

Karakterisering van de weerstand tegen een E. coli vaccin

Gepubliceerd: 01-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire Doelstelling: In de CORAL studie willen we bepalen of het verhogen van de inoculatie dosis van E. coli tot 5×10^{10} CFU en toevoeging van een tweede challenge van 1×10^{10} CFU een effect geeft op de effect-grootte en duur van de primaire en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselinfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42735

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORAL

Aandoening

- Maagdarmselinfecties
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Gastroenteritis, reizigersdiarree

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NIZO food research

Overige ondersteuning: Stichting Kernhem; Ede; The Netherlands

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Darm infecties, Enterotoxische E. coli, Reiziger' s diarree

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage fecaal drooggewicht (in procenten (%) na vriesdrogen)

Secundaire uitkomstmaten

- Totaal fecaal nat gewicht (fecaal gewicht in g/dag)
- Tijd tot eerste ontlasting na infectie (door de proefpersonen zelf aangegeven in het online dagboek)
- De waargenomen vorm van ontlasting (door de proefpersonen zelf aangegeven in het online dagboek door middel van de bristol stool scale)
- De frequentie van de ontlasting (door de proefpersonen zelf aangegeven in het online dagboek door middel van de bristol stool scale)
- Incidentie en duur van WHO gedefinieerde diarree (berekend uit de Bristol Stool Scale score en frequentie van ontlasting gemeld door de proefpersonen in de online dagboek)
- De incidentie, duur en ernst van gastro-intestinale klachten (Gastro-intestinale Symptom Rating Scale gemeld door de proefpersonen in de online dagboek)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de World Health Organisation heeft ieder jaar 30% van de bevolking in geïndustrialiseerde landen wel eens last van een voedselinfectie. Dit zou zelfs

wel eens een onderschatting kunnen zijn, aangezien recente gegevens uit een Nederlandse studie aantonen dat de incidentie van besmettelijke darmziekten 964 per 1000 persoonsjaren is. Reizigers diarree is het meest voorkomende gezondheidsprobleem bij bezoek aan ontwikkelingslanden, 50-90% van de reizigers krijgt ermee te maken in hoog risico gebieden. Enterotoxigene Escherichia coli (ETEC) de belangrijkste bacteriële oorzaak van diarree van reizigers.

Voedselinfecties en reizigersdiarree kunnen worden behandeld met antibiotica, maar de toenemende weerstand van ziekteverwekkers tegen antibiotica is een groter wordend probleem. Daarom wordt er naar andere vormen van behandeling of preventie van infectieziekten gezocht. Verbetering van de weerstand tegen voedselinfecties door functionele voedingsingrediënten is een ****aantrekkelijke** optie.

Een optie om de gezondheidsvoordelen van functionele voedingsingrediënten te onderzoeken is een "Challenge" studie. Hierbij krijgen gezonde proefpersonen een levend, maar verzwakt, diarreeveroorzakende E.coli stam oraal toegediend. Deze E.coli kan maag-darm passage overleven en is bovendien nog steeds in staat om milde (en kortstondige) infectie symptomen te veroorzaken.

Hoewel het bestaande diarreeveroorzakende E. coli "Challenge" model al geschikt is voor voedingsinterventies in zijn huidige vorm, is verdere karakterisering van het werkings-mechanisme van de verzwakte stam en de verdere optimalisatie van het studie-design nodig. Dit zal ons in staat stellen om specifieke interventies te kiezen die belangrijke pathofysiologische processen van infectie kunnen remmen.

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstelling:

In de CORAL studie willen we bepalen of het verhogen van de inoculatiedosis van E. coli tot 5×10^{10} CFU en toevoeging van een tweede challenge van 1×10^{10} CFU een effect geeft op de effect-grootte en duur van de primaire en secundaire uitkomstmaten.

Secundaire Doelstelling :

Daarnaast willen we bepalen of het toevoegen een langere periode van vasten en de toevoeging van een gestandaardiseerde avondmaaltijd vóór de infectie dag zal resulteren in een verminderde tussenpersoonsvariatie .

Onderzoeksopzet

De CORAL studie is een parallelle 7-weken durende interventie studie.

Proefpersonen worden random toegewezen aan een van twee verschillende inoculatie doseringen van een levende maar verzwakte diarreeveroorzakende E. coli (n = 22 per groep).

Proefpersonen zullen worden geïnstrueerd om hun gebruikelijke patroon van fysieke activiteit en voedselinname te handhaven, maar om hun calciuminname te standaardiseren. Na een gestandaardiseerde avond maaltijd en een nacht vasten, zullen proefpersonen besmet worden via een orale dosis van een levend, maar verzwakt, diarreeveroorzakende E. coli (stam E1392-75-2A; NIZO food research, dosis 1×10^{10} CFU (n = 22) of 5×10^{10} CFU (n = 22)). Op een later tijdstip zullen alle proefpersonen een tweede dosering van 1×10^{10} CFU van het ETEC vaccin (n = 44) krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en een nacht vasten wordt een orale dosis van de verzwakte E. coli-stam E1392-75-2A gegeven (dosis ofwel 1×10^{10} CFU (n = 22) of 5×10^{10} CFU (n = 22)). Op een later tijdstip wordt, na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en een nacht vasten, een tweede orale dosis van de verzwakte E. coli-stam E1392-75-2A gegeven (1×10^{10} CFU (n=44)). Proefpersonen zullen worden geïnstrueerd om hun gebruikelijke dieet te houden, behalve voor hun zuivel inname. Door deze dieetvoorschriften zal de calciuminname worden beperkt tot gemiddeld 500 mg / dag.

Inschatting van belasting en risico

De afgelopen 40 jaar is het enterotoxigene E. coli (ETEC) challenge model gebruikt om de pathogenese en immuunresponse geassocieerd met ETEC infectie en de effectiviteit van experimentele geneesmiddelen en vaccins te bestuderen. Een systematisch review van gepubliceerde en ongepubliceerde literatuur van experimentele ETEC infectie studies is eerder gepubliceerd door Porter et al (2011).

In tegenstelling tot de stammen die in deze systematische review beschreven staan, is de stam gebruikt door NIZO food research een spontane mutant die niet in staat is om toxines te produceren. Het basisconcept van de E.coli challenge studie die we hebben ontwikkeld bij NIZO is dat we een goed gekarakteriseerde, antibioticum gevoelig organisme hebben gekozen, dat geassocieerd is met zeer milde diarree en maagdarmsstoornissen (duur en ernst).

Contactpersonen

Publiek

NIZO food research

Kernhemseweg 2
Ede 6718ZB
NL

Wetenschappelijk

NIZO food research

Kernhemseweg 2
Ede 6718ZB
NL

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)

1. De mogelijkheid om mondelinge en schriftelijke instructies op te volgen;
2. Leeftijd tussen de 18 en 55 jaar;
3. De beschikbaarheid van internet;
4. BMI ≥ 20 en ≤ 27 kg / m²;
5. Gezond zoals beoordeeld door NIZO food research medische vragenlijst;
6. Mannelijke proefpersonen;
7. Getekend informed consent;
8. Vrijwillige deelname;
9. Geen bezwaar tegen doorgeven van de financiële vergoeding voor deelname aan het onderzoek aan de betrokken autoriteiten;
10. Geen bezwaar tegen het gebruik van (gecodeerde) gegevens voor publicatie en het bewaren van gegevens voor ten minste 15 jaar;
11. Bereid om te voldoen aan de studie procedures;
12. Bereidheid om zich te houden aan de laag-calcium dieetrichtlijnen;
13. Bereidheid om geen van de volgende geneesmiddelen in te nemen op de drie dagen voor, tijdens en 3 dagen na diarreeveroorzakende E. coli toediening: acetaminofen, aspirine, ibuprofen en andere ontsteking remmende medicijnen, (vrij verkrijgbare) maagzuurremmers en medicijnen die effect hebben op de beweeglijkheid van de darm (zoals loperamide);
14. Bereidheid om geen alcoholische dranken te consumeren op de drie dagen voor, tijdens en

3 dagen na de diarreeveroorzakende E.coli toediening;

15. Bereidheid bloeddonatie te stoppen beginnend 1 maand voor aanvang van de studie en tijdens de hele studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ziekte van het maagdarmkanaal, de lever, gal blaas, nieren, schildklier (zelf-gerapporteerd);
2. Detectie van de E.coli-stam (zoals gebruikt in het onderzoek) in feces monsters bij screening;
3. Overmatig alcohol of drugs gebruik;
4. IgA-deficiëntie (serum IgA <7 mg / dL of onder de detectiegrens van assay).
5. Hoge titer serum antilichamen tegen CFA-II E.coli-stam (zoals gebruikt in het onderzoek) bij screening;
6. Aangetoonde ETEC of cholera-infectie in de laatste 3 jaar voor de studie;
7. Allergie voor de volgende antibiotica: ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazol, en penicilline.
8. Mentale status die onverenigbaar is met het meedoen aan dit onderzoek;
9. Het niet hebben van een huisarts, het niet toestaan de huisarts te informeren over de deelname van dit onderzoek en het niet toestaan hem te informeren in het geval van abnormale resultaten.
10. Beroep waarbij gewerkt wordt met ETEC of Vibrio cholerae momenteel of in de afgelopen 3 jaar;
11. Deelname aan een andere klinische studie met inbegrip van het nemen van bloedmonsters en / of toediening van stoffen 1 maand voor aanvang van de studie en tijdens de hele studie;
12. Personeel van NIZO food research, hun partner en hun eerste en tweede graad;
13. Ontlastingsfrequentie van <1 of> 3 per dag;
14. Reizigersdiarree tijdens reizen naar landen waar ETEC infectie endemisch is (de meeste van de ontwikkelingslanden) binnen 3 jaar vóór studie start, of geplande reizen naar endemische landen tijdens de studie.
15. Het gebruik van antibiotica, norit, laxemiddelen (tot 6 maanden voorafgaand aan inclusie), cholestyramine, maagzuur remmers of immuun onderdrukkende middelen (tot 3 maanden voorafgaand aan de inclusie);
16. Vaccinatie voor of inname van ETEC, cholera, of E coli hitte labiel toxine binnen 3 jaar voorafgaand aan de inclusie;
17. Vegetariërs en veganisten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2016
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Wageningen Universiteit (Wageningen)

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

NL54064.081.15