

Analiza dovezilor
din
Îndrumătorul în boala Lyme IDSA 2006
pentru
Audierea din 30 iulie 2009
din IDSA Review Panel

Elizabeth L. Maloney, MD



Dovezile scrise



- Somație privind Recomandarea de Restricție în Folosirea Judecății Clinice
- Somație privind Recomandarea de Profilaxie a Bolii Lyme
- Somație privind Recomandarea Limitării Duratei de Tratament pentru Boala Lyme Incipientă
- Somație privind Recomandarea de Restricție a Opțiunilor Terapeutice Specifice în Tratamentul Bolii Lyme
- Somație privind Recomandarea legată de Post-tratamentul Simptomelor Bolii Lyme



Trecerea în revistă a dovezilor

Dovada este:

- Insuficientă
- Prezentată eronat
- Folosită greșit
- Lipsă
- În evoluție



Dovada Insuficientă

2006 Dovada din Îndrumător:

- 72 de recomandări gradate
 - Stadiul I 16
 - Stadiul II 17
 - Stadiul III 39
- **54% de recomandări bazate pe părere, experiență clinică și studii descriptive**



Dovada Prezentată Eronat

- **Puterea studiilor supra-evaluată**
 - Design defectuos, execuție neinspirată
 - Excesivă lipsă de date
 - Valabilitate externă săracă
- **Analize statistice improprii**
 - Caz complet
 - Ultima-observație-dusă-mai-departe
 - Analiza intenției de tratament → metoda preferată



Rezultate de Analize Nepotrivite

Răspuns complet la tratament

Doxiciclină timp de 10 zile

Punct de evaluare	% Răspuns	Caz complet	Intenție de trat.
Linie de bază	NA	61 pacienți	61 pacienți
20 zile	71%	34/48 (71%)	34/61 (56%)
3 luni	77%	36/47 (77%)	36/61 (59%)
12 luni	84%	36/43 (84%)	36/61 (59%)
30 luni	90%	28/31 (90%)	28/61 (46%)



Dovezi greșit interpretate

- Studiul definițiilor
- Termeni prejudicioși
 - Prezentări de caz din jurnale europene numite anecdotice (p 1098, 1118)
 - teorii non-IDSA numite “noțiuni” (p 1118)
- Formulări vagi, nu statistici
 - “majoritate vastă” = 60% (page 1107)
 - “marea majoritate” = 68% (page 1099)



Dovezi folosite greșit

- Trialuri cu rezultate neconcludente numite de sprijin
 - Trialuri de tratament pentru boala incipientă și avansată
- Bibliografie citată dar nu cu adevărat de sprijin
 - Profilaxia Zeidner la șoareci
- Erori de raționament
 - Logică circulară
 - Raționament deductiv greșit
restricții pentru a folosi profilaxia



Dovezi folosite greșit

**CDC Definiția supravegherii de caz
NU
pentru stabilirea diagnosticului
clinic**



Lipsa de dovezi

Obținute dar omise

- Complexitatea *Borrelia burgdorferi*
 - Localizare intracelulară
 - Natură pleomorfică
 - Implicații ale variației de tensiune
 - Mecanisme de evaziune a sistemului imunitar
- Persistența dovezii
- Studii demonstrând slaba sensibilitate la testarea cu două straturi (two-tier)



Lipsa de dovezi

Necunoscute deplin

- Numere și localizări ale speciilor *B. burgdorferi*
- Incidența și prevalența datelor
 - sub-raportare

Definiția CDC nu include encefalopatia, alte feluri de sindrom neurologic sau psihiatric
- Management ul pacienților multiplu co-infecțați



Somația Profilaxiei

Recomandarea 2, pagina 1100

O singură doză de doxiciclină poate fi dată atunci când sunt prezente toate următoarele circumstanțe:

- (a) căpușa atașată de >36 ore
- (b) profilaxia se poate institui în intervalul a 72 ore de la scoatere
- (c) procentul local de infectare a acestor căpușe cu *B. burgdorferi* este >20%
- (d) doxiciclina nu este contraindicată



Somația Profilaxiei

- **Dovezi insuficiente**
 - Un singur trial uman
 - Restricția de timp fără fundament
- **Interpretare greșită: Puterea studiului Nadelman**
 - Valabilitate externă scăzută
 - entomologul a stabilit căpușele
 - procentele de infecție locală a căpușei adeseori inexistente.

Nadelman RB. N Engl J Med 2001; 345: 79–84.



Somația Profilaxiei

- **Reprezentare greșită: Puterea studiului lui Nadelman**
 - Scăpări semnificative de design
 - urmărire de 6 săptămâni
 - EM ca punct final primar

Design-ul studiului permite doar concluzii privind prevenirea EM

Pretențiile că o singură doză de doxiciclină pe cale bucală previne toată boala Lyme nu sunt științific fundamentate



Somația profilaxiei

- **Interpretare greșită: Rezultate în Nadelman**
 - Analiză statistică incorectă
 - riscul placebo mai ridicat decât se afirmă
 - eficiența supraestimată
- **Aplicare greșită: studiile Zeidner pe șoarece**
 - **NU** susține regimul cu o doză pe cale orală

Zeidner N. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2697-9.

Zeidner N. J Med Microbio 2008; 57:463–8



Somația profilaxiei

- **Direcționare greșită: Evenimente adverse**
 - Îndrumările atrag atenția în mod repetat asupra riscurilor de tratament
 - **Analiza risc-beneficiu trebuie să măsoare consecințele:**
efecte adverse de la antibiotic vs. boala Lyme
- **Lipsuri din Îndrumător**
 - Discuția privind consecințele neintenționate:
Lyme seronegativ
 - Încunoștințarea faptului că riscul bolii avansate Lyme de la profilaxia inefficientă este necunoscut



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

Recomandarea 1, pagina 1104:

“Doxiciclina (100 mg de 2 ori pe zi), amoxicilină(500 mg de 3 ori pe zi), sau cefuroxime axetil (500 mg de 2 ori pe zi) timp de 14 zile (pentru doxiciclină, 10–21 zile; pentru amoxicilină sau cefuroxime axetil, 14–21 zile) se recomandă pentru tratamentul pacineților adulți cu boala Lyme localizată sau diseminată în stadiu incipient sau asociată cu erythema migrans în absența manifestărilor neurologice specifice (vezi Boala Lyme Neurologic Incipientă) sau bloc atrioventricular (tabelele 2 și 3) (A-I).

Zece zile de terapie sunt suficiente dacă se folosește doxiciclină; cu toate acestea, dată fiind perioada de înjumătățire mult mai scurtă a medicamentelor b-lactam, ca amoxicilina sau cefuroxime axetil, este neclar dacă un tratament de 10 zile cu aceste medicamente ar fi eficient.

Prin urmare, pentru uniformizare, un tratament de 14 zile se recomandă pentru toți agenții orali de primă linie.



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

- **Dovezi insuficiente**
 - Niciun trial folosit doar amoxicilină sau cefuroxime timp de < 20 zile
 - 10d doxiciclină recomandare bazată pe 87 pacienți
 - 26 de la Massarotti
 - 61 de la Wormser 2003

Massarotti EM Am J Med 1992; 92:396-403.

Wormser GP Ann Intern Med 2003; 138:697-704.



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

Massarotti 1992

- Studiu comparativ; 6 luni de urmărire
 - 10d Doxi sau Amox + probenecid sau azithro x5d
- Procent de eșec raportat de 5% în fiecare grup
- Doxiciclină 100mg BID x 10 zile
 - 26 pacienți doxiciclină; doar 22 urmăriți
 - 7 imediat retratați cu antibiotice orale
 - 1 altul retratat mai târziu cu ceftriaxone



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

Wormser 2003

- Studiu comparativ; 30 luni urmărire
- Rezultate satisfăcătoare raportate ca:
 - 86.5% doxiciclină 100mg BID x 10d +ceftriaxone x1d
 - **90.3 % doxiciclină 100mg BID x 10d**
 - 83.9% doxiciclini 100mg BID x 20d



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

Analiza Intenției-de-tratament

Doxiciclină 100mg BID x 10 zile

Autor	N	Succes	Îmbunătățire	Neeval	Eșec Clinic	Eșec Total
Massarotti 1992	26	14 (54%)	-	4 (15%)	8 (31%)	12 (46%)
Wormser* 2003	61	36 (59%)	6 (10%)	18 (29%)	1 (2%)	19 (31%)

*Date de evaluare de 12 luni



Somația Bolii Lyme în Stadiu Incipient

Analiza intenției de tratament

Doxiciclină 100mg BID/TID x 20-21 zile

Autor	N	Succes	Îmbunătăț	Neeval	Eșec	Eșec Total
Dattwyler 1990	37	35 (95%)	-	2 (5%)	-	2 (5%)
Dattwyler 1997	72	58 (81%)	-	13 (18%)	1 (1%)	14 (19%)
Nadelman 1992	45	29 (64%)	6 (13%)	7 (16%)	3 (7%)	10 (22%)
Luger 1995	89	48 (54%)	5 (6%)	36 (40%)	-	36 (40%)
Wormser* 2003	59	30 (51%)	10 (17%)	19 (32%)	-	19 (32%)

*Date din evaluare de 12 luni



Somația pentru Lyme Neurologic avansat

Recomandare 3, pagina 1113

“Pacienții adulți cu boala neurologică avansată afectând sistemul nervos central sau periferic trebuie tratați cu ceftriaxonă (2 g o dată pe zi intravenos timp de **2–4 săptămâni**) (tabelele 2 și 3) (B-II). Cefotaxime sau penicilina G administrate intravenos constituie o alternativă (B-II).

Răspunsul la tratament este de obicei lent și poate fi incomplet. Re-tratarea nu este recomandată dacă nu apare Recăderea, prin măsuri de încredere obiective. Ceftriaxonă se mai recomandă pentru copiii cu boala neurologică Lyme avansată (tabelele 2 și 3) (B-II). Cefotaxime sau penicilina G administrată intravenos reprezintă o alternativă (B-III).”



Somația pentru Lyme neurologic avansat

- **Dovezi insuficiente**
 - 4 triale cu etichetă deschisă pentru analiză
 - 96 de pacienți
 - Ceftriaxone pe durată diferită
- **Dovezi prost folosite/aplicate**
 - Rezultate neelocvente:
doar 7-35% reveniți la starea de bază pre-morbidă

Recomandarea restrictivă nesusținută

Dattwyler RJ. J Infect Dis 1987;155:1322–5. Dattwyler RJ. Lancet 1988; 1:1191–4.

Logigian EL. N Engl J Med 1990; 323:1438–44. Logigian EL. J Infect Dis 1999; 180:377–83.



Somația pentru Lyme neurologic avansat

- **Dovezi prost reprezentate**
 - Retratarea poate fi de folos
 - Timpul de răspuns la tratament variază
 - Anecdote în domeniu: tipurile de cazuri afișate neinformative și neconcordante cu datele CDC

Logigian EL. J Infect Dis 1999; 180:377–83.
MMWR. 2008; 57 (SS-10):1-10.

Halperin JJ. Neurology. 1987; 37(11):1700-6.
Halperin JJ. Neurology. 1989; 39:753-759.



Somația post-tratamentului pentru Lyme

Recomandarea 2, pagina 1120-21

“În prezent, nu există dovezi biologice convingătoare pentru existența unei infecții simptomatice cronice cu *B. burgdorferi* la pacienți după primirea tratamentului recomandat pentru boala Lyme.

Terapia cu antibiotice nu s-a dovedit folositoare și nu este recomandată pacienților cu simptome subiective cronice (>6 luni) după administrarea regimurilor de tratament recomandate pentru boala Lyme (E-I).



Somația post-tratamentului pentru Lyme

- **Nicio dovadă: “sindrom post-Lyme”**
 - Niciun marker de “sindrom post-Lyme”
 - Niciun marker de eradicare
- **Dovezi greșit interpretate: “dureri mari și mici”**
 - Klempner, Krupp și Fallon:
sănătatea pacienților înregistrează înrăutățiri
 - Însoțitori nepotriviți
artrită în Asch vs. public general în vârstă
41% vs. 7.8%

Klempner MS. N Engl J Med 2001;

Fallon BA . Neurology 2008;70:992-1003.

Krupp LB. Neurology 2003;60(12):1923–30.

Asch ES. J Rheumatol 1994; 21:454–61.



Somația post-tratamentului pentru Lyme

- Dovezi prost interpretate:

Repetarea tratamentului

- Krupp și Fallon: efecte pozitive după repetarea tratamentului
- îmbunătățire ale stării de oboseală la ambii
- Fallon: îmbunătățiri la durere și stare fizică bună

Krupp LB. Neurology 2003;60(12):1923–30.

Fallon BA . Neurology 2008;70:992-1003.



Somație pentru Nerecomandare

Recomandarea 5, page 1105

“Din cauza

lipsei de plauzabilitate biologică,

lipsei de eficacitate,

absenței datelor de susținere,

sau a afectării potențial negative a pacienților,

Următoarele nu sunt recomandate pentru tratamentul pacienților cu orice manifestarea bolii Lyme:



Somație pentru Nerecomandare

Recomandarea 5, pagina 1105 (cont.)

prima generație de cefalosporine, fluoroquinolones, carbapenems, vancomycin, metronidazole, tinidazole, amantadine, ketolides, isoniazid, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluconazole, benzathine penicillin G, combinații de antimicrobiene, pulsed-dosing (i.e., dozare pe unele zile dar nu și în altele), terapie cu antibiotice pe termen lung, terapii anti-Bartonella, oxigen hiperbaric, ozon, fever therapy cu imunoglobulina intravenos, cholestyramine, intravenos hydrogen peroxide, suplimente nutritive specifice și altele (vezi tabelul 4) (EIII).”



Terapii Nerecomandate

- **Dovezi insuficiente: Nivelul III**
- **Dovezi lipsă:**
 - pentru natura listei de “orice în afara chiuvetei din bucătărie”
 - pentru descalificare
 - Literatura susține folosirea de:
fluoroquinolones, carbapenems, vancomycin,
metronidazole, tinidazole, ketolides, fluconazole,
benzathine penicillin G, combinații de antimicrobiene, dozare,
pe sărite, terapie cu antibiotice pe termen lung și terapii
anti-Bartonella



Somația pentru judecata clinică

- **Îndrumătoarele restricționează judecata în diagnosticare**
 - Nu se permite luarea în considerație a tuturor datelor clinice
 - Accent nejustificat pe testele serologice
 - Se cere medicilor să aplice greșit definiția de supraveghere CDC a cazului
- **Îndrumătoarele restricționează judecata în managementul bolii**
 - Prescrierea de tratamente specifice pe baza trăsăturilor generalizate ale bolii
 - Nicio opțiune de management pe bază de răspuns clinic



Somație pentru judecata clinică

Merită luat în considerație:

- Știința nehotărâtă în multe aspecte ale bolii
- Nicio dovadă pentru a se cere analize de laborator
- Dovezile RCT insuficiente și slabe
- Rezultatele trialului de tratament neadecvate



Somație pentru judecata clinică

Integrarea calității dovezilor cu politica – AAP

**Dovadă puternică (Nivel I) +
Beneficiu sau vătămare clară**



**Recomandare hotărâtă pentru
sau împotriva tratamentului**

Dovadă slabă (Nivel III)

+

Beneficiu sau vătămare clară



Opțiune

Când beneficiul/vătămarea este echilibrat, atunci

Opțiune

Nicio recomandare



Concluzii din dovezi

- Dovezi de susținere insuficiente pe parcursul tuturor recomandărilor dezbătute
- Testarea serologică nu este superioară diagnosticului clinic; sensibilitatea sa limitată ar fi trebuit discutată
- Dovezile au lipsit, au fost greșit aplicate, au fost greșit reprezentate
- Trialurile de tratament flawed, numerele au fost scăzute și concluziile nesigure
- Unii pacienți rămân simptomatici după-tratament
- Rezultatele trialurilor de succes au fost scăzute



Comentariu bazat pe Concluzie

Date fiind circumstanțele -

- Risc-beneficiu realizat la nivel de pacient-medic
- Inovația medicului încurajată, nu restricționată
- Țel primar: Ușurarea suferinței

**Dovezile și realitatea clinică sunt clare;
recomandările chemate în jude
trebuie revizuite**



Selected Bibliography

- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner 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;43(9):1089-134.
- Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis*. Hoboken, N.J. Wiley-Interscience, ©2004; pp 391-4.
- Schulz K, Grimes D. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359: 781–85.
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al.. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:697–704.
- Bacon RM, Bickerstaff BJ, Schreifer ME, Gilmore RD, Philipp MT, Steere AC, Wormser GB, Marques AR, Johnson BJ. Serodiagnosis of Lyme Disease by Kinetic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Recombinant VlsE1 or Peptide Antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-Tiered Testing Using Whole Cell Lysates. *J Infect Dis* 2003;187:1187-99.
- MMWR 2004; 53(17):365-9.



Selected Bibliography

- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D et al.. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 2001; 345: 79–84.
- Zeidner NS, Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J. Sustained-release formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2697–9.
- Zeidner N, Massung R, Dolan M, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, Levin M. A sustained-release formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* transmitted by tick bite. J Med Microbio 2008; 57:463–8.
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al.. Treatment of early Lyme disease. Am J Med 1992; 92:396–403
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336:1404–6.
- Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel M, et al.. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. N Engl J Med 1997; 337:289–94.



Selected Bibliography

- Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al.. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273–80.
- Luger SW, Paparone P, Wormser GP, et al.. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661–7.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy for refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987;155:1322–5.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis—randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191–4.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180:377–83.



Selected Bibliography

- Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393–7.
- MMWR. Surveillance for Lyme Disease - United States, 1992–2006. 2008; 57 (SS-10):1-10.
- Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology*. 1987 Nov; 37(11):1700-6.
- Halperin J, Luft B, Anand A, Roque C, Alvarez o, Volkman D, Dattwyler R. Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39:753-759.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP 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
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923–30.
- Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992-1003.

Selected Bibliography

- Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and post-infectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:454–61.
- Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring progress in arthritis management—United States and 25 states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:484–8.
- AAP: Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying Recommendations for Clinical Practice Guidelines. *Pediatrics* 2004;114;874-877.
- Ledue TB, Collins MF, Craig WY. New laboratory guidelines for serologic diagnosis of Lyme disease: evaluation of the two-test protocol. *J Clin Microbiol.* Oct 1996;34(10):2343-2350.
- Dressler F, Whalen JA; Reinhardt BN; Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167(2): 392-400.