

Depressive Symptoms in Patients Referred to a Tertiary Lyme Center: High Prevalence in Those Without Evidence of Lyme Borreliosis

Tizza P. Zomer,¹ Yolande M. Vermeeren,^{1,2} Gijs W. Landman,^{1,2} Marlies Zwerink,¹ Babette C. van Hees,^{1,3} Thomas van Bommel,^{1,2} and Barend van Kooten^{1,4}

¹Lyme Center Apeldoorn and Departments of ²Internal Medicine, ³Medical Microbiology and Infection Prevention, and ⁴Neurology, Gelre Hospital, Apeldoorn, The Netherlands

Clinical Infectious Diseases 2017;65(10):1689–94

Journal Club vom 22. Januar 2018

Stefan Erb

Hintergrund

- Unklar ob persistierende „unspezifische/atypische“ Beschwerden nach möglicherweise „unbemerakter“ Lyme-Borreliose (positive Borrelien-Serologie) durch LB verursacht sind oder nicht.
- Unspezifische Symptome wie z.B. Müdigkeit, muskuloskelettale Beschwerden, neurokognitive Störungen oder Depression
- Assoziation zwischen depressiven Symptomen und LB kontrovers diskutiert?
 - Oder im Rahmen anderer Co-Morbiditäten (z.B. Depression)? Normalbevölkerung?
 - Studiendesign, Falldefinitionen, Kontrollgruppen, wie Diagnose Depression, kleine sample size etc.

Ziel der Studie

- Prävalenz von depressiven Symptomen bei Patienten mit und ohne LB
- Assoziation Depression und LB?

Methoden I

- Retrospektive Kohorten-Studie 2008-2014 in den Niederlanden
- Einschluss: alle Erwachsene ≥ 18 Jahre, welche in tertiäres LB-Zentrum Apeldoorn überwiesen wurden und Konsultation bekommen haben
- Ausschluss: Keine Konsultation erhalten und/oder keine Borrelien-Serologie (ELISA, Immunoblot)
- Tertiary LB Zentrum in Apeldoorn des Gelre Hospital Niederland
 - Referral Zentrum für alle „Borreliose“-Problemfälle/Verdachtsfälle in den Niederlanden
 - Multi-/Interdisziplinäre Behandlung durch Internisten, Neurologen, Infektiologen, Mikrobiologen, Rheumatologen, Kardiologen und Dermatologen

Methoden II Untersuchungen

- Serum sample vor Konsultation: LB ELISA + Immunoblot
- „Beck Depression Inventroy II (BDI-II)

BDI II

Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
------	-------	---------------------	-------

Beck Depression Inventroy II (BDI-II)

- Beurteilung Schweregrad Depression
- 21 Fragen (rating 1-4 Punkte)
 - u.a. Fragen zu Energieverlust, Konzentrationsstörungen, Ermüdung, Erschöpfung
- Schweregrad Depression: total Score 0-63
 - 0-13: minimale depressive Sypmtome
 - 14-19: mild
 - 20-28: moderat
 - 29-63: schwer

- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

ich würde es nicht tun

- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht

überhaupt noch etwas zu tun

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen

Sexualität als früher

- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

Summe Seite 2:

Methoden III Serologische Tests

- 1° ELISA, 2° Immunoblot
 - kommerzielle Tests
 - Immunoblot für alle Patienten unabhängig ob klinische Zeichen LB und ELISA Test Resultat
- IgG ELISA (Enzygnost Lyme link VlsE/IgG)
 - Native Borrelien Ag + rekombinates VlsE
 - <6 IU/ml bis >999 IU/ml (negativ, grenzwertig/unklar, schwach bis extrem stark positiv)
- IgG Immunoblot (recomLine Borrelia IgG)
 - P100 score 5, VlsE score 5, p58 score 4, p41 score 1, p39 score 5, OspA score 5, OspC score 5, p18 score 5
 - ≤5 negativ, 6 grenzwertig/unklar, ≥7 positiv

Interpretation Serologien

- **Serologie positiv:** ELISA pos/grenzwertig + Immunoblot pos/grenzwertig
- **Serologie negativ:** Immunoblot negativ (unabhängig vom Resultat des ELISA)
- Ausgeschlossen aus Analyse: ELISA negativ + Immunoblot positiv

Methoden IV

- Retrospektive Erfassung
- Aktuelle/aktive klinische Zeichen LB
 - Lokalisierte LB: Erythema migrans, Lymphozytom
 - Disseminierte LB: Neuroborreliose, Arthritis, Karditis, Acrodermatiditis chronichum atrophicans (ACA), multiple Erythema migrans
- Anamnese durchgemachter lokalisierter od dissm. LB
- Demographische Charakteristika
- Antibiotika Therapien

Methoden V: 4 Gruppen

- 1 Klinik LB neg, Serologie neg (keine LB)
- 2 Klinik LB neg, Serologie pos
- 3 Klinik LB pos, Serologie neg
- 4 Klinik LB pos, Serologie pos (Dg LB)

Resultate I

1573 Patienten zugewiesen ins LB-Zentrum während Studienzeit

Ausgeschlossen

80 Patienten <18 Jahre

28 Patienten ohne komplette serologischen Testbatterie (16 kein ELISA, 12 kein Immunoblot)

11 Patienten ohne Konsultation

1454 Patienten eingeschlossen

Alter median 51 Jahre (range 18-87), 51.2% Frauen

Resultate II

- Zeitdauer zwischen Auftreten EM und Konsultation (median, range)
 - Positive Serologie: 22 Monate (0-327)
 - Negative Serologie: 26.5 Monate (0-523)

Resultate III Zusammenfassung

N=1454	KEINE LB Klinik LB neg Serologie neg N=437, 30.1%	Klinik LB neg Serologie pos N=255, 17.5%	Klinik LB pos Serologie neg N=436, 30.0%	DX LB Klinik LB pos Serologie pos N=300, 20.6%
--------	---	--	--	--

Nicht eingeschlossen 1.6% (26/1454)

Neg ELISA, grenzwertiger/pos Immunoblot

(davon 17 vergangenes EM, 1 vergangene Neuroborreliose)

Resultate III Zusammenfassung

N=1454	KEINE LB		DX LB	
	Klinik LB neg Serologie neg N=437, 30.1%	Klinik LB neg Serologie pos N=255, 17.5%	Klinik LB pos Serologie neg N=436, 30.0%	Klinik LB pos Serologie pos N=300, 20.6%
Lokalisierte LB	na	na	90.1% (393)	58.3% (175)
Disseminierte LB	na	na	9.9% (43)*	41.7% (125)
BDI-II median	15	12	12	12
Depressive Symp (moderat/schwer)	29.3%	15.3%	20.9%	19.3%

*41 mit vergangener LB, 2 aktive LB
(multiple EM, Neuroborreliose)

Prävalenz depressiver Symptome

am tiefsten in Gruppe mit Klinik LB neg, Serologie pos: 15.3%; am höchsten in Gruppe mit Klinik LB neg, Serologie neg: 29.3%

Disseminierte LB: n=168

Table 1. Frequencies of Disseminated Lyme Manifestations Among 168 Patients With Clinical Lyme Borreliosis Who Were Referred to the Lyme Center Apeldoorn Between 2008 and 2014

Disseminated Lyme Manifestations	Active Lyme Borreliosis (n = 26) ^a	Past Lyme Borreliosis (n = 142) ^a
Acrodermatitis chronica atrophicans	11	42
Lyme arthritis	8	28
Lyme neuroborreliosis	4	57
Lyme carditis	3	2
Multiple erythema migrans	1	16

^aOne patient had an active infection with both Lyme arthritis and Lyme carditis. One patient had an active infection with acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) and a multiple erythema migrans in the past. One patient had a past infection with both ACA and Lyme arthritis. One patient had a past infection with Lyme carditis and Lyme neuroborreliosis.

Assoziation depressive Sympt – 4 Gruppen

Table 3. Logistic Regression of an Association Between Depressive Symptoms and Lyme Borreliosis in 1428 Patients Who Were Referred to the Lyme Center Apeldoorn Between 2008 and 2014

Findings	No Depressive Symptoms ^a , %	Depressive Symptoms ^a , %	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^c (95% CI)
No clinical LB and negative serology ^b (n = 437)	70.7	29.3	1 [Reference]	1 [Reference]
No clinical LB and positive serology ^b (n = 255)	84.7	15.3	0.44 (.29–.65)	0.54 (.36–.81)
Clinical LB and negative serology ^b (n = 436)	79.1	20.9	0.64 (.47–.87)	0.71 (.52–.97)
Clinical LB and positive serology ^b (n = 300)	80.7	19.3	0.58 (.41–.82)	0.71 (.50–1.03)

Abbreviations: CI, confidence interval; LB, Lyme borreliosis; OR, odds ratio.

^aDepressive symptoms were defined as moderate and severe depressive symptoms. No depressive symptoms were defined as minimal and mild according to the Beck Depression Inventory II [19].

^bClinical LB was defined as having an erythema migrans, borrelial lymphocytoma, or clinical findings of disseminated LB at time of medical consultation or in the past. Positive serology was defined as an equivocal or positive immunoglobulin G (IgG) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in combination with an equivocal or positive IgG immunoblot. Negative serology was defined as a negative IgG immunoblot irrespective of the IgG ELISA outcome.

^cCorrected for age and sex.

Subgruppen Analyse klinische LB: Lokalisiert vs. Disseminiert (n=736)

Prävalenz depressiver Symptome

- Lokalisierte LB: 20.2% (115/568)
- Disseminierte LB: 20.2% (34/168), OR, 1.00; 95% CI, 0.65–1.54

Diskussion I

- Depressive Symptome häufig in dem LB-Zentrum insbesondere bei Patienten ohne LB
- Vergleichbare Prävalenz in Patienten mit und ohne LB
- Depressive Symptome bei „unklaren“ Patienten (Klinik neg/Serologie pos und Klinik pos/Serologie neg) vergleichbar (-weniger häufiger) mit Patienten ohne Hinweise für LB (Klinik/Serologie neg)
- **Keine Assoziation depressive Symptome und LB**

Diskussion II

Depression – LB/andere Krankheiten/Gesunde

- Depression bei LB in der Literatur
 - BDI Score vergleichbar in Patienten mit Neuroborreliose und “gesunder“ Kontrolle (5.3 vs 3.2) ¹
 - BDI-Score vergleichbar in Patienten mit positiver/negativer Serologie und vergangener LB (11.2 vs 12.9) ²
- Depression im Vgl mit anderen Krankheiten – Gesunde
 - LB (Klinik/Serologie pos; diese Studie): 19.3%
 - Rheumatische Arthritis: 41.1% mit moderaten/schweren depressiven Symptomen (BDI-II) ³
 - COPD: 24.6% (n=39‘587, Metaanalyse, nicht BDI-II) ⁴
 - Spanische Bevölkerung: 4.2% (BDI-II \geq 13) ⁵
 - US Kollege Studenten: 12% (BDI-II \geq 20) ⁶

1 Dersch R et al, J Neurol 2015; 262:2572–7; 2 Kaplan RF et al, Neurology 2003; 60:1916–22; 3 Imran MY et al, Pak J Med Sci 2015; 31:393–7; 4 Zhang MWB et al, Gen Hosp Psychiatry 2011; 33:217–23; 5 Lasa L et al, J Affect Disord 2000; 57:261–5.; 6 Whisman MA et al, J Clin Psychol 2015; 71:898–907.

Stärken/Limitationen

+ Stärken

- Grosse sample size (1'550 Patienten)
- Klinische Evaluation durch Internist und Neurologen
- Depressive Symptome objektiviert mit BDI-II

- Limitationen

- Retrospektives Design
- Wichtige Infos fehlen wie z.B. Begleiterkrankungen/Co-Morbiditäten, insbesondere psychiatrische Erkrankungen (vorbestehende Depression, Angststörung, Fatigue); Bildungsniveau, sozio-ökonomischer Status, Zivilstand; frühere Serologie-Resultate
- Kein Vergleich zw. Patienten mit durchgemachter – aktiver LB
- DBI-II erfasst Symptomkomplex/Depression (z.b. somatische Symptome nicht spezifisch für Depression)
- Keine Infos über häufig geklagte unspezifische Symptome (Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, reduzierte Leistungsfähigkeit, neurokognitive Störungen!)