

Gecontroleerde Humane Malaria Infectie als model voor evaluatie van transmissie-blokkerende interventies * Studie 1

Gepubliceerd: 14-04-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelen: 1) De veiligheid beoordelen van 4 verschillende CHMI transmissie blokkerende protocollen in gezonde, malariavrije vrijwilligers die worden blootgesteld aan malaria 2) Vaststellen welk CHMI transmissie blokkerend protocol het meest...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHMI-trans1

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Path-MVI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gametocyten, malaria, Plasmodium falciparum, transmissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Frequentie en ernst van klachten in de studiegroepen.
- Prevalentie van gametocyten in de studiegroepen.

Secundaire uitkomstmaten

- Piek-concentratie en tijdstip van piek-concentratie van gametocyten middels qRT-PCR.
- De 'area under the curve' van gametocyten dichtheid versus tijd.
- Beoordeling van de dynamiek van gametocyt commitment, rijping en sex-ratio.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een van de dodelijkste infectieziekten ter wereld die wordt veroorzaakt door de parasiet Plasmodium. Ondanks reeds geboekte vooruitgang in de malariabestrijding, waren er in 2013 nog steeds 200 miljoen mensen geïnfecteerd met malaria en 0,6 miljoen sterfgevallen, met name kinderen onder de 5 jaar. Naast de grote klinische draaglast van de ziekte vormt malaria ook een ernstige bedreiging voor de economische ontwikkelingen van de endemische landen die veelal kampen met grote armoede. Deze ziekte blijft zich razendsnel verspreiden door het ontbreken van een goed werkend vaccin tegen malaria en de dalende effectiviteit van de geregistreerde anti-malariamiddelen. Deze daling wordt veroorzaakt door de opkomende resistentie van de parasiet tegen malariamedicatie.

Malaria transmissie blokkerende vaccins (TBV*s) en transmissie blokkerende medicatie zorgen ervoor dat de ontwikkeling van de malariaparasieten in de muggen wordt onderbroken. TBV*s gaan een belangrijke rol spelen in de afname van malaria infecties, bij het tegengaan van resistentie tegen anti-malariamiddelen en de koers bepalen richting de volledige uitroeiing van malaria. Een passend evaluatiemodel zal de klinische ontwikkeling van transmissie blokkerende interventies in hoog tempo versnellen. Controlled Human

Malaria Infections (CHMIs) zijn al jaren lang belangrijke methodes in het onderzoek naar malaria vaccins en bij medicijnen gericht tegen pre-erythrocytaire of asexuele malariaparasieten.

Het primaire doel van deze studie is een Controlled Human Malaria Infection Transmission model (*CHMI-trans*) of *challenge model* te ontwikkelen. Dit model evalueert de effectiviteit van vaccins, biologics (monoclonale antilichamen, of mAbs) en malaria-transmissie blokkerende medicijnen, via het beoordelen van de besmettelijkheid van de Plasmodium falciparum (Pf) gametocyten dragers voor Anopheles muggen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- 1) De veiligheid beoordelen van 4 verschillende CHMI transmissie blokkerende protocollen in gezonde, malariavrije vrijwilligers die worden blootgesteld aan malaria
- 2) Vaststellen welk CHMI transmissie blokkerend protocol het meest geschikt is voor inductie van stabiele gametocytemie bij detecteerbare dichtheden middels qRT-PCR

Secundaire doelen:

- 1) Het bepalen van de dynamiek van gametocyten *commitment*, rijping en geslachtsverhouding middels moleculaire markers voor seksuele stadia
- 2) Vaststellen van het tijdpunt van optimale gametocyten dichtheid in het CHMI-trans model.

Onderzoeksopzet

Dit is een singel center, open label, gerandomiseerde sporozieten challenge studie.

In totaal worden 40 vrijwilligers willekeurig verdeeld in vier groepen (n=8) en onder gecontroleerde omstandigheden (CHMI) blootgesteld aan malaria middels beten van 5 Plasmodium falciparum geïnfecteerde muggen (3D7 clone). Vervolgens wordt behandeling gestart om gametocytemie te induceren (behandeling 1, DT1) en om de pathogene asexuele parasieten te elimineren terwijl de gametocyten onaangetast blijven (behandeling 2, DT2). Aan het einde van de studie krijgen alle vrijwilligers een definitieve behandeling volgens nationale richtlijnen (end treatment, ET) om de genezing van alle malariaparasieten te verzekeren. Wanneer een malaria infectie is vastgesteld by 18S qPCR positief bij een dichtheid van 5,000 par/ml, dan worden groep 1 en 2 behandeld met een sub curatieve dosis sulfadoxine-pyrimethamine (SP) (SP low, 500mg/25mg). Groepen 3 en 4 krijgen een sub curatieve dosis piperazine (Pip low, 480 mg). Het dagelijks afnemen van bloedmonsters moet gedetailleerde analyse van gametocyten hoeveelheden, gametocyten sex ratio en ex vivo gametocyten fitheid doen kunnen bepalen. Door tweemaal daags bloed af te nemen wordt het initieel klaren van de parasitemie zorgvuldig gemonitord. Na DT1 krijgen de vrijwilligers een

curatieve behandeling (DT2) als er een recrudescentie optreedt, of op dag 21 na de challenge infectie. Recrudescentie van asexuele parasitemie wordt zorgvuldig gemonitord tot parasieten hoeveelheden 1500 par/ml bereiken met 18S qPCR, waarna de curatieve behandeling wordt gestart (DT2). Vrijwilligers in groep 1 (SP low/SP high) worden behandeld met sulfadoxine-pyrimethamine (1000mg/50mg) en groep 2 (SP low/Pip high) met piperaquine (960mg). De vrijwilligers in groep 3 (Pip low/Pip high) worden behandeld met piperaquine (960mg) en groep 4 (Pip low/SP high) met sulfadoxine-pyrimethamine (1000mg/50mg). Er is aangetoond dat de dosering van DT2 de asexuele parasitemie curatief behandelt, terwijl de immature en mature gametocyten onaangetast blijven. Alle vrijwilligers krijgen op dag 42 een definitieve behandeling (ET) volgens de nationale richtlijnen met atovaquone/proguanil (Malarone®), om de radicale klaring van alle parasietenstadia te verzekeren. Wanneer een vrijwilliger 18S qPCR en Pfs25 qRT-PCR negatief blijft gedurende 7 dagen na DT1, krijgt de vrijwilliger een definitieve behandeling met Malarone® en geldt einde van de studie voor deze vrijwilliger.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle vrijwilligers zullen een malaria challenge infectie ondergaan doormiddel van blootstelling aan 5 beten van geïnfecteerde muggen met Plasmodium falciparum (3D7 clone).

Inschatting van belasting en risico

De studie is geassocieerd met een periode van intensieve follow-up (tot twee bezoeken per dag) met frequente bloedafnamen. Omdat het onmogelijk is om te voorspellen wanneer een deelnemer een positieve qPCR en of een potentiële recrudescensie zal ontwikkelen, is het onmogelijk om het exacte aantal follow-up bezoeken aan te geven. Het maximum aantal bezoeken en bloed afnamen zal 50 zijn. Het totaal afgenomen bloed in de studie periode zal niet meer zijn dan 500ml. Daarnaast zal er af en toe lichamelijk onderzoek worden gedaan en worden deelnemers gevraagd om een dagboek bij te houden.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28
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. Proefpersonen hebben een leeftijd van * 18 en * 35 jaar en verkeren in goede gezondheid.
2. De proefpersoon heeft voldoende begrip van de onderzoek procedures en is bereid zich aan de voorschriften te houden.
3. De proefpersoon is bereid een vragenlijst over de informatiebrief te maken en kan alle vragen juist beantwoorden.
4. De proefpersoon moet in staat zijn om goed met de onderzoeker te communiceren, moet beschikbaar en bereid zijn om alle onderzoeksbezoeken af te leggen, moet binnen 10 kilometer van het studie centrum wonen of gedurende de studie periode in een hotel dicht bij het studie centrum verblijven (van dag 5 na challenge infectie tot 2 opeenvolgende negatieve qPCR, welke minstens 24 uur van elkaar zijn gemeten).
5. De proefpersoon moet in Nederland blijven gedurende de challenge periode, niet naar een malaria-endemisch land reizen gedurende de hele studie periode en 24 uur per dag bereikbaar zijn op zijn/haar mobiele telefoon gedurende de studie periode.
6. De proefpersoon moet ermee akkoord gaan dat de huisarts op de hoogte wordt gesteld en moet een verzoek tot vrijgave van medische informatie over contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek

tekenen.

7. De proefpersoon mag geen bloed geven bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studie periode, en

voor een bepaalde periode na afloop van de studie, die overeenkomt met de huidige richtlijnen van Sanquin.

8. Vrouwelijke proefpersonen stemmen in met het gebruik van effectieve contraceptie gedurende het onderzoek,

en geven geen borstvoeding gedurende de onderzoeksperiode.

9. De proefpersoon mag geen intensieve lichamelijke inspanning verrichten (disproportioneel aan de normale dagelijkse activiteit of normale sport activiteiten) gedurende de malaria challenge periode.

10. Er is schriftelijk geïnformeerde toestemming verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige voorgeschiedenis van of bij screening tekenen van klinisch significante symptomen of afwijkende laboratoriumwaardes die suggestief zijn voor een systemische ziekte of psychiatrische aandoening die de veiligheid of gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar zou kunnen brengen of de interpretatie van de studieuitslagen kan bemoeilijken.

1.1 Een lichaamsgewicht van <50 kg of een Body Mass Index (BMI) <18.0 of >30.0 kg/m² tijdens de screening.

1.2 Een geschat 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte *5% volgens het Systematic Coronary Risk Evaluation-systeem (SCORE); een voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzingen voor klinisch significante aritmieën, verlengde QT-tijd of andere klinisch significante ECG afwijkingen; of een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire incidenten in een eerste- of tweedegraads familie lid onder de leeftijd van 50 jaar.

1.3 Voorgeschiedenis van functionele asplenie, bloedingsstoornissen, bloeddyscrasie, inclusief sikkelcelanemie, sikkelcel-trait, thalassemie, thalassemie-trait, of G6PD-deficiëntie.

1.4 Voorgeschiedenis van epilepsie in de vijf jaar voor aanvang van de studie, ook als de proefpersoon op het moment van de screening geen medicatie meer gebruikt.

1.5 Positieve HIV, HBV of HCV screening test.

1.6 Chronisch gebruik van immuunsuppressiva, antibiotica, of andere immuunmodulerende middelen binnen 3 maanden van begin van de studie (met uitzondering van inhalatie corticosteroiden of orale anti-histamines) of te verwachten gebruik van deze middelen tijdens de studie.

1.7 Enige recente of actuele systemische behandeling met een antibiotica of medicijn met potentiële anti-malaria activiteit (chloroquine, doxycycline, tetracycline, piperaquine, benzodiazepine, flunarizine, fluoxetine, tetracycline, azithromycin, clindamycin, erythromycin, hydroxychloroquine, etc.) (toegestane tijdsbestek voor gebruik naar keuze van de onderzoeker).

1.8 Voorgeschiedenis van een maligniteit van enig orgaansysteem (met uitzondering van het lokaal basaalcelcarcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar.

1.9 Enige voorgeschiedenis van behandeling voor psychiatrische aandoeningen door een psychiater gedurende een jaar voor aanvang van de studie.

- 1.10 Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik met gevolgen voor dagelijks sociaal functioneren in de periode van een jaar voor aanvang van de studie, of een positieve urine toxicologie voor cocaïne of amfetamines tijdens screening of inclusie, of positieve urine toxicologie voor cannabis bij inclusie.
2. Voor vrouwelijke proefpersonen: positieve urine zwangerschapstest bij screening of bij baseline.
3. Voorgeschiedenis van malaria, positieve serologie voor *P. falciparum*, of eerdere deelname aan een malaria (vaccin) studie.
4. Bekende contra-indicaties- of overgevoeligheid (inclusief co-medicatie) voor gebruik van sulfadoxine pyrimethamine, piperaquine, chloroquine, Malarone®, artemether-lumefantrine, primaquine of een voorgeschiedenis van hevige (allergische) reactie tegen muggenbeten.
5. Deelname aan een andere klinische studie in de 30 dagen voor aanvang van de studie of tijdens de studie periode.
6. Deelnemers mogen geen werknemer of student zijn van de afdeling medische microbiologie of de afdeling interne geneeskunde van het Radboudumc.
7. Alle andere aandoeningen of situaties die naar inzicht van de onderzoeker de proefpersoon een onacceptabel risico op schade geven, of waardoor de deelnemer niet aan de eisen van het studie protocol kan voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2016
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Fansidar
Generieke naam:	sulfadoxine-pyrimethamine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	piperaquine phosphate
Generieke naam:	piperaquine phosphate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2016
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
EudraCT	EUCTR2016-001379-66-NL
CCMO	NL56659.091.16
Ander register	will follow