

Herhaaldelijke gecontroleerde infectie met mijnworm in gezonde Nederlandse vrijwilligers

Gepubliceerd: 17-11-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doel* Het bepalen van de veiligheid en tolerantie van herhaaldelijke infectie met *Necator americanus* L3 larven in gezonde vrijwilligers
Secundaire doelstellingen* Het vergelijken van de variabiliteit van de uitscheiding van eieren na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wormaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47227

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ReCHHI1

Aandoening

- Wormaandoeningen

Synoniemen aandoening

Mijnworm infectie, parasitaire infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bioraphte

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Infectieziekte, Mijnworm, Necator americanus, Tropische ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van frequentie en omvang van adverse events tussen studiegroepen

A, B en C.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- * Variabiliteit in uitscheiding van eieren van week 16 tot 20 gemeten door

Kato-Katz

- * De laagste dosis waarbij 100% van de vrijwilligers een mijnworminfectie heeft, waarbij een infectie is gedefinieerd door een positieve Kato-Katz op elk moment tussen week 16 en 20

- * Vergelijking van het gemiddelde aantal uitgescheiden eieren gemeten tussen verschillende groepen in weken 16-20 door Kato-Katz en qPCR

- * Humorale (antilichamen) en cellulaire immunologische veranderingen na gecontroleerde humane mijnworminfectie

Exploratieve eindpunten

- * Veranderingen in metabolisch profiel in urine, serum en feces na CHHI

- * Veranderingen in microbioom van de darm na CHHI

- * Tijd tot positieve fecetest voor mijnworm gemeten door Kato-Katz en qPCR

- * Veranderingen in lactulose/mannitol ratio en gerelateerde biomarkers van doorlaatbaarheid van de darm (serum zonuline, serum LPS) en darmontsteking

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd zijn er meer dan 700 miljoen mensen geïnfecteerd met mijnwormen, en dit is dan ook een van de meest voorkomende en belangrijkste parasitaire infecties bij mensen. Het komt met name voor bij arme mensen, waar het zorgt voor ijzertekort, bloedarmoede en te laag eiwitgehalte. De hoeksteen van mijnworm controleprogramma's is het geven van antiwormmiddelen aan bevolkingsgroepen (de zogenoemde mass drug administration), maar dit wordt bedreigd door het toenemende falen van medicijnen en het hoge aantal herinfecties. Nieuwe antiwormmiddelen en vaccins zijn dringend nodig. Omdat er geen diermodel voor humane mijnworminfectie is, zijn menselijke studies onontbeerlijk om nieuwe geneesmiddelen en vaccins te screenen op effectiviteit. Gecontroleerde menselijke mijnworm infectie (CHHI) studies werden aanvankelijk ontwikkeld als een model om de gunstige effecten van mijnworminfectie op auto-immuunziekten te onderzoeken. Om CHHI te kunnen gebruiken als platform voor het testen van geneesmiddelen en vaccins, moet het opnieuw worden ontworpen om de variabiliteit te verminderen en een consistente en kwantificeerbare infectie te krijgen in alle vrijwilligers. Deze doelstelling werd niet gehaald in eerdere CHHI's, omdat de uitscheiding van eieren altijd sterk varieerde tussen individuen en tijdstippen. Een consistente infectie is een cruciaal criterium voor elk infectiemodel, zodat de effectiviteit van een interventie betrouwbaar kan worden gekwantificeerd. Eerdere studies toonden aan dat de tot nu toe maximaal verdraagbare dosis, een enkele infectie met 50 *Necator americanus* L3 larven, niet tot aanhoudende uitscheiding van mijnwormeieren in feces leidde. Incidentele beschrijvingen van hogere doses (100 larven) toonden een verminderde tolerantie van de infectie. Het doel van deze studie is daarom om meerdere infecties te geven om de tolerantie te behouden en de totale dosis larven te verhogen om een consistente infectie te bereiken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

* Het bepalen van de veiligheid en tolerantie van herhaaldelijke infectie met *Necator americanus* L3 larven in gezonde vrijwilligers

Secundaire doelstellingen

* Het vergelijken van de variabiliteit van de uitscheiding van eieren na een cumulatieve infectie met 50, 100 en 150 L3 *Necator americanus* larven

* Het onderzoeken van de immunologische veranderingen na de gecontroleerde

mijnworminfectie

Verkennde doelstellingen

- * Het onderzoeken van veranderingen in metabolisch profiel van urine, serum en feces na gecontroleerde mijnworminfectie
- * Het onderzoeken van de veranderingen in microbiom van de darm na mijnworminfectie
- * Het vergelijken van de diagnostiek van microscopie en qPCR om de aanwezigheid van eieren in de feces te detecteren
- * Het onderzoeken van veranderingen in de doorlaatbaarheid van de darm na een gecontroleerde mijnworminfectie

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, placebo-gecontroleerde, dosis-escalatie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vierentwintig vrijwilligers zullen worden toegewezen in drie gelijke groepen (groep A, B, C). Groep A, B en C hebben respectievelijk een, twee en drie infecties. Elke infectie wordt uitgevoerd met 50 L3 *Necator americanus* larven. Groep A zal alleen in week 4 geïnfecteerd worden. Groep B wordt geïnfecteerd in week 2 en week 4. Groep C zal geïnfecteerd worden in week 0, 2 en 4. Om de studie geblindeerd te kunnen uitvoeren, zullen groep A op week 0 en groep B op week 0 en 2 zogenaamde infecties krijgen met water. Het interval tussen elke CHHI is 2 weken. Een lokale veiligheidsmonitor zal de veiligheid vóór elke infectie vaststellen door de beoordeling van de adverse events. Zestien weken na de laatste infectie (week 20) worden alle vrijwilligers behandeld met een 3-daags kuur van albendazol om de infectie af te breken. Vrijwilligers met gemiddelde aantallen eieren van >250 per gram feces zullen worden gevraagd of zij bereid zijn hun infectie te houden voor maximaal twee jaar (chronische donoren). Maximaal vier vrijwilligers worden geselecteerd als chronische donoren. Het laatste bezoek voor vrijwilligers zal zes maanden na de laatste infectie zijn (of na de laatste donatie voor de chronische donoren).

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Het aantal bezoeken is voor alle groepen hetzelfde. Chronische donoren zullen meer bezoeken hebben. Gedurende 23 weken is er wekelijks een vervolgbezoek gepland. De hoeveelheid bloed die per vrijwilliger wordt verzameld, bedraagt 600 mL. Vanaf week 0 zal wekelijks een fecesmonster worden gevraagd. Lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd op klinische indicatie. Vrijwilligers wordt gevraagd om dagelijks een dagboek bij te houden van adverse events.

Risico's: Vrijwilligers zullen maximaal drie keer worden geïnfecteerd met larven. Risico's voor vrijwilligers zijn gerelateerd aan i) penetratie van *N. americanus* larven door de huid en ii) systemische en lokale tekenen en

symptomen van mijnworminfectie (bijvoorbeeld buikpijn, misselijkheid). Na 20 weken follow-up worden alle vrijwilligers behandeld met albendazol. Het afbreken van de infectie wordt bevestigd door Kato-Katz en qPCR op feces.

Voordelen: Er zijn geen directe voordelen voor vrijwilligers.*

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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. Vrijwilliger is tussen 18 en 45 jaar oud.
2. Vrijwilliger begrijpt de studie procedures en zal zich daar strikt aan houden.
3. Vrijwilliger kan goed communiceren met de onderzoeker en kan op alle studiebezoeken komen.
4. Vrijwilliger zal geen bloed doneren aan Sanquin of voor andere doeleinden tijdens de studie.
5. Voor vrouwelijke vrijwilligers: vrijwilliger zal adequate contraceptie gebruiken en geen borstvoeding geven tijdens de studie.
6. Vrijwilliger heeft het toestemmingsformulier getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis, of aanwijzingen bij screening, van klinisch belangrijke symptomen, lichamelijke
aanwijzingen of abnormale laboratoriumwaarden die wijzen op systemische aandoeningen, zoals hart-, long-, nier-, lever-, neurologische, dermatologische, endocriene, maligne, hematologische, infectieuze, immunodeficienties, psychiatrische en andere aandoeningen, die de gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar kunnen brengen, of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden. Deze omvatten, maar zijn niet beperkt tot, het volgende:
 - Body Mass Index (BMI) <18,0 of >35,0 kg/m² bij de screening;
 - positieve HIV, HBV of HCV screening tests;
 - gebruik van immunosuppressiva binnen drie maanden voorafgaand aan het begin van de studie (met uitzondering van in te ademen en lokale corticosteroiden) of verwacht gebruik van dergelijke medicijnen tijdens de onderzoeksperiode;
 - een van de volgende afwijkingen in het lab: ferritine <10 ug/L, transferrine <2.04 g/L of Hb <7.0 mmol/L voor vrouwen of <8.0 mmol/L voor mannen.
 - voorgeschiedenis van kwaadaardige tumoren van een orgaansysteem (met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar;
 - behandeling van een ernstige psychiatrische ziekte door een psychiater in het afgelopen jaar;
 - voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik met belemmering van normaal sociaal functioneren in de periode van een jaar voor het begin van de studie.
2. Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor het gebruik van albendazol, inclusief het gebruik van comedicaat die een interactie heeft met albendazol metabolisme (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, cimetidine, theophylline, dexamethason).
3. Bekende type 1 allergie voor amfotericin B of gentamicine.

4. Voor vrouwelijke vrijwilligers: positieve urine-zwangerschapstest bij de screening.
5. Positieve feces PCR of Kato-Katz voor mijnworm bij screening, een verleden van mijnworminfectie of behandeling hiervoor, of mogelijke blootstelling aan mijnwormen in het verleden.
6. Medewerker of student van de afdeling parasitologie van het LUMC.
7. Huidige of vroegere littekens, tatoeages of andere huidaandoeningen op de beoogde plaats van opbrengen van de larven.
8. Vrijwilligers met plannen om te reizen naar mijnworm-endemische gebieden tijdens de studie.
9. Krijgen van een vaccin binnen 4 weken voor begin van de studie.
10. Bekende voedselallergie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Dubbelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-01-2018

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2018

Soort: Amendement

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	NCT03257072
CCMO	NL59186.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	04-09-2018
Datum resultaten gemeld:	09-01-2020
Totaal aantal deelnemers:	24

Datum eerste publicatie onderzoek
19-09-2019