

GIGA Studie: Verbeteren zuivel ingrediënten de weerstand tegen een voedselinfectie met een verzwakte E. coli stam?

Gepubliceerd: 13-08-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Doel van de GIGA studie is om te onderzoeken of een minimaal bewerkt melkproduct in staat is om de veranderingen in gerapporteerde frequentie van de ontlasting en maag-darm klachten die geïnduceerd worden door de diarree-veroorzakende E. coli te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48558

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GIGA

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Buikgriep, Reizigers diarree

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: FrieslandCampina Nederland BV

Overige ondersteuning: FrieslandCampina Nederland BV; Stichting Kernhem; EFRO subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Darm infecties, Diarree, Enterotoxische E. coli, Zuivel ingrediënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- * Frequentie van ontlasting op dag 16 (2 dagen na infectie) vergeleken met dag 15 (1 dag na infectie): aantal keren ontlasting per dag gerapporteerd door de proefpersonen in het online dagboekje
- * Klachten van diarree op dag 16 vergeleken met dag 15: gemeten middels de GSRS vragenlijst, Gastro-intestinal Symptom Rating Scale, domein diarree

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- * Consistentie van ontlasting op dag 16 vergeleken met dag 15: gemeten middels Bristol Stool Score (schaal 1-7), zoals gerapporteerd door de proefpersonen in het online dagboekje

Exploratieve parameters, in het geval van positieve uitkomsten op de primaire of secundaire uitkomstmaten:

- * Overall kinetiek van de klinische symptomen (GSRS, ontlasting frequentie, BSS) op de vier dagen na infectie
- * Percentage natgewicht van de ontlasting: dag 16 vergeleken met dag 15, en overall kinetiek op de 4 dagen na infectie, vergeleken met baseline
- * Exploratie van biomarkers in bloed of ontlasting monsters voor en na run-in, of ontlasting monsters voor en na infectie, die mogelijk het effect van een

minimaal bewerkt melkproduct op de klinische symptomen kunnen voorspellen of verklaren. Mogelijke biomarkers: immuun (bv. E. coli specifieke antilichaam levels), ontsteking (bv. calprotectine, CRP, darm barriere markers), microbiota-gerelateerd (microbiota samenstelling of metabolieten) of cellulaire biomarkers (bv. neutrofiel functie, fagocytose, monocyt en/of DC activatie, transcriptomics)

Exploratieve parameter om de haalbaarheid van VOC analyse te bestuderen als non-invasieve biomarker:

* VOC in uitademingslucht: verandering in samenstelling tussen dag 15 (1 dag na infectie) en dag 13 (voor infectie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diarree is een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte in alle regio's van de wereld en binnen alle leeftijdscategorieën. Het jaarlijkse aantal gevallen van enterotoxigene Escherichia coli (ETEC) in ontwikkelingslanden wordt geschat op 840 miljoen, met nog eens 50 miljoen asymptomatische dragers onder kinderen jonger dan 5 jaar oud. Voedselinfecties komen ook frequent voor bij reizigers naar tropische landen, met een incidentie tot 80%. Antibiotica kunnen als behandeling gebruikt worden, maar de toenemende resistentie van pathogenen tegen antibiotica is een belangrijk nadeel. Het bevorderen van de weerstand van mensen tegen voedselinfecties door middel van functionele voedingsingrediënten is daarom een aantrekkelijk alternatief.

De sponsor wil graag zuivel-gebaseerde producten en/of ingrediënten ontwikkelen die in staat zijn om de beschermende respons van babies/kinderen tegen infecties te verbeteren, en daarmee de ernst van de infectieuze diarree te verminderen. Gebaseerd op eigen onderzoek van de sponsor zijn producten/ingrediënten afkomstig van zuivel geïdentificeerd die mogelijk in staat zijn om te beschermen tegen infectie. In deze proof-of-concept studie wil de sponsor de ondersteuning van de beschermende respons door deze producten/ingrediënten verder onderbouwen. Het product van interesse voor deze

studie is een minimaal bewerkt melk product van de sponsor. Een E. coli challenge model in volwassenen is gekozen omdat het een goed gecontroleerde in vivo setting biedt om proof-of-concept te verkrijgen, en waarvan gerapporteerd is dat het gevoelig is voor nutritionele interventies. Als dit succesvol is, is een nutritionele veldstudie in baby's een logische vervolgstap.

Doel van het onderzoek

Doel van de GIGA studie is om te onderzoeken of een minimaal bewerkt melkproduct in staat is om de veranderingen in gerapporteerde frequentie van de ontlasting en maag-darm klachten die geïnduceerd worden door de diarree-veroorzakende E. coli te verminderen.

Onderzoeksopzet

De GIGA studie is een dubbel-blinde parallelle 4 weken durende interventie studie. Proefpersonen zullen willekeurig worden toegewezen aan één van de drie behandelingsgroepen: controle product wei hydrolysaat, en testproduct minimaal bewerkt melkproduct hoge dosis, of minimaal bewerkt melkproduct lage dosis (n=40 per groep). Proefpersonen krijgen de instructie om hun normale patroon van fysieke activiteit en dieet te handhaven, maar hun calcium inname (en met name zuivel inname) te verlagen en te standaardiseren. Zuivel heeft een hoog calcium gehalte, en draagt significant bij aan de totale dagelijkse calcium inname. Met deze dieetrichtlijnen zal de calciuminname beperkt worden tot gemiddeld 500 mg/dag.

Gedurende de hele studie zullen de proefpersonen het studie product tweemaal daags innemen. Voor en na een 2 weken run-in periode wordt een ontlastingmonster en bloedmonster verzameld. Op dag 14, 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; dosis 1E10 CFU). Op verschillende tijdstippen voor en na de diarree veroorzakende E. coli infectie rapporteren de proefpersonen informatie in een online dagboek over consistentie van de ontlasting, de frequentie en ernst van de symptomen. Verder zullen gedurende de hele studie adverse events en compliance aan de studierichtlijnen geregistreerd worden. Na infectie, van dag 14 tot dag 18, en op dag 27/28, worden 24 h ontlasting monsters verzameld. In een sub-groep van proefpersonen (n=40), zal uitademingslucht verzameld worden tijdens een bezoek aan huis, na een gestandaardiseerde avondmaaltijd op studiedag 13 en 15.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende 4 weken ontvangen de proefpersonen ofwel controle product (wei hydrolysaat, 23 g/dosering, tweemaal daags), ofwel testproduct: hoge dosis minimaal bewerkt melkproduct (23 g/dosering, tweemaal daags), of lage dosis minimaal bewerkt melkproduct (11

g/dosering, aangevuld met 12 g/dosering controle wei hydrolysaat poeder, tweemaal daags). Het product zal tweemaal daags ingenomen worden tijdens het ontbijt en de avondmaaltijd. Het product zal verstrekt worden in geblindeerde sachets waarin het product in poedervorm zit, wat opgelost moet worden in water of een commercieel verkrijgbare drank, vlak voor inname. Op studiedag 14, na een gestandaardiseerde avondmaaltijd en overnacht gevast te hebben, krijgen alle proefpersonen een inoculatie met de diarree-veroorzakende E. coli (1E10 CFU).

Inschatting van belasting en risico

Diarree-veroorzakende E. coli stam E1392/75-2A:

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.

Testproduct en controleproduct:

De zuivel componenten in het testproduct minimaal bewerkt melkproduct en, in mindere mate, het controle product wei hydrolysaat, kunnen allergische reacties veroorzaken in melk-allergische of melk/lactose-intolerante individuen, waaronder voor minimaal bewerkt melkproduct ernstige en anafylactische reacties. Individuen met een bekende sensibilisatie voor melk of melk/lactose intolerantie zullen daarom geëxcludeerd worden.

Minimaal bewerkt melkproduct en wei hydrolysaat zijn food grade zuivel producten die verder geen gezondheidsrisico's hebben.

De proefpersonen zullen geen direct gezondheidsvoordeel hebben van deelname aan de studie.

Contactpersonen

Publiek

FrieslandCampina Nederland BV

Bronland 20
Wageningen 6708 WH
NL

Wetenschappelijk

FrieslandCampina Nederland BV

Bronland 20
Wageningen 6708 WH
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, laxemiddelen, 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.
16. Zelf-gerapporteerde melk allergie, lactose intolerantie of gevoeligheid voor zuivel ingrediënten.; Voor de sub-groep van deelnemers voor de analyse van uitademingslucht, geldt het volgende extra exclusie-criterium voor deelname aan de VOC haalbaarheidsanalyse:
Geschiedenis van, of huidige, zelf-gerapporteerde of door een arts vastgestelde ziekte van de longen, zoals astma of COPD.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2019
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22648

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL66645.028.18
OMON	NL-OMON22648

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-12-2019

Totaal aantal deelnemers: 120