

Akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epiteliopatija (APMPPE) – moguća klinička slika okularne borelioze: prikaz slučaja

Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy (APMPPE) – a possible clinical picture of Ocular Borreliosis: case report

Tvrtka Benašić^{1*}, Maja Vinković¹, Andrijana Kopic¹, Nenad Vukojević², Krešimir Mandić²,
Dubravka Biuk¹

Sažetak: *Cilj:* Prikazati slučaj pacijenta s akutnom posteriornom multifokalnom plakoidnom pigmentnom epiteliopatijom (APMPPE) u sklopu infekcije borelijom Lyme. *Prikaz slučaja:* Šesnaestogodišnjeg pacijenta uputio je pedijatar zbog naglog pada vidne oštine na desnom oku. Vidna oština kod dolaska bila je 0,01 po Snellenu. Žalio se i na zatiljnu glavobolju unazad nekoliko dana i naveo ubod nepoznatog kukca s okolnim osipom na koži. Na oba oka na fundusu su se utvrdili znakovi korioretinitisa. Učinjena je optička koherentna tomografija (OCT, engl. *optical coherence tomography*), OCT-angiografija (OCT-A), vidno polje (VP), fluoresceinska angiografija (FA), angiografija indocijanin zelenilom (ICGA, engl. *indocyanine green angiography*), kompletna laboratorijska, serološka i imunološka obrada, rendgen srca i pluća, magnetska rezonancija (MR) mozga, pregled i konzultacija infektologa i neuropedijatra. Postavljena je dijagnoza APMPPE-a i uvedena peroralna terapija metilprednizolonom 0,5 mg/kg tjelesne težine i doksiciklinom 2 x 100 mg dnevno. Serodijagnostika je pokazala povišene vrijednosti IgM i IgG na *Borrelia spp* metodom imunoenzimske analize (ELISA, engl. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), što je bilo potvrđeno western blot analizom. Terapija je dovela do brzog poboljšanja kliničke slike i vidne oštine na 0,75. *Zaključci:* Želimo naglasiti da je u slučaju APMPPE-a potrebno napraviti kompletnu obradu kako bi se isključile konkomitantne infekcije, a potrebno je posumnjati i na okularnu boreliozu, osobito u slučaju ugriza krpelja ili nepoznatog kukca, čak i kad se pacijenti ne sjećaju ugriza. Ovakav pristup omogućava promptno liječenje APMPPE-a i borelioze kako bi se smanjile okularne ili/i sistemske komplikacije.

Ključne riječi: Borrelia; korioretinitis; Lymeova bolest

Abstract: *Aim:* To present a case report of a patient with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE) with borreliosis. *Case report:* A 16-year-old male patient presented with a heavy visual acuity loss on the right eye (BCVA 0.01 on Snellen chart) and occipital headache that lasted a few days. He recalled a bite of an unknown bug and a skin rash around it. Acute chorioretinitis was present bilaterally. Optical coherence tomography (OCT), OCT-angiography (OCTA), visual field (VF), fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA), complete laboratory, chest x ray, brain magnetic resonance imaging (MRI). Infectologist and neuropediatric examination and consultation were made. The diagnosis of APMPPE was established and the oral therapy was induced (methylprednisolone 0.5 mg/kg/day and doxycycline 2x100 mg/day). Elevated titres of IgM and IgG antibodies to *Borrelia spp.* were found on Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) and confirmed by western-blot. A quick restoration of the clinical picture and visual acuity up to 0.75 were noticed after the administration of the therapy. *Conclusions:* It is important to emphasize that in the case of APMPPE it is necessary to exclude concomitant infections, especially ocular borreliosis, particularly in the case of a tick or any bug bite, even in cases when the patients do not remember the bug bite. In those circumstances the prompt therapy of APMPPE and borreliosis assures proper treatment, which diminishes ocular or systemic complications.

Key words: Borrelia; Chorioretinitis; Lyme disease

¹Zavod za oftalmologiju, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

²Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Tvrtka Benašić, dr. med.
Zavod za oftalmologiju, KBC Osijek
Europske avenije 14, 31 000 Osijek
e-mail: tvrtka@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epiteliopatija (APMPPE) rijetka je upalna bolest oka koja zahvaća retinu, retinalni pigmentni epitel (RPE) i žilnicu, a prvi ju je opisao Gass 1968. godine. Bolest je karakterizirana multiplim žučkastobijelim plakovima na stražnjem polu oka, koji nestaju u nekoliko tjedana ili mjeseci, ostavljajući oštro ograničene defekte RPE-a. Bolest je najčešće bilateralna, a javlja se kod inače zdravih

Akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epiteliopatija (APMPPE) može biti prva manifestacija okularne borelioze. Kod svakog pacijenta s APMPPE-om važno je napraviti kompletnu obradu, s naglaskom na moguću infekciju *Borrelia spp.*, a osobito ako se pacijent sjeća ugriza kukca ili boravi u endemskim područjima za Lyme boreliozu.

ljudi¹. Lymeova boreliozna (LB) najčešća je krpeljna bolest sjeverne hemisfere koju uzrokuje kompleks spiroheta *Borrelia burgdorferi species* u genetski osjetljivog domaćina^{2,3}. Lymeova boreliozna bi se, ako se ne identificira uzročnik, mogla smatrati tipičnom autoimunom bolešću, a efektni mehanizmi su slični brojnim bolestima koje se manifestiraju padom tolerancije². Klinička slika borelioze je raznovrsna i rezultira kožnim promjenama nakon ugriza krpelja, tipično eritema migrans, nakon čega se pojavljuju kardijalne (4 – 8 %) i neurološke (11 %) komplikacije, promjene na zglobovima (45 – 60 %) i očima². Najčešća klinička slika uključuje konjunktivitis, uveitis, osobito intermedijarni, retinalni vaskulitis, koroiditis, te optički neuritis i neuroretinitis⁴. Iako su *Borrelia burgdorferi* i njena deoksiribonukleinska kiselina (DNK) izolirani iz staklovine i šarenice, sama patogeneza okularne borelioze slabo je poznata⁵. U literaturi su opisani poneki slučajevi APMPPE-a i borelioze⁶⁻⁹.

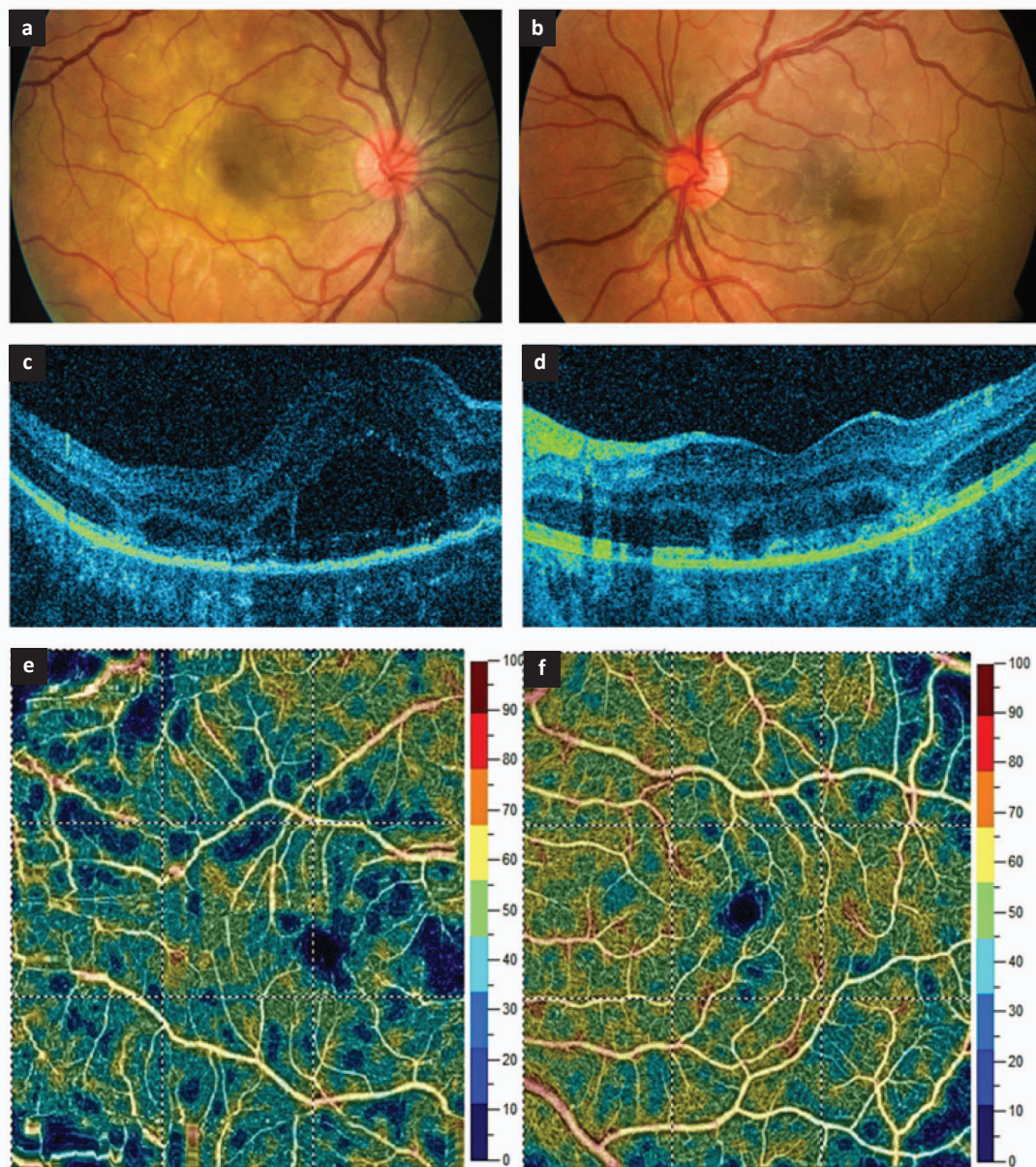
U ovom prikazu slučaja opisujemo kliničku sliku mladića kod kojeg je nagli pad centralne vidne oštrine bio uzrokovan pojavom multifokalnih žučkastobijelih plakoidnih lezija na nivou RPE-a i žilnice, te je dijagnosticiran APMPPE, a konkomitantna boreliozna bila je potvrđena povišenim po-

višenim titrom IgG i IgM antitijela, nakon provedene imunoenzimske (ELISA, engl. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) i western blot analize.

PRIKAZ SLUČAJA

Šesnaestogodišnjeg pacijenta uputio je pedijatar zbog naglo nastalog zamućenja vida na desnom oku prije 2 dana uz pojavu mrlja u vidnom polju oba oka. Negirao je bol, crvenilo, mutnine, fotofobiju, fotopsije, povišenu tjelesnu temperaturu, malaksalost, osip na sluznicama, artritis, bilo kakvu bolest, traumu, uporabu droga, kontakt sa životinjama. Imao je blagu zatiljnu glavobolju, koja je popustila na analgetike. Bolovao je od kroničnog sinusitisa. Prije 2 – 3 tjedna bio je na ekskurziji u Grčkoj, gdje ga je ugrizao pauk ili neki slični kukac; oko ugriza je bio crveni osip. Na Snellenovoj tablici vidna oštrina desnog oka je bila 0,01, a lijevog 0,9, relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD) bio je negativan, uredan je bio nalaz prednjeg segmenta oka i intraokularni tlak (IOT). Stanice u staklovini bile su 0,5+. Na fundusu oba oka, izrazitije na desnom, dominantno na stražnjem polu, bila su vidljiva multipla konfluentna kremasta bijeložućkasta korioreretinična žarišta. Optički diskovi bili su bez upalnih znakova (slika 1a,b). Optička koherentna tomografija (OCT, engl. *optical coherence tomography*) (slika 1c,d) pokazala je izrazito nakupljanje subretinalne tekućine u centru desne makule te pojačan reflektivitet u vanjskim retinalnim slojevima na oba oka u dijelovima, što je odgovaralo mjestima retinalnih lezija. Na OCT angiografiji (OCT-A) (slika 1e,f) bila je utvrđena smanjena gustoća krvnih žila u površnom retinalnom sloju, jače na desnom oku. Fluoresceinska angiografija (FA) pokazala je ranu hipofluorescenciju te kasnu hiperfluorescenciju na mjestu bjeličastih plakova (slika 2a-d).

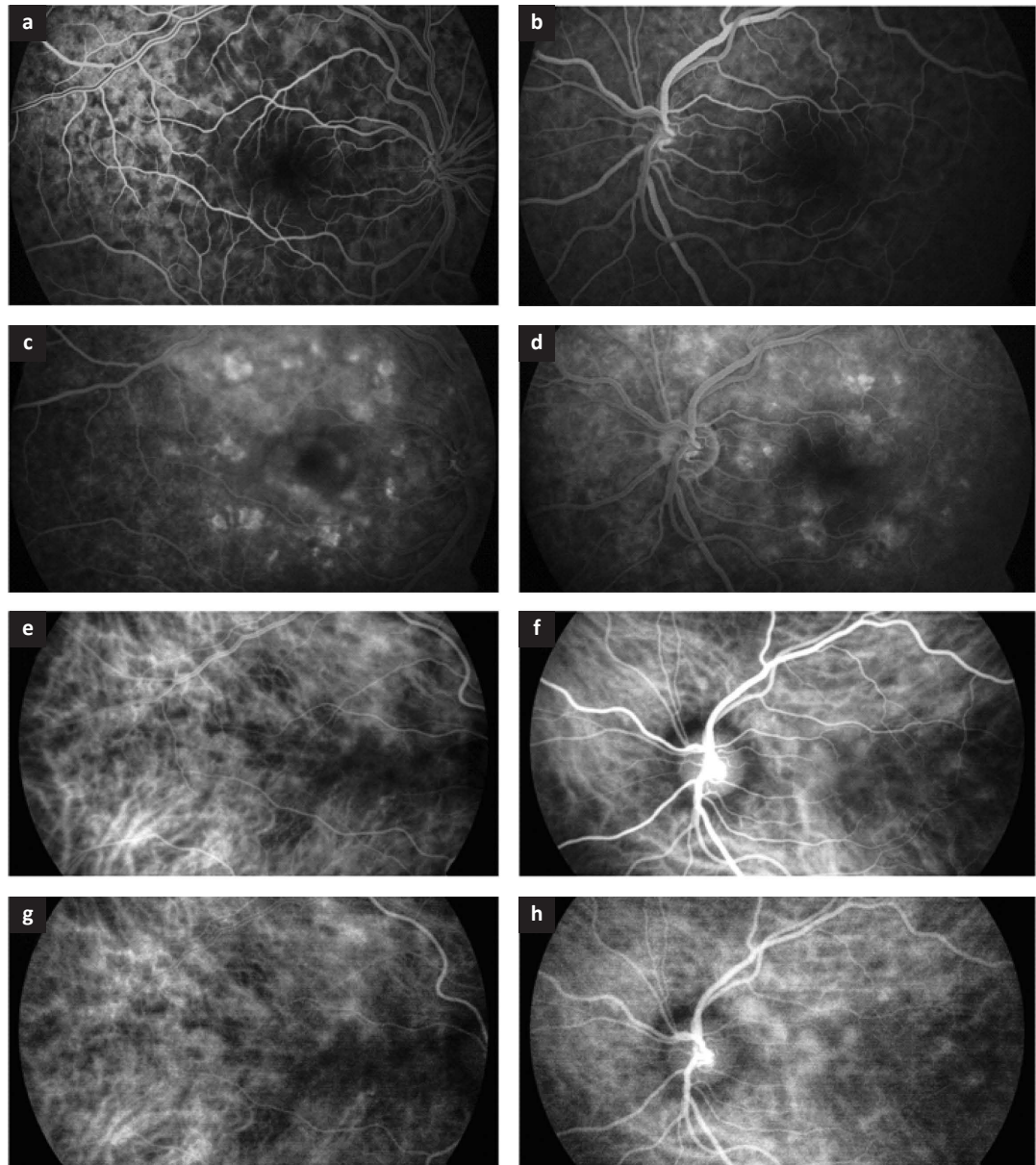
Angiografija indocijanin zelenilom (ICGA, engl. *indocyanine green angiography*) otkrila je hipocijaninescentne koroidalne defekte koji su upućivali na neprokrvljenost koroidalnih lobula (slika 2e-h). Na vidnom polju (VP) Humphrey 24-2 bila su nađena fokalna sniženja diferencijalnog praga osjetljivosti u centralnom i paracentralnom dijelu. Na osnovi gore navedenog postavljena je dijagnoza APMPPE-a. Učinjena je bila kompletna i diferencij-



Slika 1. Slike fundusa, OCT (engl. *optical coherence tomography*) i OCT angiografija (OCT – A) u početnoj fazi bolesti. Na fundusu brojne žučkastobijele plakoidne lezije, više na desnom oku (a,b). OCT pokazuje izrazito nakupljanje subretinalne tekućine u centru desne makule, te pojačan reflektivitet u vanjskim retinalnim slojevima na oba oka na mjestima retinalnih lezija (c,d). Na OCT – A je smanjena gustoća krvnih žila u površnom retinalnom sloju, jače na desnom oku (e,f).

jalna krvna slika (KKS, DKS), C-reaktivni protein (CRP), glukoza, urea, kreatinin, jetreni enzimi u serumu, analiza urina, antinuklearna antitijela (ANA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA), antistreptolizin-O (ASL-O), angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE, engl. *angiotensin-converting enzyme*), kardiolipinska antitijela, C3,4 komponenta komplekta, reuma faktor (RF), Waaler-Rose, elektroforeza proteina (EFP), uku-

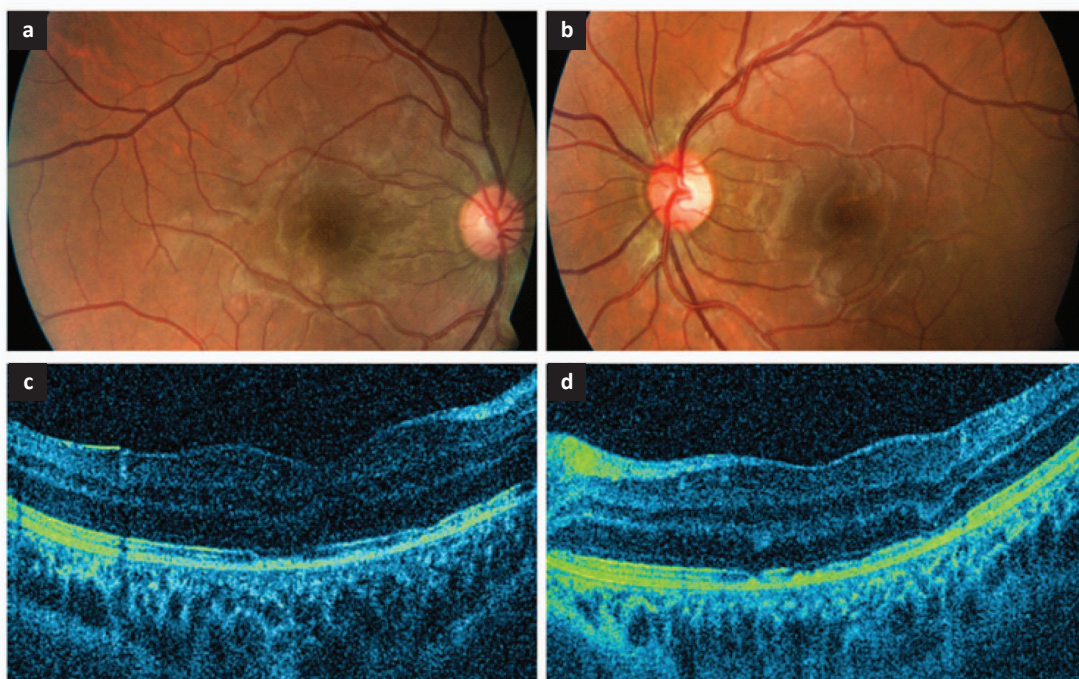
pni proteini, humani leukocitni antigen (HLA) B27, serologija na boreliju, bartonelu, toksoplazmu, toksokaru, herpes, citomegaloviruse (CMV), Epstein-Barr viruse (EBV), hepatitis B, C, virus humane imunodeficijencije (HIV), lues, QuantiFERON test, rendgen srca i pluća i magnetska rezonancija (MR) mozga. U topičku terapiju bili su uvedeni deksametazon i bromfenak, a zbog znatnog pada vida i sumnje na boreliozu, peroralno i



Slika 2. Slike angiografije na početku bolesti. Hipofluorescencija u ranoj fazi (a,b), hiperfluorescencija u kasnoj fazi FA (fluoresceinska angiografija) (c,d). Hipocijanescencija na ICGA (engl. *indocyanine green angiography*) u ranoj i kasnoj fazi (e – h).

kortikosteroidi (metil-prednizolon 0,5 mg/kg tjelesne težine), acetazolamid (3 x 250 mg) i doksiciklin (2 x 100 mg). Deset dana od početka bolesti ELISA testom bila su dokazana pozitivna IgG i IgM protutijela na boreliju, što je i bilo potvrđeno western blot analizom. Nastavljena je bila topička i

terapija doksiciklinom, metil-prednizolon je postupno smanjivan, acetazolamid isključen. Nakon 6 tjedana nastupilo je značajno poboljšanje vidne oštrote na 0,75 na desnom oku i 1,0 na lijevom oku i kliničke slike (slika 3). Pacijent nije imao nikakvih općih simptoma.



Slika 3. Slike pacijenta nakon 6 tjedana od početka bolesti. Regresija plakoidnih lezija, uz pojavu hiperpigmentacija na fundusu (a,b), još uvijek prisutan hiperreflektivitet na OCT-u (engl. *optical coherence tomography*), ali su promjene manje izražene. Povukla se i subretinalna tekućina (c,d).

RASPRAVA

APMPPE je rijedak oblik korioretinitisa, još uvijek nejasne etiologije i patogeneze, a mogući su infekcija i ishemija^{1,10,11}. Teorija patogeneze je dvojaka. Prva teorija pretpostavlja da dolazi do upale RPE-a i vanjskih slojeva retine¹, a druga da koroidalni vaskulitis dovodi do ishemije retine^{10,11}. Radovi koji opisuju povezanost APMPPE-a i borelioze vrlo su rijetki. Najveću skupinu (18 pacijenata) opisuju dr. Wolf i sur., međutim, niti jedan od tih pacijenata nije imao pozitivan nalaz serologije na *Borrelia spp.*¹² Mogući uzrok tome je što koncentracija antiborelijskih protutijela može pasti do nedetektibilnog nivoa, iako su i kultura i lančana reakcija polimerazom pozitivni, što bi moglo objasniti otežanu dijagnostiku, osobito u kasnoj fazi^{9,13}. Dijagnoza LB-a bazira se na kliničkoj slici i pozitivnoj mikrobiološkoj obradi. Naime, antitijela na *Borrelia spp.* Određuju se ELISA ili western blot tehnikom. Rutinski ELISA test može biti lažno pozitivan ili negativan, te je nužno napraviti potvrdne testove – western blot, PCR ili kulturu². Radovi ponekih autora ipak dovode u vezu APMPPE i LB, a poveznicu nalaze i u tome što APMPPE pokazuje kliničku sličnost s oku-

Okularna boreliozu najčešće se liječi prema protokolu za neuroboreliozu intravenskim antibioticima.

larnim luesom, tj. akutnim sifilitičnim posteriornim plakoidnim koroiditisom (ASPPC), kojeg također uzrokuje spiroheta, *Treponema pallidum*, pa neki autori smatraju da postoje podudarnosti u patogenezi okularne borelioze i luesa^{6-9,13,14}.

Nedovoljno razumijevanje etiopatogeneze uz nemogućnost vizualizacije većine slojeva žilnice u akutnoj fazi onemogućava nam i dalje sigurne zaključke u vezi prave patogeneze APMPPE-a¹⁰.

Tretman antibioticima primjenjuje se u svim stadijima borelioze (tablica 1), a najkorisniji je u ranoj fazi¹⁵. Doksiciklin bi trebao biti lijek prvog izbora za akutnu diseminiranu Lymeovu boreliozu, jer su doksiciklin i ceftriakson jednako efikasni, a doksiciklin je jeftiniji i ima manje nuspojave. Kontraindiciran je kod trudnica, dojilja i djece mlađe od 8 godina¹⁶. Ceftriakson je indiciran za pacijente s neuroboreliozom, kod atrioventrikularnog bloka (AVB) III. stupnja, te kad su tetraciklini ili penicilini kontraindicirani¹⁶⁻¹⁹.

Tablica 1. Najčešće korišteni antibiotici u liječenju Lymeove boreliozе

Antibiotik	Primjena	Dnevna doza – odrasli	Dnevna doza – djeca	Trajanje (u danima)*
Doksiciklin**	Oralno	2 x 100 mg	2 x 1 – 2 mg/kg	14 – 21 (10 – 30)
Amoksisilin	Oralno	3 x 500 – 1000 mg	50 mg/kg u 3x	14 – 21 (10 – 30)
Cefuroksim	Oralno	2 x 500 mg	30 mg/kg u 2x	14 – 21 (10 – 30)
Azitromicin [‡]	Oralno	2 x 500 mg 1 x 500 mg	20 mg/kg 10 mg/kg	1 4 – 10
Eritromicin [‡]	Oralno	4 x 500 mg	4 x 12,5 mg/kg	14 – 21 (10 – 30)
Klaritromicin [‡]	Oralno	2 x 500 mg	2 x 7,5 mg/kg	14 – 21 (10 – 30)
Fenoksimetil penicilin	Oralno	3 x 1 – 1,5 MIU	0,1 – 0,15 MIU/kg	14 – 21 (10 – 30)
Ceftriakson [§]	i. v.	1 x 2g	1 x 50 – 100 mg/kg	14 – 21 (10 – 30)
Cefotaksim	i. v.	3 x 2g	150 – 200 mg/kg u 3 – 4 x	14 – 21 (10 – 30)
Penicilin G	i. v.	20 MIU u 6 x	200.000 – 400.000 MIU/kg	14 – 21 (10 – 30)

MIU = milijuna internacionalnih jedinica

i. v. = intravenski

*Uobičajena terapija 14 – 21 dan, a neki produžuju na 28(30) dana ili skraćuju na 10 dana.

**Doksiciklin ne treba davati djeci mlađoj od 8 godina, trudnicama i dojiljama.

[‡]Makrolidi su izbor liječenja kod intolerancije na doksiciklin, amoksisilin i cefuroksim. Azitromicin i klaritromicin ne treba davati trudnicama i dojiljama.

[§]Ceftriakson je prvi izbor kod neuroboreliozе i atrioventrikularnog bloka (AVB) III. stupnja. I drugi cefalosporini treće generacije također su efikasni.

Intraokularna boreliozа najčešće se tretira prema protokolu za neuroboreliozu intravenskim antibioticima, a peroralna terapija uglavnom je dovoljna za ostale manifestacije, iako se doksiciklin također uspješno daje i kod kasnog oblika LB-a sa zahvaćanjem oka^{13,20}. Antibiotici se propisuju u trajanju od 10 do 30 dana, bez signifikantnih razlika u uspješnosti terapije²¹. Posljednjih godina postoji trend produljavanja ili ponavljanja terapije, pa ipak nema dokaza da produljenje liječenja ima benefita i da mijenja tijek bolesti^{2,22-24}. Eksperiment s različitim duljinama liječenja ceftriaksonom na miševima upućuje da bi liječenje pacijenata s nekomplikiranom boreliozom moglo biti i kraće od trenutno preporučenih protokola²⁵. Pitanje o kontinuiranoj u odnosu na pulsnu terapiju ostaje kontroverzno, osobito u slučaju rezistencije na antibiotike koju pokazuju perzistentni mikrobi, koji dovode do relapsa ili kroniciteta bolesti. Feng i sur. utvrdili su da je nepulsna kombinacija daptomicin/doksiciklin/cefuroksim efikasnija u eradikaciji rezistentne *Borrelia burgdorferi* u odnosu na pulsne doze ceftriaksona, što bi moglo pomoći u odabiru tretmana za 10 – 20 % pacijenata s kroničnim LB-om nakon standardnog tretmana od 2 do 4 tjedna, osobito ako su primali pulsne doze baktericidnih lijekova (cefuroksima i ceftriaksona)²⁶.

ZAKLJUČCI

Multimodalna dijagnostička obrada pruža nam važne informacije o razvoju kliničke slike APMPPE-a, sugerirajući koroidalni vaskulitis kao primarni razlog APMPPE-a. Iako su radovi koji navode moguću povezanost između konkomitantnog APMPPE-a i boreliozе rijetki, to opravdava daljnje publiciranje sličnih slučajeva kako bi se potkrijepila važnost te moguće uzročno-posljedične povezanosti. To može dovesti do promjene dijagnostičkog pristupa i smjernica u liječenju pacijenata kojima se APMPPE javlja kao moguća klinička slika boreliozе.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Gass JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. Arch Ophthalmol 1968;80:177-85.
2. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. J Autoimmun 2015;57:82-115.
3. Jacquot M, Gonnet M, Ferquel E, Abrial D, Claude A, Gasqui P et al. Comparative population genomics of the *Borrelia burgdorferi* species complex reveals high degree of genetic isolation among species and underscores benefits and constraints to studying intra-specific epidemiological processes. PLoS One 2014;9:e94384.

4. Kanski JB, Bowling, B. *Clinical ophthalmology – a systemic approach*. 7th edition. Edinburgh: Elsevier Limited, 2011;452-4.
5. Karma A, Mikkila H. Ocular manifestations and treatment of Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:7-12.
6. Bodine SR, Marino J, Camisa TJ, Salvate AJ. Multifocal choroiditis with evidence of Lyme disease. *Ann Ophthalmol* 1992;24:169-73.
7. Al Mousa M, Koch F. Acute *Borrelia* infection inducing an APMPPE-like picture. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2016;6:22.
8. Augsten R, Pfister W, Konigsdorffer E. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE) and borreliosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226: 512-3.
9. Wang M KR, Hopkins JJ, Rao NA. Ocular Lyme Disease Simulating Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy. *Clin Med Rev Case Rep* 2015;2:021.
10. Heiferman MJ, Rahmani S, Jampol LM, Nesper PL, Skondra D, Kim LA et al. Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2017;37:2084-94.
11. Burke TR, Chu CJ, Salvatore S, Bailey C, Dick AD, Lee RWJ et al. Application of OCT-angiography to characterise the evolution of chorioretinal lesions in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Eye (Lond)* 2017;31:1399-408.
12. Wolf MD, Folk JC, Nelson JA, Peeples ME. Acute, posterior, multifocal, placoid, pigment epitheliopathy and Lyme disease. *Arch Ophthalmol* 1992;110:750.
13. Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1995;119: 127-35.
14. Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990; 97:1288-97.
15. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:911-5.
16. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:1-14.
17. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337:289-94.
18. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:696-701.
19. Eckman MH, Steere AC, Kalish RA, Pauker SG. Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1997;337:357-63.
20. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:258.
21. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:91-102.
22. Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB. Duration of treatment for Lyme borreliosis: time for a critical reappraisal. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:613-5.
23. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.
24. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393-7.
25. Pavia C, Inchiosa MA Jr., Wormser GP. Efficacy of short-course ceftriaxone therapy for *Borrelia burgdorferi* infection in C3H mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:132-4.
26. Feng J, Zhang S, Shi W, Zhang Y. Ceftriaxone Pulse Dosing Fails to Eradicate Biofilm-Like Microcolony *B. burgdorferi* Persists Which Are Sterilized by Daptomycin/Doxycycline/Cefuroxime without Pulse Dosing. *Front Microbiol* 2016;7:1744.