

# T-cel reactie bij patiënten met de ziekte van Lyme (TRIL-studie)

Gepubliceerd: 16-08-2011 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Hoofddoel: Het bepalen van de T cel respons tegen Borrelia specifieke antigenen gebruikmakend van de ELISpot interferon gamma assay bij patiënten met Lymeziekte met verschillende klinische ziekte verschijnselen en gezonde vrijwilligers. Subdoel 1:...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Bacteriële infectieziekten                       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50284

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TRIL-studie

## Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

### Synoniemen aandoening

Lymeziekte/ Lyme borreliose

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Diaconessenhuis Utrecht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ELISpot, Lymeziekte, T cel reactie

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Resultaten van de Borrelia ELISpot assay en conventionele twee-staps serologie bij patiënten met Lymeziekte met verschillende klinische ziektebeelden en gezonde vrijwilligers.

### **Secundaire uitkomstmaten**

1) Resultaten van de Lyme-specifieke vragenlijst en de gezondheidsvragenlijst (RAND-36).

2) Resultaten van de specificiteitstesten van:

-) de Borrelia ELISpot testen van patiënten met ziekte(s)/ ziektebeeld(en) zoals syfilis, leptospirosis , Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae, reumatoïde artritis (RA) en antinucleaire antistoffen (ANA).

-) de antistoftesten op leptospiren, Treponema pallidum en Helicobacter pylori voor die proefpersonen met een positieve Borrelia ELISpot en de controlegroep (leeftijd- en sekse matched) die hiervoor toestemming hebben gegeven.

3) Resultaten van de ganglioside antistoftest.

4) Resultaten van de retrospectieve analyse van de elektronische patiënten dossiers (EPD\*s) met betrekking tot de liquordiagnostiek ten einde de waarde van de neuroborreliose aanvragen in te schatten.

5) Resultaten van het onderzoek naar andere factoren (cytokinen en/of immuuncellen) en/of genetische polymorfismen die mogelijk een rol spelen in de ziekte van Lyme en het eventueel ontwikkelen van persisterende klachten, mede ten behoeve van de optimalisatie van de ELISpot.

6) Identificatie van nieuwe immunologische of genetische markers die betrokken zijn bij de ontwikkeling van Lyme borrelioses en/of persisterende klachten, met als doel het verbeteren van de diagnostiek en therapie voor Lyme borrelioses, en de evaluatie van deze nieuwe markers.

7) Resultaten van de evaluatie van andere testen dan de Borrelia ELISpot welke een respons tegen de ziekteverwekker meten.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Lyme is een infectieziekte in Nederland die veroorzaakt wordt door teken die geïnfecteerd zijn met de Borrelia bacterie. Deze infectie ziekte wordt overgedragen op de mens door de schapenteek (*Ixodes ricinus*). Tekenbeten hebben een steeds groter effect op de volksgezondheid. De ziekte van Lyme is een infectieziekte die in Europa veroorzaakt wordt door teken die besmet zijn met de volgende Borrelia soorten: *Borrelia afzelii* en *Borrelia garinii*, maar soms ook door *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. In Noord-Amerika worden de meeste besmettingen veroorzaakt door *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. De meest voorkomende uitingvorm van Lyme is erythema migrans (EM). Andere uitingvormen zijn radiculitis en artritis, hoewel het merendeel van de mensen de besmetting zonder symptomen doormaakt.

Diagnose van de ziekte van Lyme is gebaseerd op de opsporing van antilichamen tegen Borrelia. Jammer genoeg kunnen deze antilichamen erg lang persisteren waardoor geen onderscheid gemaakt kan worden tussen actieve ziekte of reeds doorstane besmetting. In een studie uit 1991 was seroprevalentie in Nederland

ongeveer 15% in risicogroepen zoals eigenaars van jachthonden en 9% in controles (bloeddonoren), 97% waren asymptomatisch besmet (Relevantie van Lyme-borreliose in Nederland, Nohlmans et al, NTVG 1991;135:2288-2291). Op dit moment zijn er geen serologische tests beschikbaar die een onderscheid kunnen maken tussen actieve ziekte of besmetting in het verleden.

In de periode tussen 1994 en 2009 zijn de personen die een arts raadpleegden voor tekenbeten en EM verdrievoudigd. Het is zeer waarschijnlijk dat de complicaties van Lymeziekte ook beduidend zijn gestegen. Waarschijnlijk behandelen artsen grote groepen patiënten onnodig, omdat de ziekte van Lyme klinisch een gevarieerd beeld laat zien, waardoor vaak een behandeling volgt op basis van een positieve serologie, die zoals gezegd ook kan berusten op een doorgemaakte en geklaarde infectie. Een specifieke test die onderscheid kan maken tussen actieve ziekte en besmetting in het verleden kan zeer nuttig zijn voor een nauwkeurige diagnose van actieve Lymeziekte en kan daardoor onnodig gebruik van antibiotica tegengaan.

T-cellen spelen een centrale rol bij het onder controle krijgen van de bacterie in de gastheer. Door gebruik te maken van de ELISpot techniek kunnen Borrelia-specifieke geactiveerde T-cellen in het bloed worden gemeten. Na het klaren van de besmetting kunnen de geactiveerde T-cellen in het bloed verdwijnen aangezien geen actieve immuunsurveillance meer wordt vereist. Er zijn geen studies uitgevoerd naar de toegevoegde waarde van het bepalen van T-cel activatie middels ELISpot bij de ziekte van Lyme. Theoretisch zou met het meten van de T-cel respons middels een ELISpot onderscheid gemaakt kunnen worden tussen actieve ziekte en doorgemaakte ziekte. Dit zou nuttig kunnen zijn voor therapeutische adviezen.

## **Doel van het onderzoek**

### **Hoofddoel:**

Het bepalen van de T cel respons tegen Borrelia specifieke antigenen gebruikmakend van de ELISpot interferon gamma assay bij patiënten met Lymeziekte met verschillende klinische ziekte verschijnselen en gezonde vrijwilligers.

### **Subdoel 1: Vragenlijsten**

-) Het analyseren van de antwoorden op de vragen van Lyme-specifieke vragenlijst en de algemene gezondheid vragenlijst (RAND-36) om te kijken naar het voorkomen van tekenbeten, erythema migrans, antibiotische behandeling voor Lyme, klachten bij de start van de studie of bij mogelijke eerdere Lyme episodes, en om een beeld te krijgen van de algemene gezondheidsbeleving van de studie deelnemers.

### **Subdoel 2: Specificiteit Borrelia ELISpot**

-) Het testen van de specificiteit van de Borrelia ELISpot interferon gamma assay door de inclusie van patiënten met ziekte(s)/ ziektebeeld(en) zoals

syfilis, leptospirosis , Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) , Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae, reumatoïde artritis (RA) en antinucleaire antistoffen (ANA) (=studiegroep 5) en vervolgens de immunologische respons met de Borrelia ELISpot te bepalen.

-) Het testen van de sera van alle proefpersonen met een positieve Borrelia ELISpot-test op de aanwezigheid van antistoffen gericht tegen de meest nauw verwante ziekteverwekkers, te weten leptospiren, Treponema pallidum en Helicobacter pylori. Als controle groep willen we eenzelfde aantal (leeftijd- en sekse matched) proefpersonen met een negatieve Borrelia ELISpot uitslag testen.

### Subdoel 3: Ganglioside antistoffen versus klachten

Het aantonen van ganglioside antistoffen in het bloed van de proefpersonen om uit te zoeken of er een associatie gevonden kan worden tussen de aanwezigheid van dergelijke antistoffen en het persisteren van klachten na een behandelde Lyme infectie.

### Subdoel 4: Andere cytokines en/of immuuncellen

Onderzoeken of andere factoren (cytokinen en/of immuuncellen) mogelijk een rol spelen in de ziekte van Lyme en het ontwikkelen van persisterende klachten, ten bate van de optimalisatie van de Borrelia ELISpot.

### Subdoel 5: Predisponerende factoren voor neuroborreliose

Door de keuze voor neuroborreliose patiënten bij de start van deze studie viel het op dat bij een aantal van de oorspronkelijke neuroborreliose testaanvragen, de patiënt uiteindelijk gediagnosticeerd bleek te zijn met hernia, neurosyfilis of Guillain-Barré. Van alle aanvragen in het jaar 2014, heeft \*slechts\* 11% van de neuroborreliose testaanvragen ook daadwerkelijk geleid tot de diagnose neuroborreliose. Omdat een liquorpunctie een zeer invasieve methode is, willen we graag onderzoeken of we niet tot een meer gerichte aanvraag voor neuroborreliose test kunnen komen. Voordat we dit prospectief willen gaan doen in een nieuwe studieopzet, willen we graag retrospectief de elektronische patiënten dossiers (EPD\*s) van alle patiënten bekijken waarbij een liquor is ingestuurd voor de diagnostiek van een infectieziekte. De focus zal hierbij liggen op de anamnese, het aanvullend onderzoek door de arts en de laboratoriumdiagnostiek. Op deze wijze hopen we predisponerende factoren te vinden die we dan vervolgens in een prospectieve studie willen gaan testen, met als doel een hogere vooraf kans op een positieve neuroborreliose test bij een liquorpunctie en dus minder van deze onnodige invasieve handelingen.

### Subdoel 6: Genetische factoren versus klachten

Het aantonen van polymorfismen in de Borrelia bacterie en/of humane cellen (zoals Toll-like receptor polymorfismen, HLA- polymorfismen, etc) die eventueel kunnen bijdragen aan het persisteren van klachten na een behandelde Lyme infectie.

### Subdoel 7: Validatie van andere testen en/of identificatie van nieuwe targets

- a) Het valideren van testen anders dan de Borrelia ELISpot welke een respons meten tegen de ziektewekker
- b) Het identificeren van nieuwe targets voor de diagnostiek en/of immunotherapie voor de ziekte van Lyme. Deze targets zijn b.v. bepaalde DNA sequenties, eiwitten of vetten die gebruikt kunnen worden in de ontwikkeling van nieuwe diagnostiek en/of therapeutische middelen voor de ziekte van Lyme.

## **Onderzoeksopzet**

Beschrijvende studie, evaluatie van een nieuwe diagnostische techniek.

## **Inschatting van belasting en risico**

Alle patiënten met actieve Lymeziekte zoals Lyme neuroborreliose of Lyme artritis die behandeld worden in het Diaconessenhuis te Utrecht en het St Antonius ziekenhuis in Nieuwegein/ Leidsche Rijn zijn geschikt voor inclusie. Bij elke patiënt zal medisch en lichamelijk onderzoek plaatsvinden.

Alle proefpersonen vullen een algemene gezondheidsvragenlijst (RAND-36), een Lyme specifieke vragenlijst en een geïnformeerd toestemmingsformulier in.

Verder zal er bij elke deelnemer bloed worden afgenomen. Er zijn geen specifieke risico's verbonden aan de deelname aan deze studie.

Alle proefpersonen die geselecteerd worden voor het testen van de specificiteit van de Borrelia ELISpot door hun sera te laten testen op leptospiren, Treponema pallidum en Helicobacter pylori moeten een extra geïnformeerd toestemmingsformulier invullen.

Positieve testuitslagen worden teruggekoppeld. Dit kan mogelijk als belastend worden ervaren door de proefpersonen. Aan deze proefpersonen wordt op verzoek meer informatie verschaft en/of een consult aangeboden. Dit geldt voor:

- ) positieve Lyme serologie in het geval van de gezonde vrijwilligers
- ) positieve Borrelia ELISpot uitslagen van gezonde vrijwilligers en behandelde Lyme patiënten
- ) positieve serologie voor leptospiren, Treponema pallidum en Helicobacter pylori voor de geselecteerde proefpersonen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Diaconessenhuis Utrecht

Bosboomstraat 1  
Utrecht 3582 KE  
NL

## Wetenschappelijk

Diakonessenhuis Utrecht

Bosboomstraat 1  
Utrecht 3582 KE  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 20 personen met positieve Lymeziekte serologie zonder symptomen van een Lyme infectie
- 20 personen met negatieve Lymeziekte serologie zonder symptomen van een Lyme infectie
- 50 patiënten met een eerder doorgemaakte, behandelde, Lyme infectie, waaronder Lyme neuroborreliose
- 125 patiënten met acute verschijnselen van een Lyme infectie, waaronder Lyme neuroborreliose
- 10-20 patiënten per ziektebeeld, waarbij het gaat om actieve infecties/ ziektes waarvan bekend is dat deze een kruisreactie kunnen geven met Lyme, zoals syfilis, leptospirosis, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumonia, reumatoïde artritis (RA) of de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA)
- Geïnformeerde toestemming

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

\* gebruik van immunosuppressiva

\* < 18 jaar

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-03-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 500                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-08-2011                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 29-09-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 20-10-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 04-02-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 17-05-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 12-07-2017                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 09-07-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL36407.100.11 |