

# Kontrowersje związane z diagnozą i leczeniem boreliozy na świecie

Bożena Muraczyńska<sup>1</sup>, Edyta Gałęziowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>2</sup> Pracownia Pielęgniarstwa Środowiskowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Muraczyńska B, Gałęziowska E. Kontrowersje związane z diagnozą i leczeniem boreliozy na świecie. Med Og Nauk Zdr. 2015; 21(4): 372–377. doi: 10.5604/20834543.1186908

## Streszczenie

**Wprowadzenie.** Choroba z Lyme jest najczęstszą chorobą przenoszoną przez kleszcze na świecie i jedną z najbardziej kontrowersyjnych chorób w historii medycyny. Wywołują ją krętki z rodzaju *Borrelia*, ma przebieg fazowy, jest chorobą przewlekłą, wielonarządową.

**Cel pracy.** Celem pracy jest pokazanie odmiennych poglądów w sprawie kryteriów rozpoznawania i sposobów leczenia boreliozy, prezentowanych przez dwa amerykańskie towarzystwa naukowe, tj.: IDSA (Infectious Diseases Society of America) i ILADS (International Lyme And Associated Diseases Society), oraz zwrócenie uwagi na problemy prawne jednego z nich.

**Stan wiedzy.** Towarzystwo naukowe IDSA ma znaczący wpływ na kształt opieki medycznej, którą uzyskują chorzy na boreliozę w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Jest to wpływowe stowarzyszenie medyczne, a jego wytyczne stanowią podstawę podobnych zaleceń diagnostyki i leczenia boreliozy w całej Europie, w tym w Polsce. W opozycji do ich poglądów jest inna grupa lekarzy – ILADS. Praca pokazuje istniejący pomiędzy nimi spór. Jak stwierdza R.B. Stricker, A. Laitin i J.J. Burrascano, jedną z istotnych przyczyn kontrowersji dotyczących leczenia jest brak wiarygodnych testów, dzięki którym byłoby możliwe monitorowanie leczenia i określenie momentu wyleczenia oraz obecności koinfekcji, które mogą komplikować przebieg choroby. Należy zauważyć, że dominacja poglądów IDSA i znaczący ich wpływ na kształt opieki medycznej powoduje, że wydane przez nich wytyczne, dotyczące diagnozy i leczenia boreliozy, mogą zamykać możliwości leczenia pacjentom.

**Podsumowanie.** Towarzystwa medyczne mają obowiązek potwierdzić uzasadnione kontrowersje w metodach leczenia, zwłaszcza w sytuacji, gdy spór dotyczy braku dostatecznych dowodów. Oznacza to, że różne punkty widzenia powinny być reprezentowane na panelach odpowiedzialnych za tworzenie wytycznych, a uzasadnione kontrowersje powinny być uznane i uwzględnione w tekście tych wytycznych.

## Słowa kluczowe

borelioza, ILADS, IDSA

## WPROWADZENIE

Choroba z Lyme jest najczęstszą chorobą przenoszoną przez kleszcze na świecie i jedną z najbardziej kontrowersyjnych chorób w historii medycyny [1, 2, 3, 4]. Wywołują ją krętki z rodzaju *Borrelia burgdorferi*, ma przebieg fazowy, jest chorobą przewlekłą, wielonarządową. Kleszcz *Ixodes ricinus*, występujący w Europie, jest nie tylko niebezpiecznym dla człowieka, jak i zwierząt pasożytem okresowym, ale także rezerwuarem i wektorem wielu patogenów, m.in. wirusów kleszczowego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (KZM), riketsji, gorączki Q (*Coxiella burnetii*), riketsji z rodzajów *Anaplasma* i *Ehrlichia*, krętków wywołujących krętkowicę kleszczową (boreliozę) z Lyme (*Borrelia burgdorferi sensu lato*), pałeczek tularemii (*Francisella tularensis*), pierwotniaków *Babesia*, *Bartonella*, *Theileria* i *Toxoplasma gondii* i innych [5, 6, 7]. W Ameryce Północnej, boreliozę wywołują przede wszystkim *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, podczas gdy w Europie – *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, a niekiedy inne gatunki bakterii *Borrelia* [8]. Pomimo szeroko zakrojonych badań oraz ogromnego postępu, jaki dokonał się w dziedzinie chorób zakaźnych, spór naukowy w kwestii diagnozy i leczenia boreliozy nadal trwa i wydaje

się, że będzie trwał dopóty, dopóki nie zostaną opracowane pewne testy diagnostujące chorobę i inne choroby odkleszczowe [3, 4, 9].

## CEL PRACY

Celem pracy jest pokazanie odmiennych poglądów w sprawie kryteriów rozpoznawania i sposobu leczenia boreliozy, prezentowanych przez dwa amerykańskie towarzystwa naukowe, tj.: IDSA (Infectious Diseases Society of America) i ILADS (International Lyme And Associated Diseases Society), oraz zwrócenie uwagi na problemy prawne jednego z nich.

Badania molekularne i genetyczne potwierdzają, że krętek boreliozy, jest jedną z najbardziej złożonych bakterii znanych człowiekowi [10, 11, 12, 13, 14]. Żywe komórki *Borrelia burgdorferi* charakteryzują się unikalnymi, wyróżniającymi je spośród większości bakterii cechami. Występują w różnych postaciach morfologicznych, tj. w formie krętka oraz w formach przetrwalnikowych (cysty, sferoplasty, blebs) [15, 16, 17]. Z chwilą powstania cyst znikają specyficzne antygeny, które były dotychczas rozpoznawane przez układ immunologiczny, co prowadzi do zahamowania produkcji przeciwciał. Spadek poziomu przeciwciał lub ich brak sprzyja odtworzeniu spiralnej formy krętka z cysty. Proces ten jest odwracalny, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [9, 18, 19, 20, 21]. To prawdopodobnie tłumaczy oporność krętków

Adres do korespondencji: Edyta Gałęziowska, Pracownia Pielęgniarstwa Środowiskowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 6 (Collegium Maximum), 20-081 Lublin  
E-mail: edyta.galeziowska@umlub.pl

Nadesłano: 29 września 2014; zaakceptowano do druku: 13 października 2015

na antybiotyki, zmiany w natężeniu objawów choroby i odpowiedzi immunologicznej, łącznie z seronegatywnością. Formy przetrwalnikowe – cysty, są okrągłe, nieruchliwe i pozbawione ściany komórkowej, a zatem niewrażliwe na działanie antybiotyków betalaktomowych. Istnieją jednak doniesienia, że ulegają one zniszczeniu pod wpływem Metronidazolu, czy Thinidazolu [16, 20, 22, 23, 24]. Ponadto krętek ma właściwości unikania odpowiedzi immunologicznej poprzez zmniejszanie ekspresji białek powierzchniowych, co może zakłócać działanie czynników immunologicznych [3]. Inaczej, bakteria ma zdolność do zmiany tożsamości strukturalnej. Jest to tzw. polimorfizm. Bakterie, takie jak: gronkowiec, paciorkowiec, do podwojenia się potrzebują zaledwie 20 minut, a krętek Boreli aż 12 – 24 godziny. Powolny podział chroni bakterie przed antybiotykiem, ponieważ trudniej jest trafić na moment podziału bakterii, a tylko wtedy można przerwać jej namnażanie [21, 25]. Krętki w formie uśpienia (forma cysty) nie przetwarzają materii i nie absorbują antybiotyku, co oznacza, że w sprzyjających okolicznościach bakteria może ponownie zasiedlić nasz organizm [21, 25, 27]. Ponadto zakażenie krętikiem boreliozy nie tworzy odporności, jak to ma miejsce przy infekcjach wirusowych. Część mechanizmu krętków boreliozy wykształciła umiejętność wyłączenia grup genów odpowiedzialnych za tworzenie ściany komórkowej, w ten sposób eliminując antygeny związane ze ścianą komórkową. Tego typu bakterii, formy L, nie mogą zabić antybiotyki, których mechanizm działania polega na hamowaniu błony komórkowej [21]. Badania Stevena Schutzer'a [21] zwracają uwagę na to, że większość antygenów bakterii znajduje się na błonie wewnętrznej, nie na zewnątrz, co sprawia, że układ immunologiczny/odpornościowy nie widzi jej. Powinowactwo do wielu typów komórek oraz obecność różnych form *B. burgdorferi* przyczyniają się do trwałego zakażenia oraz nieskuteczności stosowania prostych schematów antybiotyków. Potwierdzają to liczne badania doświadczalne na różnych zwierzętach laboratoryjnych, tj. myszach [28, 29, 30], szczurach [31], chomikach [19], myszokoczkach [32], psach [33] i naczelnych [34, 35], które wskazują na utrzymujące się zakażenie w różnych tkankach organizmu tych zwierząt. U wielu z tych modeli zwierzęcych, zakażenie trwało mimo zastosowania antybiotykoterapii. Badania K. Georgilisa i innych [18], wskazują, że krętek *Borrelia burgdorferi* żyje długo po pierwotnym zakażeniu, nawet u pacjentów leczonych antybiotykiem, co oznacza, że jest on odporny na eliminację przez mechanizmy obronne gospodarza i antybiotyki. Autorzy przeprowadzili badania, gdzie zakażone boreliozą fibroblasty inkubowano z Ceftriaksonem, aż 2/3 z nich nadal produkowało żywe krętki po dwóch tygodniach, a w dalszych eksperymentach nawet po ponad 30 dniach. Wiele jest także dowodów na przetrwałe zakażenie *Borrelia burgdorferii* u ludzi [29, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]. Na przykład badania J. Oksi, M. Marjamaki [43] pokazują, że ze 165 pacjentów leczonych z powodu rozsianej boreliozy przez okres trzech miesięcy lub dłużej antybiotykami (w tym co najmniej dwa tygodnie Ceftriaksonem), 32 z nich wykazywało niepowodzenie leczenia. W badaniu tym wykazano obecność żywych krętków u ponad 40% pacjentów z nawrotem choroby. Ponadto z obserwacji wynikało, że leczenie spowodowało jedynie chwilową ulgę i ustąpienie objawów. Autorzy wnioskują, że leczenie boreliozy z Lyme antybiotykami przez czas dłuższy niż 3 miesiące nie zawsze zabija krętki. Podtrzymują to zdanie w innych badaniach [44]. R.B. Stricker [45] także wnioskuje za przedłużeniem

antybiotykoterapii w leczeniu choroby z Lyme u pacjentów z trwałymi objawami boreliozy i koinfekcjami po standardowym (2–4-tygodniowym) leczeniu. Jak stwierdzają R.B. Stricker, A. Lautin, J.J. Burrascano [46], jedną z istotnych przyczyn kontrowersji dotyczących leczenia boreliozy jest brak wiarygodnych testów, dzięki którym byłoby możliwe monitorowanie leczenia i określenie momentu wyleczenia oraz obecności koinfekcji, które mogą komplikować przebieg choroby.

W Stanach Zjednoczonych borelioza, choroba przenoszona przez krętka *Borrelia burgdorferi*, jest najczęstszą chorobą w kraju. Jak pisze Susan J.D. Ronn [47], Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) potwierdza ten fakt i przyznaje, że nie wszystkie zakażenia są zgłaszane, co powoduje, że faktyczne przypadki choroby mogą być 6 do 12 razy wyższe, szczególnie w regionach endemicznych [47].

Od kilku lat w Stanach Zjednoczonych istnieje konflikt pomiędzy dwoma stowarzyszeniami lekarzy, tj. IDSA (Infectious Diseases Society of America) i ILADS (International Lyme And Associated Diseases Society), a dotyczy wytycznych leczenia choroby z Lyme. Konflikt ten został opisany m. in. w jednym z artykułów pt. „Lyme Wars”, opublikowanym na łamach czasopisma BMJ w 2007 roku [48]. Podobnie L. Johnson, R.B. Stricker [3], w artykule pt. „Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process”, opisują ten problem. Konflikt ten zaistniał z chwilą, kiedy IDSA, które jest postrzegane jako główny nurt lekarzy w Stanach Zjednoczonych, opublikowało oficjalne wytyczne leczenia choroby Lyme w roku 2006 [49], w których zaleca się dwupoziomowe podejście do diagnozy na podstawie badań laboratoryjnych, najpierw przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA), a następnie Western blot. Wytyczne IDSA zalecają krótkoterminową antybiotykoterapię, w większości przypadków nie więcej niż 28 dni [49]. Panel IDSA nie wskazuje na potrzebę żadnych dalszych badań klinicznych w celu potwierdzenia zasadności tych ograniczeń. W artykule zatytułowanym „Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough” [50], który został opublikowany jako komentarz do wystąpienia Falona, członka ILADS, Halperin, członek panelu IDSA, właściwie odradza prowadzenie dalszych badań w tym zakresie [50]. IDSA nie rozpoznaje przewlekłej (trwałej) boreliozy. Przeciwnie, wytyczne mówią o zespole post-Lyme choroby, co oznacza, że jeśli pacjent, pomimo leczenia, pozostaje nadal z niewyjaśnionymi przewlekłymi subiektywnymi objawami, zakłada się, że zakażenie zostało zlikwidowane, a przyczyna tych dolegliwości leży gdzie indziej. Ponieważ IDSA twierdzi, że nie ma dowodów na istnienie przewlekłego zakażenia, jak pisze Susan Ronn [47], powołując się na ich wytyczne [49], skutecznie blokuje dostęp do leczenia pacjentom z utrzymującymi się objawami po leczeniu, a firmy ubezpieczeniowe mają pretekst do niepłacenia za ich leczenie. Oznacza to tyle, że chorzy leczeni antybiotykami, wbrew opisanym wytycznym IDSA, ponoszą koszty leczenia, pomimo, że są ubezpieczeni. Przyjęcie wytycznych IDSA spowodowało, że lekarze, którzy mieli inny pogląd na diagnozę i leczenie choroby z Lyme, stali się ostrożni w leczeniu wychodzącym poza te wytyczne, obawiając się wszczęcia dochodzenia wobec nich przez komisje lekarskie [47, 51]. Stan ten dobrze obrazuje dokumentalny film z 2008 (*Under Our Skin*) koncentrujący się na kontrowersjach wokół przewlekłej boreliozy. Film został wyreżyserowany przez Andy'ego Abrahamsa Wilsona i miał swoją premierę kinową

19 czerwca 2009 roku w IFC Center w Nowym Jorku [52]. Należy podkreślić, że IDSA jest bardzo wpływowym stowarzyszeniem medycznym w Stanach Zjednoczonych, a jego wytyczne stanowią podstawę podobnych zaleceń diagnostyki i leczenia boreliozy w całej Europie. Lekarze tam stowarzyszeni publikują w dwóch z trzech najbardziej wpływowych czasopism z zakresu chorób zakaźnych [53]. Natomiast towarzystwo ILADS jest organizacją lekarzy działającą na rzecz osób z chorobą z Lyme, a ich wytyczne popierane są przez organizacje chorych na całym świecie i stosowane przez część środowiska lekarskiego [54]. Obie te grupy zgadzają się, że początkowo objawy boreliozy przypominają objawy grypopodobne, występuje charakterystyczna wysypka znana jako rumień wędrujący. Zgadzają się również z tym, że krętek boreliozy może powodować stany zapalne stawów, bóle mięśniowe, zmęczenie, problemy neurologiczne i kardiologiczne, jednak wykazują różnice w kwestii diagnostyki i leczenia [47]. IDSA utrzymuje, że borelioza jest chorobą rzadką, zlokalizowaną na dobrze zdefiniowanych obszarach świata, którą trudno się zarazić i łatwo wyleczyć [4, 55]. Są przekonani, że zakażenie z łatwością jest rozpoznawane za pomocą dokładnych badań laboratoryjnych i skutecznie leczone przez krótki czas podawania antybiotyku, tj.: 2–4 tygodnie [55, 49], a utrzymujące się po tym okresie objawy choroby określają mianem zespołu poboreliozowego (tzw. „post-Lyme syndrom”) i zalecają postępowanie objawowe [4, 49, 55]. Odrębne stanowisko zajmuje grupa lekarzy z International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) skupionych wokół Burrascano, którzy, traktując boreliozę jako ciężką chorobę układową, zalecają długotrwałą antybiotykoterapię, niekiedy w postaci leczenia skojarzonego kilkoma antybiotykami. Uznają istnienie przewlekłej boreliozy z obecnością postaci nieaktywnych krętków [56, 57]. Grupa ta zwraca uwagę na wysoki wskaźnik niepowodzeń stosowania krótkich kursów antybiotykoterapii, szczególnie w rozsianej boreliozie, i utrzymuje, że podstawowa infekcja może utrzymywać się u dużej liczby chorych po przebytej i leczonym zakażeniu [4, 57]. W swoich zaleceniach uwzględniają, współinfekcje odkleszczowe, które wymagają odpowiedniej modyfikacji procesu leczenia. Lekarze ILADS twierdzą, że choroba z Lyme jest częsta, ponieważ jej rozprzestrzenianie się jest ułatwione przez gryzonie, jelenie oraz ptaki. Według lekarzy ILADS testy laboratoryjne, potwierdzające lub wykluczające chorobę z Lyme, są niedokładne [57], co często jest powodem tego, że wielu pacjentów nie otrzymuje w porę leczenia, właśnie ze względu na brak diagnozy [57]. Ich zdaniem leczenie boreliozy może być bardzo długie, trwać wiele miesięcy, a nawet lat, z uwagi na istnienie form przetrwalnikowych bakterii: spor i cyst. Zespół poboreliozowy uważają za kontynuację choroby, a nie pozostałość po niej. Obserwacje tej grupy sugerują, że *B. burgdorferi* nie wytwarza endospor, ale w niesprzyjających warunkach może tworzyć różne formy morfologiczne, w tym postaci sferoidalne, postaci L (bez ściany komórkowej), cysty lub formy granularne. Grupa ILADS podkreśla możliwość przechodzenia postaci „uśpionych” krętków w aktywne [20, 58, 59, 60, 61]. Jej członkowie twierdzą, że postaci nieaktywne krętków nie są wrażliwe na rutynowo stosowane antybiotyki, w związku z czym uzasadnia się łączenie kilku antybiotyków tak, aby ich spektrum objęło wszystkie postaci *B. burgdorferi*. Istotną kwestią sporną, jak pisano wyżej, jest istnienie przewlekłej postaci boreliozy. Lekarze z ILADS przyjmują następujące kryteria rozpoznania przewlekłej boreliozy: przynajmniej roczny przebieg choroby,

obecność poważnych zmian neurologicznych lub stawowych, przetrwanie aktywnej postaci infekcji mimo antybiotykoterapii. Ponadto uważają oni, że w fazie przewlekłej boreliozy dochodzi do znacznej supresji układu immunologicznego, czego wyznacznikiem może być zmniejszenie liczby komórek NK (ang. *natural killer*) wykazujących ekspresję CD57 i sugerują, że oznaczanie liczby komórek CD57 może służyć do oznaczania aktywności choroby [56]. Stanowisko grupy ILADS, zwłaszcza w części dotyczącej istnienia przewlekłej fazy choroby, zostało poddane zdecydowanej krytyce przez panel naukowców IDSA w 2007 roku [62].

Należy przypomnieć, że spór pomiędzy grupą lekarzy IDSA i ILADS w kwestii postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w boreliozie i towarzyszących jej koinfekcjach rozpoczął się w listopadzie 2006 roku, kiedy to IDSA wydała nowe wytyczne poważnie ograniczające możliwości leczenia dla pacjentów z przewlekłymi objawami choroby z Lyme [3]. Wytyczne były tak restrykcyjne, że Prokurator Generalny Connecticut wszczął dochodzenie w sprawie bezprecedensowej, tj. naruszenia prawa ochrony konkurencji przez IDSA. Dochodzenie to miało na celu zbadanie motywacji politycznych i etycznych tej organizacji przy tworzeniu wytycznych postępowania, które traktowane są jako miarodajne wskazówki w kwestii diagnozowania i leczenia w chorobie z Lyme w Stanach Zjednoczonych. Działania prawne czynione przez Prokuratora Generalnego Connecticut przeciwko wytycznym IDSA odzwierciedlały frustrację wynikającą z rosnącej przepaści pomiędzy przełomowymi odkryciami badawczymi w ostatnim dziesięcioleciu, które dotyczyły postępów m. in. w rozumieniu patogenezy *B. burgdorferi*, a utrwalonymi praktykami klinicznymi IDSA [22, 48]. Głównym celem wszczętego dochodzenia było ustalenie, czy wytyczne IDSA ograniczają wybór leczenia przez pacjentów i/lub lekarzy [48, 53]. Dochodzenie wykazało istotny konflikt interesów i ukrywanie wyników badań w procesie tworzenia wytycznych. W rezultacie IDSA było zmuszone do utworzenia nowego naukowego panelu i do ponownego przeglądu swoich wytycznych [27, 48]. W lipcu 2009 roku przeprowadzono rozprawę, która była transmitowana na żywo i przez Internet [63, 64]. Pomimo obszernego materiału dowodowego na istnienie przewlekłego zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*, na panelu IDSA jednogłośnie podtrzymało swoje wytyczne leczenia choroby z Lyme. Obowiązują one do dnia dzisiejszego. Jak podają liczne doniesienia, podtrzymanie zaleceń przez IDSA nie było zaskoczeniem, biorąc pod uwagę to, że siedmiu z ośmiu członków panelu, uczestniczących w przeglądzie badań, które miały stanowić podstawę do ustalenia wytycznych w chorobie z Lyme, było członkami IDSA [2, 48, 53]. Prokurator Generalny Connecticut oczekiwał ujednolicenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w boreliozie i towarzyszących jej koinfekcjach na podstawie wyników wielośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych zgodnie z wymogami medycyny opartej na dowodach (Evidence Based Medicine – EBM), co do tej pory nie nastąpiło [3, 48]. Wyniki tego dochodzenia zostały omówione w artykule L. Johnsona, R.B. Strickera pod tytułem „Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process” [3]. Jak podaje źródło, wytyczne IDSA „zostały pozytywnie zweryfikowane przez niezależny panel ekspertów”, ponieważ ów panel złożony był wyłącznie z członków IDSA wyznaczonych do tej roli przez samą organizację. W licznych doniesieniach podkreśla się, że członkowie IDSA wywierają silny wpływ

na weryfikację i dobór artykułów, które są kwalifikowane dla czasopism medycznych, będąc osobami oceniającymi i redaktorami tych czasopism. Na przykład, jeden z członków panelu IDSA, tworzący wytyczne w chorobie z Lyme, ma wpływ na ponad 30 czasopism medycznych [2, 3, 48].

## PODSUMOWANIE

W podejściu do zasady leczenia boreliozy i zakażeń odkleszczowych w Stanach Zjednoczonych widoczne są dwa dość rozbieżne stanowiska dotyczące częstości występowania choroby, jej klinicznego przebiegu, prowadzenia skutecznej antybiotykoterapii oraz występowania tak zwanej przewlekłej fazy choroby. Dominacja poglądów IDSA i znaczący ich wpływ na kształt opieki medycznej powoduje, że wydane przez tę organizację wytyczne diagnozy i leczenia choroby z Lyme mogą zamykać możliwości leczenia dla pacjentów. Mogą też być wykorzystane jako zabezpieczenie przed odpowiedzialnością w przypadku lekarzy, którzy postępują według tych wytycznych, ściśle dostosowując się do standardów określonych w aktach prawnych, lub przeciwno tym, którzy wykraczają poza te wytyczne. Podkreślenia wymaga fakt, że wytyczne praktyki klinicznej mają ogromny wpływ na rynek usług medycznych i decyzje terapeutyczne, a głównym ich celem powinna być poprawa opieki nad pacjentem, stąd też towarzystwa medyczne, które publikują takie wytyczne, mają prawny i moralny obowiązek korzystania, przy tworzeniu wytycznych, z badań klinicznych przeprowadzonych zgodnie z wymogami medycyny opartej na dowodach (Evidence Based Medicine – EBM).

## WNIOSKI

1. Towarzystwa medyczne odpowiedzialne za tworzenie wytycznych diagnozy i leczenia choroby z Lyme mają obowiązek potwierdzić uzasadnione kontrowersje, zwłaszcza w sytuacji, gdy spór dotyczy braku dostatecznych dowodów.
2. Na panelach odpowiedzialnych za tworzenie wytycznych różne punkty widzenia powinny być reprezentowane, a uzasadnione kontrowersje winny być potwierdzone i uwzględnione w tekście tych wytycznych.
3. Lekarze powinni być świadomi istnienia różnych poglądów w sprawie diagnostyki i leczenia boreliozy, a zasada autonomii pacjenta wymaga, aby stwarzać pacjentom możliwość wyboru spośród dostępnych metod leczenia.

## PIŚMIENICTWO

1. Harvey WT, Salvato P. Lyme disease: ancient engine of an unrecognized borreliosis pandemic? *Med Hypotheses*. 2003 May; 60(5): 742–59.
2. Johnson L, Stricker RB. Treatment of Lyme disease: a medicolegal assessment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 Aug; 2(4): 533–57.
3. Johnson L, Stricker RB. Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process. *J Med Ethics*. 2009 May; 35(5): 283–8.
4. Stricker RB, Lautin A, Burrascano JJ. Lyme disease: point/counterpoint. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Apr; 3(2): 155–65.
5. Cuber P, Asman M, Solarz K, Szilman E, Szilman P. Pierwsze stwierdzenia obecności wybranych patogenów chorób transmisyjnych w kleszczach *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) zebranych w okolicach zbiorników wodnych w Rogoźniku (województwo śląskie). XII Międzynarodowe

- Symposium „Stawonogi pasożytnicze, alergogenne i jadowite – stawonogi. Ekologiczne i patologiczne aspekty układu pasożyt-żywieli”. Kazimierz Dolny, 7–9 czerwca 2010: [12th International Symposium „Parasitic and Allergic Arthropods – Arthropods. Ecological and pathological aspects of parasite-host relationships”, Kazimierz Dolny, Poland, 7–9 June, 2010].
6. Skotarczak B, Wodecka B, Cichocka A. Coexistence DNA of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks from north-western Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2002; 9: 25–29.
  7. Stańczak J, Racewicz M, Krumis-Łozowska W, Kubica-Biernat B. Coinfection of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in northern Poland with the agents of Lyme borreliosis (LB) and human granulocystic ehrlichiosis (HGE). *Int J Med Microbiol*. 2002; 33: 198–201.
  8. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 115–24.
  9. Witecka-Knysz E, Klimczak M, Lakwa K, Zajkowska J, Pancewicz S, Kondrusik M, Grzegorzczuk S, Świerżbińska R, Hermanowska-Szpakowicz T. Borelioza: dlaczego diagnostyka jest tak trudna? *Diagnosta Laboratoryjny*. Kwiecień 2007.
  10. 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.
  11. Jenifer Coburn, Joshua R. Fischer and John M. Leong: Solving a sticky problem: new genetic approaches to host cell adhesion by the Lyme disease spirochete. *Mol Microbiol*. 2005; 57(5): 1182–1195.
  12. Sal MS, Li C, Motalab MA, Shibata S, Aizawa S, Charon NW. *Borrelia burgdorferi* uniquely regulates its motility genes and has an intricate flagellar hook-basal body structure. *J Bacteriol*. 2008 Mar; 190(6): 1912–21.
  13. Stevenson B, Bono JL, Elias A, Tilly K, Rosa P. Transformation of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia burgdorferi* with Heterologous DNA. *J Bacteriol*. 1998 Sep; 180(18): 4850–4855.
  14. Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Jun; 22(2): 217–234.
  15. Al-Robaigy S, Dihazi H, Kacza J, Seeger J, Schiller J, Huster D, Knauer J, Straubinger RK. Metamorphosis of *Borrelia burgdorferi* organisms--RNA, lipid and protein composition in context with the spirochetes' shape. *J Basic Microbiol*. 2010 Dec; 50 Suppl 1: S5–17.
  16. Brorson Ø, Brorson SH. A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *APMIS*. 1998 Dec; 106(12): 1131–41.
  17. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2008 Sep 25; 5: 40.
  18. Georgilis K, Peacocke M, Klemperer MS. Fibroblasts protect the Lyme Disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis*. 1992; 166: 440–444.
  19. Goodman JL, Jurkovich P, Kodner C, Johnson RC. Persistent cardiac and urinary tract infections with *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected Syrian hamsters. *J Clin Microbiol*. 1991 May; 29(5): 894–6.
  20. Gruntar I, Malovrh T, Murgia R, Cinco M. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo. *APMIS*. 2001 May; 109(5): 383–8.
  21. Schutzer Steven MD. Lyme Disease: Molecular and Immunologic Approaches (Current Communications 6: In Cell and Molecular Biology) (Cold Spring Harbor Monograph) Paperback – November 1, 1992.
  22. Brorson Ø, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS*. 1999; 107: 566–576.
  23. Joseph J, Burrascano JR. Advanced Topics In Lyme Disease Diagnostic Hints And Treatment Guidelines For Lyme And Other Tick Borne Illnesses. Sixteenth Edition Copyright October, 2008.
  24. Øystein Brorson; Sverre-Henning Brorson: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol*. 2004; 7: 139–142.
  25. Musher DM, Daniel M. Syphilis, Neurosyphilis and AIDS. *J Infect Dis*. 1991; 55: 21–34.
  26. Brorson Ø, Brorson SH. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection*. 1997 Jul-Aug; 25(4): 240–6.
  27. Eva Sapi, Navroop Kaur, Samuel Anyanwu, David F Luecke, Akshita Datar, Seema Patel, Michael Rossi, and Raphael B Stricker: Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Drug Resist*. 2011; 4: 97–113.
  28. Barthold SW, de Souza MS, Janotka JL, Smith AL, Persing DH. Chronic Lyme borreliosis in the laboratory mouse. *Am J Pathol*. 1993 Sep; 143(3): 959–71.
  29. Hodzic E, Feng S, Freet KJ, Barthold SW. *Borrelia burgdorferi* population dynamics and prototype gene expression during infection of

- immunocompetent and immunodeficient mice. *Infect Immun.* 2003 Sep; 71(9): 5042–55.
30. Hodzic E, Imai D, Feng S, Barthold SW. Resurgence of persisting non-cultivable *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *PLoS One.* 2014 Jan. 23; 9(1).
  31. Moody KD, Barthold SW, Terwilliger GA, Beck DS, Hansen GM, Jacoby RO. Experimental chronic Lyme borreliosis in Lewis rats. *Am J Trop Med Hyg.* 1990 Feb; 42(2): 165–74.
  32. Preac Mursic V, Patsouris E, Wilske B, Reinhardt S, Gross B, Mehraein P. Persistence of *Borrelia burgdorferi* and histopathological alterations in experimentally infected animals. A comparison with histopathological findings in human Lyme disease. *Infection.* 1990 Nov-Dec; 18(6): 332–41.
  33. Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol.* 1997 Jan; 35(1): 111.
  34. Monica E, Embers, Stephen W. Barthold, Juan T. Borda, Lisa Bowers, Lara Doyle, Emir Hodzic, Mary B. Jacobs, Nicole R. Hasenkampf, Dale S. Martin, Sukanya Narasimhan, Kathrine M. Phillippi-Falkenstein, Jeanette E. Purcell, Marion S. Ratterree, and Mario T. Philip: Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. *PLoS One.* 2012; 7(1).
  35. Roberts ED, Bohm RP, Cogswell FB, Lanners HN, Lowrie RC, Povinelli L, Piesman J, Philipp MT. Chronic lyme disease in the rhesus monkey. *Lab Invest.* 1995 Feb; 72(2): 146–60.
  36. Aaron J. Smith, John Oertle, Dino Prato: Chronic Lyme Disease: Persistent Clinical Symptoms Related to Immune Evasion, Antibiotic Resistance and Various Defense Mechanisms of *Borrelia burgdorferi*. *Open J Med Microbiol.* 2014; 4(4): 252–260
  37. Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1994 Mar 15; 120(6): 487–9.
  38. Cameron DJ. Proof that chronic lyme disease exists. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010; Article ID 876450, 4 pages, doi:10.1155/2010/876450.
  39. Fraser DD, Kong LI, Miller FW. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 Jul-Aug; 10(4): 387–90.
  40. Häupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schönherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum.* 1993 Nov; 36(11): 1621–6.
  41. Phillips SE, Mattman LH, Hulinská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998; 26: 364–7.
  42. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1990 Jan 25; 322(4): 249–52.
  43. Oksi J, Marjamaki M. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated. *Ann Med.* 1999; 31(3): 225–32.
  44. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, 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(8): 571–81.
  45. Stricker R.B. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 15; 45(2): 149–57.
  46. Stricker RB, Lautin A, Burrascano JJ. Lyme disease: the quest for magic bullets. *Chemotherapy.* 2006; 52(2): 53–9. Epub 2006 Feb 22.
  47. Ronn Susan JD. In the Lymelight: Law and Clinical Practice Guidelines. *South Med J.* 2009; 102(6): 626–630.
  48. Tonks A. Lyme wars. *BMJ* 2007; 335:910–912.
  49. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemmner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. 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 Nov 1; 43(9): 1089–134.
  50. Halperin JJ. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. *Neurology.* 2008 Mar 25; 70(13): 986–7.
  51. Pelly JE, Newby L, Tito F, Redman S, Adrian AM. Clinical practice guidelines before the law: sword or shield? *Med J Aust.* 1998 Sep. 21; 169(6): 330.
  52. [http://www.dailymotion.com/video/xplliu\\_under-our-skin-2008-1-2-napisy\\_pl\\_shortfilms](http://www.dailymotion.com/video/xplliu_under-our-skin-2008-1-2-napisy_pl_shortfilms).
  53. Johnson L, Stricker RB. Research The Infectious Diseases Society of America Lyme guidelines: a cautionary tale about the development of clinical practice guidelines. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2010; 5: 9.
  54. Treatment Guidelines Evidence Assessments and Guideline Recommendations in Lyme disease – See more at: <http://www.ilads.org/lyme/treatment-guideline.php>.
  55. Raphael B, Stricker L, Johnson L. Lyme disease: the next decade. *Infet Drug Resist.* 2011; 4: 1–9.
  56. Burrascano JJ. Advanced topics in Lyme disease diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other "tick borne illnesses". *ILADS* 2005; 15: 1–33.
  57. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, Bock S, Burrascano J, Dickey C, Horowitz R, Phillips S, Meer-Scherrer L, Raxlen B, Sherr V, Smith H, Smith P, Stricker R. ILADS Working Group Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004; 2 (Suppl 1): 1–13.
  58. Honegr K, Hulinska D, Dostal V, i wsp. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis. *J Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2001; 50(1): 10–16.
  59. Brorson Ø, Brorson SH. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection.* 1998 May-Jun; 26(3): 144–50.
  60. Phillips SE, Burrascano JJ, Harris NS, Johnson L, Smith PV, Stricker RB. Chronic infection in "post-Lyme borreliosis syndrome". *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 1439–1440.
  61. Preac-Mursic V, Wanner G, Reinhardt S, i wsp. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24: 218–225.
  62. Feder HM, Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP. the Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of „chronic Lyme disease”. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1422–1430.
  63. <http://www.ct.gov/AG/cwp/view.asp?a=2795&q=414284>.
  64. <http://underourskin.com/news/summary-idsa-lyme-evidence-hearing>.

# Controversies related to diagnosis and treatment of Lyme borreliosis worldwide

## ■ Abstract

**Introduction.** Lyme disease is the most frequent ticks-borne disease worldwide, and one of the most controversial diseases in the history of medicine. It is caused by spirochaete *Borrelia burgdorferi*, a multi-organ and chronic disease with a multi-phase course.

**Objective.** The aim of the study is presentation of opposite views of two American scientific societies, IDSA (Infectious Diseases Society of America) and ILADS (International Lyme And Associated Diseases Society), regarding the criteria of diagnosing and methods of treating Lyme borreliosis, and attracting attention to the legal problems of one of these societies.

**State of knowledge.** The IDSA has a significant impact on the healthcare available for people suffering from Lyme borreliosis, both in the United States and in Europe. This medical society is very influential and its guidelines constitute a basis for similar recommendations concerning diagnosis and treatment of borreliosis in Europe, including Poland. Another group of physicians, the ILADS, has an opposite view. This article shows the debate between these two groups. According to Stricker RB, Lautin A and Burrascano JJ, one of the most important factors leading to the treatment-related controversy is the lack of reliable tests that could be used in monitoring the treatment and determining the moment of recovery or presence of co-infection which could complicate the course of the disease. It should be noted that the domination of the IDSA views and their significant effect on healthcare lead to the situation in which the IDSA guidelines concerning the diagnosis and treatment of Lyme borreliosis can hinder the possibilities of treating patients.

**Summary.** Medical societies are under obligation to confirm justified controversies in the treatment methods, especially if the debate concerns the lack of sufficient evidence. This means that different points of view should be represented in guidelines-creating panels, and that justified controversies should be acknowledged and included in the text of those guidelines.

## ■ Key words

Lyme disease, ILADS, IDSA