

MIRRE: Karakterisering van de beschermende immuunrespons tegen een verzwakte E.coli stam

Gepubliceerd: 25-06-2018 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

Doel van de MIRRE pilot studie is om te bepalen hoeveel de primaire inoculatie dosis van de diarree veroorzakende E. coli verlaagd zou moeten worden om te resulteren in een verminderde beschermende respons bij een tweede infectie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46336

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIRRE

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Buikgriep, Reizigers diarree

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NIZO food research BV

Overige ondersteuning: EFRO subsidie; stichting Kernhem

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studie parameter:

- * Specifieke antilichaam titer, serum IgG-CFA/II antilichaam respons, bij de tweede E. coli inoculatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters:

- * Relatief en totaal fecaal natgewicht (vries-drogen van gepoolde 24-uurs ontlastingmonsters) na eerste en tweede E. coli inoculatie
- * Consistentie van ontlasting (Bristol Stool Scale gerapporteerd door de proefpersonen in het online dagboekje) bij eerste en tweede E. coli inoculatie
- * Frequentie van ontlasting (aantal keren ontlasting per dag gerapporteerd door de proefpersonen in het online dagboekje) bij eerste en tweede E. coli inoculatie
- * Incidentie, duur en ernst van gastro-intestinale klachten (Gastro-intestinal Symptom Rating Scale gerapporteerd door de proefpersonen in het online dagboekje) bij eerste en tweede E. coli inoculatie

Tertiaire exploratieve studie parameters:

- * Functionele immunologische assays in perifere bloed mononucleaire cellen (respons op TLR stimulatie, fagocytose, neutrofiel functie)
- * Aanvullende ELISA bepalingen om de respons op infectie beter in kaart te

brengen (in plasma)

* Meting van barriere/ontstekings markers in fecale monsters

De primaire en secundaire uitkomsten zijn bedoeld om meer inzicht te krijgen in de klinische respons na infectie bij 5 verschillende primaire E. coli doseringen, en de impact daarvan op de beschermende respons bij de tweede infectie. Deze dosis-respons informatie zal helpen om de optimale opzet te kiezen voor een daaropvolgende goed-gepowerde interventie studie, die als doel heeft om de beschermende respons bij de tweede infectie te verbeteren.

De exploratieve studie parameters zullen bijdragen aan het identificeren van aanvullende parameters die correleren met bescherming tegen reïnfectie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het bestaande veroorzakende E. coli challenge model is al geschikt voor dieet interventies die zijn gericht op de directe klinische symptomen na E. coli infectie. Uit eerdere studies weten we dat de huidige primaire infectie dosis (1×10^{10} CFU) een maximale respons induceert, niet alleen in de primaire klinische respons, maar ook immunologisch zoals te zien is in de bescherming tegen secundaire infectie. Dit resulteert in de inductie van ETEC-specifieke antilichaam titers en de afwezigheid van klinische symptomen bij een tweede E. coli inoculatie.

Om het model geschikt te maken voor dieet interventies die gericht zijn op het verbeteren van de beschermende respons, zou deze immuun respons getriggerd door de primaire infectie suboptimaal moeten zijn: antilichaam titers zouden nog niet op hun maximum moeten zijn, en er zouden nog klinische symptomen aanwezig moeten zijn bij de tweede infectie. Het is te verwachten dat dit bereikt kan worden door de primaire infectie dosis te verlagen. Omdat niet bekend is welke lagere infectie dosis nodig zou zijn om dit te bereiken, is het doel van de MIRRE pilot studie om de infectie dosis te bepalen waarbij de geïnduceerde beschermende respons bij de tweede infectie suboptimaal is.

Doel van het onderzoek

Doel van de MIRRE pilot studie is om te bepalen hoeveel de primaire inoculatie dosis van de diarree veroorzakende E. coli verlaagd zou moeten worden om te resulteren in een verminderde beschermende respons bij een tweede infectie.

Onderzoeksopzet

De MIRRE pilot studie is een parallelle 7 weekse studie. Proefpersonen zullen willekeurig worden toegewezen aan één van vijf inoculatie doseringen van een levende verzwakte diarree veroorzakende E. coli stam (n=6 per groep). Proefpersonen krijgen de instructie om hun normale patroon van lichamelijke activiteit te handhaven. Proefpersonen krijgen ook de instructie om hun normale dieet patroon te handhaven, maar hun calcium inname (en met name zuivel inname) te verlagen en te standaardiseren. Zuivel heeft een hoog calcium gehalte, en draagt substantieel bij aan de dagelijkse totale calcium inname. Deze dieet richtlijnen zullen de calcium inname beperken tot ongeveer 500 mg/dag. Van eerdere studies uitgevoerd door NIZO is bekend dat calcium de maag-darm klachten geïnduceerd door de E. coli stam significant vermindert.

Na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en overnacht gevast te hebben zullen de proefpersonen op dag 14 geïnfecteerd worden met een levende verzwakte diarree veroorzakende E. coli stam (stam E1392/75-2A; collectie NIZO food research).

Vijf groepen van 6 personen zullen één van de volgende doseringen krijgen: 1×10^{10} CFU (standaard dosering); 1×10^9 CFU; 1×10^8 CFU; 1×10^7 CFU; 1×10^6 CFU). Op dag 35, na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en overnacht gevast te hebben, krijgen alle proefpersonen een tweede inoculatie met 1×10^{10} CFU van de E.coli stam (n=30).

Op verschillende tijdstippen voor en na beide diarree veroorzakende E. coli infecties rapporteren de proefpersonen informatie over consistentie van de ontlasting, en de frequentie en ernst van de symptomen. Ook worden op verschillende tijdstippen voor en na beide E. coli infecties bloedmonsters (3 keer rond de eerste en 3 keer rond de tweede infectie) en 24-uurs ontlasting monsters (4 keer rond de eerste en 4 keer rond de tweede infectie) verzameld. Bloedmonsters worden verzameld om de antilichaam respons te meten, en ontlasting monsters worden verzameld om parameters voor infectie te meten in de ontlasting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een levende verzwakte diarree veroorzakende E. coli stam (stam E1392/75-2A; collectie NIZO food research). Vijf groepen van 6 personen zullen één van de volgende doseringen krijgen: 1×10^{10} CFU (standaard dosering); 1×10^9 CFU; 1×10^8 CFU; 1×10^7 CFU; 1×10^6 CFU). Op dag 35, na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en overnacht gevast te hebben, krijgen alle proefpersonen een tweede inoculatie met 1×10^{10} CFU van de E.coli stam (n=30).

Inschatting van belasting en risico

E. coli stam E1392/75-2A is een levend experimenteel oraal vaccin, dat geen toxines produceert. Acht studies met deze stam zijn uitgevoerd door NIZO tussen 2002 en 2017 (n=377 proefpersonen). In het algemeen worden tijdens deze infectie studies de verwachte adverse events alleen gerapporteerd op de eerste 1-2 dagen na de diarree veroorzakende E. coli infectie, en verdwijnen deze klachten vanzelf. AEs omvatten buikpijn (~70-75% van de deelnemers), opgeblazen gevoel (~50-55% van de deelnemers), borrelende buik (~65-70% van de deelnemers), winderigheid (~75-80 van de deelnemers), toename in stoelgang (~60-65% van de deelnemers), dunne ontlasting (~60-65% van de deelnemers), misselijkheid (~55-60% van de deelnemers), en gevoel van dringende ontlasting (~55-60% van de deelnemers). Tijdens geen van deze studies zijn serious adverse events gerapporteerd die gerelateerd waren aan de infectie. De E. coli stam is gevoelig voor Ciprofloxacin, wat een veel gebruikt antibioticum is bij de behandeling van dit soort E. coli infecties, en dat indien nodig ingezet kan worden als rescue medicatie. In alle eerdere studies waren de ziekte episodes die geregistreerd werden zelf-limiterend, en was er geen antibiotica behandeling nodig.

Contactpersonen

Publiek

NIZO food research BV

Kernhemseweg 2
Ede 6718 ZB
NL

Wetenschappelijk

NIZO food research BV

Kernhemseweg 2
Ede 6718 ZB
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. Mannelijk
2. Leeftijd tussen 18 en 55 jaar.
3. BMI *18.5 and *30.0 kg/m².
4. Gezond op basis van de NIZO food research medische vragenlijst.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute buikgriep in de 2 maanden voor inclusie
2. Bevestigde of vermoedelijke aandoening aan het immuunsysteem inclusief humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
3. Ziekte van het maagdarmkanaal, de lever, gal blaas, nieren, schildklier (zelf-gerapporteerd), behalve blindedarmontsteking.
4. Aangetoonde ETEC of cholera-infectie in de laatste 3 jaar voor inclusie.
5. Reizigersdiarree tijdens reizen naar landen waar ETEC infectie endemisch is (de meeste ontwikkelingslanden) binnen 3 jaar vóór inclusie, of geplande reizen naar endemische landen tijdens de studie.
6. Vaccinatie voor, of inname van cholera, inclusief studies bij NIZO, binnen 3 jaar voorafgaand aan de inclusie.
7. Beroep waarbij gewerkt wordt met ETEC of Vibrio cholerae, momenteel of binnen de 3 jaar voorafgaand aan inclusie.
8. Vaccinatie voor, of ingestie van ETEC of E coli hitte-labiel toxine, inclusief E. coli challenge studies bij NIZO.
9. Overmatig alcohol gebruik (>4 consumptions/day or >20 consumptions/week) of drugs gebruik, en niet bereid daarmee te stoppen tijdens de studie.
10. Allergie voor de volgende antibiotica: ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazol, en penicilline.
11. Ontlastingsfrequentie van >3 per dag of <1 per 2 dagen.
12. Het gebruik van antibiotica (tot 6 maanden voorafgaand aan inclusie), norit, laxeremiddelen, galzout medicijnen, maagzuur remmers (tot 3 maanden voorafgaand aan de inclusie).
13. Gebruik van immuunonderdrukkende geneesmiddelen (e.g. cyclosporine, azathioprine, systemische corticosteroiden, antilichamen).
14. Veganisten.

15. Mentale status die onverenigbaar is met het meedoen aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-09-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	NL66039.028.18