

# Veiligheid en levensvatbaarheid van een E. coli Nissle colibactine-knockout bij gezonde vrijwilligers: een gerandomiseerde, gecontroleerde veiligheidsstudie.

Gepubliceerd: 07-03-2023 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of een nieuw ontwikkelde bacteriestam, de E. coli Nissle colibactine-knockout, veilig is voor mensen en om te bepalen of de bacterie blijft leven in de darmen.

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53774

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De SECONI studie.

### Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Maagdarmselselaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus, suikerziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Amsterdam UMC

**Overige ondersteuning:** NNF-CAMIT-research foundation; een onafhankelijke grote wetenschappelijke stichting uit Denemarken die het onderzoek sponsort

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** E Coli Nissle 1917, E coli Nissle 1917 colibactin knockout, Geavanceerde Microbioom Therapieën

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het aantal, de duur en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events) in de onderzoeksgroepen, om de veiligheid en tolerantie van beide stammen te vergelijken. Hiernaast zullen bloedwaarden worden bepaald om veranderingen in ontstekingswaarden (CRP, leucoycten) en nier- en leverfunctie te bepalen. Verder zullen vragenlijsten over maag-darmklachten en kwaliteit van leven worden ingevuld.

### Secundaire uitkomstmaten

Kwantificering van EcN/EcN colibactin knockout in de ontlasting, middels qPCR, om darmkolonisatie en levensvatbaarheid te meten.

Anaerobe kweken van ontlasting.

Kleuren van EcN ribosomaal DNA.

Bepalen van het metagenoom van de ontlasting om de groeisnelheid van EcN te bepalen.

Overige uitkomsten:

- Veranderingen in bloedsuiker, gemeten via continue glucosemeter (freestyle

libre)

- verschillen in 24-uurs ontlastingsconcentraties van korte keten vrije

vezturen en galzuren

- Bristol Stool chart score op V2, V3 en V4

- Vitale functies (lengte, gewicht, bloeddruk, impedantiemeting) op V2, V3 en

V4

- Voedingslijsten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De darmbacterie *E. coli* Nissle 1917 wordt al meer dan honderd jaar gebruikt als probioticum ter ondersteuning van de gezondheid. De bacteriestam is te koop bij de drogist onder de naam Mutaflor® en verkrijgbaar in de vorm van capsules of suspensie. Deze bacteriestam is veel onderzocht, vooral bij de darmziekte colitis ulcerosa, waar *E. coli* Nissle ervoor zorgt dat deze ziekte minder vaak terugkomt. Ook kan de bacterie helpen tegen diarree. Verder weten we veel van de genen van deze stam. Omdat er zoveel over bekend is, wordt de stam vaak gebruikt om met de nieuwste technieken genen aan te passen. Op die manier kan de bacterie bijvoorbeeld schadelijke stoffen in de darmen verwijderen of juist goede stoffen maken.

Uit ander onderzoek is gebleken dat *E. coli* Nissle ook de stof colibactine maakt, die bij jarenlange blootstelling mogelijk schadelijk is voor het DNA in de cellen van een mens. In muizen zorgde deze stof er bijvoorbeeld voor dat tumoren sneller konden groeien. Omdat dit niet gewenst is, hebben onderzoekers een manier bedacht om het stukje DNA in de bacterie wat zorgt voor deze stof, uit te schakelen, zonder andere eigenschappen van de bacterie te veranderen. Deze nieuwe stam noemen we de *E. coli* Nissle colibactine-knockout.

Dit onderzoek is opgezet om te bepalen of deze nieuwe *E. coli* Nissle, nu zonder de schadelijke stof colibactine, net zo goed door mensen verdragen wordt en of de bacterie goed in de darm blijft zitten. De helft van de proefpersonen krijgt de \*oude\* bacteriestam en de andere helft de \*nieuwe\*. Beide groepen worden na afloop met elkaar vergeleken. Als de nieuwe *E. coli* Nissle goed verdragen wordt, dan kan deze in de toekomst gebruikt worden om nieuwe bacteriën te ontwikkelen die nuttige medicijnen (zoals GLP1 productie voor betere glucose

regulatie) zelf aanmaken in onze darmen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of een nieuw ontwikkelde bacteriestam, de E. coli Nissle colibactine-knockout, veilig is voor mensen en om te bepalen of de bacterie blijft leven in de darmen.

## **Onderzoeksopzet**

Dubbelblind, fase I, gerandomiseerde, gecontroleerde trial

Het onderzoek duurt in totaal 3 weken.

Er zijn in totaal 4 studiebezoeken. Het eerste bezoek is om te kijken of de proefpersonen geschikt zijn. Als dat zo is en de proefpersoon doet mee, wordt er geloot of de proefpersoon de \*oude\* E. coli Nissle of de \*nieuwe\* E. coli Nissle zal innemen. Het middel wordt een week gebruikt. Als de proefpersoon meedoet zijn er in totaal 3 studiebezoeken, die elk 30-60 minuten duren. De proefpersonen dienen nuchter naar de studiebezoeken te komen (meer dan 8 uur van te voren niet eten).

### **Stap 1: Geschiktheid**

We bepalen tijdens het eerste bezoek, de keuring, of de proefpersoon geschikt is om mee te doen. Daarom doet de onderzoeker een aantal onderzoeken:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker luistert bijvoorbeeld naar hart en longen en meet lengte en gewicht.
- Medische geschiedenis en medicijngebruik
- Roken en drugsgebruik

### **Stap 2: de behandeling met de bacteriën**

Voor dit onderzoek maken we 2 groepen:

- Groep 1. De mensen in deze groep krijgen de \*oude\* bacteriestam, E. coli Nissle, gedurende 1 week, 1x per dag
- Groep 2. De mensen in deze groep krijgen de \*nieuwe\* bacteriestam, E. coli Nissle colibactine-knockout, gedurende 1 week, 1x per dag

In beide groepen zitten 10 mensen. Allebei de groepen krijgen elke dag een buisje met vloeistof waar de bacteriën inzitten. Dit buisje moet de proefpersoon thuis in de vriezer bewaren.

Loting bepaalt welke behandeling de proefpersoon krijgt. De proefpersoon en de onderzoeker weten niet in welke groep de proefpersoon zit. Als het voor de gezondheid van de proefpersoon belangrijk is, kan dit wel worden opgezocht. De vials in beide groepen zien er hetzelfde uit.

### Stap 3: onderzoeken en metingen

#### Bloedsuiker meten

Een week voor het eerste studiebezoek start de proefpersoon met het meten van de bloedsuiker met een apparaatje (Freestyle Libre) dat wij de proefpersoon bij de eerste vist zullen meegeven.

#### Ontlasting verzamelen

Op verschillende momenten in het onderzoek vragen we de proefpersoon ontlasting te verzamelen. Dat gebeurt op twee manieren:

- 24-uurs ontlasting. Voor de 24-uurs ontlasting krijgt de proefpersoon een container mee. De proefpersoon verzamelt dan 24 uur, vanaf de eerste ontlasting 's ochtends tot de volgende ochtend, ontlasting in de container. Dit doet de proefpersoon in totaal 3 keer, de dag voor studiebezoek 1, 2 en 3. De proefpersoon neemt de container mee naar de studiebezoeken.
- Ontlasting in een potje. Hiervoor krijgt de proefpersoon potjes van ons mee met speciaal lepeltje, waarmee hij/zij een schepje van de ontlasting in het potje doet. De potjes vriest hij/zij thuis in en neemt hij/zij mee in een koeltasje wat hij/zij van ons krijgt. We vragen de proefpersoon een potje te verzamelen 1 week voor het eerste studiebezoek (zie plaatje) en daarna 14 dagen achter elkaar vanaf het eerste studiebezoek. Op studiebezoek 2 en 3 heeft de proefpersoon dus 7 potjes, in die week verzameld, die hij/zij meeneemt.

#### Voedingsdagboek en vragenlijsten

We vragen de proefpersoon eveneens om een voedingsdagboek bij te houden vanaf een week voor het eerste studiebezoek. Dit kan via:

<https://mijn.voedingscentrum.nl/nl/eetmeter/>. Na afloop van het onderzoek vragen we de proefpersoon de rapporten hiervan te downloaden via de website en aan de onderzoeker te geven. De rapporten kunnen alleen via de website gedownload worden, niet via de telefoonapplicatie. Ook vragen wij de proefpersoon een week van tevoren te starten met het invullen van enkele vragenlijsten (digitaal).

#### Nuchter zijn

Voor alle studiebezoeken moet de proefpersoon nuchter zijn. Dit betekent dat de proefpersoon de 8 uur voor het bezoek niet mag hebben gegeten.

#### Tijdens de studiebezoeken:

We doen de volgende onderzoeken:

- We stellen de proefpersoon vragen over gezondheidsklachten.
- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker luistert bijvoorbeeld naar hart en longen en meet de bloeddruk.
- Onderzoek van het bloed. Daarvoor neemt de onderzoeker per keer 8 buisjes bloed af. Alles bij elkaar nemen we 27ml bloed bij de proefpersoon af. De totale hoeveelheid bloed die in de studie wordt afgenomen is dan 108 ml. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: iemand die

bloed geeft bij de bloedbank, geeft per keer 500 ml bloed. Met het bloedonderzoek testen we deze zaken:

- o De werking van de nieren, lever en bloedaanmaak
- o Treden er veranderingen op in galzouten en korte-keten vetzuren?

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Een week lang 1x per dag  $10^{11}$  CFU/dag van de bacteriestam E coli Nissle 1917 of E coli Nissle 1917 colibactin knockout, toegediend in een orale suspensie.

### **Inschatting van belasting en risico**

Kleine kans op bijwerkingen, met name milde maag-darmklachten zoals flatulentie of misselijkheid. Overige risico's, zoals blauwe plek na veneuze bloedafname, worden verwaarloosbaar geacht.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

### **Wetenschappelijk**

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gezonde mannen

Vrouwen indien postmenopauzaal

Leeftijd 18-65 jaar

BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup>

In staat om toestemming te geven

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van systemische medicatie (behalve paracetamol), inclusief protonpompremmers, antibiotica, pre-of probiotica gedurende de laatste 3 maanden

Gebruik van EcN (mutaflor) in de laatste 12 maanden

(verwachte) langdurige immuunstoornis (bijvoorbeeld recente chemotherapie, HIV met CD4 <240/mm<sup>3</sup>)

Matige tot ernstige darmziekte in de voorgeschiedenis, zoals coeliakie, chronische diarree, chronische obstipatie, prikkelbare darmsyndroom, inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa of m. Crohn)

- Gastro-intestinale aandoening in de laatste 6 maanden
- Roken of drugsgebruik in de laatste 3 maanden
- Alcoholmisbruik (>21 eenheden per week)
- Zwangerschap of borstvoeding
- Gelijktijdige deelname aan andere studies

## Onderzoekopzet

### Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| Blindering: | Dubbelblind            |
| Controle:   | Geneesmiddel           |
| Doel:       | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-09-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 07-03-2023                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                           |
| Toetsingscommissie: | MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) |
|                     | Kamer G4-214                               |
|                     | Postbus 22660                              |
|                     | 1100 DD Amsterdam                          |
|                     | 020 566 7389                               |
|                     | mecamc@amsterdamumc.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             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL83158.018.22 |