

# Onderzoek naar afweerreacties tegen de bacterie *Staphylococcus aureus* \* een analyse van antistoffen en antistof-producerende cellen in patiënten met *Staphylococcus aureus* infecties en patiënten met wonden die gekoloniseerd zijn met *Staphylococcus aureus*

Gepubliceerd: 16-11-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De doelstelling van de studie is het verkrijgen van bloed van patiënten met een *S. aureus* infectie of patiënten bij wie de wonden met *S. aureus* gekoloniseerd zijn. Dit bloed zal gebruikt worden voor de ontwikkeling van humane monoklonale...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33490

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

AntiStaph

### Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Huid- en onderhuidaandoeningen

### Synoniemen aandoening

*S. aureus* dragerschap en infectie, ziekenhuisinfectie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Top Institute Pharma

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** dragerschap, infectie, monoklonale antilichamen, Staphylococcus aureus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameter is een detecteerbare IgA of IgG respons tegen S. aureus antigenen voor de ontwikkeling van therapeutische antilichamen. Het eindpunt zal gedefinieerd worden als de afwezigheid van een detecteerbare IgA of IgG respons tegen S. aureus antigenen voor de ontwikkeling van therapeutische antilichamen.

### Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Staphylococcus aureus is een gram positieve bacterie, die de huid en neus van ongeveer 25-30 % van de gezonde humane populatie koloniseert. Hoewel S. aureus in de meeste gevallen een onschuldige commensaal is, kan deze bacterie onder omstandigheden ernstige infecties veroorzaken. De methicilline-resistente vorm (MRSA) is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van antibioticum-resistente gezondheidszorg-geassocieerde infecties. Glycopeptides, vooral vancomycine, worden momenteel gebruikt als eerste-lijnbehandeling bij MRSA infecties. Helaas, heeft dit geleid tot het ontstaan van vancomycine-intermediair en vancomycine-resistente MRSA (VISA en VRSA). Dit geeft reden tot zorg dat de huidige methoden voor eerste-lijnbehandeling van MRSA infecties in de komende

jaren ineffectief zullen worden. Nieuwe klassen van anti-microbiële middelen zijn daarom dringend nodig voor de behandeling van multi-drug resistente *S. aureus*.

Het doel van het beoogde onderzoek is om humane monoklonale antilichamen te genereren, die *S. aureus*- geassocieerde antigenen herkennen. Deze antilichamen kunnen dan als toekomstig geneesmiddel ingezet worden voor profylactische en therapeutische behandelingen gericht tegen infectieuze ziektes veroorzaakt door *S. aureus*. Door het gebruik van technologie voor het genereren en ontwikkelen van volledig humane monoklonale antilichamen uit het bloed van geïnfecteerde of gekoloniseerde patiënten, willen wij in samenwerking met IQ Corporation een aantal humane monoklonale antilichamen gericht tegen ziekteverwekkende *S. aureus* stammen of hun toxines ontwikkelen. Na de bloeddonatie zullen \*Peripheral blood mononuclear cells\* (PBMCs) uit het gedoneerde bloed geïsoleerd worden. De daaropvolgende in vitro procedure omvat het sorteren van single humane B-lymfocyten en het isoleren van RNA voor de expressie van antilichaam-coderende genen in een geschikt expressie platform voor de antilichamenproductie. De resulterende fusieproducten zullen voor relevante specificiteit tegen *S. aureus* worden onderzocht. Een selectie van veelbelovende antilichamen zal in preklinisch en klinisch vervolgonderzoek toegepast worden voor het ontwikkelen van een antilichaam-gebaseerd geneesmiddel voor de behandeling van infecties veroorzaakt door *S. aureus*. Bovendien, zullen de sera geïsoleerd uit het donorenbloed getest worden op aanwezigheid van antilichamen tegen celwand, exoproteïnes en toxines van *S. aureus*. Dit zal gebeuren door middel van immunoproteomics (samenwerking met Dr. B. Bröker, universiteit Greiswald) en door eiwit chip technologie (samenwerking met Prof. R. Meloen, PepScan).

Om de humane monoklonale antilichamen te ontwikkelen is het bloed nodig uit patiënten, die een *S. aureus* infectie ondergaan, patiënten die een infectie hebben met *S. aureus* stammen die bekende toxines produceren, of uit patiënten met wonden die gekoloniseerd zijn met *S. aureus* (Epideremolysis bullosa patiënten). In het onderzoek worden behalve volwassen patiënten ook minderjarige patiënten geïncludeerd.

Het risico van een donatie van 12 ml bloed kan voor de patiënten als minimaal beschouwd worden. Na de bloeddonatie wordt de identiteit van de donoren geanonimiseerd om hun privacy te beschermen. De patiënten zullen geen persoonlijk therapeutisch voordeel hebben door deelname aan de studie maar de ontwikkeling van humane monoklonale antilichamen kan voor de patiëntenpopulatie als geheel van groot voordeel zijn.

## **Doel van het onderzoek**

De doelstelling van de studie is het verkrijgen van bloed van patiënten met een *S. aureus* infectie of patiënten bij wie de wonden met *S. aureus* gekoloniseerd zijn. Dit bloed zal gebruikt worden voor de ontwikkeling van humane monoklonale antilichamen gericht tegen *S. aureus*.

## Onderzoeksopzet

Het protocol betreft een mono-centrum, cohortstudie. Het zal 4 jaar duren om 120 patiënten te includeren, waarvan 40 met een *S. aureus* infectie gediagnosticeerd zijn en 20 met een infectie met een *S. aureus* stam die één van de belangrijk Staphylococcus toxines produceert (PVL, ETA, TSST). Patiënten met een *S. aureus* infectie en patiënten met wonden die gekoloniseerd zijn door *S. aureus* zullen gevraagd worden om 12 milliliter bloed te doneren tijdens een routinematig bloedonderzoek. De meeste patiënten zullen slechts één maal bloed doneren, maar een beperkt aantal patiënten zal gevraagd worden om meerdere keren bloed te doneren. Volwassene zullen maximaal 3 keer en minderjarigen maximaal 2 keer bloed doneren over een periode van 1 jaar met een minimaal interval van 3 dagen. De studie zal in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) plaatsvinden. De bloeddonatie zal tijdens reguliere bloedbemonstering uitgevoerd worden.

## Inschatting van belasting en risico

Het risico voor patiënten van een bloeddonatie van 12 milliliter is minimaal. De bloeddonatie zal geschieden tijdens een reguliere bloedafname. Patiënten zullen zelf geen persoonlijk therapeutisch voordeel hebben, maar de ontwikkeling van humane monoklonale antilichamen gericht tegen *S. aureus* zal van voordeel zijn voor de gehele patiënten populatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
9700 RB Groningen  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
9700 RB Groningen  
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)

ondertekening van een toestemmingsverklaring (informed consent) en aantoonbare S.aureus infectie, aanwezigheid van toxine producerende stam of wondkolonisatie met S.aureus .

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

1. Ziektegeschiedenis of ziekte waarbij bloeddonatie niet kan plaatsvinden, zoals beoordeeld door de onderzoeker of behandelende arts.
2. Aangetoonde serum hepatitis of drager van hepatitis B surface antigen of hepatitis C antilichamen of serum positief voor HIV.
3. Alcohol of drugs verslaafd of misbruiker
4. Zwangerschap
5. Positief voor Benzodiazepines, methadon, metamfetamine, morphine, PCP, tricyclic antidepressiva, amphetamines, cocaine, cannabinoiden, barbituraten en ethanol.
6. Personen die volgens de onderzoeker of behandelende arts niet in aanmerking komen voor het onderzoek vanwege andere veiligheids- en gezondheidsoverwegingen.

## Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-12-2009

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

## 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**

CCMO

**ID**

NL27471.042.09