

Verbetering van de prognose van hoornvliesinfecties door uitgebreide analyse van pathogenen, resistomen en ontstekingsmarkers in het hoornvlies

Gepubliceerd: 21-02-2025 Laatste bijgewerkt: 07-03-2025

In dit voorstel worden monsters verzameld van zowel nationale als internationale hoornvliesinfecties. Etiologie, AMR en lokale immuunrespons van de gastheer zullen worden geïdentificeerd en gecorreleerd met ziektepresentatie en uitkomst. Specifiek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verbetering van de prognose van hoornvliesinfecties

Aandoening

- Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen

Synoniemen aandoening

infectieuze keratitis; hoornvliesontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Francis I. Proctor Foundation/University of California San Francisco (UCSF)

Overige ondersteuning: University of California

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antimicrobiële resistentie, Hoornvliesinfectie, Metagenomisch sequenzen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wereldwijd toezicht op micro-organismen die verantwoordelijk zijn voor infectieuze keratitis.

- Ziekteverwekkers die infectieuze keratitis veroorzaken op een onbevooroordeelde manier identificeren met MDS.
- Bepalen van de optimale diagnostische techniek (kleuringen, kweken, MDS) voor hoornvliesinfecties.
- Het effect van seizoensinvloeden op profielen van ziekteverwekkers en visuele uitkomsten bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

Wereldwijd toezicht op antimicrobiële resistentie (AMR) bij pathogenen die hoornvliesinfecties veroorzaken.

- De frequentie van AMR in ziekteverwekkers die keratitis veroorzaken bepalen.
- Bepalen van AMR genotype en fenotype correlatie met klinische uitkomsten.

Het definiëren van transcriptionele profielen van de immuunrespons van de gastheer bij infectieuze keratitis.

- Transcriptionele kenmerken van de gastheer voor de verschillende pathogenen bepalen.

- Gastheertranscriptie kenmerken voor klinische resultaten bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een niet-gediagnosticeerde hoornvliesinfectie leidt tot blindheid. Wereldwijd is verlies van gezichtsvermogen door hoornvliesinfecties een groot probleem voor de volksgezondheid. Identificatie van micro-organismen die de infectie veroorzaken is de sleutel tot de behandeling van elke besmettelijke ziekte, maar veel hoornvliesinfecties worden niet gediagnosticeerd. Empirische behandeling van infectieuze keratitis voor een verondersteld micro-organisme is de regel en niet de uitzondering. Slechts een minderheid van de micro-organismen die een hoornvliesinfectie veroorzaken wordt daadwerkelijk gekweekt. Nauwkeurigere identificatie van het betreffende micro-organisme kan helpen de last van verlies van gezichtsvermogen door hoornvliesinfecties te verminderen.

Wereldwijde surveillance van hoornvliesinfecties is nodig. De oorzaak van een hoornvliesinfectie varieert sterk per locatie. Klimatologische, geografische, seizoens, culturele en economische verschillen dragen allemaal bij aan deze variabiliteit. Bewustwording van de meest voorkomende organismen in een bepaalde regio kan de initiële therapie bepalen terwijl laboratoriumtesten nog in behandeling zijn of waar laboratoriumtesten niet beschikbaar zijn. Kennis van het waarschijnlijke spectrum van micro-organismen in een regio kan zelfs helpen bij moeilijk interpreteerbare laboratoriumresultaten.

Metagenomic deep sequencing (MDS) transformeert de diagnostiek van infectieziekten. De traditionele uitstrijkjes en kweken van hoornvliesinfecties hebben een beperkte gevoeligheid en kunnen niet alle ziekteverwekkers identificeren. Gerichte nucleïnezuur amplificatie testen kunnen gevoelig zijn, maar vereisen een klinische verdenking van een specifiek micro-organisme. MDS maakt de identificatie van ziekteverwekkers mogelijk, al dan niet verwacht. In feite kan de volgorde bijdragen aan onze kennis over de ziekteverwekker. Microsporidia werden bijvoorbeeld voorheen geclassificeerd als intracellulaire parasieten, maar worden nu geïdentificeerd als schimmels. MDS maakt ook identificatie van ziekteverwekkers op subspecies niveau mogelijk. Variabiliteit in subspecies is in verband gebracht met de klinische uitkomst bij veel ziekten, waaronder *Fusarium keratitis*.

Antimicrobiële resistentie (AMR) neemt toe bij infectieuze keratitis. Verminderde gevoeligheid voor een antimicrobieel middel voorspelt slechtere visuele resultaten bij zowel bacteriële als fungale keratitis. Dezelfde MDS-analyse die het micro-organisme aan het licht brengt, levert ook bekende

AMR-determinanten op voor het geïdentificeerde micro-organisme. Het catalogiseren van AMR bij infectieuze keratitis over verschillende regio's kan het bepalen van een geschikte initiële behandeling vergemakkelijken. Wereldwijd toezicht op AMR-patronen kan verlies van gezichtsvermogen voorkomen.

Karakterisering van gastheerrespons transcriptie kenmerken kan helpen bij de identificatie van pathogenen en de uitkomst van de ziekte verduidelijken. Als monsters afgenomen aan het oppervlak van het hoornvlies geen diepere stromale infectie onthullen, kan MDS van het transcriptoom van de immuunrespons van de gastheer een vingerafdruk onthullen die kenmerkend is voor een bacteriële, fungale, parasitaire of virale infectie. Het transcriptionele profiel kan ook voorspellen welke casussen meer kans hebben op perforatie van het hoornvlies.

Doel van het onderzoek

In dit voorstel worden monsters verzameld van zowel nationale als internationale hoornvliesinfecties. Etiologie, AMR en lokale immuunrespons van de gastheer zullen worden geïdentificeerd en gecorreleerd met ziektepresentatie en uitkomst.

Specifiek doel 1. Wereldwijd toezicht op micro-organismen die verantwoordelijk zijn voor infectieuze keratitis.

SA 1A: Ziekteverwekkers die infectieuze keratitis veroorzaken op een onbevooroordeelde manier identificeren met MDS.

SA 1B: Bepalen van de optimale diagnostische techniek (kleuringen, kweken, MDS) voor hoornvliesinfecties.

SA 1C: Het effect van seizoensinvloeden op profielen van ziekteverwekkers en visuele uitkomsten bepalen.

We veronderstellen dat het etiologisch spectrum aanzienlijk zal variëren per geografische locatie en dat nieuwe micro-organismen die doorgaans niet worden geassocieerd met infectieuze keratitis zullen worden geïdentificeerd met MDS. Bij gebrek aan een diagnostische gouden standaard, veronderstellen we dat het gebruik van latent class analysis (LCA) zal voorspellen dat MDS de hoogste gevoeligheid biedt in vergelijking met andere testen. Verder veronderstellen we dat geografische locatie en seizoensgebondenheid het pathogeenprofiel en de ziekte-uitkomsten zullen beïnvloeden.

Specifiek doel 2. Wereldwijd toezicht op antimicrobiële resistentie (AMR) bij pathogenen die hoornvliesinfecties veroorzaken.

SA 2A: De frequentie van AMR in ziekteverwekkers die keratitis veroorzaken bepalen.

SA 2B: Bepalen van AMR genotype en fenotype correlatie met klinische uitkomsten.

We veronderstellen dat AMR per geografische locatie zal verschillen en dat genotypische AMR-profielen klinische uitkomsten zullen voorspellen.

Specifiek doel 3. Het definiëren van transcriptionele profielen van de immuunrespons van de gastheer bij infectieuze keratitis.

SA 3A: Transcriptionele kenmerken van de gastheer voor de verschillende pathogenen bepalen.

SA 3B: Gastheertranscriptie kenmerken voor klinische resultaten bepalen.

Onze hypothese is dat gastheertranscriptoomkenmerken onderscheid kunnen maken tussen bacteriële, fungale, virale en parasitaire infecties en klinische uitkomsten kunnen voorspellen.

Snelle en nauwkeurige identificatie van etiologie kan oogbesparende therapie ondersteunen. De resultaten van deze voorgestelde studie zullen een nieuw paradigma bieden voor diagnostiek en behandelingsbenaderingen om de klinische resultaten te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Deze studie is ontworpen om nieuwe technologieën toe te passen zodat diagnoses sneller kunnen worden gesteld en AMR voor infectieuze hoornvliesinfecties te volgen. Genotypische gegevens omvatten sequenties van microbiële RNA-transcripten, determinanten van antimicrobiële resistentie en humane RNA-transcripten afgeleid van het gedoneerde monster van elke patiënt. Fenotypische gegevens omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de leeftijd, diagnose, geslacht, ras of etniciteit van een patiënt.

We zullen monsters van zowel het hoornvlies als de conjunctiva verkrijgen van patiënten met symptomen van infectieuze keratitis van locaties over de hele wereld. Monsters worden naar University of California San Francisco verzonden voor alle moleculaire analyses. We verzamelen ook klinische foto's van patiënten die in aanmerking komen.

- We zullen de patiënt vragen of we twee conjunctivale uitstrijkjes en één hoornvliesuitstrijkje kunnen afnemen om te analyseren met behulp van high throughput sequencing.
- We verzamelen ook 2 klinische foto's (van de ogen) met behulp van een mobiel apparaat.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn minimale risico's (<1:100) voor de deelnemer tijdens het afnemen van hoornvliesuitstrijkjes en conjunctivale uitstrijkjes, deze risico's zijn vergelijkbaar met de risico's wanneer materiaal wordt afgenomen als onderdeel van de standaarddiagnostiek. Getraind personeel verzamelt de monsters bij de patiënt. Deelnemers kunnen tijdelijk wat ongemak ervaren, maar het uitstrijken brengt minimaal risico met zich mee.

Nadelige effecten die minimaal op kunnen treden zijn:

- Vergroting van het epitheel van de ontsteking, waardoor de beschadiging groter wordt. Deze kans is echter ook aanwezig indien materiaal wordt afgenomen voor de standaarddiagnostiek om te ontdekken welke ziekteverwekker de hoornvliesinfectie veroorzaakt.
- Irritatie/ongemak van het hoornvlies of de conjunctiva

Aanvullende gezondheidszorg wordt gratis verstrekt aan de studiedeelnemer indien dit nodig is om een studiegerelateerde nadelige gezondheidsgebeurtenis aan te pakken.

Klinische fotografie biedt ook een minimaal risico. Deelnemers kunnen tijdelijk ongemak ondervinden van de flits van de camera.

Voor het onderzoek is het noodzakelijk dat de patiënt na het afnemen van de monsters nog één keer naar het ziekenhuis komt voor een controlebezoek. Deze afspraak kan deel uitmaken van een gepland bezoek als onderdeel van de standaardbehandeling of worden gepland als specifiek onderzoeksbezoek. Een bezoek duurt ongeveer 10 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Francis I. Proctor Foundation/University of California San Francisco (UCSF)

Illinois Street 490 floor 2
San Francisco CA 94158
US

Wetenschappelijk

Francis I. Proctor Foundation/University of California San Francisco (UCSF)

Illinois Street 490 floor 2
San Francisco CA 94158
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Aanwezigheid van een hoornvliesinfectie: gedefinieerd als een hoornvliesepitheeldefect met onderliggend hoornvliesinfiltraat en tekenen van acute ontsteking

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoornvliesperforatie

Niet in staat tot het geven van toestemming

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2025

Aantal proefpersonen: 71
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL83198.068.23