

Verzameling van extra materiaal in het geval van zeldzame virus en Rickettsialinfecties voor de ontwikkeling van nieuwe testen.

Gepubliceerd: 02-03-2021 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

1, om een referentie panel van monsters te creëren voor toekomstige ontwikkeling en validatie van diagnostische testen; 2, om verschillende soorten monsters te vergelijken in moleculaire en serologische testen van zeldzame / opkomende of exotische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54440

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iMONSTER

Aandoening

- Overige aandoening
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

exotische en / of opkomende arbovirale en andere infecties, zeldzame en exotische ziekten waarvan sommige worden overgedragen door muggen en andere insecten

Aandoening

Rickettsial infection

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biobank, ontwikkeling van diagnostische testen, zeldzame /opkomende en exotische ziekten en Rickettsia

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: creatie van een referentie panel voor ontwikkeling van diagnostische testen en validatie van zeldzame / opkomende of exotische virussen en Rickettsia.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- 1, om kennis op te doen over de kinetiek van virale infecties en Rickettsiae spp-infectie;
2. om de geschiktheid van lichaamsvloeistoffen en eschar-wattenstaafje te testen voor diagnostisch gebruik;
3. overeenstemming tussen PCR-testresultaten, virusisolatie en (neutraliserende) antilichaam (IgM, IgG) reacties;
4. aanwezigheid en persistentie van andere markers (bijv. IgM, IgG, IgA, IgE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Besmettelijke ziekten vormen een van de belangrijkste uitdagingen op het gebied van gezondheid en veiligheid voor de wereldwijde gemeenschap. Door toegenomen mobiliteit, klimaatverandering en geavanceerde technologie zien en detecteren we een toenemend aantal zeldzame / (her) opkomende en exotische infectieziekten. Alle belangrijke vragen die zich voordoen bij een opkomende infectie (zoals bron en route van overdracht, besmettelijkheid van patiënten, aanbeveling van veiligheidsmaatregelen voor persoonlijke beschermingsmiddelen en verspreiding in het dierenreservoir of vectoren) vereisen hoogwaardige en gevalideerde diagnostische laboratorium testen. Om pathogenen te kunnen detecteren en onderscheiden is kennis nodig van hun RNA- of DNA-sequentie, genetische diversiteit en kinetiek van antistoffen, evenals geschikte en goed geverifieerde en gevalideerde diagnostische testen. Voor implementatie in dagelijkse diagnostiek moet een test worden geverifieerd en gevalideerd op een representatieve selectie van monsters en met geverifieerde positieve controles. Deze monsters zijn echter schaars en er bestaat zelden internationaal standaardmateriaal dat de normalisatie en harmonisatie van de resultaten zou kunnen helpen [1].

Om de infectie van de patiënt te onderzoeken wordt gewoonlijk een bloedmonster genomen voor detectie van pathogenen. De gebruikte test kan een PCR zijn of voor een test die de aanwezigheid van specifieke antilichamen / antigenen aantoonst. Het gebruik van speeksel en urine voor de diagnose van veel virale infecties is gemeld, maar wordt vaak niet uitgevoerd in de brede routinediagnostiek. Bloedmonsterafname vereist medisch opgeleid personeel en kan de patiënt ongemak bezorgen. Daarom kan het nemen van monsters via niet-invasieve methoden (bijv. speeksel, urine, feces, wattenstaafje) een zeer waardevol alternatief zijn voor het onderzoeken van een zieke patiënt. Dit wordt ondersteund door het rapport over aanhoudende viremie in urine of sperma van met gele koorts geïnfecteerde patiënten, waarbij de periode voor het gebruik van meer specifieke moleculaire detectietechnieken en sequencing wordt verlengd. Bovendien levert de aanwezigheid van het virus in sperma belangrijke informatie op, aangezien het kan leiden tot seksuele overdracht, zoals werd gevonden voor het ebola- en zikavirus [2]. Het zikavirus werd ook geïsoleerd uit rectale uitstrijkjes [3], wat wijst op een andere verspreidingsroute en mogelijke seksuele overdracht. Diagnose van verschillende door teken overgedragen opkomende pathogenen, zoals het door teken overgedragen encefalitisvirus en *Rickettsia* spp vertrouwen momenteel op veranderingen in de specifieke antilichaamdetectie in convalescente bloedmonsters, waardoor de diagnose wekenlang wordt uitgesteld. Bovendien wordt de interpretatie van deze serologische resultaten bemoeilijkt door uitgebreide kruisreactiviteit van antilichamen en aspecifieke reacties. Om de serologische hulpmiddelen voor *Rickettsia* te optimaliseren, is PCR-bevestiging op vroege monsters (eschar-wattenstaafje en volbloed) essentieel als gouden standaard. Bovendien is de persistentieduur van (neutraliserende) antilichamen, met name voor nieuw opgekomen pathogenen, niet bekend.

Een recent overzicht vat de huidige kennis samen van de verschillende soorten monsters die worden gebruikt voor enkele van de recentelijk opgekomen virussen

zoals Dengue, Chikungunya, Ebola, andere Flavivirussen zoals Zika, West-Nijl en Gele Koorts en andere virussen die hemorragische koorts veroorzaken [2], en benadrukt duidelijk de kennislacunes met betrekking tot aanwezigheid en persistentie van deze ziekteverwekkers in verschillende lichaamsvloeistoffen. De hiaten en het belang van de hierboven beschreven hiaten in kennis werden ook erkend op Europees niveau binnen het PREPARE-project, een door de EU gefinancierd netwerk voor geharmoniseerde grootschalige klinische onderzoekstudies naar infectieziekten (een van de projecten is gericht op arbovirussen). Daarom stellen we een onderzoek voor waarin patiënten met een sterk klinisch vermoeden of een bevestigde infectie met een zeldzaam / opkomend / exotisch virus, waaronder Rickettsia spp-infectie, zullen worden benaderd om verschillende soorten monsters te doneren (appendix 1). Deze monsters zullen voor twee doeleinden worden gebruikt: 1, om een panel van monsters te creëren die kunnen worden gebruikt voor het ontwikkelen en valideren van diagnostische testen; 2, om kennis op te doen over de geschiktheid voor diagnostisch gebruik te testen, b.v. de aanwezigheid (en duur), hoeveelheid van deze ziekteverwekkers en antistoffen in verschillende lichaamsvloeistoffen. Daarnaast werd parallel aan deze aanvraag een niet-WMO-voorstel voorbereid (getiteld: Bloeddonatie door vrijwilligers om diagnostische testen voor infectieziekten te valideren; MEC-2021-0039), die als aanvulling op dit voorstel dient. Al deze voorstellen voegen een prospectieve benadering toe aan het reeds goedgekeurde niet-WMO-protocol (2015-306), dat het gebruik van restmateriaal van patiënten voor onderzoek en verbetering van diagnostiek mogelijk maakt.

Als tertiair zorgcentrum met expertise in tropische geneeskunde is het Erasmus MC goed toegerust om patiënten met zeldzame of opkomende ziekteverwekkers te diagnosticeren en zo mogelijk te behandelen. De afdeling Viroscience is een van de nationale referentielaboratoria en het WHO samenwerkingscentrum voor "Opkomende en gevaarlijke pathogenen van internationaal belang, inclusief uitbraken van arbovirussen, virale hemorragische koorts en nieuwe en opkomende infectieziekten". Een belangrijk onderdeel van onze verantwoordelijkheid is het voorbereiden voor opkomende infectieziekten. Materiaal en kennis die uit deze studie worden verkregen zal worden gedeeld met ons internationale netwerk (via een Material Transfer Agreement (MTA)) om diagnostiek wereldwijd te verbeteren. Al deze factoren vormen een unieke kans om deze studie uit te voeren.

Referentie

1. NIBSC.
2. Niedrig M, Patel P, El Wahed AA, Schadler R, Yactayo S. Find the right sample: A study on the versatility of saliva and urine samples for the diagnosis of emerging viruses. BMC Infect Dis 2018; 18:707.
3. Botto-Menezes CHA, Neto AM, Calvet GA, et al. Zika Virus in Rectal Swab Samples. Emerg Infect Dis 2019; 25:951-4.

Doel van het onderzoek

- 1, om een referentie panel van monsters te creëren voor toekomstige ontwikkeling en validatie van diagnostische testen;
- 2, om verschillende soorten monsters te vergelijken in moleculaire en serologische testen van zeldzame / opkomende of exotische virussen en Rickettsia-infecties om hun geschiktheid voor diagnostisch gebruik en de duur van uitscheiding te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek in één centrum

Inschatting van belasting en risico

Deze studie is een minimale belasting voor de patiënt. De meeste monster afnames zijn niet-invasief, hoewel de bemonsteringsprocedures nog steeds een zekere mate van patiënten belasting vertegenwoordigen. Patiënten die aan het onderzoek mee willen doen wordt gevraagd om een standaard set monsters te verstrekken bestaande uit bloed (gescheiden in volbloed, vingerprikbloed, serum), urine, ontlasting, speeksel) en optioneel: zweet, tranen, moedermelk, vaginaal uitstrijkje / sperma, postpartum placenta biopsie, eschar uitstrijkje. Vervolgmonsters zullen worden gevraagd totdat de patiënt uit het ziekenhuis wordt ontslagen en zo mogelijk bij vervolgafspraken voor de oorspronkelijke ziekte. Alleen volwassenen zullen benaderd worden. Gegevens over minimale patiëntinformatie, reis- en vaccinatiegeschiedenis, het ontstaan van symptomen en relevante comorbiditeiten zoals immuundeficiënties zullen via een vragenlijst worden verzameld. Om deel te nemen aan het onderzoek, moet de patiënt geïnformeerde toestemming geven. Geïnccludeerde patiënten kunnen op ieder gewenst moment stoppen met het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80

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)

- * volwassen en volledig bekwaam persoon
- * schriftelijke toestemming gegeven
- * sterk klinisch vermoeden door infectieziekte klinische specialisten van infectie met zeldzame/opkomende of exotische virussen of Rickettsiae spp op basis van tekenen en symptomen in combinatie met relevante reisgeschiedenis en/of activiteiten die zich voordoen op een afdeling of polikliniek van het EMC of bevestigd positieve externe patiënten/deelnemers (Figuur 1, Bijlage 1 en 2). Patiënten worden benaderd en opgenomen door klinisch specialisten infectieziekten, hun behandelend arts of via de GGD of geworven via advertentie..

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * schriftelijke toestemming NIET ontvangen
- * <18 jaar oud

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2021

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL74790.078.20