

Onderzoeksvoorstellen Kennisagenda NVI 2021

Lymevereniging en Stichting Tekenbeetziekten

DIAGNOSTISCHE STUDIES

1. **Met welke metingen kan het best bij patiënten met chronische ziekte als gevolg van een Lyme-infectie, vastgesteld worden HOE ziek ze zijn en kunnen deze metingen ingezet worden om het ernstig ziek worden van andere patiënten te voorkomen?**

Veel patiënten worden ernstig chronisch ziek na een Lyme-infectie, hebben een slechte kwaliteit van leven, en kunnen vervolgens niet in de reguliere zorg terecht. Er worden in de klinische praktijk nog weinig methoden toegepast om het ziek zijn van deze patiënten in kaart te brengen. Daarom is multi-diagnostisch onderzoek bij deze patiënten (twee jaar ziek of langer) nodig om verschillende metingen in kaart te brengen, zodat deze in de klinische praktijk toegepast kunnen worden en ingezet kunnen worden om het ziekteverloop te monitoren, en om mogelijk het ernstig ziek worden van andere patiënten te voorkomen.

Eenzijds zijn hiervoor symptoomvragenlijsten, ziekte-ernst en levenskwaliteit metingen nodig, te ontwikkelen in samenwerking met de patiëntenorganisaties. Anderzijds dienen objectiverende metingen in kaart gebracht te worden: PET of SPECT scan om hypoperfusie, veranderingen in het glucosemetabolisme (zoals hypometabolisme) en ontstekingen in de hersenen vast te stellen, Doppler voor de doorbloeding van de kleine bloedvaten van de hersenen, EEG, POTS, onderzoek naar dunne vezelneuropathie (SFN, Small Fiber Neuropathie) en mono- en/of polyneuropathie, de werking van zenuwbanen en spieren met EMG onderzoek, microbiom, verschillende biomarkers, mast cel activatie, NK en NKT cellen, aanwezigheid tekenbeet co-infecties, inclusief testen en vragenlijsten om objectief beperkingen vast te stellen zoals voor pijn, insomnia, inspanning, geheugen en concentratie.

2. **Thema: ontwikkeling betere diagnostiek voor chronische borreliaose herseninfecties.**
In de praktijk en bij autopsie-onderzoek van chronische lymepatiënten blijkt dat er chronische borreliaose herseninfecties bij leven worden gemist met de huidige diagnostiek. De huidige criteria zijn ontoereikend en zolang de betere (objectieve) diagnostiek er nog niet is, dienen er andere, ruimere en meer kwalitatieve criteria voor verdenking op herseninfectie ontwikkeld te worden, waarbij rekening gehouden wordt met de verschillen tussen acute en chronische herseninfectie.
3. **Wat is de prevalentie van Bartonella in chronische lymepatiënten en welk effect heeft Bartonella op het ziekteverloop en de behandeling van lymepatiënten?**

Meer kennis over het voorkomen van Bartonella als co-infectie naast Lymeziekte en als veroorzaker van chronische ziekte is van belang. Bartonella komt steeds meer onder de aandacht van internationale onderzoekers. De symptomen van Bartonella overlappen met die van andere door vectoren overgedragen organismen zoals Borrelia burgdorferi, de bacterie die de ziekte van Lyme veroorzaakt. In sommige gevallen zijn patiënten geïnfecteerd met zowel Bartonella- als Borrelia infecties, wat een verergering van de symptomen kan veroorzaken, zoals ernstige chronische neurologische, neuro-psychiatrische, cardiovasculaire en reumatologische symptomen. Beide infecties zijn moeilijk te detecteren en behandelen. Behandelingsfalen kan optreden bij beide infecties en de behoefte aan medicijnen die deze beide bacteriën elimineren is groot. Daarvoor is als eerste van belang om in kaart te brengen wat de prevalentie is - bij chronisch zieke patiënten met eerder antibiotisch behandelde Lymeziekte - en om te onderzoeken wat het effect van Bartonella is op het ziekteverloop en de behandeling van een initiële Lyme-infectie.

4. **Met welke techniek kan het best intracellulaire diagnostiek ontwikkeld worden als nieuwe diagnostische methode voor chronische Lymeziekte?** Chronische Lymeziekte gedraagt zich anders dan een acute Lyme-infectie. De bacterie heeft verschillende vernuftige overlevingsmechanismen waardoor het organisme zich kan onttrekken aan / onzichtbaar maken voor de afweer van zijn gastheer, zich goed kan beschermen tegen het effect van diverse huidige gebruikte antibiotica en kan overleven onder ongunstige omstandigheden. Daarom is in chronische Lymeziekte de bacterie niet goed aantoonbaar met de huidige diagnostische methoden en zijn er andere methoden nodig waarmee dit wel kan, waaronder intracellulaire diagnostiek.

[The Brilliance of Borrelia: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease Causing Spirochetes; [Cassidy Anderson](#) and [Catherine A. Brissette](#)* *Pathogens*. 2021 Mar; 10(3): 281. doi: [10.3390/pathogens10030281](https://doi.org/10.3390/pathogens10030281)]

BEHANDELSTUDIES en DIAGNOSTISCHE TRIALS

5. **Wat is het effect van nieuwe combinatiebehandelingen die intracellulair en tegen de persistervormen van de bacterie werken, met langere duur (6-12-18 maanden) bij patiënten met chronische Lyme-gerelateerde ziekte?**

Bij ongeveer 20% van de mensen met een Lyme-infectie werken de huidig toegepaste antibiotica niet en ontwikkelen patiënten een chronische multisysteem ziekte. De kans hierop is groter wanneer de behandeling te laat wordt ingezet. De nieuwste inzichten wijzen erop dat Borrelia zich intracellulair kan verstoppen en in persistervormen kan gaan. Daarom zijn er diagnostische trials nodig waarin nieuwe behandelmethoden onderzocht worden die zowel intracellulair werken als tegen de persistervormen van de bacterie. Dit kan met bestaande antibiotica in combinatie met andere medicijnen die

intracellulair werken en tegen persisters (al dan niet alternerend) zoals: sulphonen en sulphonamiden, in het bijzonder Dapsone (in combinatie met clofazimine, hydrochloroquine, flubendazole of ivermectine) of Pylera (bismut subcitraat potassium, metronidazole en tetracycline hydrochloride), of Daptomycine (in combinatie met een tetracycline en Ceftriaxon).

[Feng J, Li T, Yee R, Yuan Y, Bai C, Cai M, Shi W, Embers M, Brayton C, Saeki H, Gabrielson K, Zhang Y. Stationary phase persister/biofilm microcolony of *Borrelia burgdorferi* causes more severe disease in a mouse model of Lyme arthritis: implications for understanding persistence, Post-treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS), and treatment failure. *Discov Med.* 2019 Mar;27(148):125-138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946803/>]

[Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Eradication of Biofilm-Like Microcolony Structures of *Borrelia burgdorferi* by Daunomycin and Daptomycin but not Mitomycin C in Combination with Doxycycline and Cefuroxime. *Front Microbiol.* 2016 Feb 10;7:62. doi: 10.3389/fmicb.2016.0006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903956/>]

6. **Wat is het effect van het antibioticum, Azlocilline, bij chronische ziekte als gevolg van een *Borrelia infectie*?** Uit een studie blijkt dat Azlocilline de ziekteverwekkende bacteriën *Borrelia burgdorferi* in het begin van de ziekte volledig doodt in vitro en bij muizen. De studie suggereert dat het medicijn ook effectief kan zijn voor de behandeling van patiënten die zijn geïnfecteerd met medicijntolerante bacteriën, die chronische symptomen kunnen veroorzaken. In combinatie met azithromycine blijkt Azlocilline in vitro veelbelovend als mogelijke behandeling voor *Bartonella* (zie punt 2).

[\[Azlocillin can be the potential drug candidate against drug-tolerant *Borrelia burgdorferi* sensu stricto JLB31 | Scientific Reports \(nature.com\); Pathogens\]](#)

[\[Antibiotic Susceptibility of *Bartonella* Grown in Different Culture Conditions | HTML \(mdpi.com\)\]](#)

7. **Is er een immunotherapie, zoals het toedienen van monoklonale antilichamen en/of specifiek werkende cytokinen, te ontwikkelen die werkt bij chronische lyme-gerelateerde ziekte?** Chronische lymeziekte gedraagt zich anders dan een acute lyme-infectie. De bacterie heeft verschillende vernuftige overlevingsmechanismen waardoor het organisme zich kan onttrekken aan/onzichtbaar maken voor de afweer van zijn gastheer, zich goed kan beschermen tegen het effect van diverse huidige gebruikte antibiotica en kan overleven onder ongunstige omstandigheden. Daarom is er naast nieuwe diagnostische methoden en nieuwe antibioticabehandelingen, ook onderzoek naar immunologische behandelingen nodig.