

Gecontroleerde Humane Malaria Infectie na beten van muggen geïnfecteerd met NF135.C10 of NF166.C8 Plasmodium falciparum parasieten

Gepubliceerd: 16-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Onderzoeken welk deel van de vrijwilligers parasitaemie ontwikkelt na Gecontroleerde Humane Malaria Infectie met beten van één, twee of vijf NF166.C8- of NF135.C10-geïnfecteerde muggen. Secundaire doelstellingen: Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40942

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMGF2a

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Bill and Melinda Gates Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: malaria, Plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Proportie van vrijwilligers die patente parasitaemie ontwikkelt na CHMI

Secundaire uitkomstmaten

Kinetiek van parasitaemie in vrijwilligers na CHMI, w.o. pre-patente periode en

hoogte van de eerste peik, vastgesteld d.m.v. qPCR

Frequentie en ernst van adverse events

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plasmodium falciparum malaria blijft wereldwijd verantwoordelijk voor een ondraagbare ziektelast aan morbiditeit en mortaliteit en een effectief vaccin is hard nodig om bestrijding te faciliteren. Voordat kandidaat malaria vaccins uitgebreide (fase IIb) veld studies in endemische streken in gaan, worden ze eerst getest onder gecontroleerde omstandigheden in (fase IIa) gecontroleerde humane malaria infectie studies. Sinds 1998 wordt op het UMC St Radboud een zeer succesvol Gecontroleerde Humane Malaria Infectie model gebruikt, zowel om kandidaat vaccins te testen, als om fundamentele vragen over pathofysiologische en immunologische mechanismen tijdens vroege Pf infecties in humane vrijwilligers te beantwoorden.

Aangezien P. falciparum isolaten over de wereld een brede genetische diversiteit vertonen, moeten fase IIa infectie studies uitgevoerd worden met zowel homo- als heterologe stammen. Tot op heden is vooral de NF54 stam van P. falciparum gebruikt in dit Nijmeegs model, waaree intussen uitgebreide ervaring is opgedaan. Om het portfolio aan Pf stammen beschikbaar voor toekomstige fase IIa studies uit te breiden, zijn in een recente gecontroleerde humane malaria infectiestudie (TIP3, NL41004.078.12) de nieuwe stammen NF135.C10 en NF166.C8 parasitologisch en klinisch in kaart gebracht. Uit die studie bleek dat, wanneer alle infecties zoals gebruikelijk werden geïnduceerd door 5 geïnfekteerde muggenbeten per vrijwilliger, beide kandidaatstammen hogere lever-stadium inocula (en daarmee eerdere patente parasitaemie) veroorzaakten in vrijwilligers dan de bekende NF54 stam, zonder daarbij een heftiger klinisch

beloop ten toon te stellen.

De huidige studie heeft dus ten hoofddoel om te onderzoeken of de twee nieuwe *P. falciparum* stammen ook met minder muggenbeten per vrijwilliger betrouwbare infecties veroorzaakt. Zulke infecties zijn door de lagere parasietload aannemelijkerwijs nóg beter te verdragen door de vrijwilligers en bovendien qua dynamiek beter te vergelijken met NF54 infecties in toekomstige heterologe challenge studies.

Voor de sub-studie "Geurprofiel" is wederom een samenwerking aangegaan met de afdeling (medische) entomologie van de Universiteit Wageningen, waar onderzoek wordt gedaan naar de aantrekkelijkheid van malariapatiënten voor muggen. Door de geurstoffen die hiervoor verantwoordelijk zijn te determineren, kunnen in de toekomst mogelijk geurvallen worden ontworpen die muggen in endemische gebieden afleiden en zo transmissie te verminderen. Het doel van de huidige sub-studie is om in een groter aantal vrijwilligers de bevindingen uit eerdere pilot sub-studies te recapituleren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Onderzoeken welk deel van de vrijwilligers parasitaemie ontwikkelt na Gecontroleerde Humane Malaria Infectie met beten van één, twee of vijf NF166.C8- of NF135.C10-geïnfecteerde muggen.

Secondaire doelstellingen: Het onderzoeken van de parasitologische kinetiek en klinische parameters na CHMI met beten van één, twee of vijf NF166.C8- of NF135.C10-geïnfecteerde muggen.

Exploratoire doelstellingen: Het onderzoeken van de (aangeboren) immunologie van vroege malaria infecties. Het onderzoeken van (patho)fysiologische aspecten van vroege malaria infectie. Het construeren van een gepersonaliseerde gezondheidscurvemodel onderzoeken van tolerantie voor en weertsand tegen vroege *P. falciparum* infectie. Het evalueren van de Quantitative Buffy Coat techniek voor het detecteren van parasitaemie bij vroege malaria infectie. Het onderzoeken van de aantrekkelijkheid van het geurprofiel van vrijwilligers voor muggen tijdens vroege malaria infectie (sub-studie "Geurprofiel").

Onderzoeksopzet

enkel centrum, dubbel-blind, gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vierentwintig gezonde vrijwilligers worden dubbel-blind gerandomiseerd in zes groepen van elk 4 vrijwilligers groot. Groep 1 wordt blootgesteld aan de beten van 5 infectieuze muggen besmet met de NF135.C10 stam van *P. falciparum*; groep 2 wordt blootgesteld aan 2 NF135.C10-geïnfecteerde muggen en 3 ongeïnfecteerde muggen; Groep 3 wordt blootgesteld aan 1 NF135.C10-geïnfecteerde mug en 4 ongeïnfecteerde muggen; Groep 4 wordt blootgesteld aan 5 NF166.C8-geïnfecteerde muggen; Groep 5 wordt blootgesteld aan 2

NF166.C8-geïnfecteerde muggen en 3 ongeïnfecteerde muggen; Groep 6 wordt blootgesteld aan 1 NF166.C8-geïnfecteerde mug en 4 ongeïnfecteerde muggen. Na de blootstelling worden vrijwilligers die >10km van het Havenziekenhuis wonen verplicht ondergebracht in een hotel van dag 5 na infectie tot 3 dagen na behandeling. Alle vrijwilligers worden behandeld met een curatief regiem Malarone® (atovaquon/proguanil); dagelijks 4 tabletten van 250/100mg gedurende 3 dagen, volgens "Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid" (SWAB) richtlijnen. Criteria voor behandeling zijn als volgt: 1. Twee opéénvolgende positieve qPCR uitslagen bij een vrijwilliger met temperatuur <38.0°C 2. Eén positieve qPCR uitslag bij een vrijwilliger met temperatuur ≥38.0°C 3. Eén positieve dikke druppel 4. Op beslissing van de studie-arts of de safety monitor 5. Op verzoek van de vrijwilliger 6. Op dag 13 na infectie, indien de vrijwilliger tot dan toe qPCR-negatief is gebleven 7. Indien hs Troponine T (Roche) > 0.1 µg/mL (=100,000 ng/L) of op aanraden van de cardioloog 8. Indien thrombocyten < 120 x 10⁹/L 9. Indien LDH > 1000 U/l Bij eventuele deelname aan de sub-studie "Geurprofiel" zal bovendien op 3-4 momenten (D-2, D6, D8* en D34) de geur van de vrijwilligers opgevangen worden door niet-invasieve methoden. *Tenzij reeds onder anti-malaria behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Geen enkele van de vrijwilligers ervaart een voordeel door deelname aan de studie. Er kan niet verwacht worden dat vrijwilligers na infectie beschermende immuniteit hebben opgebouwd tegen malaria. Alle vrijwilligers wordt dus geadviseerd om de standaard malaria profylaxe te gebruiken bij toekomstige reizen naar endemische gebieden.

Risico's: De risico's voor vrijwilligers zijn gerelateerd aan expositie aan vroege *P. falciparum* infectie en bijwerkingen van Malarone® behandeling.

Belasting: De studie omvat een korte periode (35 dagen) van intensieve klinische monitoring met frequente bezoeken (tweemaal per dag) en dagelijkse bloedonderzoeken. Omdat het niet te voorspellen is of en wanneer vrijwilligers qPCR positief zullen worden, kan het exacte aantal bezoeken niet tevoren vastgesteld worden. Echter, het maximale aantal bezoeken en bloed afnames (in het geval een proefpersoon niet qPCR positief wordt vóór dag 13) is 25 met een maximale hoeveelheid afgenomen bloed van 500mL. In aanvulling hierop zal van proefpersonen gevraagd worden om zo nodig lichamelijk onderzoek te ondergaan en worden proefpersonen gevraagd om een dagboek van klachten bij te houden. Gedurende een deel van de studie (dag 5 t/m drie dagen na behandeling) moeten vrijwilligers die >10km van het Havenziekenhuis wonen uit veiligheidsoverwegingen 's nachts verblijven in een hotel nabij het Havenziekenhuis.

Bij eventuele deelname aan de sub-studie "Geurprofiel" bovendien: 2 additionele bezoeken aan het Havenziekenhuis en het zich houden aan de gedragsregels (drie/vier maal tijdens de studie gedurende 24-uur niet douchen).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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. Subject heeft een leeftijd ≥ 18 en ≤ 35 jaar en verkeert in goede gezondheid.
2. Subject heeft adequaat begrip van de procedures van de studie en stemt toe zich hier streng aan te houden.
3. Subject kan goed communiceren met de onderzoeker, is beschikbaar om alle studiebezoeken bij te wonen en woont dicht bij het studiecentrum (<10 km) of is bereid (indien >10 km) om gedurende een deel van de studie (dag 5 na infectie tot drie dagen na start van behandeling in een hotel nabij het studiecentrum te verblijven. Subject blijft bovendien gedurende de studieperiode in Nederland en is gedurende de hele periode (24/7) bereikbaar per mobiele telefoon.
4. Subject stemt toe zijn/haar huisarts te informeren over deelname aan de studie en een verzoek te ondertekenen aan de HA om enige relevante medische gegevens t.a.v.

mogelijke contra-indicaties voor deelname aan de studie vrij te geven.

5. Subject stemt toe af te zien van bloeddonatie aan Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studieperiode en voor een gedefinieerde periode daarna volgens huidig geldende Sanquin richtlijnen.

6. Voor vrouwelijke subjecten: subject stemt toe adequaat een voorbehoedsmiddel te gebruiken en geen borstvoeding te geven gedurende de studie.

7. Subject heeft informed consent getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzing voor, klinisch significante symptomen, bevindingen bij lichamelijk onderzoek of abnormale laboratorium waarden suggestief voor systemische aandoeningen, zoals cardiovasculaire, pulmonale, renale, hepatische, neurologische, dermatologische, endocriene, maligne, haematologische, infectieuze, immunodeficiënte, psychiatrische en andere afwijkingen, die de gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in het gedrang zouden kunnen brengen of zouden kunnen interfereren met de interpretatie van de studieresultaten. Deze omvatten o.a., maar zijn niet beperkt tot, één of meer van de volgende:

1.1 Lichaamsgewicht <50 kg of Body Mass Index (BMI) <18.0 of >30.0 kg/m² bij screening

1.2 Een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte, gedefiniëerd als: een geschatte 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte van $\geq 5\%$ bij screening, zoals vastgesteld met de Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE); voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzing voor, klinisch relevante aritmieën, verlengd QT-interval of andere klinische relevante ECG afwijkingen; of een positieve familieanamnese voor cardiale incidenten in 1ste- of 2e-graads familieleden <50 jaar oud.

1.3 Functionele asplenie, sikkelcel dragerschap/ziekte, thalassaemie dragerschap/ziekte of G6PD deficiëntie.

1.4 Voorgeschiedenis van epilepsie in de periode van vijf jaar voorafgaande aan de studie, zelfs indien niet langer medicamenteus behandeld.

1.5 Positieve HIV, HBV of HCV screeningstesten.

1.6 Chronisch gebruik van i) immunosuppressieve geneesmiddelen, ii) antibiotica, of iii) andere immuun-modulerende middelen binnen drie maanden voorafgaande aan de start van de studie (geïnhaleerde en topische corticosteroïden en orale anti-histaminica uitgezonderd) of verwacht gebruik daarvan tijdens de studieperiode.

1.7 Voorgeschiedenis van maligniteit van enig orgaansysteem (behalve gelocaliseerde basaalcel carcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar.

1.8 Enige voorgeschiedenis van behandeling voor ernstige psychiatrische ziekte door een psychiater in het afgelopen jaar.

1.9 Voorgeschiedenis van drug- of alcoholmisbruik welke interfereert met het normaal sociaal functioneren in de periode van één jaar voorafgaande aan de start van de studie, of positieve urine toxicologie voor cocaine of amphetamines bij screening of voorafgaande aan de infectie.

2. Voor vrouwelijke subjecten: positieve urine zwangerschapstest bij screening of voorafgaande aan de infectie.

3. Enige voorgeschiedenis van malaria, positieve serologie voor *P. falciparum*, of eerdere deelname aan een malaria (vaccin)studie.
4. Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie (inclusief co-medicatie) voor gebruik van atovaquone-proguanil (Malarone) of artemether-lumefantrine (Riamet), of voorgeschiedenis van ernstige (allergische) reacties op muggenbeten.
5. Toediening van enige vaccinaties in de 3 maanden voorafgaande aan het begin van de studie of voornemens om vaccins te laten toedienen tijdens de studieperiode of tot 8 weken daarna.
6. Deelname aan enige andere klinische studie in de 30 dagen voorafgaande aan de start van de studie of tijdens de studieperiode.
7. Werknemer of student zijn van de afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc, de afdeling Interne Geneeskunde of het Laboratorium van het Havenziekenhuis of de afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten van het Erasmus MC.
8. Enige andere toestand die, naar de mening van de onderzoeker, de vrijwilliger aan onacceptabel risico zou blootstellen of het de vrijwilliger onmogelijk zou maken om aan de voorwaarden van het protocol te voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-10-2014
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NCTnrvolgt
CCMO	NL48704.000.14