

LymeProspect: een prospectieve studie naar de langetermijngevolgen van Lyme borreliosis en determinanten voor persisterende symptomen

Gepubliceerd: 11-12-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstelling: het vaststellen van microbiologische, immunologische, genetische, klinische, cognitief-gedragmatige en epidemiologische determinanten voor de ontwikkeling van persisterende klachten bij volwassen en minderjarige Lyme...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47035

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LymeProspect

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Borrelia-infectie na een tekenbeet, ziekte van Lyme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RIVM

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borrelia burgdorferi, teken-overdraagbare aandoening, ziekte van Lyme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaat is wie van de bevestigde Lyme patiënten persisterende klachten ontwikkelen, op basis van de gevalideerde vragenlijsten over vóórkomen en ernst van symptomen en beperkingen.

De belangrijkste studie parameters zijn alle microbiologische, immunologische, genetische, klinische, cognitieve-gedrags, en epidemiologische parameters gemeten tijdens de follow-up van deze bevestigde Lyme patiënten, die het risico op persisterende klachten mogelijk voorspellen, d.w.z:

- Q-PCRs voor Borrelia op huidbiopten en bloedmonsters

- typering van Borrelia culturen verkregen via huidbiopten, en de bijbehorende

- *minimal inhibitory concentrations* (MICs) voor relevante antibiotica, evenals

- de moleculaire typing van Borrelia burgdorferi subspecies

- PCRs voor andere tekenoverdraagbare aandoeningen op huidbiopten en

- bloedmonsters

- Antibiotica dalspiegel in bloedmonsters verkregen tijdens de standaard

- antibiotica behandeling afkomstig van patiënten geïncubeerd in de klinische

- Lyme centra

- Borrelia C6 ELISA (IgM/IgG; Immunetics) en een IgM en IgG immunoblot

- (Mikrogen) en serologie voor andere tekenoverdraagbare aandoeningen op

- bloedmonsters.

- Cellulaire immuun responses: ex-vivo stimulatie van volbloed en (verse) PBMCs

* verzameld voor en na antibiotische behandeling * met Borrelia en andere stimuli.

- Vier cellulaire testen (Spirofind® (Oxford Immunotec), QuantiFERON Lyme® (QIAGEN), de EliSpot assay ontwikkeld door AID (Autoimmun Diagnostika GmbH) in Strassberg, Duitsland) en de LTT-MELISA (ontwikkeld door Invitalabs, Neuss, Duitsland) voor en na antibiotische behandeling. De testen zijn gebaseerd op ex vivo stimulatie van bloed (whole blood of PBMCs) met Borrelia volgens het door de fabricant geleverde protocol om de specifieke cellulaire immuunrespons tegen B. burgdorferi s.l te onderzoeken, en zo vast te kunnen stellen of de test resultaten gerelateerd zijn aan klinische uitkomst.

-Gen expressie arrays: we zullen micro-arrays (Illumina) uitvoeren gebruikmakend van RNA uit bevroren PBMCs * verzameld voor en na antibiotische behandeling * die ex-vivo gestimuleerd worden met Borrelia en andere stimuli.

-Humorale immuun response: IgG2/IgG1 ratios in patiënten voor en na behandeling om een activiteitsmarker te identificeren.

-Complement cascade: Mannose Binding Lectin (MBL) niveaus voor en na behandeling

-Alle relevante uitkomsten van de vragenlijsten die het risico op persisterende klachten mogelijk voorspellen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters zijn alle microbiologische, immunologische, genetische, klinische, cognitieve-gedragmatige, en epidemiologische parameters zoals boven beschreven * maar nu gemeten in de onbevestigde Lyme patiënten met bestaande persisterende klachten * die mogelijk overeenkomen met de

determinanten voor dergelijke klachten die zijn vastgesteld bij de bevestigde patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen 15 jaar is het aantal tekenbeten en gevallen van Lyme borreliose in Nederland verdrievoudigd, met momenteel meer dan een miljoen tekenbeten en 20.000-30.000 Lyme borreliose gevallen per jaar. 20-30% van alle tekenbeten en Lyme borreliosis vinden plaats bij kinderen. De meerderheid van de Lyme borreliose patiënten herstelt goed na antibiotische behandeling maar 5-20% van de patiënten meldt persisterende klachten zoals spier- en gewrichtspijn, neurocognitieve beperkingen en vermoeidheid. Deze persisterende en soms invaliderende klachten kunnen grote impact hebben op de kwaliteit van leven.

Tot op heden is het niet bekend in welke mate langdurig persisterende klachten veroorzaakt worden door persisterende *Borrelia* infectie, auto-inflammatie of auto-immuniteit, co-infectie met andere tekenoverdraagbare pathogenen, of andere mechanismen. In het voorgestelde onderzoek, zullen we prospectief het klinisch beloop van behandelde Lyme borreliose onderzoeken en het risico op ontwikkeling van persisterende klachten bepalen. Om specifieke determinanten voor ontwikkeling van dergelijke klachten te bepalen, doen we microbiologische, immunologische, genetische, klinische, cognitieve-gedrags-, en epidemiologische metingen aan patiënten gedurende follow-up.

Kinderen hebben mogelijk een ander risico op en/of determinanten voor persisterende Lyme-gerelateerde klachten dan volwassenen. Zulke verschillen zouden pleiten voor specifieke diagnostische en behandelstrategieën voor kinderen. Daarom is het nodig om voor zowel volwassenen als kinderen het risico op en de determinanten voor persisterende Lyme-gerelateerde klachten te bepalen. Er zijn nog geen prospectieve studies uitgevoerd naar persisterende symptomen na Lyme borreliosis bij kinderen. De al wel beschreven verschillen tussen kinderen en volwassenen voor acute ziekte van Lyme hebben mogelijk relatie met verschillen in risico's en determinanten van persisterende symptomen. De deelname en prospectieve follow-up van kinderen in deze studie geeft ons de mogelijkheid om te zoeken naar factoren die de ontwikkeling van persisterende symptomen bij individuele kinderen kunnen verklaren.

Ons onderzoek is uniek en innovatief vanwege de prospectieve en holistische benadering. De prospectieve follow-up van zowel volwassen als minderjarige patiënten stelt ons in staat om determinanten te identificeren die de ontwikkeling van persisterende klachten van individuele patiënten voorspellen. De resultaten kunnen hierdoor bijdragen aan toekomstige behandelstrategieën voor zowel kinderen als volwassenen die persisterende klachten kunnen voorkómen

of genezen bij individuele Lyme patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het vaststellen van microbiologische, immunologische, genetische, klinische, cognitief-gedragmatige en epidemiologische determinanten voor de ontwikkeling van persisterende klachten bij volwassen en minderjarige Lyme patiënten, en een predictiemodel ontwikkelen * voor het vóórkomen en de intensiteit van persisterende klachten - voor individuele patiënten.

Secundaire doelstellingen:

- 1- Vaststellen van de uitkomst en langetermijngevolgen van vroege gelokaliseerde, vroege gedissemineerde of late gedissemineerde Lyme-borreliose bij volwassen en minderjarigen.
- 2- Vaststellen welke determinanten van persisterende klachten bij bevestigde patiënten vóórkomen bij onbevestigde patiënten met reeds bestaande blijvende symptomen, en dus suggestief zijn voor vergelijkbare mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van persisterende klachten bij volwassen en minderjarigen.
- 3- Voorstellen van meer gepersonaliseerde diagnostische- en behandelstrategieën voor zowel volwassen als minderjarige Lyme borreliose patiënten, welke gevalideerd kunnen worden in toekomstige studies om vast te stellen in welke mate deze strategieën de ontwikkeling van persisterende klachten voorkómen en genezen bij volwassen en minderjarigen.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve observationele cohortstudie zonder interventie maar met invasieve metingen.

Prospectief zullen we de langetermijngevolgen van Lyme borreliose bij 2000 volwassen en 300 minderjarige patiënten met vroege gelokaliseerde, vroege gedissemineerde of late gedissemineerde Lyme borreliose een jaar lang opvolgen. Patiënten zullen vóór of direct na start van de behandeling geïnccludeerd worden. Daarnaast zullen we ook 300 volwassen en 50 minderjarige patiënten includeren met bestaande persisterende symptomen die waarschijnlijk door Lyme borreliose veroorzaakt zijn maar niet laboratorium bevestigd

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan dit onderzoek heeft geen direct voordeel voor de deelnemers. Wel kan de behandelend arts ondersteuning of advies vragen aan de onderzoekers bij het stellen van de diagnose of (verdere) behandeling als tijdens of na het onderzoek klachten ontstaan of persisteren. Deelname draagt bij aan een verbeterd inzicht in de ontwikkeling van langetermijngevolgen van de ziekte van Lyme, en derhalve de mogelijkheid tot het verbeteren van de diagnose en/of de behandeling van mensen met de ziekte van Lyme in de toekomst.

De belasting van deelname bestaat uit het afnemen van bloed, het invullen van de vragenlijsten en bij volwassenen eventueel ook een huiduitstrijkje en huidbiopten.

We includeren ook minderjarigen, die 20-30% van alle Lyme patiënten vormen. Het is nodig om voor minderjarigen vast te stellen wat hun specifieke risico om persisterende klachten na behandeling te ontwikkelen is, evenals mogelijke determinanten/mechanismen voor ontwikkeling van dergelijke klachten. Gebaseerd op de studie resultaten, kunnen behandelstrategieën specifiek voor minderjarigen en/of volwassenen worden voorgesteld, om zo persisterende Lyme-gerelateerde klachten te voorkomen of genezen. Voor alle deelnemers kan het project team, op verzoek van de behandelend huisarts of specialist, ondersteuning bieden bij de diagnose van mogelijk Lyme-gerelateerde ziekte of symptomen, met ondersteuning van de studie metingen indien van toepassing.

Contactpersonen

Publiek

RIVM

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Bilthoven 3721 MA
NL

Wetenschappelijk

RIVM

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Bilthoven 3721 MA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria zijn deels afhankelijk van de patiëntengroep en de wijze van inclusie.

Alle patiënten geïncludeerd via Tekenradar.nl:

- zijn 5 jaar en ouder.

(voor patiënten geïncludeerd via klinische Lyme centra gelden geen leeftijdsrestricties)

EM patiënten geïncludeerd via Tekenradar.nl:

- melden een EM op Tekenradar.nl met een diameter groter dan 5 cm en die aanwezig is gedurende maximaal 3 maanden;
- hebben een bevestigde (typische of atypische) EM diagnose door de huisarts;
- zijn nog niet begonnen met de behandeling van de EM of niet langer dan 4 dagen geleden gestart op het moment of inclusie;

Bevestigde Lyme patiënten:

- hebben een bevestigde diagnose van vroege of late Lyme-borreliose;
- zijn nog niet begonnen met de behandeling op het moment of inclusie, of - indien geïncludeerd via Tekenradar - ten hoogste 4 dagen voor inclusie, of * indien geïncludeerd via klinische Lyme centra * ten hoogste 1 week voor inclusie.

Onbevestigde Lyme patiënten geïncludeerd via klinische Lyme centra:

- hebben symptomen die aanwezig zijn op het moment van inclusie en die persisteren gedurende meer dan 6 maanden, zoals spier- en gewrichtspijn, neuralgie, concentratiestoornissen en cognitieve stoornissen, met of zonder vermoeidheid;
- hebben een voorgeschiedenis van onbevestigde Lyme borreliose gebaseerd op een positieve uitslag van een niet-aanbevolen diagnostische test OF start van ziektesymptomen (zoals hierboven beschreven) die begonnen zijn binnen een maand na een gedocumenteerde tekenbeet;
- hebben een negatieve serologische uitslag voor Borrelia spp.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria zijn deels afhankelijk van de patiëntengroep en wijze van inclusie.

Alle patiënten (en/of hun ouders/verzorgers):

- niet in staat zijn schriftelijke toestemming te geven of de Nederlandse taal niet beheersen.

Bevestigde Lyme patiënten geworven via Tekenradar.nl:

- langer dan 4 dagen geleden gestart zijn met de behandeling vóór het moment van inclusie.

Bevestigde Lyme patiënten geworven via de klinische Lyme centra:

- gestart zijn met de behandeling meer dan 1 week vóór inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-04-2015
Aantal proefpersonen:	2650
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27509

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL50227.094.14
OMON	NL-OMON27509

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-10-2021

Totaal aantal deelnemers: 1318

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries