

Justyna BŁAUT-JURKOWSKA
Marcin JURKOWSKI

Borelioza – aktualny stan wiedzy

Lyme disease – an update

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej
w Kłaju
Kierownik:
Lek. med. Miroslaw Jurkowski

Dodatkowe słowa kluczowe:

borelioza
choroba z Lyme
Borrelia burgdorferi
Ixodes ricinus
objawy kliniczne
diagnostyka
leczenie
profilaktyka

Additional key words:

borreliosis
Lyme disease
Borrelia burgdorferi
Ixodes ricinus
clinical manifestations
diagnosis
treatment
therapy
prevention

Borelioza to wielonarządowa choroba zakaźna wywołana przez krętki z rodzaju *Borrelia*. Jest to najczęstsza choroba przenoszona przez kleszcze. W Polsce notują się stały wzrost liczby zachorowań. Borelioza to choroba, której rozpoznanie i leczenie nadal sprawia klinicytom wiele trudności. Celem niniejszej pracy, opartej głównie na piśmiennictwie ostatnich lat, jest podsumowanie wiedzy dotyczącej boreliozy, ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy kliniczne, diagnostykę i leczenie.

Borelioza, zwana inaczej chorobą z Lyme lub krętkowicą kleszczową to wielo-układowa choroba zakaźna wywołana przez krętka *Borrelia burgdorferi*. Na ludzi przenoszona jest przez różne gatunki kleszczy z rodzaju *Ixodes*. Borelioza to najczęstsza choroba odkleszczowa [1].

Wśród krętków z rodzaju *Borrelia* na podstawie analizy genotypu wyróżniono 20 szczepów. Początkowo sądzono, że patogenne dla ludzi są tylko 3 szczepy: *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) (sensu stricto), *Borrelia garinii* oraz *Borrelia afzelii*. Jednak coraz więcej dowodów wskazuje, że chorobotwórcze dla człowieka są także szczepy: *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. lusitaniae*, *B. americana*, *B. andersonii* oraz *B. valaisiana* [2–4]. Poszczególne szczepy *B. burgdorferi* (sensu lato) wykazują odmienny organotropizm. Neuroboreliozę wywołuje najczęściej szczep *B. garinii*, infekcja *B. afzelii* odpowiada za przewlekłe zanikowe zapalenie skóry, natomiast *B. burgdorferi* (sensu stricto) powodują zmiany w układzie kostno-stawowym. Wszystkie trzy szczepy mogą wywołać zapalenie stawów [3,5–7].

W Europie głównym wektorem krętków *Borrelia burgdorferi* są kleszcze z gatunku *Ixodes ricinus*. Za transmisję zakażenia na człowieka odpowiedzialne są najczęściej młode osobniki kleszczy zwane nimfami [8,9]. Największa aktywność kleszczy przypada na miesiące: maj-czerwiec oraz wrzesień-październik. Tłumaczy to wzrost liczby zachorowań na boreliozę w okresie od lipca do października [10,11]. Zakażenie człowieka następuje poprzez ślinę i wymiociny kleszcza [12–15]. Ryzyko transmisji zakażenia *Borrelia burgdorferi* zależy od czasu bytowania kleszcza na skórze i znacznie wzrasta, gdy czas ten przekroczy 24 godziny. Ryzyko zachorowania zwiększa się także w wyniku drażnienia kleszcza oraz gdy pasożyt ukąsa miejsce gdzie skóra jest cienka i delikatna, czyli zgięcia, pachy, pachwiny [15,16].

Lyme disease is a multiorgan infectious disease caused by the spirochete of the *Borrelia* type. It is the most common vector-borne disease. A steady increase in the number of cases is noticed in Poland. Diagnosis and treatment of disease still cause many difficulties for clinicians. The aim of this study, based mainly on the recent literature, is to systematize knowledge on Lyme disease, with particular attention to the clinical manifestations, diagnosis and therapy.

Szacuję się, że rozpowszechnienie kleszczy zakażonych krętkami *Borrelia burgdorferi* w Polsce wynosi od 6% do 15% i dotyczy w równym stopniu terenów wiejskich i miejskich [17–21]. Dane z literatury wskazują, że na terenie Europy odsetek ten wynosi średnio 13,7% (18,6% wśród osobników dorosłych i 10,1% wśród nimf) [22].

Ryzyko wystąpienia infekcji po ukąszeniu przez kleszcza na terenie endemicznym wynosi w Europie 3–12% [4,23–26], natomiast w Stanach Zjednoczonych jest niższe i szacowane jest na 1–3% [4,27,28].

Epidemiologia

Liczba stwierdzanych przypadków boreliozy w Europie systematycznie wzrasta [29–32]. Natomiast w Stanach Zjednoczonych do roku 2009 obserwowano stały wzrost liczby zachorowań, w latach 2010–2012 liczba zachorowań utrzymywała się na stałym poziomie, po czym w 2013 liczba nowych przypadków boreliozy ponownie uległa zwiększeniu [33].

Szacunkowa liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi w Europie 65 tys. [34], a w Stanach Zjednoczonych w 2013 roku zarejestrowano 27 tys. nowych przypadków boreliozy [33]. Znacznie mniej zachorowań notują się w Afryce i Azji [34].

W Polsce od 1996 roku lekarze mają obowiązek zgłaszania zachorowań na boreliozę do państwowych stacji sanitarno-epidemiologicznych. W 1997 r. zarejestrowano 655 zachorowań, w 2000 r. – 2033, w 2009 r. – 10 333, a w 2014 r. liczba zgłoszonych przypadków boreliozy wzrosła do 13 866 [32]. Dane epidemiologiczne dowodzą, że cały obszar naszego kraju może być uznany za obszar endemiczny boreliozy. Częstość występowania zakażenia *B. burgdorferi* jest równomierna na obszarze całego kraju [32,35,36].

Występują dwa szczyty zachorowań na boreliozę: pierwszy w przedziale 5–9 lat, drugi dotyczy osób powyżej 50 roku życia [4,31,34,37–40].

Adres do korespondencji:
Justyna Błaut-Jurkowska
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej
w Kłaju
32-015 Kłaj 820
Tel.: 690026070
Fax: (12) 284 12 77
E-mail: blaut@vp.pl

Europejskie dane wskazują, że borelioza występuje nieznacznie częściej u kobiet [31,34,41], natomiast w Stanach Zjednoczonych obserwuje się kilkuprocentową przewagę zachorowań wśród płci męskiej, zwłaszcza w populacji dziecięcej [38]. Są też badania, w których nie wykazano zależności pomiędzy zapadalnością na boreliozę a płcią [39,42–44].

Wyniki badań serologicznych ludności polskiej wykazały obecność przeciwciał swoistych dla *B. burgdorferi* u 11-13% zdrowych ludzi [35]. Częstość występowania swoistych przeciwciał w zdrowej populacji krajów Europejskich jest porównywalna [45–47].

Patomechanizm

Patomechanizm boreliozy z Lyme jest złożony i nie w pełni poznany. Podkreśla się współistnienie mechanizmów związanych z bezpośrednim, toksycznym działaniem bakterii *Borrelia burgdorferi* oraz wektorem zakażenia tj. składnikami występującymi w ślinie kleszcza, które hamują odpowiedź zapalną ustroju. Prawdopodobne są także reakcje autoimmunologiczne. Wyjaśniałoby to fakt utrzymywania się procesu chorobowego mimo eradykacji czynnika zakaźnego [45,46,48,49]. Krętki z rodzaju *Borrelia* mają także zdolność wywołania lokalnej immunosupresji co ułatwia rozprzestrzenianie się zakażenia [50].

Rozwój metod inżynierii genetycznej pozwolił lepiej zrozumieć biologię *Borrelia burgdorferi*. Zidentyfikowano szereg czynników regulujących ekspresję genów patogenu na poszczególnych etapach jego cyklu rozwojowego. Możliwe, że w przyszłości wiedza ta znajdzie praktyczne zastosowanie w diagnostyce i leczeniu boreliozy [51].

Kubanek i wsp. prowadząc badania w grupie chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową wywołaną infekcją *Borrelia burgdorferi* zaobserwowali, że wśród tych pacjentów częściej niż w grupie kontrolnej występują choroby autoimmunologiczne oraz przeciwciała antyendotelialne. Wyszunęli więc przypuszczenie, że przejście infekcji *Borrelia burgdorferi* w proces przewlekły związane jest z jakimś rodzajem dysfunkcji układu immunologicznego [52].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny boreliozy z Lyme jest bardzo zróżnicowany, zależy on od stadium choroby oraz od stopnia zajęcia poszczególnych organów.

W przebiegu boreliozy wyróżnia się okres wczesny-zlokalizowany, okres wczesny-rozsiany i okres późny. U danego pacjenta może wystąpić tylko jedno stadium lub poszczególne stadia mogą się na siebie nakładać [3].

Objawem patognomicznym dla boreliozy w stadium I – tj. wczesnym - ograniczonym jest rumień wędrujący (ang. *erythema migrans* - EM). Zmiana ujawnia się w miejscu ukłucia przez kleszcza zwykle po 1–3 tygodniach, maksymalnie do 3 miesięcy od ukąszenia. Pojawienie się rumienia w okresie krótszym niż 2 dni od ugryzienia przez kleszcza wyklucza rozpoznanie boreliozy. Zmiana typowa ma początkowo formę plamy, która szybko rozszerza się obwodowo z utworzeniem centralnego przejaśnienia. O pewnym rozpoznaniu można mówić, gdy zmiana powiększa się i w ciągu kilku dni przekroczy średnicę 5 cm (bez stosowania antybiotyków). U części pacjentów występują zmiany wtórne, podobne do zmiany pierwotnej, ale w innej lokalizacji. Świadczą one o rozszewieniu zakażenia [7,53]. W 30-70% zmianom skórnym towarzyszą niespecyficzne objawy ogólne obejmujące osłabienie, gorączkę lub stany podgorączkowe, bóle głowy lub bóle mięśniowo-stawowe, rzadziej nudności i wymioty [3,54]. U 13-22% pacjentów z EM występują uogólnione powiększenie węzłów chłonnych [4]. Wystąpienie objawów ogólnych nie jest równoznaczne z rozsiewem zakażenia, gdyż mogą one być wynikiem odpowiedzi immunologicznej zakażonego organizmu [3]. U 5% do 30% zakażonych pacjentów zmiana nie występuje w ogóle [39,40,42,55,56].

Rozpoczęcie prawidłowej antybiotykoterapii powoduje ustąpienie rumienia wędrującego w ciągu kilku dni. Zmiany nielezione zanikają samoistnie po kilku tygodniach, rzadziej utrzymują się kilka miesięcy. Ustąpienie rumienia wędrującego, zarówno w wyniku leczenia jak i samoistne, nie jest równoznaczne z eliminacją zakażenia [53].

W stadium II choroby – tj. wczesnym - rozsianym dochodzi do rozsiewu krętków drogą krwionośną. Objawy są uzależnione od lokalizacji zmian narządowych. Zwykle dochodzi do zajęcia układu nerwowego (obwodowego lub centralnego), stawów, narządu wzroku, rzadziej serca [3,7].

Nieleczona infekcja *B. burgdorferi* może trwać miesiące a nawet lata prowadząc do trwałego, nieodwracalnego uszkodzenia zajętych narządów. Stadium III (późne)

boreliozy można rozpoznać, gdy objawy utrzymują się przez okres przynajmniej 12 miesięcy [15]. Zmiany dotyczą głównie skóry (przewlekłe zanikowe zapalenie skóry), rzadziej układu nerwowego i układu kostno-stawowego [3,7,15,53,57,58]. Możliwe manifestacje kliniczne w poszczególnych stadiach choroby zostały przedstawione w tabeli I.

Różnice w obrazie klinicznym choroby z Lyme pomiędzy Europą i Stanami Zjednoczonymi mogą wynikać z różnic w rozpowszechnieniu szczepów *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) wykazujących odmienny organotropizm [3–5,7]. Jednak różnice w obrazie klinicznym boreliozy można zaobserwować także na terenie samej Europy. Np. w Norwegii najczęstszą postacią kliniczną boreliozy jest neuroborelioza (71% pacjentów) [59], natomiast w Niemczech u ponad 85% występuje rumień wędrujący [60].

Zespół poboreliozowy (ang. post-Lyme disease syndrom)

Zespół poboreliozowy to szereg subiektywnych objawów utrzymujących się u pacjentów z boreliozą pomimo prawidłowego leczenia. Najczęściej zgłaszane dolegliwości to: zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe, parastezje oraz problemy z pamięcią i koncentracją [4]. Trudności diagnostyczne wynikają z faktu, że powyższe objawy mają charakter subiektywny, ciężko jest więc ocenić ich nasilenie. Ponadto są one częste w populacji ogólnej. Na przykład, ok. 20-30% osób dorosłych zgłasza przewlekłe zmęczenie [61,62]. Szacuje się, że zespół ten dotyczy ok. 5% pacjentów z boreliozą [63]. Patomechanizm zespołu poboreliozowego pozostaje niewyjaśniony [64].

Rozpoznanie

Diagnostyka boreliozy wciąż dostarcza wiele trudności. Wynikają one z kilku powodów. Po pierwsze fakt ukąszenia kleszcza pamięta ok. 1/3 pacjentów [15]. Kolejne przyczyny trudności w rozpoznaniu boreliozy to: ujemne wyniki badań serologicznych w początkowym okresie choroby oraz nietypowe postaci rumienia wędrującego. Szacuje się, że u około 20% pacjentów w Europie i aż 80% w Stanach Zjednoczonych rumień nie ma klasycznego, centralnego przejaśnienia [54]. Ponadto zmiana może mieć nieregularny kształt lub cechy krwotoczne [53]. Należy także pamiętać o możliwości koinfekcji, gdyż kleszcze mogą być nosicielami innych mikroorganizmów. W Polsce poza boreliozą kleszcze mogą być przyczyną kleszczowego zapalenia mózgu, anaplazmozy, tularemii,

Tabela I

Możliwe manifestacje kliniczne w poszczególnych stadiach boreliozy [3,7,15,24,26,27,40,53,57,58,68].

Possible clinical manifestations in different stages of Lyme disease [3,7,15,24,26,27,40,53,57,58,68].

Stadium Boreliozy	Czas od ukąszenia przez kleszcza	Objawy
Stadium I	3-32 dni	Zmiany skórne: rumień wędrujący, chłoniak limfocytarny skóry,
Stadium II	6-9 miesięcy	Zmiany w układzie nerwowym: limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, neuropatia obwodowa, napady padaczkowe, Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym: zapalenie mięśnia sercowego
Stadium III	Tygodnie, miesiące, czasem lata	Zmiany skórne: przewlekłe zanikowe zapalenie skóry, Zmiany w układzie nerwowym: zapalenie mięśni, zapalenie kałek maziowych, zapalenie ścięgien, Zmiany w układzie nerwowym: zapalenie korzeni nerwowych i nerwów obwodowych, przewlekłe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, przewlekła encefalomielopatia, polineuropatia obwodowa

riketsjozy oraz babeszjozy [15].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i lekarzy Chorób Zakaźnych diagnostyka laboratoryjna boreliozy z Lyme ma charakter dwuetapowy. W pierwszym etapie należy stwierdzić obecność swoistych przeciwciał klasy IgM lub IgG za pomocą metody immunoenzymatycznej. W drugim etapie u osób z wynikiem dodatnim lub wątpliwym konieczne jest potwierdzenie obecności swoistych przeciwciał metodą Western-blot. Testy Western-blot mają wyższą swoistość niż metody immunoenzymatyczne i przez to eliminują wyniki fałszywie dodatnie [53].

Przeciwciała IgM można wykryć po 1-2 tygodniach od początku infekcji, ale u większości chorych są one obecne dopiero po kilku tygodniach. Natomiast przeciwciała klasy IgG, charakterystyczne dla późnego okresu choroby, wykrywalne są po 4-6 tygodniach od zakażenia [4,53].

Stwierdzenie obecności rumienia wędrującego wystarcza do rozpoznania boreliozy. Pacjenci z rumieniem wędrującym nie wymagają wykonywania badań serologicznych w celu potwierdzenia rozpoznania boreliozy, gdyż na tym etapie choroby ich wyniki są często negatywne [9,53,65]. Strle i wsp. w swojej pracy dowiedli, że u ponad 50% osób z rumieniem wędrującym nie stwierdza się obecności swoistych przeciwciał w okresie pierwszych 2 miesięcy od wystąpienia objawów skórnych [66]. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [67,68].

Zarówno przeciwciała klasy IgM jak i IgG mogą być obecne w surowicy przez wiele lat nawet pomimo eliminacji zakażenia *Borrelia burgdorferi* (spontanicznej lub wskutek leczenia) [53,69–71]. Dlatego kontrola obecności swoistych przeciwciał nie może być stosowana w celu oceny skuteczności leczenia boreliozy [68]. Na podstawie badań serologicznych nie ma także możliwości określenia czasu trwania zakażenia [4].

Czułość i swoistość testów serologicznych jest ograniczona. Przyczyną wyników fałszywie dodatnich mogą być: zakażenia innymi krętkami, zakażenia wirusami z grupy herpes, wirusem HIV-1 lub cytomegalii oraz hypergammaglobulinemia w przebiegu chorób autoimmunologicznych [53,72–75]. Natomiast zbyt wczesne wykonanie oznaczenia, związane przeciwciał w kompleksy immunologiczne lub wcześniejsza antybiotykoterapia mogą dawać wyniki fałszywie ujemne [75,76].

W Europie u ok. 25-50% pacjentów po kontakcie z krętkiem *Borrelia burgdorferi* dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał bez wystąpienia objawów boreliozy [23,24,26,77–79]. Zjawisko bezobjawowej serokonwersji jest o wiele rzadsze w Stanach Zjednoczonych gdzie stanowi ok. 10% [80].

W związku z powyższym, sama obecność swoistych przeciwciał dla *Borrelia burgdorferi* przy braku klinicznych objawów boreliozy nie upoważnia do rozpoznania choroby i włączenia leczenia [53,73].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej boreliozy należy uwzględnić inne choroby zakaźne (mononukleozę zakaźną, cytomegalia,

gruźlica, zakażenie wirusem HIV), proces nowotworowy, stwardnienie rozsiane i sarkoidozę [15,81–84].

Leczenie

Podstawą leczenia boreliozy jest antybiotykoterapia. Największą skuteczność w zwalczaniu krętków *Borrelia* wykazują antybiotyki β-laktamowe (w szczególności cefalosporyny) oraz tetracykliny [4]. Pacjenci oraz poszczególne szczepy *Borrelia burgdorferi* wykazują różną odpowiedź na stosowane leczenie [85].

Wytyczne dotyczące leczenia boreliozy opracowane w Europie [86] oraz w Stanach Zjednoczonych [64], są bardzo podobne, wykazują jedynie pewne drobne różnice w kwestii dawek oraz czasu stosowanej terapii.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i lekarzy Chorób Zakaźnych czas leczenia choroby z Lyme powinien wynosić od 14 do 28 dni zależnie od obrazu klinicznego boreliozy. Wybór antybiotyku oraz droga jego podawania (doustnie lub dożylnie) zależy od postaci choroby oraz od tolerancji leku przez pacjenta. Zalecane antybiotyki to: doksycyklina, amoksycyklina oraz cefalosporyny II (cefuroksym) i III generacji (cefotaksym i ceftriakson). U osób z alergią na antybiotyki β-laktamowe należy zastosować makrolidy (azytromycynę lub klarytromycynę). Jak wspomniano powyżej, kontrola miana swoistych przeciwciał nie może być stosowana w celu oceny skuteczności leczenia [53].

Badania wykazują, że wydłużenie czasu terapii nie poprawia znacząco rokowania, a stanowi tylko dodatkowe, niepotrzebne obciążenie dla pacjenta [87–90]. Nie zaobserwowano także, aby powtórne włączenie leczenia przynosiło dodatkowe korzyści terapeutyczne [91,92]. Również polskie wytyczne nie zalecają stosowania wielomiesięcznej terapii ani powtarzania kuracji [53].

Obowiązujący w Polsce schemat leczenia boreliozy został przedstawiony w tabeli II.

Profilaktyka

Podstawową metodą zapobiegania boreliozie i innym chorobom odkleszczowym jest stosowanie nieswoistych metod ochrony przed kleszczami podczas przebywania w rejonie ich występowania. Należą do nich: noszenie odzieży szczelnie osłaniającej skórę, stosowanie środków odstraszających kleszcze (repelentów), dokładna kontrola skóry po powrocie z terenów bytowania kleszczy oraz ochrona zwierząt domowych przed kleszczami [15,53].

W przypadku stwierdzenia obecności kleszcza, należy dążyć do jak najwcześniejszego jego mechanicznego usunięcia, gdyż im dłuższy czas przebywania kleszcza w skórze, tym większe ryzyko transmisji zakażenia [16]. Nie należy kleszcza wykręcać, wyciskać, przypalać ani czymkolwiek smarować gdyż w czasie tych zabiegów zwiększa się ilość wydalanych przez pasożyta wymiocin i śliny będących źródłem krętków [15]. Pozostawienie w skórze fragmentu kleszcza nie zwiększa ryzyka zakażenia. Miejsce to należy zdezynfekować i nie

kierować pacjenta na zabiegi chirurgiczne, gdyż stanowią one niepotrzebne obciążenie dla pacjenta.

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i lekarzy Chorób Zakaźnych nie zaleca rutynowego stosowania profilaktyki poekspozycyjnej. Wyjątek stanowią przypadki mnogiego pokłucia przez kleszcze na terenie endemicznym osoby dorosłej pochodzącej spoza tego rejonu. Zaleca się wówczas jednorazowe, doustne podanie 200 mg doksycykliny [53].

Profilaktyka czynna (szczepionka) nie jest aktualnie dostępna. W 2002 wycofano z rynku monowalentną szczepionkę przeciwko boreliozie, z uwagi na możliwe działania niepożądane. Podejrzewano, że zwiększa ona ryzyko wystąpienia antybiotykoo-pornego, boreliozowego zapalenia stawów. Jednak ostatecznie jej związek z zapaleniem stawów nie został udowodniony [93,94]. Szczepionka to oparta była na białku powierzchniowym OspA (ang. Outer Surface Protein A) [95]. Aktualnie trwają badania nad nową, poliwalentną szczepionką. Ich wstępne wyniki potwierdziły jej skuteczność i bezpieczeństwo. Konieczne są jednak dalsze badania [96,97]. Odmianą strategię sugeruje natomiast Richer i wsp. Zaobserwowali oni, że liczba zachorowań na boreliozę wśród ludzi może zostać ograniczona poprzez zakłócenie cyklu życiowego krętków *Borrelia burgdorferi* w środowisku naturalnym [98].

Rokowanie

Rokowanie w przebiegu prawidłowo leczonej boreliozy jest zazwyczaj dobre. 70-98% pacjentów z rumieniem wędrującym wraca do pełnego zdrowia w ciągu 12 miesięcy od włączenia antybiotykoterapii [4]. W przypadku neuroboreliozy u 70-85% chorych dochodzi do całkowitego ustąpienia objawów w okresie 6-12 miesięcy od włączenia leczenia [4,99–101]. Gdy objawy ze strony stawów utrzymują się przez ponad 3 miesiące od włączenia antybiotykoterapii należy rozpoznać antybiotykoo-porne boreliozowe zapalenie stawów. Dotyczy ono ok. 10% pacjentów. Objawy mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat. W leczeniu pomocne są niesterydowe leki przeciwzapalne, dostawowe iniekcje kortykosteroidów lub synowektomia [4,64,102–104]. U ok 5% pacjentów z boreliozą występuje tzw. zespół poboreliozowy [63].

Podsumowanie

Borelioza to wielonarządowa choroba zakaźna wywołana przez bakterie (krętki) z rodzaju *Borelia*. Rocznie w Europie notuje się ok. 65 tysięcy nowych przypadków boreliozy. Obraz kliniczny choroby jest zróżnicowany. Rozpoznanie oparte jest na objawach klinicznych w połączeniu z diagnostyką serologiczną. Podstawę leczenia stanowią antybiotyki β-laktamowe, ewentualnie makrolidy. Profilaktyka polega na stosowaniu nieswoistych metod ochrony przed kleszczami. W przypadku wicia kleszcza należy go jak najszybciej usunąć mechanicznie. Aktualnie trwają badania nad szczepionką przeciwko boreliozie. Pacjenci poddani prawidłowej terapii mają zazwyczaj dobre rokowanie. Przedstawione w pracy

Tabela II

Postępowanie terapeutyczne w różnych postaciach boreliozy. Opracowane na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i lekarzy Chorób Zakaźnych [53].
Treatment regimen in different clinical forms of Lyme disease. Based on recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases [53].

Postać kliniczna	Lek	Dawkowanie	Sposób podania	Czas terapii (w dniach)
- Rumień wędrujący - Chłoniak limfocytarny skóry - Porażenie nerwów czaszkowych	Amoksyacylina	3x500 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-21
	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Azytromycyna*	1x 500 mg (dzieci: 10 mg/kg/dz.)	p.o.	7-10
	Klarytromycyna*	2x500 mg (dzieci: 15mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Penicylina V	3x1000 mg	p.o.	14-21
- Zapalenie stawów (pierwszy rzut)	Amoksyacylina	3x500-1000 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
- Neuroborelioza - Zapalenie stawów (nawrót) - Zapalenie m. sercowego #	Ceftriakson	1x2000 mg (dzieci: 50-75mg/kg/dz.)	i.v.	14-28
	Cefotaksym	3x2000 mg (dzieci: 150-200mg/kg/dz. w 3-4 dawkach)	i.v.	14-28
	Penicylina G	3-4 MU co 4 godz. (dzieci: 0,2-0,4 MU/kg/dz. w 4- 6 dawkach)	i.v.	14-28
- Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry	Amoksyacylina	3x500-1000 mg	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
	Ceftriakson	1x2000 mg	i.v.	14-28
	Cefotaksym	3x2000 mg	i.v.	14-28
	Penicillin G	3-4 MU co 4 godz.	i.v.	14-28
- Zapalenie stawów odporne na antybiotykoterapię	Niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inna terapia objawowa;			

Uwagi

p.o. – doustnie

i.v. – dożylnie

penicylina V – penicylina fenoksymetylowa

penicylina G – penicylina benzylowa

* Azytromycyna i Klarytromycyna są zalecane wyłącznie w przypadku rumienia wędrującego u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β-laktamowe.

Zapalenie mięśnia sercowego może być leczone do 21 dni, przy czym w przypadku szybkiej poprawy dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia antybiotykami doustnymi (jak rumień wędrujący).

zagadnienia dotyczące diagnostyki, leczenia i profilaktyki boreliozy mają swoje odzwierciedlenie w codziennej praktyce lekarskiej.

Piśmiennictwo

1. Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 115–125.
2. Diza E, Papa A, Vezyri E, Tsounis S, Milonas I. et al: *Borrelia valaisiana* in cerebrospinal fluid. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1692–1693.
3. Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H: Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 1099–1118.
4. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME: Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun.* 2014; 57: 82–115.
5. Dziubek Z: *Krętkowice - w - Dziubek Z. (red.): Choroby zakaźne i pasożytnicze. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa 2003: 182-189.*
6. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Rubel J: Atypical forms of *Borrelia burgdorferi*-clinical consequences. *Pol Merkuriusz Lek.* 2005; 18: 115–119.
7. Bockenstedt LK, Wormser GP: Review: unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, N.J.).* 2014; 66: 2313–2323.
8. Jaenson TGT, Eisen L, Comstedt P, Mejlom HA, Lindgren E. et al: Risk indicators for the tick *Ixodes ricinus* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Sweden. *Med Vet Entomol.* 2009; 23: 226–237.
9. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Netele M. et al: Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill.* 2011; 16: 19906
10. Anderson JF, Magnarelli LA: Epizootiology of Lyme disease-causing borreliae. *Clin Dermatol.* 1993; 11: 339–351.
11. Asbrink E, Olsson I, Hovmark A: Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A.* 1986; 263: 229–236.
12. Fingerle V, Wilske B: Ticks, tick bites and how best to remove the tick. *MMW Fortschr Med.* 2006; 148: 30–32.
13. Horká H, Cerná-Kýcková K, Skallová A, Kopecký J: Tick saliva affects both proliferation and distribution of *Borrelia burgdorferi* spirochetes in mouse organs and increases transmission of spirochetes to ticks. *Int J Med Microbiol.* 2009; 299: 373–380.
14. Machácková M, Oborník M, Kopecký J: Effect of salivary gland extract from *Ixodes ricinus* ticks on the proliferation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in vivo. *Folia Parasitol (Praha).* 2006; 53: 153–158.
15. Flisiak R, Szechiński J: Choroby przenoszone przez kleszcze - w - Gajewski P. (red.): *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna. Kraków. 2014; 2289-2298.*
16. Meiners T, Hammer B, Göbel UB, Kahl O: Determining the tick scutal index allows assessment of tick feeding duration and estimation of infection risk with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in a person bitten by an *Ixodes ricinus* nymph. *Int J Med Microbiol.* 2006; 296: 103–107.
17. Stańczak J, Racewicz M, Kubica-Biernat B, Kruminis-Lozowska W, Dabrowski J. et al: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in different Polish woodlands. *Ann Agric Environ Med.* 1999; 6: 127–132.
18. Stefanoff P, Rosińska M, Zieliński A: Epidemiology of tick-borne diseases in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2006; 60: 151–159.
19. Wegner Z, Racewicz M, Kubica-Biernat B, Kruminis-Lozowska W, Stańczak J: The prevalence of *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in the forested areas of Gdansk, Sopot, and Gdynia and their infection rate with *Borrelia burgdorferi* spirochetes. *Przegl Epidemiol.* 1997; 51: 11–20.
20. Michalik J, Hofman T, Buczek A, Skoracki M, Sikora B: *Borrelia burgdorferi* s.l. in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) ticks collected from vegetation and small rodents in recreational areas of the city of Poznań. *J Med Entomol.* 2003; 40: 690–697.
21. Wodecka B: Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in North-western Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2003; 10: 171–178.
22. Rauter C, Hartung T: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71: 7203–7216.
23. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P. et al: Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 603–608.
24. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren P-E, Nyman D, Ekerfelt C. et al: Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int*

- J Infect Dis. 2011; 15: 174–181.
25. Huegeli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, et al: Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2: 129–136.
 26. Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, et al: Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect*. 1998; 121: 103–108.
 27. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM: A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis*. 1989; 159: 136–139.
 28. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, et al: Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis*. 1997; 175: 996–999.
 29. Füllöp B, Poggensee G: Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006. *Parasitol Res*. 2008; 103: 117–120.
 30. Svihrova V, Hudeckova H, Jesenak M, Schwarzova K, Kostanova Z, et al: Lyme borreliosis-analysis of the trends in Slovakia, 1999-2008. *Folia Microbiol (Praha)*. 2011; 56: 270–275.
 31. Zeman P, Benes C: Spatial distribution of a population at risk: an important factor for understanding the recent rise in tick-borne diseases (Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic). *Ticks Tick Borne Dis*. 2013; 4: 522–530.
 32. www.pzh.gov.pl, Państwowy Zakład Higieny. Meldunki roczne o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatrucia związkami chemicznymi.
 33. www.cdc.gov/lyme/stats, CDC - Statistics - Lyme Disease, Reported Cases of Lyme Disease by Year. United States. 1995-2013.
 34. Hubálek Z: Epidemiology of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol*. 2009; 37: 31–50.
 35. Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanowska S: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in healthy population in Poland. *Przegl Epidemiol*. 2002; 56: 33–38.
 36. Tylewska-Wierzbanowska S: Epidemiology of Lyme borreliosis in Poland. *Przegl Epidemiol*. 2001; 55: 141–142.
 37. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS: Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008; 57: 1–9.
 38. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6249a1.htm, Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis - United States, November 2012-July 2013.
 39. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, et al: An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1319–1327.
 40. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA: Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 697–703.
 41. Bennet L, Halling A, Berglund J: Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 426–432.
 42. Lesnyak O, Laikovskaya E, Kufko I, Bruinink H, Baranova N, et al: Clinical features of Lyme borreliosis in the middle Urals and distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in local *Ixodes persulcatus* ticks. *Zentralbl Bakteriol*. 1998; 288: 111–119.
 43. Altpeter E, Zimmermann H, Oberreich J, Péter O, Dvořák C: Tick related diseases in Switzerland, 2008 to 2011. *Swiss Med Wkly*. 2013; 143: 13725.
 44. www.gov.uk/government/publications/lyme-borreliosis-epidemiology/lyme-borreliosis-epidemiology-and-surveillance, Health protection Agency. Epidemiology of Lyme borreliosis in the UK. 1 May 2013.
 45. Pierer K, Köck T, Freidl W, Stünzner D, Pierer G, et al: Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* flagellin in Styrian blood donors. *Zentralbl Bakteriol*. 1993; 279: 239–243.
 46. Smith H V, Gray JS, Mckenzie G: A Lyme borreliosis human serosurvey of asymptomatic adults in Ireland. *Zentralbl Bakteriol*. 1991; 275: 382–389.
 47. Hjetland R, Nilsen RM, Grude N, Ulvestad E: Seroprevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in healthy adults from western Norway: risk factors and methodological aspects. *APMIS*. 2014; 122: 1114–1124.
 48. Zajkowska JM, Hermanowska-Szapakowicz T: New aspects of the pathogenesis of Lyme disease. *Przegl Epidemiol*. 2002; 56: 57–67.
 49. Grzesik P, Oczko-Grzesik B, Kepa L: Cardiac manifestations of Lyme borreliosis. *Przegl Epidemiol*. 2004; 58: 589–596.
 50. Love AC, Schwartz I, Petzke MM: Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by *Borrelia burgdorferi* in human immune cells correlates with pathogenic potential. *J Leukoc Biol*. 2015; 97: 379–390.
 51. Groshong AM, Blevins JS: Insights into the biology of *Borrelia burgdorferi* gained through the application of molecular genetics. *Adv Appl Microbiol*. 2014; 86: 41–143.
 52. Kubánek M, Šramko M, Berenová D, Hulínská D, Hrbáčková H, et al: Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent - onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 588–596.
 53. Flisiak R, Pancewicz S: Diagnostics and treatment of Lyme borreliosis. Recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol*. 2008; 62: 193–199.
 54. Tibbles CD, Edlow JA: Does this patient have erythema migrans? 2007; 297: 2617–2627.
 55. www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbysymptom.html, CDC-Cases by Symptom-Lyme Disease.
 56. Christova I, Komitova R: Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr*. 2004; 116: 42–46.
 57. Kalicki B, Milart J, Placzyńska M, Rustecka A, Jung A: Lyme borreliosis – not only endemic area disease – case report. *Pediatr Med Rodz*. 2011; 7: 409–414.
 58. Matera G, Labate A, Quirino A, Lamberti AG, Borzà G, et al: Chronic neuroborreliosis by *B. garinii*: an unusual case presenting with epilepsy and multifocal brain MRI lesions. *New Microbiol*. 2014; 37: 393–397.
 59. Nygård K, Brantsaeter AB, Mehl R: Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 - 2004. *Euro Surveill*. 2005; 10: 235–238.
 60. Mehnert WH, Krause G: Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. *Euro Surveill*. 2005; 10: 83–85.
 61. Wessely S: Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 838–843.
 62. Chen MK: The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med (Baltim)*. 1986; 15: 74–81.
 63. Cairns V, Godwin J: Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005; 34: 1340–1345.
 64. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 1089–1134.
 65. Agüero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP: Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol*. 1993; 31: 3090–3095.
 66. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, et al: European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 61–65.
 67. Oksi J, Marttila H, Soini H, Aho H, Uksila J, et al: Early dissemination of *Borrelia burgdorferi* without generalized symptoms in patients with erythema migrans. *APMIS*. 2001; 109: 581–588.
 68. Glatz M, Golestani M, Kerl H, Müllegger RR: Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 862–868.
 69. Kalish RA, Leong JM, Steere AC: Early and late antibody responses to full-length and truncated constructs of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Infect Immun*. 1995; 63: 2228–2235.
 70. Agüero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, et al: Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 1–9.
 71. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, et al: Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 1519–1525.
 72. Goossens HA, Nohlmans MK, van den Bogaard A: Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections cause false-positive results in IgM two-test protocol for early Lyme borreliosis. *Infection*. 1999; 27: 231.
 73. Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR: Tired of Lyme borreliosis. *Lyme borreliosis in the Netherlands*. *Neth J Med*. 2011; 69: 101–111.
 74. Naesens R, Vermeiren S, Van Schaaeren J, Jeurissen A: False positive Lyme serology due to syphilis: report of 6 cases and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2011; 66: 58–59.
 75. Gasiorowski J, Witecka-Knysz E, Knysz B, Gerber H, Gładysz A: Diagnostics of Lyme disease. *Med Pr*. 2007; 58: 439–447.
 76. Dybowska D: Borreliosis - increasing clinical problem. *Wiad Lek*. 2006; 59: 23–26.
 77. Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, et al: The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis*. 1991; 163: 305–310.
 78. Schmutzhard E, Stanek G, Pletschette M, Hirschl AM, Pallua A, et al: Infections following tickbites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis - a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection*. 1988; 16: 269–272.
 79. Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der Linden S, et al: Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite*. 1998; 5: 383–386.
 80. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J: Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 528–532.
 81. Nat LB, Simiti AL, Poanta LI: Lyme disease. *Rom J Intern Med*. 2014; 52: 269–272.
 82. Kempf W, Kazakov D V, Hübscher E, Gugerli O, Gerbig AW, et al: Cutaneous borreliosis associated with T cell-predominant infiltrates: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 683–689.
 83. Savely G: Neuralgia and demyelinating plaques: MS or Lyme disease? *Adv Nurse Pract*. 2005; 13: 20.
 84. Nelson C, Elmendorf S, Mead P: Neoplasms misdiagnosed as "chronic Lyme disease". *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 132–133.
 85. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S: Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection*. 1996; 24: 9–16.
 86. www.eucalb.com/, Treatment of Lyme borreliosis in Europe. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB).
 87. Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA: Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 512–520.
 88. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 85–92.
 89. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, et al: A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2005; 117: 393–397.
 90. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, et al: Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 571–581.
 91. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, et al: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008; 70: 992–1003.
 92. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, et al: Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003; 60: 1923–1930.
 93. Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ: Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 259–265.

94. **Poland GA**: Vaccines against Lyme disease: What happened and what lessons can we learn? *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 253–258.
95. **Gomes-Solecki M**: Blocking pathogen transmission at the source: reservoir targeted OspA-based vaccines against *Borrelia burgdorferi*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 136.
96. **Comstedt P, Hanner M, Schüler W, Meinke A, Lundberg U**: Design and development of a novel vaccine for protection against Lyme borreliosis. *PLoS One.* 2014; 9: 113294.
97. **Wressnigg N, Pöllabauer E-M, Aichinger G, Portsmouth D, Löw-Baselli A. et al**: Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 680–689.
98. **Richer LM, Brisson D, Melo R, Ostfeld RS, Zeidner N. et al**: Reservoir Targeted Vaccine Against *Borrelia burgdorferi*: A New Strategy to Prevent Lyme Disease Transmission. *J Infect Dis.* 2014; 209: 1972–1980.
99. **Ljøstad U, Mygland A**: Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 118–123.
100. **Henningsson AJ, Malmvall B-E, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P**: Neuroborreliosis-an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1245–1251.
101. **Eikeland R, Ljøstad U, Mygland A, Herlofson K, Løhaugen GC**: European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 480–487.
102. **Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC**: Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1056–1060.
103. **Steere AC, Klitz W, Drouin EE, Falk BA, Kwok WW. et al**: Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med.* 2006; 203: 961–971.
104. **Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH. et al**: Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 878–888.