

Het in stand houden van gecontroleerde humane mijnworm infectiestudies in het LUMC

Gepubliceerd: 12-03-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelen: - het in stand houden van twee mijnworm-geïnfekteerde donoren om het gecontroleerde infectiemodel voor mijnwormen in Gabon op te zetten.- het bestuderen van vroege-fase immuunreacties tegen mijnwormenAnder doel:- het beschrijven van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHHIL2

Aandoening

- Wormaandoeningen

Synoniemen aandoening

Mijnworm, Necator americanus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO-WOTRO grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gecontroleerde humane infectie, Mijwormen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Detectie van mijwormeieren door middel van faeces microscopie (Kato-Katz) op week 12 en 13 na infectie
- Veranderingen in humorale en cellulaire immunologische parameters in de eerste maand na blootstelling aan mijwormlarven

Secundaire uitkomstmaten

- Frequentie van milde, matige, of ernstige bijwerkingen na blootstelling aan mijwormlarven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een veilig en werkzaam vaccin tegen mijwormen is hard nodig. Diermodellen om vaccins in te testen zijn niet beschikbaar en daarom kunnen gecontroleerde infectiestudies de vaccinontwikkeling versnellen. Omdat de immuunrespons van mijworm-endemische populaties verschillen van naïeve populaties, zijn we onlangs begonnen met een project om het mijworm gecontroleerde humane infectiemodel over te dragen aan onze onderzoekspartner CERMEL. Om het personeel van CERMEL in Gabon op te leiden en te certificeren, moeten we continu de beschikking hebben tot eieren en larven van mijwormen. Nadat de training is afgerond, zal het Gabonese team chronische donoren vestigen met een (lokale) Gabonese mijwormstam. Mochten er technische problemen zijn met het opzetten van chronische donoren en het verkrijgen van infectieuze larven, dan dienen de mijwormdonoren in Leiden als back-up voor het leveren van infectieuze larven. Bovendien zullen we deze studie gebruiken om de immuunresponsen in de vroege fase na blootstelling aan mijwormen verder op te helderen.

Het doel van de studie is daarom om gezonde vrijwilligers mijwormdonoren te laten worden voor nieuwe mijwormstudies in het LUMC en in Gabon, en om de

vroege-fase immuunresponses tegen mijnwormen verder te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- het in stand houden van twee mijnworm-geïnfecteerde donoren om het gecontroleerde infectiemodel voor mijnwormen in Gabon op te zetten.
- het bestuderen van vroege-fase immuunreacties tegen mijnwormen

Ander doel:

- het beschrijven van de bijwerkingen na eenmalige blootstelling aan mijnwormlarven

Onderzoeksopzet

Open-label interventiestudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vier proefpersonen worden blootgesteld aan 50 *Necator americanus* (Na) larven op week 0. Daarna vinden tijdens de eerste vier weken na infectie wekelijks controlebezoeken aan het studiecentrum plaats. Hierna vinden er wekelijks telefonische controles plaats om bijwerkingen te verzamelen tot 13 weken na infectie. Op week 12 en 13 leveren de proefpersonen in totaal 4 ontlastingsamples voor het tellen van eieren. Op basis van deze resultaten, zullen er twee deelnemers behandeld worden op week 14 en de twee andere deelnemers blijven geïnfecteerd en worden donor voor de rest van de studie. De niet-donoren komen terug op week 15 en 17 om behandeling te monitoren. Na week 14 wordt er aan de donoren gevraagd om regelmatig (ongeveer 5-10 keer/jaar) ontlasting te doneren. Na twee jaar, of wanneer de proefpersoon besluit om te stoppen met de studie, wordt behandeling met albendazol gestart. De behandeling wordt gecontroleerd op 1 en 3 weken na medicatieinname.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Er zijn geen voordelen verbonden aan deelname. Hierdoor moet het risico en de belasting van deelname voor de individuele proefpersoon voorzichtig worden afgewogen met het wetenschappelijke nut van gecontroleerde humane mijnworminfectiestudies voor vaccin- en geneesmiddelenontwikkeling.

Belasting en risico: Het aantal studiebezoeken varieert tussen deelnemers. De twee vrijwilligers die chronisch donor worden, bezoeken het LUMC minimaal 12 keer, exclusief donaties op aanvraag. Degenen die vroeg worden behandeld, bezoeken het centrum 11 keer. Controlebezoeken duren ongeveer 15 minuten. De gecontroleerde mijnworm infectie duurt 2 uur. Tijdens de controlebezoeken wordt bloed afgenomen. Proefpersonen worden gevraagd regelmatig ontlasting te verzamelen.

Bij een natuurlijke infectie zijn de belangrijkste risico's ijzergebreksanemie en eiwitverlies, maar dit is in gecontroleerde mijnworminfecties bij gezonde

vrijwilligers nog niet eerder geobserveerd. De risico's voor de proefpersonen hangen samen met de blootstelling aan de larven en de behandeling met albendazol. Te verwachten bijwerkingen na infectie zijn huidreacties (uitslag en jeuk) en gastro-intestinale klachten, zoals diarree en buikpijn. Huiduitslag ontstaat direct na infectie. De duur van de uitslag in proefpersonen blootgesteld aan 1x 50 larven ligt tussen 0 en 34 dagen (mediaan: 27 dagen). Jeuk treedt ook op direct na infectie en duurt ongeveer 3 dagen (mediaan), en maximaal 23 dagen. Proefpersonen met een donkere huidskleur kunnen depigmentatie of hyperpigmentatie krijgen op de infectieplek. Dit kan leiden tot blijvend, zichtbare laesies van ongeveer één millimeter. Onze ervaring met eerdere gecontroleerde mijnworminfecties is dat bijna alle proefpersonen gastro-intestinale klachten ontwikkelen, maar dat er grote interindividuele variatie is in de hevigheid van deze klachten. Eerder vonden we geen relatie tussen de infectiedosis en gastro-intestinale klachten. Bijwerkingen van de albendazol zijn hoofdpijn, duizeligheid, tijdelijke alopecia en verhoogde leverenzymen. Lever enzymen worden gecontroleerd na albendazol behandeling. Bij langdurige albendazol behandelingen wordt ook neutropenie beschreven, maar dit is onwaarschijnlijk bij de korte behandelduur in deze studie (3 dagen). Proefpersonen worden ook blootgesteld aan de risico's van een chronische infectie, zoals ijzergebrek, ijzergebreksanemie en chronische buikklachten (bv. flatulentie, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, opgezette buik). Eerder zagen wij dat onze chronische donoren (n=7) asymptomatisch waren na 16 weken en dat zij geen anemie ontwikkelden. Donoren komen een jaar na blootstelling aan de larven op controle.

Relatie met groep: niet van toepassing

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om deel te kunnen nemen aan deze studie moet een proefpersoon voldoen aan de volgende voorwaarden:

1. Proefpersoon is > 18 en < 45 jaar oud en in goede gezondheid.
2. Proefpersoon is een man.
3. Proefpersoon begrijpt de studieprocedures en stemt toe zich aan de bijbehorende afspraken te houden.
4. Proefpersoon kan voldoende communiceren met de onderzoeker en is beschikbaar voor alle studiebezoeken.
5. Proefpersoon stemt toe geen bloed te doneren bij Sanquin of voor een andere reden gedurende de loop van het onderzoek.
6. Proefpersoon stemt toe niet naar gebieden te reizen waar mijnwormen endemisch zijn gedurende het onderzoek.
7. Proefpersoon heeft getekend voor informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

1. Aanwijzingen bij screening van klinisch significante symptomen, fysieke klachten of abnormale laboratoriumwaarden die wijzen op systemische aandoeningen, zoals cardiovasculaire, pulmonale, renale, hepatische, neurologische, dermatologische, endocriene, maligne, hematologische, infectieuze, immuundeficiëntie, psychiatrische en andere aandoeningen, die de gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar kunnen brengen of de interpretatie van de studieresultaten kunnen verstoren. Deze omvatten, maar zijn niet beperkt

tot, een van de volgende:

- positieve screeningtests met HIV, HBV of HCV;
- het gebruik van immuunmodificerende geneesmiddelen binnen drie maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek (geïnhaleerde inhalatie en lokale corticosteroïden en orale antihistaminica) of het verwachte gebruik hiervan tijdens de onderzoeksperiode;
- een van de volgende laboratoriumafwijkingen: ferritine <10 Ng/L, transferrine $<2,04$ g/L of Hb $<7,5$ mmol/L.
- voorgeschiedenis van een maligniteit van enig orgaanstelsel (anders dan gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar;
- voorgeschiedenis van de behandeling van ernstige psychiatrische aandoeningen door een psychiater in het afgelopen jaar;
- voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik die de normale sociale functie verstoren in het jaar voorafgaand aan het begin van het onderzoek;
- ziekte van Crohn of colitis ulcerosa;
- regelmatige obstipatie, wat resulteert in ontlasting minder dan drie keer per week.

2. Bekende overgevoeligheid voor of contra-indicaties voor het gebruik van albendazol, inclusief comedicaatie waarvan bekend is dat het een wisselwerking heeft met het metabolisme van albendazol (bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, cimetidine, theofylline, dexamethason).

3. Bekende allergie voor amfotericine B of gentamicine.

4. Positieve faecale gPCR voor mijnworm bij screening, bekende voorgeschiedenis van mijnworminfectie of behandeling voor mijnworminfectie.

5. Medewerker of student van de afdeling Parasitologie van het LUMC.

6. Littekens, tatoeages of andere verstoringen van de integriteit van de huid op de beoogde plaats van toediening van de larven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelnemers

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-08-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL75220.058.20
Ander register	NL9178