

# Dosering en effect probioticum Eubacterium halli na 4 weken interventie op veiligheid en effectiviteit bij mannelijke patienten met metabool syndroom

Gepubliceerd: 23-09-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Verschillende doseringen van orale E. Hallii behandeling onderzoeken op veiligheid en effectiviteit (verbetering insuline gevoeligheid en afname leververvetting)

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44478

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

DIME

### Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

Metabool syndroom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Darmbacterieën, E.Hallii, glucose en lipiden metabolisme, leververvetting

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is veiligheid (plasma biochemie bijv.

leverenzym/ontstekings/cholesterol waarden) in relatie tot effectiviteit

(veranderingen in E.Hallii waarden en insuline gevoeligheid gemeten dmv

hyperinsulinemische euglycemische clamps voor en na 4 weken.

### Secundaire uitkomstmaten

Dagelijkse voedsel inname, kwaliteit van leven en ontlastingspatroon dmv

gestandaardiseerde vragenlijsten. Darmbacterie samenstelling (incl E.Hallii) in

feces samples na 1, 2 en 4 weken behandeling. Daarnaast effecten op

galzoutmetabolisme in 24h feces en MRI lever voor mate van leververvetting voor

en na 4 weken. Washout van E.Hallii zal worden bepaald na 4 weken behandeling

door verzameling fecessamples na 5 en 6 weken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Accumulerende gegevens uit onderzoeken bij zowel patiënten als dieren geven aan dat een verstoorde samenstelling van de darmflora gerelateerd is aan obesitas en bijbehorende ziekten. We hebben onlangs gepubliceerd dat dunne donor fecestransplantatie werd geassocieerd met een toename van E. Hallii concentraties in de (dunne) darm, waarbij de toename in E. Hallii rechtstreeks

gecorrigeerd was met een verbeterde (perifere) insulinegevoeligheid ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ).

*Eubacterium hallii* is een butyraat-producerende bacterie-soort, maar in tegenstelling tot andere bekende darmbacteriën zoals *Roseburia* en *Faecalibacterium* spp. die butyraat produceren uit suikers, bezit *E. Hallii* de capaciteit om butyraat te produceren uit lactaat in een zuur milieu (pH 1-2) zoals aanwezig in de dunne darm. Dit maakt het zeer aannemelijk dat deze bacteriestam maagpassage zal overleven. Bovendien heeft *E. Hallii* de mogelijkheid om een potentieel schadelijke zuur (bijvoorbeeld lactaat) om te zetten in de korte keten vetzuur butyraat waarvan bekend is dat dit gunstige effecten op het glucosemetabolisme uitoefent.

Om de veiligheid en werkzaamheid van oraal *E. Hallii* L2-7 suppletie verder te onderzoeken, hebben we een 4 weken dagelijkse orale dosis oriënterend onderzoek uitgevoerd in een muismodel voor insuline resistentie met een *E. Hallii* L2-7 stam DSM 17630. We zagen dat het verhogen van de dosering van de dagelijks *E. Hallii* behandeling bij  $10^6$ ,  $10^8$   $10^{10}$ , cellen/ml (100 µl van elke dosis) versus placebo (glycerol 10% oplossing) veilig was en geen bijwerkingen gaf (zie dossier product) . Bovendien zagen we een dosis afhankelijk effect van *E. hallii* op een verbeterde insulinegevoeligheid (ITT figuur 2a) overeenkomend met fecale *E. hallii* niveaus (figuur 2b) alsook afname van leververvetting. Hoewel de kennis over de relatie tussen bacteriesoorten en metabolisme in muismodellen snel toeneemt, is de causaliteit over betrokken stammen van darmbacteriën in de menselijke stofwisseling nog beperkt. Dus, in deze humane fase I / II studie zullen we proberen om onze kennis verder uit te breiden door het reproduceren van deze gegevens over dieren in relatie tot veiligheid en optimale dagelijkse orale dosis van *E. hallii* op het glucose en lipiden metabolisme alsook leververvetting bij mannelijke patiënten met het metabool syndroom.

## **Doel van het onderzoek**

Verschillende doseringen van orale *E. Hallii* behandeling onderzoeken op veiligheid en effectiviteit (verbetering insuline gevoeligheid en afname leververvetting)

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een fase II single center open gerandomiseerde trial waarbij patiënten worden gerandomiseerd tot een van de volgende 3 behandelingen:

1. Dagelijkse behandeling met *Eubacterium hallii* 100 ml in een concentratie van  $10^7$  cellen/vial voor 4 weken (9 deelnemers)
2. Dagelijkse behandeling met *Eubacterium hallii* 100 ml in een concentratie van  $10^9$  cellen/vial voor 4 weken (9 deelnemers)
3. Dagelijkse behandeling met *Eubacterium hallii* 100 ml in een concentratie van  $10^{11}$  cellen/vial voor 4 weken (9 deelnemers)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen Eubacterium Halli oplossing per dag voor 28 dagen. Toenemende doseringen van  $10^7$ ,  $10^9$  and  $10^{11}$  cellen/liter (opgelost in totaal volume van 100ml melk) worden getest (n=9 proefpersonen per dosering). De veiligheid van elke dosering wordt geevalueerd aan de hand van vitale parameters en leverfunctie testen voordat een hogere dosering wordt geïntroduceerd. Effectiviteit wordt getest aan de hand van E.Hallii in feces en effecten op insuline gevoeligheid (hypersensulimische clamp) en leververvetting (non invasieve MRI lever).

## Inschatting van belasting en risico

Totale studie duur is 6 weken met een totale tijdsbesteding per deelnemer van 18 uur. In totaal wordt 270 ml bloed afgenomen gedurende 2 hyperinsulinemische clamps en 5 bloedafnames, 5 fecessamples worden verzameld en 2 MRIs van de lever gemaakt.

Risk assessment is gemiddeld:

- Glucose-insuline clamp: hiervoor wordt een infuus in ingebracht om vervolgens zowel insuline als glucose en glycerol in de bloedbaan te infunderen (clamp) of bloed af te nemen. Dit is een veilig onderzoek, dat vrijwel dagelijks in het AMC uitgevoerd wordt. Er is eenkleine kans op hypoglycemie echter dit wordt geminimaliseerd door nauwe monitoring van plasma glucose levels elke 5-10 min.
- MRI lever: hier zijn geen bijwerkingen van te verwachten
- Eubacterium Hallii: Gezien de effecten van 4 wkn behandeling met de probiotica Eubacterium Hallii bij muizen is het onwaarschijnlijk dat patienten hiervan bijwerkingen zullen krijgen, maar evt bijwerkingen zouden theoretisch kunnen bestaan uit (tijdelijke) winderigheid en buikpijn. derhalve hebben wij gekozen voor single blinded dose finding onderzoek, waarbij de onderzoekers te allen tijde de effecten van E.hallii behandeling kunnen monitoren.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
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)

Gezonde obese proefpersonen van caucasische afkomst met metabool syndroom (mannen, leeftijd 21 tot 69 jaar, BMI 25 tot 43 kg/m<sup>2</sup>, nuchter plasma glucose > 5.6 mmol/l en/of HOMA-IR>2.5, nuchter triglyceriden > 1.6 mmol/l, heupomtrek > 102 cm, geen medicatie gebruik, regelmatig ontlastingspatroon.

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

Voorgeschiedenis met cardiovascular event (myocard infarct of pacemaker implantatie), roken, cholecystectomie, gebruik van medicatie incl. proton pomp remmers, orale antistolling en/of orale antibiotica in de laatste 3 maanden, (verwacht) verlengde gecompromiteerde immuniteit. ASAT/ALAT 2.5 keer meer de bovengrens van de normaalwaarde.

Voorgeschiedenis van alcoholgebruik (>12 tot 15 g alcohol per dag, orf>12 oz bier, 5 oz wijn, of 1.5 oz sterke drank). Duidelijk type 2 diabetes.

## Onderzoekopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 16-12-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 27                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-09-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-01-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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     | NL50612.018.14 |