

*Sambor Grygorczuk, Joanna Zajkowska, Maciej Kondrusik, Anna Moniuszko,
Sławomir Pancewicz, Wioletta Pawlak – Zalewska*

NIEPOWODZENIA ANTYBIOTYKOTERAPII W BORELIOZIE UKŁADU KOSTNO-STAWOWEGO

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
kierownik: Sławomir Pancewicz

Potwierdzono dużą skuteczność antybiotykoterapii u pacjentów z objawami stawowymi boreliozy z Lyme. Dolegliwości utrzymujące się pomimo leczenia są częściej przetrwałym skutkiem przebytego zakażenia niż przejawem czynnej infekcji, a korzyści z ponawianej antybiotykoterapii są niewielkie. Brak odpowiedzi na leczenie jest wskazaniem do weryfikacji rozpoznania i diagnostyki w kierunku współistniejących chorób układu kostno-stawowego.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, zapalenie stawów, antybiotykoterapia
Key words: Lyme borreliosis, arthritis, antibiotic therapy

WSTĘP

Dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego stanowią najczęstsze układowe objawy kliniczne boreliozy z Lyme (1). Boreliozowe zapalenie stawów (*Lyme arthritis*, LA) mogą wywoływać wszystkie chorobotwórcze genogatunki *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*): często *B. burgdorferi sensu stricte* (*B. burgdorferi s.s.*) odpowiedzialna za boreliozę z Lyme w Ameryce Północnej i niewielki odsetek zachorowań w Europie, a rzadziej także dominujące w Starym Świecie *B. garinii* i *B. afzelii* (2). Dolegliwości pojawiają się tygodnie lub miesiące po zachorowaniu i przybierają różne nasilenie, od krótkotrwałych epizodów artralgi po przewlekłe zapalenie stawu, niekiedy z uchwytą radiologicznie destrukcją (1,3). Naturalny przebieg choroby uważa się za dość pomyślny, z dużym prawdopodobieństwem samoistnego wyzdrowienia w ciągu kilku lat (4).

Pierwotną przyczyną LA jest zakażenie stawu, co potwierdzono wykrywając krętki w płynie stawowym i synowium chorych metodami mikroskopowymi i molekularnymi (5-7). Ilość drobnoustrojów w zajętych tkankach jest niewielka, a możliwość ich uwidocznienia w preparacie bezpośrednim lub wyhodowania z płynu stawowego albo synowium ograniczona. Metoda PCR umożliwia wykrycie materiału genetycznego *B. burgdorferi s.l.*

u 50-70% chorych (6). Zakażeniu towarzyszy masywny naciek zapalny, złożony z limfocytów T i plazmocytów, histopatologicznie zbliżony do obserwowanego w reumatoidalnym zapaleniu stawów (rzs) (6,8). Podobieństwo do rzs jest też uchwytne w profilu syntetyzowanych miejscowo cytokin, z przewagą odpowiedzi Th1, wysokim stężeniem INF- γ , TNF- α , Il-1 β i chemokin (6).

Efektywności antybiotykoterapii w LA oceniono w kontrolowanych badaniach w niewielkich grupach pacjentów, a wyniki wskazują na skuteczność bliską 100% we wczesnych stadiach zakażenia i tylko nieco mniejszą w późnej boreliozie (9). W kilku badaniach wykazano bliską 90% efektywność 2-4 tygodniowej terapii ceftriaksonem, amoksycyliną lub doksycyliną w standardowych dawkach, bez dalszej korzyści przy intensyfikacji leczenia (9,10). Wbrew tym danym i istniejącym wytycznym, w praktyce klinicznej wielu pacjentów z rozpoznaniem boreliozy z Lyme poddawanych jest wielokrotnej antybiotykoterapii, często z powodu przypisywanych LA opornych na leczenie dolegliwości kostno-stawowych. Rzeczywista częstość tego zjawiska jest trudna do ustalenia, a jego przyczyny złożone.

ANTYBIOTYKOOPORNE LYME ARTHRITIS

Poprawa kliniczna w czasie leczenia LA jest często powolna, a dolegliwości mogą się utrzymywać do 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii, co utrudnia wczesną ocenę skuteczności (10). Brak szybkiej poprawy nie powinien być traktowany jako dowód antybiotykkooporności, gdyż u większości pacjentów dolegliwości ustępują ostatecznie w ciągu kilku tygodni (10). Jedynie u około 10% chorych z przewlekłym LA powodowanym przez *B. burgdorferi* s.s., głównie dotyczącym stawów kolanowych, zapalenie stawu utrzymuje się pomimo zastosowania prawidłowego, nawet dwu-trzykrotnego cyklu antybiotykoterapii (10,11). Czynniki ryzyka oporności na leczenie są: a) długi czas trwania choroby (wzrost ryzyka względnego o 1,3 na każdy miesiąc *arthritis*); b) wcześniejsze podanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo lub dostawowo; c) wysokie miano przeciwciał IgG przeciwko krętkowej lipoproteinie powierzchniowej OspA; d) obecność antygenów zgodności tkankowej HLA-DRB1*0401, *0404, *0101, zdolnych do wiązania epitopu OspA₁₆₃₋₁₇₅ (5,6,10-12). W grupie 134 chorych z LA antygeny te występowały u 80% pacjentów z postacią antybiotykkooporną i 33% pozostałych (5).

Wśród przyczyn antybiotykkooporności bierze się pod uwagę przetrwanie *B. burgdorferi* s.l. w obrębie stawu pomimo leczenia lub obecność czynników podtrzymujących zapalenie niezależnie od obecności żywych krętków, jak odkładające się kompleksy immunologiczne, antygeny krętkowe lub też krzyżowe reakcje immunologiczne. Przetrwanie zakażenia może zależeć od gromadzenia się krętków w niszach o niewielkiej penetracji antybiotyków (wewnątrzkomórkowo lub pozakomórkowo, np. w tkance łącznej włóknistej) lub powstania nietypowych form bakteryjnych, np. pozbawionych ściany komórkowej. Czynnikiem sprzyjającym mogłaby być słaba odpowiedź immunologiczna na zakażenie, co utrudniałoby diagnostykę serologiczną u tych chorych (13). Udział tych zjawisk w patogenezie LA pozostaje hipotezą, na poparcie której istnieją dane z badań *in vitro* i opisy pojedynczych przypadków (3,8,12,14). W hodowli komórkowej obserwowano wnikanie krętków do ludzkich fibroblastów, co prawdopodobnie chroni je w pewnym stopniu przed działaniem ceftriaksonu (14). Häupl i wsp. w preparatach synowium pacjentki z LA, nawracającym

pomimo antybiotykoterapii, uwidocznili przyleganie krętków do powierzchni fibroblastów i ich lokalizowanie się w zagłębieniach na powierzchni komórek (13). *Priem* i wsp. u 4 pacjentów z nawrotami LA po antybiotykoterapii wykazali obecność DNA *B. burgdorferi s.l.* w synowium, ale nie w płynie stawowym zajętych stawów 8-10 tygodni po leczeniu (7).

W badaniach obejmujących większe grupy chorych z antybiotykooopornym LA obserwowano jednak utrzymywanie się objawów, mimo niemożliwości wykrycia jakimikolwiek metodami krętków, ani ich materiału genetycznego w obrębie stawów (6,11,15). Wyniki badania PCR płynu stawowego lub synowium krótko po leczeniu są dodatnie u nielicznych chorych i z reguły ulegają negatywizacji w ciągu kilku miesięcy, świadcząc raczej o obecności martwych drobnoustrojów niż o czynnym zakażeniu (6,11). *Steere* i wsp. 4-5 miesięcy od antybiotykoterapii wykryli DNA *B. burgdorferi s.l.* w płynie stawowym tylko u 2 spośród 34 badanych; nie stwierdzili też materiału genetycznego krętków w synowium chorych poddanych synowektomii około 12 miesięcy po nieskutecznym leczeniu (11). Po antybiotykoterapii materiał genetyczny krętków wydaje się więc ulegać stopniowej eliminacji, najpierw z płynu stawowego, a następnie także z synowium, nawet jeśli nie towarzyszy temu zadowalająca poprawa kliniczna.

W antybiotykooopornym LA obserwuje się wyższe stężenia cytokin związanych z odpowiedzią Th1 i chemokin w płynie stawowym i synowium, utrzymujące się mimo braku wykrywalnego zakażenia. Różnica stężeń pomiędzy antybiotykoooporną i antybiotykowrażliwą postacią LA jest uchwytana już przed leczeniem, co sugeruje skłonność do bardziej nasilonej odpowiedzi zapalnej na zakażenie istniejącą od początku choroby (6). Swoiście reaktywne limfocyty mogą być wyizolowane z płynu stawowego chorych także przy ujemnym wyniku badania metodą PCR, a więc w sytuacji, gdy krętki zostały wyeliminowane lub są bardzo nieliczne (16). Przyczyną może być odkładanie się w stawach części chorych antygenów *B. burgdorferi s.l.* podtrzymujących stan zapalny niezależnie od czynnego zakażenia lub też rozwój reakcji o charakterze autoimmunologicznym (16). Podobieństwo do rrsz widoczne w składzie nacieku komórkowego i profilu cytokin, związek z określonymi antygenami zgodności tkankowej, wysokim mianem przeciwciał przeciwko OspA (które poza tym pojawiają się późno i niestale w przebiegu zakażenia) oraz komórkową odpowiedzią przeciwko OspA₁₆₃₋₁₇₅ sugerują mechanizm autoimmunologiczny, o typie reakcji krzyżowej z epitopem bakteryjnym, ale uczestniczący w reakcji autoantygen pozostaje nieznan (5,12,16). Na podstawie analizy sekwencji aminokwasowej rolę tę przypisywano białku powierzchniowemu limfocytów hLFA-1, odpowiedź przeciw któremu miała prowadzić do podtrzymywania zapalenia po eliminacji patogenu, mechanizmu tego nie potwierdziły jednak badania reaktywności limfocytów uzyskanych od chorych (12).

BORELIOZA A CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

Opisy klasycznego antybiotykooopornego LA dotyczą głównie chorych z terenu Ameryki Północnej, zakażonych *B. burgdorferi s.s.*, ale nawet w tej populacji pełnoobjawowe antybiotykoooporne *arthritis* występuje stosunkowo rzadko. Zapalenie stawu spowodowane reakcją krzyżową z OspA₁₆₃₋₁₇₅ nie wydaje się możliwe w zakażeniu genogatunkami *B. afzelii* i *B. garinii* dominującymi w Europie, ze względu na odmienność antygenową obecnych u nich wariantów OspA (17). Inne mechanizmy reakcji autoimmunologicznej, mogące mieć większe znaczenie w europejskiej i polskiej populacji pacjentów, nie są znane.

Prawdopodobnie częstszą przyczyną przewlekłych dolegliwości kostno-stawowych utrzymujących się lub nawracających u osób z wywiadem LA jest przyspieszenie postępu lub ujawnienie choroby zwyrodnieniowej w następstwie przebytego zapalenia stawu. *Kalish* i wsp. stwierdzili w grupie badanych po upływie 10-20 lat po przebyciu LA zwiększoną, w porównaniu z osobami zdrowymi w tym samym wieku, częstość przewlekłych, łagodnych objawów ze strony stawów kolanowych (ból po wysiłku fizycznym, niewielkie ograniczenie ruchomości, śladowe obrzęki), o przebiegu i obrazie klinicznym odpowiadającym chorobie zwyrodnieniowej (18). *Shadick* i wsp. obserwowali zwiększoną częstość artralgi, bólu przy wykonywaniu ruchów i niewielkich obrzęków u osób z wywiadem LA. Dolegliwości lokalizowały się w stawach dotkniętych w przeszłości LA, w chwili badania pacjenci nie mieli jednak ewidentnych cech zapalenia. W części wypadków dolegliwości korelowały z uchwytnymi radiologicznie zmianami zwyrodnieniowymi (19). Badania sugerują, że wczesne leczenie LA może, skracając czas trwania choroby i związane z tym narażenie stawów na uszkodzenie, zmniejszyć ryzyko tego rodzaju przetrwałych, późnych dolegliwości (18). Swoiste przeciwciała, zwłaszcza w klasie IgG, utrzymują się w osoczu przez wiele lat po leczeniu boreliozy z Lyme bez wyraźnej korelacji z objawami klinicznymi, nie stanowią więc w tej grupie pacjentów dowodu czynnego zakażenia ani wskazania do antybiotykoterapii (18).

ZESPÓŁ PO PRZEBYCIU BORELIOZY Z LYME

Przewlekłe, nie ustępujące po antybiotykoterapii objawy ze strony układu narządów ruchu mogą też występować w przebiegu tzw. zespołu po przebyciu boreliozy z Lyme (*post-Lyme disease syndrome* – PLDS) – są to przewlekłe, uogólnione bóle mięśni, przyczepów, pochewek ścięgnistych, kości, często z towarzyszącą bolesnością palpacyjną, bez obiektywnych cech uszkodzenia układu kostno-stawowego oraz bez odczynu zapalnego. Utrzymywanie się tego rodzaju dolegliwości obserwowano u kilkunastu procent chorych, a w odległej obserwacji były one zgłaszane przez nawet ponad połowę badanych z wywiadem boreliozy (9,19). PLDS nie wykazuje uchwytnej wiązki ani z czynną infekcją, ani z obecnością swoistej odpowiedzi immunologicznej, ani z obiektywnymi wykładnikami uszkodzenia stawów, a jego patogeniza pozostaje niejasna (18,19). Subiektywny charakter objawów i duża częstość podobnych dolegliwości w populacji ogólnej utrudniają ściśle zdefiniowanie PLDS i ocenę częstości jego występowania, np. w badaniu *Shadick* i wsp. niektóre z objawów występowały u 1/3 osób z grupy kontrolnej (3,19). Niektóre badania podważają związek tego rodzaju dolegliwości z zakażeniem *B. burgdorferi s.l.*, np. *Seltzer* i wsp. w grupie 678 osób od 1 do 11 lat po przebyciu boreliozy nie odnotowali istotnie zwiększonej częstości ich występowania (20). Wykazano wpływ czynników psychologicznych i stresu psychicznego przed zachorowaniem na boreliozę na występowanie dolegliwości wiązanych z PLDS (21).

Spotykane w praktyce „niepowodzenia” antybiotykoterapii prawdopodobnie bardzo często są wynikiem rozpoznawania i prób leczenia boreliozy u pacjentów z dolegliwościami o innej etiologii (22). Częstość występowania późnych, nie charakterystycznych dolegliwości po przebyciu boreliozy z Lyme była w dużym badaniu retrospektywnym większa u chorych z gorzej uzasadnionym (nie spełniającym kryteriów diagnostycznych) rozpoznaniem (20).

Objawy te mogą być skutkiem schorzeń współistniejących lub mylnie rozpoznawanych jako LA i stanowią wskazanie do pogłębienia diagnostyki. Reid i wsp. opisali grupę 209 chorych z rozpoznaniem boreliozy z Lyme, kierowanych do ośrodka specjalistycznego. Rozpoznanie potwierdzono u 21% spośród tych pacjentów, u dalszych 20% obecne były wykładniki przebytego, ale nie czynnego zakażenia, natomiast u 60% po wykluczeniu boreliozy rozpoznano m.in. rzs, chorobę zwyrodnieniową stawów, depresję i fibromialgię. Większość pacjentów z błędnym rozpoznaniem była już intensywnie leczona antybiotykami, nierzadko kilkakrotnie, u ponad połowy wystąpiły działania niepożądane antybiotykoterapii; rozpoznanie „opornej na leczenie” boreliozy wiązało się też u nich z dużą częstością objawów lękowych i depresyjnych (22). Błędnym rozpoznaniem sprzyja mało charakterystyczny obraz kliniczny choroby, a także duża częstość dodatnich wyników badań serologicznych w populacji osób zdrowych i tendencja do utrzymywania się swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* s.l. przez wiele lat po eliminacji zakażenia.

POSTĘPOWANIE

W razie utrzymywania się objawów LA ≥ 2 miesięcy od zakończenia antybiotykoterapii zaleca się powtórzenie cyklu leczenia tym samym lub innym spośród standardowo zalecanych antybiotyków (przy dużym nasileniu lub narastaniu dolegliwości – ceftriaxonem drogą dożylną). Według Steere i wsp., ewentualna trzecia próba antybiotykoterapii po nieskuteczności powyższego leczenia powinna być podjęta tylko po potwierdzeniu utrzymywania się DNA *B. burgdorferi* s.l. w płynie stawowym (3,11). W praktyce zastosowanie badań molekularnych płynu stawowego ogranicza ich inwazyjność i mała dostępność. U pacjentów z objawami utrzymującymi się po pierwszej próbie antybiotykoterapii efektywność ponawianego leczenia jest niewielka (10). Proponowane alternatywne schematy antybiotykoterapii drugiego rzutu opierają się na mało prawdopodobnym założeniu o przetrwaniu czynnego zakażenia nie reagującej na standardowe leczenie, a ich skuteczność nie została dobrze potwierdzona. Złożony schemat leczenia obejmujący roksitromycynę w dawce 300 mg/d i trimetoprim/sulfametoksazol w dawce 160/800 mg 2 x dziennie, był sugerowany jako alternatywa u chorych z późną boreliozą i opisano jego zastosowanie, ze zmiennym powodzeniem, u pojedynczych pacjentów (12). W grupie 18 chorych z późną boreliozą skuteczność roksitromycyny z metronidazolem była umiarkowana - dobrą odpowiedź uzyskano u 76% badanych (23).

Nawet w pełnoobjawowym antybiotykkoopornym LA odległe rokowanie jest dość dobre, z dużym prawdopodobieństwem samoistnego wygaśnięcia odczynu zapalnego ciągu miesięcy lub lat (6,10,11). W pozostałych przypadkach choroba ma najczęściej przebieg stabilny, a bardzo rzadko prowadzi do ciężkiego uszkodzenia stawów (10,11). Porównanie z historyczną grupą chorych z lat 70-tych, leczonych wyłącznie objawowo, wykazało, że u chorych z „antybiotykkooporną” postacią choroby przebyte leczenie przyczynowe wpływa w rzeczywistości korzystnie na odległe rokowanie i czas utrzymywania się objawów, a więc prawdopodobnie prowadzi do eliminacji patogenu, choć bez szybkiej odpowiedzi klinicznej (11). W związku z tym nie ma uzasadnienia stosowanie wielokrotnej, wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub leczenie sekwencyjne różnymi antybiotykami: nie wykazano

korzyści z takich schematów leczenia, a ich teoretyczne uzasadnienie wydaje się w świetle nowszych badań błędne.

U pacjentów z dolegliwościami bólowymi utrzymującymi się po antybiotykoterapii zaleca się stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (4). Wstrzyknięcia kortykosteroidów do zajętego stawu mogą być stosowane po wykluczeniu czynnego zakażenia, a w badaniach obserwacyjnych w ciągu roku wiązały się z zadowalającą poprawą u 55% chorych (3,11). Alternatywę stanowi terapia lekami przeciwreumatycznymi, a największe doświadczenie dotyczy hydroksychlorochiny, która w obserwacji *Steere* i wsp. doprowadziła do ustąpienia objawów u 81% chorych w ciągu 8 miesięcy (11). U pojedynczych chorych opisano dobrą odpowiedź na leczenie metotreksatem i infliksimabem (11). U pacjentów z utrzymującymi się istotnymi dolegliwościami ze strony pojedynczych stawów skuteczną metodą terapeutyczną jest synowektomia artroskopowa, po której trwałą, istotną poprawę zaobserwowano u 16 z 20 pacjentów z przewlekłym, opornym na antybiotykoterapię zapaleniem stawów kolanowych (4,11).

Dolegliwości wchodzące w skład PLDS nie wiążą się z czynnym zakażeniem i nie powinny być leczone antybiotykami. W badaniach *Klempnera* i wsp. długotrwała, 90-dniowa antybiotykoterapia sekwencyjna ceftriaksonem i doksycykliną nie miała w tej populacji chorych żadnej przewagi nad placebo (24).

PODSUMOWANIE

Mimo że antybiotykoterapia jest podstawową metodą leczenia LA, należy pamiętać o jej ograniczeniach, a zwłaszcza o braku korzyści z przedłużania lub wielokrotnego powtarzania terapii oraz braku skuteczności w stanach związanych z przebyłym zakażeniem, takich jak zapalenie stawu na podłożu autoimmunologicznym (rzadkie), wtórne lub nasilone przez LA zmiany zwyrodnieniowe (prawdopodobnie znacznie częstsze) czy PLDS. Opisano przypadki poważnych powikłań, a nawet zgonu spowodowanego wielomiesięczną antybiotykoterapią błędnie rozpoznanej boreliozy z Lyme, a łagodniejsze działania niepożądane występują nawet u ponad 50% długotrwale leczonych pacjentów (22,25). Nie ma wskazań do przedłużania leczenia przeciwbakteryjnego u pacjentów z objawami, zwłaszcza niecharakterystycznymi, utrzymującymi się po prawidłowej antybiotykoterapii – wskazane natomiast może być leczenie przeciwzapalne i diagnostyka w kierunku schorzeń współistniejących.

S Grygorczuk, J Zajkowska, M Kondrusik, A Moniuszko, S Pancewicz, W Pawlak – Zalewska

FAILURES OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN LYME ARTHRITIS

SUMMARY

Antibiotic treatment has been proven to be effective in about 90% of patients with Lyme arthritis in controlled studies. Overt arthritis persisting in spite of antibiotic therapy is rare and most likely has an autoimmune background. More frequently, patients with history of Lyme borreliosis present with non-specific articular and musculoskeletal symptoms, which seem to be permanent sequelae of arthritis or constitute part of so called post-Lyme disease syndrome, of unclear pathogenesis. As persistence of active infection after proper antibiotic therapy is unlikely, repeated treatment seems of no benefit in most of the patients. No more than 2-3 attempts of antibiotic therapy should be undertaken; if symp-

toms persist, symptomatic and anti-inflammatory treatment should be introduced. Lack of response to antibiotics should also point to co-existing musculoskeletal morbidity or to improper diagnosis of Lyme borreliosis, which is frequent due to common occurrence of false-positive serologic tests results.

PIŚMIENNICTWO:

1. Pancewicz SA, Januszkiewicz A, Hermanowska-Szpakowicz T. Obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wśród mieszkańców północno-wschodniej Polski. Przeg. Epidemiol. 1996; 50:375-381.
2. Dinser R, Jendro MC, Schnarr S, i in. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? Ann Rheum Dis 2005;64:519-23.
3. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, i in. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. CID 2006;43:1089-1133.
4. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, i in. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. Arthritis Rheum 1991;34:1056-60.
5. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, i in. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. J Exp Med 2006;203:961-71.
6. Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:1325-35.
7. Priem S, Burmester GR, Kamradt T, i in. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. Ann Rheum Dis 1998;57:118-21.
8. Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, i in. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. Clin Orthop Rel Res 1993;297 238-41
9. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, i in. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:697-704.
10. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, i in. Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:878-8.
11. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis. Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:3079-86.
12. Steere AC, Falk B, Drouin EE, i in. Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:534-40.
13. Häupl T, Hahn G, Rittig M, i in. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993;36:1621-6.
14. Klemmner MS, Noring R, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. J Infect Dis 1993;167:1074-81.
15. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, i in. Lack of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999;42:2705-9.
16. Lengel-Janßen B, Strauss AF, Steere AC, i in. The T helper cell response in Lyme arthritis: differential recognition of *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A in patients with treatment-resistant or treatment-responsive Lyme arthritis. J Exp Med 1994;180:2069-77.
17. Drouin EE, Glickstein LJ, Steere AC. Molecular characterization of the OspA(161-175) T cell epitope associated with treatment-resistant Lyme arthritis: differences among the three pathogenic species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. J Autoimmunol 2004;23:281-92.

18. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, i in. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453-60.
19. Shadick NA, Phillips ChB, Sangha O, i in. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999;131:919-26.
20. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, i in. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000;283:609-16.
21. Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, i in. Psychological factors in prediction of Lyme disease course. *Arthritis Care Res* 1998;11:419-25.
22. Reid MC, Schoen RT, Evans J, i in. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998;128:354-62.
23. Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, i in. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole - a pilot study on 18 patients. *Acta Med Austriaca* 1996;23:99-101.
24. Klemmner MS. Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:255-63.
25. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, i in. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107-9.

Otrzymano: 11.02.2008 r.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sambor Grygorczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

ul. Żurawia 14; 15-540 Białystok

tel. 085-74 09 519, - 514, fax. 085-74 09 515

e-mail: neuroin@amb.edu.pl