

De genetische basis voor gevoeligheid en ernst van infecties door meningokokken en andere bedreigende bacteriële infecties op de kinderleeftijd

Gepubliceerd: 30-07-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De belangrijkste doelstelling van dit deel van het onderzoek (Work Package 1, WP1) dat onderdeel uitmaakt van een door de Europese Commissie gefinancierd FP7 project getiteld EUCLIDS is het opzetten, onderhouden en reguleren van het voor het netwerk...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35124

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EU Onderzoek naar Ernstige Bacteriële Infecties bij Kinderen (EUCLIDS)

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, hersenvliesontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Europese Unie FP7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1 infecties door meningokokken, 2 Genomics van bacteriële infecties, 3 Genome Wide Association Studie, 4 Ernst en gevoeligheid voor infecties, Groep A Streptokokken en Salmonella species, pneumokokken

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van genen die van belang zijn voor de gevoeligheid en ernst van infecties door meningokokken, pneumokokken, Staphylococcus aureus en groep A streptokokken bij kinderen.

De relatie tussen de verschillende genen, ziekte verwekkers, ziekte ernst en uitkomst zal worden geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bacteriele infecties vormen een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit op de kinderleeftijd. In dit onderzoek worden infecties door meningococci gebruikt als model om inzicht te verkrijgen in de genetische factoren die de gevoeligheid voor en ernst van bacteriele infecties op de kinderleeftijd bepalen. Hiertoe zijn naast infecties door meningokokken, een viertal andere veelal ernstig verloopende bacteriele infecties geselecteerd: infecties door pneumokokken, stafylokokken, groep A streptokokken, en Salmonella species. In eerder onderzoek hebben wij in een aantal Europese cohorten van patiënten met ernstige infecties door meningokokken een genome wide association studie uitgevoerd om genen cq gen-clusters te detecteren die bepalend zijn voor de gevoeligheid van infecties door meningokokken. In dit onderzoek. (Ref: Davila et al Nature Genetics 2010; 42 (9) 772-6) hebben wij kunnen vaststellen dat SNP's in complement factor H (fH) en factor H-related genes (fHR) betrokken zijn bij de gevoeligheid voor infecties door

meningokokken. Daarnaast zijn elders in het humane genoom ook nog een aantal SNP's in andere pathways gevonden, die mogelijk eveneens betrokken zijn bij de gevoeligheid van infecties door meningokokken.

Op basis van dit onderzoek is door Professor Levin van Imperial College in Londen te samen met onderzoekers uit Spanje, Oostenrijk, en Nederland die betrokken waren bij het eerdere onderzoek nu een interdisciplinair multinational team gevormd dat naast expertise op het terrein van infectie ziekten bij kinderen nu ook experts bevat op het gebied van de immunogenetica, de bioinformatica, de moleculaire microbiologie, de vaccinologie, en de Research en Development op het terrein van diagnostiek ontwikkeling, ontwikkeling van vaccins, en genoom analyse.

Op dit moment worden de materialen die reeds binnen het consortium beschikbaar zijn (~2800 DNA samples van patiënten met meningococcen ziekte en ~3500 DNA samples van kinderen gevaccineerd met een experimenteel vaccin tegen meningococcen type C of B)verder geanalyseerd in het Genome Institute in Singapore voor een analyse van genetische factoren die bepalend zijn voor de ernst van ziekte.

De eerdere bevindingen met betrekking tot fH en fHR zijn essentieel met betrekking to het voorkomen van infectie aangezien nieuwe generatie vaccins ter preventie van meningokokken infecties het meningokokken fH Receptor eiwit als component bevatten.

In het voorliggende onderzoek zullen wij next generation sequencing toepassen om varianten te identificeren binnen het fH/fHR gen cluster en binnen andere gen clusters die betrokken zijn bij gevoeligheid voor en ernst van ziekte door zowel meningokokken, pneumokokken, stafylokokken, groep A Streptokokken en Salmonella species. In samenhang met de gastheer genetica zal ook de genetische variatie aan de bacteriele kant bestudeerd worden.

We zullen hiertoe gebruik maken van next generation sequencing, analyse van RNA expressie, functionele studies, en diermodellen. We verwachten Mendeliaanse defecten te identificeren en zeldzame mutaties evenals effecten van genrepeats en epigenetische effecten.

De studie zal een bijdrage leveren aan het ophelderen van de mechanismen verantwoordelijk voor gevoeligheid voor ene ernst en beloop van bacteriele infecties en zal daarnaast mogelijk nieuwe leads geven voor behandeling en preventie van bacteriele infecties.

Doel van het onderzoek

De belangrijkste doelstelling van dit deel van het onderzoek (Work Package 1, WP1) dat onderdeel uitmaakt van een door de Europese Commissie gefinancierd FP7 project getiteld EUCLIDS is het opzetten, onderhouden en reguleren van het voor het netwerk noodzakelijke verzamelen van klinische gegevens en voor de materialen (DNA, bloed, urine) ten behoeve van de vorming van een biobank. Het meningokokken consortium dat bestaat uit partners uit het Verenigd Koninkrijk, Spanje, Oostenrijk, en Nederland beschikt reeds over de grootste biobank van DNA van patiënten met meningokokken ziekte (~2800 DNA samples en de daarbij behorende klinische gegevens). Van ~2500 samples is het genotype reeds

vastgesteld. In de voorliggende studie zullen 4000 nieuwe patiënten gerecruteerd worden in de leeftijd van 0-18 jaar, met ernstige bacteriele infecties (gedefinieerd als verdenking op infecties en systemische ontstekingsverschijnselen conform internationaal daartoe vastgestelde definities, of klinische symptomen cq positieve kweken wijzend op een invasieve infectie door meningokokken, pneumokokken, stafylokokken, en groep A Streptokokken (allen in Europa en West Afrika-Gambia) of Salmonella species (alleen West Afrika). Het internationale klinische netwerk van EUCLIDS is een centraal onderdeel van het project dat de basis vormt voor alle workpackages en partners. Het klinische netwerk zal zorgdragen voor aanlevering van de benodigde patiënten cohorten, en materialen ten behoeve van de andere workpackages, waarin GWAS analyses, finemapping, sequencingen replicatie of validatie studies zullen worden uitgevoerd. Prospectief verzamelde extreme phenotype cohorten die geselecteerd zullen worden uit op de intensive care opgenomen patiënten zullen worden gefenotypeerd aan de hand van internationaal vastgestelde criteria voor ernst van ziekte en orgaan falen. Bij deze (kleinere groep) patiënten zal op t=0, t=24 uren t=72 uur bloed afgenomen en opgeslagen worden voor analyses van DNA, RNA, plasma en serum. Deze materialen zullen later gebruikt worden in "Beyond-State-Of-The-Art" Genoom studies.

De consortium partner Micropathology Ltd. zal geavanceerde moleculaire diagnostiek verzorgen om de pathogeen detectie ratio te vergroten in gevallen van ernstige kweek-negatieve infecties.

Specifieke doelstellingen van WP1:

1. Het opzetten en onderhouden van het internationale klinische netwerk.
2. Het creëren van een webbased database voor het netwerk.
3. Het organiseren van de werving van patiënten met de eerder aangegeven ernstige bacteriele infecties.
4. Het tijdig aanleveren van nieuwe patiënten cohorten voor de validatie van de resultaten van de verschillende WPs
5. Het opzetten en onderhouden van de biobank van het consortium.
6. Het reguleren verzamelen en vastleggen van alle klinische data om de klinische fenotypes zo accuraat mogelijk te beschrijven en een indeling te kunnen maken in de categorieën van ernst van ziekte.

Onderzoeksopzet

Er zal een prospectief pediatrisch cohort worden opgezet van meningokokken, pneumokokken, stafylokokken en groep A streptokokken infecties gedurende de eerste 3 jaren van de studie.

Patiënten in de leeftijds groep 1 maand-18 jaar oud met invasieve infecties (meningitis, sepsis, pleuraempyem, arthritis/osteomyelitis) veroorzaakt door meningokokken, pneumokokken, Staphylococcus aureus, of groep A streptokokken kunnen geïncludeerd worden in de studie.

Het klinische netwerk in Nederland dat patiënten voor de EUCLIDS studie includeerd heet Pediatric Dutch Bacterial Infection Genetics network:

(PeD-BIG). Het netwerk bestaat uit algemene ziekenhuizen en Universitair Medische Centra.

Het netwerk wordt centraal gecoördineerd vanuit het Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum (RUNMC Prof Dr R de Groot/ Dr M van der Flier)/ VU-MC Amsterdam (Prof Dr AM van Furth). Bij dit onderzoek wordt een onderscheid gemaakt tussen patiënten die niet op de intensive care opgenomen zijn (Categorie 1) en patiënten die wegens een levensbedreigende infectie op de intensive care opgenomen zijn (Categorie 2). De coördinatie van (Categorie 2) patiënten wordt verricht vanuit het ErasmusMC Rotterdam (EMC Dr JA Hazelzet en Dr. M Emonts).

Van alle geïncludeerde patiënten zullen gegevens uit de status worden verzamelen, zoals bijvoorbeeld de klachten waarmee de ziekte begon, het ziektebeloop, de resultaten van bloedonderzoek en de mate en snelheid van herstel.

Bij beide groepen patiënten zullen géén extra venapuncties plaats vinden. aangezien bloedafname gecombineerd wordt met afname van standaard bloed diagnostiek.

Bij categorie 1 zal 1 bloedafname plaatsvinden van maximaal 8 mL.

Bij categorie 2 zullen 3 bloedafnames plaatsvinden van maximaal 8 mL op $t=0$, $t=24$ uur, en $t=72$ uur.

Bij zuigelingen zal dit volume gereduceerd worden tot maximaal 4 mL per afname.

Bij de intensive care patiënten zal in de acute fase een urine monster en een neuskweekwat worden afgenomen.

Bij patiënten die retrospectief in het onderzoek betrokken worden zal speeksel worden afgenomen voor DNA isolatie en onderzoek. Hier zal geen bloedafname plaatsvinden.

De analyse van het DNA zal geanonimiseerd worden uitgevoerd. Dit betekent dat deelnemers niet geïnformeerd worden over hun eigen genetische code (DNA).

Derhalve heeft de DNA analyse geen juridische consequenties (zoals bijvoorbeeld bij het afsluiten van een hypotheek of verzekering).

Klinische isolaten van pathogenen worden verzameld ten bate van de EUCLIDS studie zover aanwezig in het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM, Dr Arie van der Ende/ Dr Lodewijk Spanjaard).

De patient materialen zullen worden opgeslagen en op een later moment worden geanalyseerd middels genome wide association study (GWAS), next generation sequencing, analyse van RNA expressie, "Beyond-State-Of-The-Art" Genoom studies, geavanceerde moleculaire diagnostiek.

Inschatting van belasting en risico

Geen risico.

Geen individueel voordeel.

Het onderzoek is groepsgerelateerd: het risico op een ernstig beloop van bacteriële infecties is op de kinderleeftijd veel groter dan bij volwassenen.

Dit wordt veroorzaakt door een combinatie van een - nog - onvoldoende rijping van het immuunsysteem en van genetische factoren die de afweer beïnvloeden. Bij volwassenen spelen andere factoren zoals secundaire afweerstoornissen vaak een grotere rol. Een voorbeeld hiervan is alcoholisme of chronische ziekte als risicofactor voor pneumococcale infecties.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met een leeftijd van 1 maand - 18 jaar met klinisch verschijnselen passend bij een ernstige bacteriële ziekte zoals sepsis, toxische shock syndroom, empyeem, meningitis, osteomyelitis en septische arthritis, kunnen deelnemen aan de studie als zij aan de in het protocol geformuleerde definities voldoen.

zie EUCLIDS project CLINICAL PROTOCOL Version 3.0. - 10/AUG/2011 p 10-14

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Sepsis door andere microorganismen.
Patiënten met immuundeficienties

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-11-2012
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL37986.091.11