibiotičnega zdravljenja z doksiciklinom, ki je v Evropi in ZDA 14 do 21 dni.

2. Da je učinkovitost obeh načinov zdravljenja odlična.

3. Da je pogostost subjektivnih simptomov pri bolnikih po zdravljenju erythema migrans primerljiva s pogostostjo podobnih simptomov pri kontrolnih preiskovancih brez lymfske borelioze. Ta ugotovitev kaže, da je potrebno usmeriti raziskave v iskanje drugih možnih vzrokov za subjektivne simptome in predvsem, da ni razlogov za predpisovanje antibiotikov za "zdravljenje" subjektivnih simptomov, ki vztrajajo ali se pojavijo po ustrezno zdravljenem erythema migrans.

Realizacija zastavljenega programa:

Program dela, ki je bil predviden v okviru projekta, je bil izveden v celoti. Del podatkov, ugotovitev in vzorcev, ki smo jih pridobili v okviru projekta smo uporabili tudi pri oceni imunskih vnetnih odzivov pri bolnikih z zgodnjo lymfsko boreliozo.

Ugotovitve, ki izhajajo neposredno iz izvedenega projekta, so bile objavljene v vrhunski reviji z IF v zgornjih 5% področja infekcijske bolezni. Tudi poročilo o imunskih vnetnih odzivih pri bolnikih z zgodnjo lymfsko boreliozo je bilo objavljeno v vrhunski reviji z IF v zgornjih 5% področja infekcijske bolezni.

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

Program dela, ki je bil predviden v okviru projekta, je bil izveden v celoti. Del podatkov, ugotovitev in vzorcev, ki smo jih pridobili v okviru projekta smo uporabili tudi pri oceni imunskih vnetnih odzivov pri bolnikih z zgodnjo lymfsko boreliozo.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	298668	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	10- in 15-dnevno zdravljenje erythema migrans z doksiciklinom
		ANG	Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days
	Opis	SLO	Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymške borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino. Ugotovitve so podlaga za krajše zdravljenje bolnikov z erythema migrans; krajše zdravljenje je cenejše in povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki.
		ANG	Background. The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with erythema migrans has been assessed in the United States but not in Europe. Experts disagree on the significance of post-Lyme borreliosis symptoms. Methods. In a noninferiority trial, the efficacies of 10 days and 15 days of oral doxycycline therapy were evaluated in adult European patients with erythema migrans. The prevalence of nonspecific symptoms was compared between patients with erythema migrans and 81 control subjects without a history of Lyme borreliosis. The efficacy of treatment, determined on the basis of clinical observations and microbiologic tests, was assessed at 14 days and at 2, 6, and 12 months. Nonspecific symptoms in patients and controls were compared at 6 months after enrollment. Results. A total of 117 patients (52%) were treated with doxycycline for 15 days, and 108 (48%) received doxycycline for 10 days. Twelve months after enrollment, 85 of 91 patients (93.4%) in the 15-day group and 79 of 86 (91.9%) in the 10-day group had complete response (difference, 1.6 percentage points; upper limit of the 95% confidence interval, 9.1 percentage points). At 6 months, the frequency of nonspecific symptoms in the patients was similar to that among controls. Conclusions. The 10-day regimen of oral doxycycline was not inferior to the 15-day regimen among adult European patients with solitary erythema migrans. Six months after treatment, the frequency of nonspecific symptoms among erythema migrans patients was similar to that among control subjects.
	Objavljeno v	The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2012; Vol. 55, iss. 3; str. 343-350; Impact Factor: 9.374; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.017; A'': 1; A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Stupica Daša, Lusa Lara, Ružić-Sabljić Eva, Cerar Tjaša, Strle Franc	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	1184172	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Zvišane vrednosti IL-23 v podskupini bolnikov s simptomi po zdravljenju erythema migrans
		ANG	Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following erythema migrans
			Po ustreznem antibiotičnem zdravljenju erythema migrans (EM), zgodnje kožne oblike lymške borelioze (LB), večina bolnikov popolnoma okreva, pri

	Opis	SLO	približno desetini pa še mesece po zdravljenju vztrajajo ali se na novo pojavijo subjektivne težave, kot so glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah in/ali sklepih, kognitivne težave, imenovane tudi simptomi po preboleli LB. Vzroki za te simptome niso razjasnjeni, verjetno pa je vzrokov več. V raziskavi smo potrdili, da perzistentna okužba najverjetneje ni razlog teh simptomov, saj po zdravljenju EM v koži ni bilo več borelij. Ugotovili smo, da so visoke koncentracije kemokinov CXCL9 in CXCL10 (ta kemokina odražata odgovor tipa 1 celic pomagalk T - TH1) povezane z učinkovitim odstranjevanjem borelij iz kože bolnikov z EM, visoki nivoji citokina IL-23 (ta citokin je odraz TH17 imunskega odgovora) in protiteles proti rastnemu faktorju endotelijskih celic (ECGF) pa s prisotnostjo simptomov po preboleli LB.
		ANG	Background. The causes of post-Lyme disease symptoms are unclear. Herein, we investigated whether specific immune responses were correlated with such symptoms. Methods. The levels of 23 cytokines and chemokines, representative of innate and adaptive immune responses, were assessed in sera from 86 antibiotic-treated European patients with erythema migrans, 45 with post-Lyme symptoms and 41 without symptoms, who were evaluated prior to treatment and 2, 6, and 12 months thereafter. Results. At study entry, significant differences between groups were observed for the type 1 helper T cell (TH1)associated chemokines CXCL9 and CXCL10, which were associated with negative Borrelia cultures, and the type 17 helper T cell (TH17)associated cytokine interleukin 23 (IL-23), which was associated with positive cultures and the development of post-Lyme symptoms (P .02). Moreover, of the 41 patients with detectable IL-23 levels, 25 (61%) developed post-Lyme symptoms, and all 7 with IL-23 levels 230 ng/mL had such symptoms. Furthermore, antibody responses to the ECGF autoantigen were more common in patients with post-Lyme symptoms (P = .07) and were correlated directly with IL-23 levels (P = .02). Despite the presence of post-Lyme symptoms, all posttreatment culture results were negative, antiborrelial antibody responses declined, and there were no objective signs of disseminated disease, suggesting that spirochetal eradication had occurred with treatment in all patients. Conclusions. High TH1-associated responses correlated with more effective immune-mediated spirochetal killing, whereas high TH17-associated immune responses, often accompanied by autoantibodies, correlated with post-Lyme symptoms, providing a new paradigm for the study of postinfectious symptoms in a subset of patients with Lyme disease.
	Objavljeno v		The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2014; Vol. 58, iss. 3; str. 372-380; Impact Factor: 9.374;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.017; A'': 1;A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Strle Klemen, Stupica Daša, Drouin Elise E., Steere Allen C., Strle Franc
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7.Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	298668	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	10- in 15-dnevno zdravljenje erythema migrans z doksiciklinom
		ANG	Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days
			Primerjava 10- in 15-dnevnega zdravljenja bolnikov z erythema migrans je pokazala, da krajše zdravljenje ni manj učinkovito od daljšega in da sta obe

Opis	SLO	zdravljenji odlično učinkoviti: 6 mesecev po zaključku terapije so bili nespecifični simptomi enako pogosti pri bolnikih s prebolelim erythema migrans kot pri osebah brez prebolele zgodnje kožne lymške borelioze, ki so predstavljale kontrolno skupino. Ugotovitve so podlaga za krajše zdravljenje bolnikov z erythema migrans; krajše zdravljenje je cenejše in povezano z manj neugodnimi stranskimi učinki za posameznika in manj neugodnimi učinki ns okolje.	
	ANG	Background The efficacy of 10-day doxycycline treatment in patients with erythema migrans has been assessed in the United States but not in Europe. Experts disagree on the significance of post-Lyme borreliosis symptoms. Methods In a noninferiority trial, the efficacies of 10 days and 15 days of oral doxycycline therapy were evaluated in adult European patients with erythema migrans. The prevalence of nonspecific symptoms was compared between patients with erythema migrans and 81 control subjects without a history of Lyme borreliosis. The efficacy of treatment, determined on the basis of clinical observations and microbiologic tests, was assessed at 14 days and at 2, 6, and 12 months. Nonspecific symptoms in patients and controls were compared at 6 months after enrollment. Results A total of 117 patients (52%) were treated with doxycycline for 15 days, and 108 (48%) received doxycycline for 10 days. Twelve months after enrollment, 85 of 91 patients (93.4%) in the 15-day group and 79 of 86 (91.9%) in the 10-day group had complete response (difference, 1.6 percentage points; upper limit of the 95% confidence interval, 9.1 percentage points). At 6 months, the frequency of nonspecific symptoms in the patients was similar to that among controls. Conclusions The 10-day regimen of oral doxycycline was not inferior to the 15-day regimen among adult European patients with solitary erythema migrans. Six months aftertreatment, the frequency of nonspecific symptoms among erythema migrans patients was similar to that among control subjects. Findings of the present study represent a scientific basis for shorter antibiotic treatment; shorter treatment is cheaper, has less side effects in treated individuals, and produces less ecological damage.	
Šifra	F.22 Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		
Objavljeno v	The University of Chicago Press; Clinical infectious diseases; 2012; Vol. 55, iss. 3; str. 343-350; Impact Factor: 9.374;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.017; A'': 1;A': 1; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Stupica Daša, Lusa Lara, Ružić-Sabljić Eva, Cerar Tjaša, Strle Franc		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2. COBISS ID	263446272	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	Lymska borelijoza 2012	
	ANG	Lyme borreliosis	
Opis	SLO	Monografija o lymski borelijozi	
	ANG	Monography on Lyme borreliosis	
Šifra	C.02 Uredništvo nacionalne monografije		
Objavljeno v	Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center;Združenje za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu; 2012; 224 str.; Avtorji / Authors: Strle Franc, Maraspin-Čarman Vera		
Tipologija	2.02 Strokovna monografija		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

- Pridobitev podatkov, ki jih ni v literaturi.
- Veliko število pridobljenih borelijskih izolatov ter shranjeni vzorci serumov in kože so dober temelj za nadaljnje raziskave. Del vzorcev smo že uporabili in rezultate objavili v vrhunski reviji.

ANG

- Information not published in the literature has been obtained.
- Large number of Borrelia isolates as well as stored serum and skin specimens are a good basis for later studies. Some of the gathered material was used in the study that resulted in a report published in high-ranked journal.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

- Raziskava je pokazala, da je učinkovitost krajšega zdravljenja erythema migrans glede na klinične in mikrobiološke kazalce primerljiva z daljšo terapijo, kar predstavlja ustrezno strokovno utemeljitev za skrajšanje ustaljenega oziroma do sedaj priporočenega trajanja antibiotičnega zdravljenja z doksiciklinom, ki je v Evropi in ZDA 14 do 21 dni. Krajše zdravljenje je cenejše in ima manj neugodnih posledic na ekologijo (manj možnosti za razvoj bakterijske rezistence).
- Ker je bila pogostost subjektivnih simptomov pri bolnikih po zdravljenju erythema migrans primerljiva s pogostostjo podobnih simptomov pri kontrolnih preiskovancih brez lymške borelioze, nas to usmerja v iskanje drugih možnih vzrokov za subjektivne simptome in predvsem utemeljeno odvrča od predpisovanja antibiotikov za "zdravljenje" subjektivnih simptomov, ki vztrajajo ali se pojavijo po ustrezno zdravljenem erythema migrans.

Obe ugotovitvi sta strokovno pomembni in uporabni ne le v Sloveniji, ampak tudi drugod.

ANG

- The finding that 10-day and 15-day duration of treatment were equally effective for the treatment of adult patients with erythema migrans according to clinical and microbiological parameters represents an appropriate scientific basis for shortening the duration of the established i.e. so far recommended regimen of doxycycline, which is, in Europe and the U.S.A., 14 to 21 days. Shorter antibiotic therapy is less costly, has less side effects for treated individual, and is ecologically less harmful (smaller chances for the development of bacterial resistance).
- The finding that the frequency of subjective symptoms after erythema migrans treatment is comparable to the frequency of the same symptoms in control subjects without a history of Lyme borreliosis directs the search toward other possible causes of subjective symptoms and more importantly justifiably discourage physicians from prescribing antibiotics for "treatment" of subjective symptoms that persist or appear after a properly treated erythema migrans.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in	☐	☐	☐	☐	

	identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
Komentar			
Ocena			

13.Izjemni dosežek v letu 2013¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Objava članka v reviji, ki je glede na IF uvrščena v zgornjih 5% revij na področju infekcijske bolezni.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Franc Strle

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	7.4.2014
-----------	----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/83

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

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

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

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Rubrike izpolnite / prepišite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v

letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03

3B-21-C1-57-F8-F7-90-D0-B7-3B-FD-FB-54-92-B9-AE-17-54-58-5B