

Kolonisatie met niet-toxigene Clostridioides difficile in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 08-09-2023 Laatst bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelen:- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van kolonisatie met niet-toxigene C.difficile. - Vaststellen van het effectieve protocol voor het verkrijgen van kolonisatie met niet-toxigene C.difficile in de meerderheid van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56374

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CloDiCo

Aandoening

- Maagdarmselinfecties
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

experimentele menselijke NTCD kolonisatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bontius Stichting en IMI2 JU (Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking programme;a public-private partnership between the European Union and the

European pharmaceutical industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C.difficile, Humaan, Kolonisatie, Niet-toxigeen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aantal en ernst van bijwerkingen tijdens de eerste maand na inname van sporen van niet-toxigene C.difficile.

- Aantal vrijwilligers die succesvol gekoloniseerd raken met niet-toxigene

C.difficile. Kolonisatie is gedefinieerd als een positieve PCR voor C.difficile

op feces of een positieve feceskweek voor C.difficile op minstens twee

tijdpunten tussen drie dagen en twee weken na de laatste blootstellingsdag.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten

- Microbiota markers welke geassocieerd zijn met succesvolle C.difficile kolonisatie.

Exploratieve uitkomstmaten

- Identificatie van veranderingen in microbiota componenten volgend op

C.difficile kolonisatie.

- Identificatie van genetische veranderingen van C.difficile na passage door de menselijke gastheer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Clostridioides difficile (Cdiff or *C.difficile*) is de meest voorkomende oorzaak van ziekenhuis-geassocieerde diarree, met bijna 190.000 gevallen per jaar en geschatte ziektekosten van 3 biljoen euro jaarlijks in de Europese Unie. Wegens een sterfte percentage van 5% en hoog recidief risico, variërend van 20% na een eerste episode tot 60% na meerdere recidieven, is er dringend behoefte aan nieuwe behandelstrategieën.

De meest belangrijke ontwikkeling op dit gebied is het voorkomen van recidieven door middel van fecale microbiota transplantatie (FMT) van een gezonde donor. Microbiota factoren van de gastheer spelen een belangrijke rol in de pathologie die wordt veroorzaakt door *C.difficile*, zo zorgt antibiotica voor veranderingen in de intestinale microbiota waardoor *C.difficile* kan uitgroeien en ontkiemen tot toxine-producerende cellen die tot *C.difficile* ziekte leiden.

Het herstellen van de verstoringen in de intestinale microbiota door middel van FMT, voorkomt kolonisatie met *C.difficile*. FMT heeft een superieure effectiviteit laten zien vergeleken met standaard behandelingen voor het voorkomen van recidief ziekte. Echter de essentiële componenten van FMT, als ook de specifieke markers welke de gevoeligheid van de intestinale microbiota voor kolonisatie met *C.difficile* beïnvloeden zijn nog onbekend. Meer kennis over microbiota markers geassocieerd met *C.difficile* kolonisatie en de componenten van FMT welke weerstand tegen *C.difficile* kolonisatie bieden, is dringend nodig om (nieuwe) strategieën te ontwikkelen voor preventie van *C.difficile* infectie. Daarom stellen wij voor om een menselijk model te ontwikkelen voor kolonisatie met *C.difficile*, waarin we de weerstand van de *natuurlijke* microbiota tegen *C.difficile* kolonisatie kunnen onderzoeken. We stellen voor om hiervoor een niet-toxigene stam van *C.difficile* (NTCD) te gebruiken, welke de genetische locus voor toxine productie (PaLoc) niet bij zich draagt en daardoor geen *C.difficile* ziekte kan veroorzaken.

Asymptomatische *C.difficile* kolonisatie wordt gezien in 4-15% van de gezonde populatie, waarvan een variërend percentage niet toxische *C.difficile* (30-93%). Experimentele kolonisatie met NTCD is eerder onderzocht in gezonde vrijwilligers en werd goed verdragen.

Concluderend, met deze studie willen we de veiligheid, verdraagbaarheid en effectieve dosis om kolonisatie met niet-toxigene *C.difficile* te bereiken, onderzoeken als ook de microbiota factoren van de gastheer die geassocieerd zijn met kolonisatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van kolonisatie met niet-toxigene *C.difficile*.
- Vaststellen van het effectieve protocol voor het verkrijgen van kolonisatie met niet-toxigene *C.difficile* in de meerderheid van de deelnemers.

Secundaire doelen:

- Bepalen van factoren in de microbiota van de gastheer die geassocieerd zijn met succesvolle kolonisatie.

Exploratieve doelen:

- Onderzoeken van veranderingen in de microbiota van de gastheer volgend op kolonisatie.
- Onderzoeken van *C.difficile* in-vivo evolutie en aanpassing.

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptieve dosis opzet, gerandomiseerde, dubbel-blind placebo gecontroleerde klinische trial, waarin orale blootstelling aan niet-toxigene *C.difficile* wordt onderzocht. Het onderzoek zal bestaan uit twee of, indien nodig, drie verschillende opeenvolgende interventie fases. De tweede en derde fase is afhankelijk van de resultaten van de voorgaande fases. In elke fase zal een cohort vrijwilligers gerandomiseerd worden naar verschillende doses van NTCD sporen of placebo.

Fase 1

In de eerste fase zullen we twee dosis levels testen: 5 doses van $10E4$ NTCD sporen en 5 doses van $10E7$ NTCD sporen. Deze doses zullen worden vergeleken met placebo. 24 vrijwilligers zullen willekeurig verdeeld worden over 3 groepen; A, B en C (zoals onderstaand weergegeven). Groep A en B zullen bestaan uit elk 10 vrijwilligers en groep C (de controle groep) zal bestaan uit 4 vrijwilligers. Groep A zal 5 doses van $10E4$ NTCD sporen innemen op dag 0 tot 4, groep B zal 5 doses innemen van $10E7$ NTCD sporen op dag 0 tot 4 en groep C zal 5 doses van placebo innemen op dag 0 tot 4.

Fase 1 (N=24):

Groep A (N=10): 5 doses $10E4$ NTCD sporen.

Groep B (N=10): 5 doses $10E7$ NTCD sporen.

Groep C (N=4): 5 doses placebo.

Doses in de tweede fase zullen gebaseerd zijn op kolonisatie resultaten in de eerste fase. Progressie naar de tweede fase zal in overleg zijn met de local safety monitor.

Fase 2

Afhankelijk van de uitkomst in fase 1, zal de dosis gegeven in fase 2 verlaagd zijn (als kolonisatie frequentie in fase 1 $>60\%$), of zal de dosis vooraf gegaan worden door vancomycine voorbehandeling (als de kolonisatie frequentie in fase 1 $<60\%$ is), volgens vooraf opgestelde criteria. Er zijn drie doseringsopties voor fase 2, voor de eerste twee opties zullen 26 vrijwilligers worden verdeeld over 3 groepen: D, E en F (groep D en E ieder bestaand uit 10 vrijwilligers en groep F (de controle groep) bestaand uit 6 vrijwilligers) (zie onderstaand schema). Voor optie drie, zullen 23 vrijwilligers worden verdeeld over 3

groepen: D, E en F (groep D en E ieder bestaand uit 10 vrijwilligers en groep F (de controle groep) bestaand uit 3 vrijwilligers). Zie onderstaand schema voor de doseringsopties.

Fase 2 (N=23 of 26)

Optie 1 (N=26):

Groep D (N=10): 3 doses 10E4 NTCD sporen.

Groep E (N=10): 1 dosis 10E4 NTCD sporen, 2 doses placebo.

Groep F (N=6): 3 doses placebo.

OF

Optie 2 (N=26):

Groep D (N=10): 3 doses 10E7 NTCD sporen.

Groep E (N=10): 1 dosis 10E7 NTCD sporen, 2 doses placebo.

Groep F (N=6): 3 doses placebo.

OF

Optie 3 (N=23):

Dag -7: één dag vancomycine (4 maal daags 250mg)

Groep D (N=10): 5 doses 10E4 NTCD sporen.

Groep E (N=10): 5 doses 10E7 NTCD sporen.

Groep F (N=5): 5 doses placebo.

Escalatie naar de derde fase zal al alleen gebeuren indien optie 3 van fase 2 is geselecteerd. Doses in de derde fase zullen gebaseerd zijn op kolonisatie resultaten in de tweede fase. Progressie naar de derde fase zal in overleg zijn met de local safety monitor.

Fase 3

Afhankelijk van de uitkomst in fase 2, zal de dosis gegeven in fase 3 verlaagd zijn (als kolonisatie frequentie in fase 2 >60%), of zal de dosis vooraf gegaan worden door vancomycine voorbehandeling (als de kolonisatie frequentie in fase 2 <60% is), volgens vooraf opgestelde criteria. De derde fase zal bestaan uit 23 vrijwilligers verdeeld over 3 groepen: G, H en I (groep G en H ieder bestaand uit 10 vrijwilligers en groep I (de controle groep) bestaand uit 3 vrijwilligers). Afhankelijk van de kolonisatie resultaten van de tweede fase zijn er drie doseringsopties voor de derde fase, welke onderstaand staan uitgeschreven.

Fase 3 (N=23)

Optie 1:

Dag -7: 1 dag vancomycine (4 maal daags 250mg).

Groep G (N=10): 3 doses 10E4 NTCD spores.

Groep H (N=10): 1 dose 10E4 NTCD spores, 2 doses placebo.

Groep I (N=3): 3 doses of placebo.

OF

Optie 2:

Dag -7: 1 dag vancomycine (4 maal daags 250mg).

Groep G (N=10): 3 doses 10E7 NTCD spores.

Groep H (N=10): 1 dose 10E7 NTCD spores, 2 doses placebo.

Groep I (N=3): 3 doses of placebo.

OF

Optie 3:

Dag -11: 5 dagen vancomycine (4 maal daags 250mg).

Groep G (N=10): 5 doses 10E4 NTCD spores.

Groep H (N=10): 5 doses 10E7 NTCD spores.

Groep I (N=3): 5 doses of placebo.

Alle vrijwilligers in alle fases zullen het onderzoekscentrum bezoeken op de dagen van sporen of placebo inname, waarbij ze worden gevraagd om vooraf aan inname feces in te leveren. Als fase 3 nodig is, zullen vrijwilligers ook nog tweemaal naar het onderzoekscentrum komen tussen de vancomycine en sporen inname, om feces in te leveren. Tijdens de vier follow-up weken (na sporen inname) zullen vrijwilligers het onderzoekscentrum drie keer per week bezoeken om feces in te leveren, met e*en keer per week een follow-up bezoek voor registratie van bijwerkingen op dag 7, 14, 21 en 28. Bloedonderzoek zal gedaan worden op dag 14 en 28. Na drie maanden (dag 84) zal er een (laatste) follow-up bezoek zijn, met inleveren van feces en registratie van bijwerkingen. Mocht een vrijwilliger C.difficile nog bij zich dragen bij het drie maanden follow-up bezoek, zal gevraagd worden of de vrijwilliger terug komt voor follow-up van feces iedere e*en tot twee maanden totdat de feces sample negatief is voor C.difficile, tot maximaal een jaar na start van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Verschillende dosis levels (10E4 of 10E7) van NTCD sporen (of placebo) voor 1 of 5 dagen met optioneel vancomycine voorbehandeling.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen direct voordeel voor de vrijwilligers die meedoen aan deze studie. Omdat de stam die wordt gebruikt in deze studie een niet-toxigene stam is, wordt niet verwacht dat deze symptomen veroorzaakt. In een voorgaand dubbel-blind placebo gecontroleerd onderzoek waarin experimentele menselijke kolonisatie met een niet-toxigene C.difficile stam werd onderzocht, werden

gastro-intestinale klachten beschreven, zoals misselijkheid, flatulentie en darmkrampen. Alle klachten werden geclassificeerd als mild en waren redelijk vergelijkbaar met de placebo groep. Omdat kolonisatie met NTCD voorkomt in de algemene populatie, zal NTCD kolonisatie bij vrijwilligers in deze studie niet worden beëindigd met antibiotica. Behandeling is wel beschikbaar indien NTCD onverwachte bijwerkingen veroorzaakt, er zal dan antibiotica worden gebruikt om NTCD kolonisatie te beëindigen. Daarnaast is er in het geval van persisterende veranderingen in de microbiota van de gastheer, een optie tot fecale microbiota transplantatie (FMT). Gebaseerd op eerder gepubliceerd onderzoek waarin NTCD aan gezonde vrijwilligers werd toegediend, wordt niet verwacht dat er behandeling van NTCD kolonisatie nodig is.

Als vrijwilligers in fase 2 of fase 3 worden voorbehandeld met orale vancomycine, kunnen ze gastro-intestinale bijwerkingen ervaren, vooral diarree. Om het risico te verminderen op transmissie van NTCD naar huisgenoten zullen de vrijwilligers geïnstrueerd worden om zich aan goede hygiëne maatregelen te houden tijdens het onderzoek en zullen vrijwilligers die wonen met huisgenoten die behoren tot een *kwetsbare* groep worden geëxcludeerd. Omdat niet-toxigene stammen aanwezig zijn in de natuurlijke omgeving en asymptomatische kolonisatie met NTCD voorkomt in 4-15% van de gezonde populatie, wordt ingeschat dat het additionele risico van blootstelling aan NTCD in vergelijking met het dagelijkse risico hierop, minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 en ≤ 45 jaar en in goede gezondheid.
2. Vrijwilliger heeft een adequaat begrip van de procedures van het onderzoek en is mogelijk en bereidwillig om deze strict te volgen.
3. Voor vrouwelijke vrijwilligers: gebruikt adequate contraceptie en geeft geen borstvoeding tijdens de studie.
4. Vrijwilliger heeft informed consent getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een fysieke of psychiatrische ziekte of conditie die de gezondheid van de vrijwilliger kan bedreigen tijdens de studie, de mogelijkheid om deel te nemen aan het onderzoek kan beïnvloeden of interfereren met de interpretatie van de studie resultaten, zoals beoordeeld door de onderzoeks arts.
2. Gebruik van antibiotica (of andere microbiom beïnvloedende middelen) gedurende de drie maanden vooraf aan inclusie.
3. Bekende immuungecompromitteerde status, zoals een hiv infectie, gebruik van systemische corticosteroiden of andere immuun modifierende medicatie (met uitzondering van anti-histamines en topicale steroiden).
4. Regelmatig gebruik (gedefinieerd als meer dan een keer per week) van proton-pomp inhibitors of H2-blokkers gedurende een maand vooraf aan inclusie.
5. Gebruik van sterke P-glycoproteïne-inhibitors (zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil and amiodaron).
6. Bekende allergie voor vancomycine, metronidazol of fidaxomicine.
7. Bekende allergie voor glycerol.
8. Bekende immuundeficiëntie afwijkingen.
9. Bekende gastro-intestinale ziekte waaronder, maar niet gelimiteerd tot, inflammatoire darmziekten (Crohn en colitis ulcerosa), recente gastro-intestinale operatie, constipatie gedefinieerd door darmbewegingen/ontlasting minder dan 1 keer per 2 dagen.

10. Positieve feces PCR voor Clostridioides of SSYC (Salmonella, Shigella, Yersinia of Campylobacter spp.) bij screening.
11. Enige conditie die huisgenoten meer risico geeft op transmissie zoals geen toegang of gebruik van een flush toilet, huisgenoten die tot kwetsbare groepen behoren zoals immuungecompromitteerden, kinderen jonger dan 2 jaar en ouderen ouder dan 70 jaar.
12. Voor vruchtbare vrouwen: een positieve urine zwangerschapstest voor inclusie of borstvoeding geven bij screening/tijdens het onderzoek.
13. Een werknemer of student zijn van de Experimentele bacteriologie groep of the controlled human infection center in het LUMC.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-09-2023
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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
ClinicalTrials.gov	NCT05693077
CCMO	NL83949.058.23