

Onderzoek naar de rol van bacteriofagen op compositie van de darmflora en het glucose metabolisme in mensen met overgewicht

Gepubliceerd: 26-10-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om het effect van een faag transplantatie op de glucose huishouding te vergelijken met het effect van een controle transplantatie. Daarnaast willen we ook kijken wat het effect van de bacteriofaag transplantatie is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48768

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIMMS

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

insulineresistentie, metabool syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW/Diabetes Fonds Grant (Doorbraakprojecten) 2018 aan Hilde Herrema

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bacteriofagen, Darm microbioom, glucose metabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksuitkomst: het effect van faagtransplantatie op glucose metabolisme vergeleken met een placebo transplantatie. Dit zal gemeten worden voor en na de transplantatie in beide groepen mbv nuchter glucose, HbA1c en insuline evenals orale glucose tolerantie testen en continue glucose monitoring (Freestyle Libre).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksuitkomst: het effect van faagtransplantatie op darm microbioom en bacteriofaag compositie vergeleken met een placebo transplantatie. Dit zal gemeten worden mbv 16S sequencing (voor microbioom) en Minlon sequencing (voor bacteriofaag) in fecale samples die tijdens de studie worden afgenomen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van overgewicht en diabetes stijgt. De pathofysiologie van deze complexe, multifactoriale ziektes is nog niet volledig opgehelderd. Effectieve therapeutische of preventieve behandelopties zijn hierdoor nog niet altijd voorhanden.

De bacteriën in onze darm hebben invloed op onze gezondheid. Mensen met overgewicht en diabetes hebben een andere bacteriële samenstelling dan mensen zonder overgewicht en diabetes. Onderzoek in het AMC heeft aangetoond dat de

glucose huishouding van mensen die hoog risico hebben om diabetes te ontwikkelen verbeterd als ze door middel van een zogenoemde *fecustransplantatie* gezonde bacteriën krijgen van een donor zonder diabetes. De bacteriën van de donor blijven niet altijd goed hangen in de darm van de ontvanger. Factoren die deze zogenaamde kolonisatie beïnvloeden zijn grotendeels onbekend. In dit project willen we kijken naar de rol van bacteriofagen (kortweg fagen). Fagen zijn virussen die alleen bacteriën kunnen binnendringen en uitschakelen; fagen zijn dus onschadelijk voor mensen. We krijgen iedere dag ontzettend veel fagen binnen via ons voedsel en drinkwater. Ook zitten er wel een miljard fagen en evenveel bacteriën in een gram feces. Een fecustransplantaat bevat dus veel donor fagen die allemaal worden overgebracht naar de ontvanger. Fagen hebben de potentie om de bacteriële samenstelling in de darm te bepalen en kunnen via die weg mogelijk glucose metabolisme positief beïnvloeden. Toch worden fagen grotendeels vergeten in onderzoek naar het effect van fecustransplantaties op het glucose metabolisme. In deze studie willen we daarom het effect van een zogenaamde faag transplantaties op glucose metabolisme vergelijken met het effect van onze huidige fecustransplantatie. We verwachten dat fagen de bacteriële samenstelling van ontvangers met overgewicht positief kan beïnvloeden en daarmee glucose metabolisme kan verbeteren. De resultaten van dit onderzoek zullen nieuwe inzichten bieden in de rol van fagen bij bacteriële samenstelling in de darm en de ontwikkeling van diabetes. Ook zullen de resultaten bijdragen aan de ontwikkeling van patiëntvriendelijker en veiliger alternatieven voor de huidige fecustransplantatie als (preventieve) behandelmethode voor diabetes.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om het effect van een faag transplantatie op de glucose huishouding te vergelijken met het effect van een controle transplantatie. Daarnaast willen we ook kijken wat het effect van de bacteriofaag transplantatie is op de bacteriële samenstelling in de darm.

Onderzoeksopzet

Dubbel blind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in een centrum. N=24 deelnemers worden gerandomiseerd in een van de 2 armen van de study:

- Placebo transplantatie (N=12)
- Faagtransplantatie (N=12)

Er worden 12 gezonde slanke donoren gebruikt voor de faagtransplantaties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers zullen eenmalig een faagtransplantatie of placebotransplantatie ondergaan.

1. Ochtendontlasting wordt verzameld van donor 2. Randomisatie van proefpersoon in placebo of faag arm van de studie 3. Plaatsing duodenumsonde. Plaatsing wordt gecontroleerd dmv buikoverzichtsfoto. 4. Darmlavage met 2-3 liter Kleanprep tot volledige darm lavage (2-3 uur) 5. Faagtransplantaat of placebotransplantaat wordt intussen voorbereid (homogenisatie en filtratie van donor feces) en toegediend (500ml)

Inschatting van belasting en risico

De total studieduur is 7 weken waarbij de deelnemers 3 keer naar het AMC komen. De total studiebelasting van de deelnemers is 12 uur en er zal zo'n 180ml bloed worden afgenomen.

Orale glucose tolerantie test: hier is geen risico aan verbonden.

Venapuncties: patienten zullen eenmalig een venapunctie krijgen bij de screening en tweemaal bij infuus voor bloedafname bij de orale glucose tolerantie testen. Deze kunnen resulteren in een hematoom en in zeldzame gevallen in een (meestal) zelflimiterende flebitis.

Buikoverzichtsfoto: patienten zullen een stralingsbelasting van 0.7mSv per foto ondergaan waarbij er sprake is van een minimaal verhoogd risico op maligniteiten of aangeboren afwijkingen bij het nageslacht.

Faagtransplantatie: bacteriofagen zijn ook aanwezig in de fecale microbiomtransplantaties zoals we die nu uitvoeren. Het risico van faagtransplantatie verwachten we daarom gelijk te zijn aan de standaard transplantaties. Dit risico bestaat uit het overbrengen van een besmettelijke ziekte uit feces. Door de donoren grondig te screenen is dit risico minimaal. In de afgelopen tien jaar zijn er zo'n 600 feces transplantaties uitgevoerd zonder korte- of lange termijn complicaties.

Gastroscopie: een gastroscopie wordt als veilig beschouwd en de kans op maag- of darm perforatie is klein. Bovendien kunnen zulke complicaties direct behandeld worden. Er is een zeer kleine kans dat een operatie hiervoor noodzakelijk is.

Oncomfortabel gevoel: plaatsen van infuus, afnemen van bloed en plaatsen van duodenumsonde kunnen als ongemakkelijk ervaren worden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Deelnemers:

- Kaukasische man/vrouw
- Leeftijd: ≥ 18 jaar oud
- BMI: ≥ 25 kg/m²
- Ten minste 3 van de volgende criteria:
 - o Nuchter plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L OF HOMA-IR index ≥ 2.5
 - o Buikomtrek ≥ 102 cm
 - o HDL-cholesterol ≤ 1.02 mmol/L
 - o Bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg
 - o Triglyceriden ≥ 1.7 mmol/L
- Deelnemers moeten in staat zijn informed consent te geven

Donoren:

- Kaukasische man/vrouw
- Leeftijd: ≥ 18 jaar oud
- BMI: 18-25 kg/m²
- Deelnemers moeten in staat zijn informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers:

- Een voorgeschiedenis van een cardiovasculair event (cerebrovasculair accident (CVA), myocard infarct (MI)) of pacemaker implantatie
- Gebruik van medicatie inclusief protonpompremmers, antibiotica en pro-/prebiotica in de afgelopen 3 maanden of tijdens de studie
- (Verwacht) langdurige verminderde afweer (door recent cytotoxische chemotherapie of HIV infectie met CD4-aantallen < 240/mm³)
- Aanwezigheid van type 1 diabetes mellitus (T1DM) or T2D
- Roken of illegaal drugsgebruik (MDMA/amfetamine/cocaïne/heroïne/GHB) in de afgelopen 3 maanden of tijdens de studie
- Gebruik van >5 units alcohol gemiddeld per dag in de afgelopen 3 maanden of gebruik van >2 units alcohol tijdens de studie
- Voorgeschiedenis van cholecystectomie

Donors:

- Gebruik van medicatie inclusief protonpompremmers, antibiotica en pro-/prebiotica in de afgelopen 3 maanden of gedurende de studie.
- Voorgeschiedenis van blootstelling aan HIV, hepatitis B/C, syfilis, History of, or known exposure to HIV, hepatitis B (HBV) or C virus (HCV), syphilis, Human T-lymphotropic virus (HTLV) I en II, malaria, trypanosomiasis of tuberculose
- Systemische infectie op het moment van donatie
- Roken of illegaal drugsgebruik (MDMA/amfetamine/cocaïne/heroïne/GHB) in de afgelopen 3 maanden of tijdens de studie
- Gebruik van gemiddeld >5 eenheden alcohol per dag in de afgelopen 3 maanden of >2 eenheden alcohol per dag tijdens de studie
- Riskant seksueel gedrag (anonieme seksuele contacten; seksueel contact met prostituees, drugsverslaafden, personen met HIV, virale hepatitis of syfilis; werk als prostituee; voorgeschiedenis van seksueel overdraagbare aandoeningen)
- Ontvangen van een donororgaan of weefsel in het verleden
- Ontvangen van bloedproducten in de afgelopen 12 maanden
- Prikaccident in de afgelopen 6 maanden
- Plaatsing van een tattoo, piercing, oorbel of accupunctuur in de afgelopen 6 maanden.
- Medische behandeling onder slechte hygiënische omstandigheden in de afgelopen 6 maanden
- Risico op overdragen van prionziekten
- Parasitose of infectie met rotavirus, giardia lamblia of andere microben in de afgelopen 6 maanden
- Reis naar een tropisch land of een land met een verhoogd risico op overdraagbare ziekten/reizigers diarree in de afgelopen 6 maanden
- Vaccinatie met een levend virus, waarbij een risico op besmetting bestaat in de afgelopen 6 maanden.

- Zorgverleners met dagelijks patiëntcontact (om het risico op besmetting met multiresistente micro-organismen te voorkomen)
- Werken met dieren (om het risico op overdragen van zoönotische infecties te voorkomen) Indi
- Voorgeschiedenis van IBS (volgens ROME IV criteria), inflammatoire darmziekte, chronische obstipatie, coeliakie of andere gastrointestinale aandoeningen
- Voorgeschiedenis van chronische systemische autoimmuun aandoeningen
- Voorgeschiedenis van of verhoogd risico op colonkanker of poliepen
- Recent verschijnen van diarree (>3 ontlastingen per dag) of hematochezie
- Voorgeschiedenis van neurologische of neurodegeneratieve aandoeningen
- Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen
- Aanwezigheid van chronische low-grade ontsteking of metabool syndroom (volgens NCEP criteria)
- Voorgeschiedenis van type 1/2 diabetes mellitus of hypertensie
- Voorgeschiedenis van cholecystectomie
- Positieve serologische test voor HIV 1/2, hepatitis A virus, HBV, HCV, hepatitis E virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, strongyloides of lues
- Aanwezigheid van bacteriële pathogenen in feces, waaronder Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Yersinia spp., C. difficile, H. pylori, shigatoxine-producerende Escherichia coli (STEC), Aeromonas spp. or Pleisiomonas Shigelloides.
- Positieve Dual Faeces Test (DFT) voor Giardia Lamblia, Dientamoeb fragilis, Entamoeba histolytica, Microsporidium spp., Cryptosporidium spp., Cyclospora, Isospora or Blastocystis Hominis. Positieve microscopische vaststelling van eieren, cystes en larven.
- Aanwezigheid van extended spectrum beta-lactamase (ESBL) produceerders, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), vancomycin-resistent enterococci (VRE) or methicillin-resistent Staphylococcus aureus (MRSA) in de ontlasting.
- Aanwezigheid van Rotavirus, Norovirus I/II, Enterovirus, Parechovirus, Astrovirus, Sapovirus or Adenovirus in de ontlasting.
- Abnormale lever- of renale functie (creatinine >110 µmol/l, ureum >8,2 mmol/l, ASAT >40 U/L, ALAT >45 U/L, AF >120 U/L, GGT >60 U/L, bilirubin >17µmol/L) of een verminderde afweer (CRP >5 mg/L, haemoglobine <8,5 mmol/L, MCV 80-100 fL, leukocytes 4,0-10,5 x10⁹/L, thrombocytes 150-400 x10⁹/L).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-07-2019
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
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	NL67136.018.18