

Effect van een respiratoir syncytieel virus infectie op het microbioom van de bovenste luchtwegen in een gecontroleerd humaan infectie model

Gepubliceerd: 22-07-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het onderzoeken van de impact van een RSV infectie op de diversiteit van het bovenste luchtweg microbioom, gemeten middels de Shannon index.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51223

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHIMI

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

bronchiolitis, RSV luchtweginfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Junior Investigator Subsidie van het Longfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bovenste luchtwegen, CHIMI, Microbioom, Respiratoir syncytieel virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in bovenste luchtweg microbioom alfa-diversiteit (Shannon-Index)

waarbij pre-inoculatie (baseline) vergeleken wordt met post-inoculatie (dag 4).

Secundaire uitkomstmaten

1. De mate van productieve infectie (gedefinieerd als 2 positieve virale PCR testen van 2 opeenvolgende sampling momenten tijdens quarantaine vanaf 2 dagen na RSV innoculatie).
2. Het karakteriseren van leukocyten pre- en post inoculatie middels nasal scrape samples.
3. Het profileren van cytokines en chemokines pre- en post inoculatie middels nasosorption samples.
4. Het meten van microneutralisatie van RSV-antistoffen pre- en post inoculatie.
5. Het meten van het verloop van de longfunctie over de tijd pre- en post inoculatie middels spirometrie (FEV1, FVC en FEF25-74)
6. Het begrijpen van de transmissie van RSV door RSV PCR uit te voeren op neus samples van onderzoekers en swabs afgenomen van objecten (bed, stoel, kleding, deurknop en lichtknop) voor en nadat deze oppervlaktes zijn schoongemaakt met alcohol op dag 4 post-inoculatie.
7. Het meten van veiligheid in adverse events en ernstige RSV ziekte
gedefinieerd als een met PCR bevestigde RSV onderste luchtweg infectie waarvoor

ziekenhuis of IC-opname nodig is.

8. Het meten van het symptoom profiel over de tijd in studie deelnemers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent onderzoek heeft aangetoond dat het respiratoire microbiom als poortwachter kan fungeren, aangezien het een belangrijke rol kan spelen bij het voorkomen van kolonisatie van respiratoire pathogenen. De meeste pathogenen, waaronder RSV, koloniseren eerst de bovenste luchtwegen alvorens ze een respiratoire infectie veroorzaken. Een gezond respiratoir microbiom kan kolonisatie afhouden door de beschikbare voedingsstoffen te consumeren. Dit zorgt ervoor dat pathogenen geen nutriënten meer tot hun beschikking hebben, waardoor zij niet kunnen overleven. Ook wordt hierdoor het host immuun response gemoduleerd. Bovendien is het respiratoire microbiom essentieel voor een gezonde ontwikkeling en homeostase van het respiratoire immuun systeem. De ernst van een RSV infectie zou beïnvloed kunnen worden door de complexe samenhang van het respiratoire microbiom en het host imuunsysteem. De hypothese is dat een RSV infectie van invloed is op de diversiteit in het microbiom van de bovenste luchtwegen. Om dit aan te tonen zal ik bij gezonde volwassenen de diversiteit in het bovenste luchtweg microbiom in een gecontroleerde humaan infectie model (CHIM) onderzoeken. Een studie middels een CHIM is momenteel de enige opzet waarbij ook pre-infectie metingen mogelijk zijn. Hierdoor kan het pre-infectie respiratoire microbiom nauwkeurig worden vergeleken met het post-infectie respiratoire microbiom. Huidige studies zijn afhankelijk van het natuurlijk infectie proces waarbij een dergelijke opzet niet mogelijk is.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de impact van een RSV infectie op de diversiteit van het bovenste luchtweg microbiom, gemeten middels de Shannon index.

Onderzoekopzet

Om de invloeden van een RSV infectie op de diversiteit van het microbiom van de bovenste luchtwegen te meten zal ik een RSV controlled human infection model (CHIM) opzetten. Ik zal dit samen doen met Matthew McCall en Robert Sauerwein(RadboudUMC), die jarenlange ervaring hebben met het opzetten van een CHIM voor malaria. De RS-virusstam, een virusstam die volledig veilig gebruikt is in CHIM, krijg ik van Chris Chiu (Imperial College, London).Tijdens de studie zullen 10 deelnemer in een klinische setting met RSV worden geïnfecteerd

waarna de diversiteit van het bovenste luchtweg microbiom zal worden gemeten middels de Shannon-index. Deelnemers zullen bestaan uit gezonde volwassenen tussen 18-55 jaar oud. Hiervoor zal ik ouders van kinderen die deelgenomen hebben in een eerder afgeronde studie benaderen voor deelname. De onafhankelijke RSV patiënten-adviesraad (RSV-PAB) ondersteunt deze wervingsstrategie en verwacht bereidheid van deze ouders door bekendheid met het virus en belangstelling voor wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geen interventie alleen een virale challenge met 10E4 PFU RSV Memphis b37 virale stam

Inschatting van belasting en risico

Op tijdstip nul worden deelnemers geïnfecteerd met het experimentele RSV. De belasting bestaat uit 7 tot 10 dagen klinische quarantaine. Indien er geen sprake is van infectie mogen deelnemers op dag 7 naar huis. Er zullen dagelijkse neusspoelingen, neusmonsters, een keelmonster en longfunctietesten afgenomen worden bij deelnemers gedurende 2 weken en 6 bloedmonsters. Deelnemers wordt gevraagd een dagboek bij te houden met de klachten. Afname van neusspoelingen, neusmonsters en keelmonsters worden beschouwd als niet-invasieve, minimaal belastende handelingen. De meest belastende onderdelen van het onderzoek zijn quarantaine na infectie en de bloedafnames. De RSV-PAB heeft aangegeven de belasting voor studiedeelnemers acceptabel te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 Kamer E4.133.1
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 Kamer E4.133.1
Utrecht 3584EA
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 volwassenen van 18-55 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kinderen <3 jaar wonend in huishouden
2. Ouderen >65 jaar of persoon met een significante primaire of secundaire immuundeficiëntie wonend in huishouden
3. Acute of chronische aandoening die geassocieerd is met een verhoogd risico op RSV gerelateerde complicaties. Hieronder vallen onder andere:
 - A. Recente voorgeschiedenis van astma, COPD, hypertensie, reactieve luchtwegaandoening of een andere chronische longziekte
 - B. Voorgeschiedenis van een auto-immuun ziekte of verminderd immuunsysteem
 - C. Positieve hepatitis B (HBV), human immunodeficiency virus (HIV) of hepatitis C (HCV) test

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	28-06-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL77796.041.21