

De vergelijking van drie Plasmodium falciparum isolaten in een experimentele humane malaria infectie

Gepubliceerd: 11-03-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling (parasitologisch): Het onderzoeken van de kinetiek van parasitemie van verschillende Plasmodium falciparum isolaten
Secundaire doelstelling (immunologisch): Het onderzoeken van parasiet ontwikkeling en immunologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34733

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIP1

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria, plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Top Institute Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: malaria, Plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een significant verschil in kinetiek van parasitemie tussen groepen A, B en C.

Secundaire uitkomstmaten

Een verschil in het voorkomen van symptomen tussen groepen A, B en C

Een significant verschil in tijd tot dikke druppel positiviteit tussen groepen A, B en C

Een significant verschil in parasitemie gemeten met PCR tussen groepen A, B en C.

Significante verschillen in antilichaam productie tussen groepen A, B en C

Significante verschillen in cellulaire immuun respons tussen groepen A, B en C

Significante verschillen in memory cytokinen profielen tussen groepen A, B en C

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale: Plasmodium falciparum isolaten hebben grote genetische diversiteit en mogelijk verschillende eigenschappen om een immuun respons te induceren. Deze eigenschappen kunnen invloed hebben op de mate waarin bescherming geïnduceerd wordt. Sinds 1998 is een experimenteel humaan malaria infectie model gebruikt in het UMC St. Radboud om vragen te beantwoorden met betrekking tot immunologische mechanismen van humane bescherming. Tot nu is alleen de NF54 Plasmodium falciparum stam gebruikt in dit Nijmegen model. Het onderzoeken van de heterologe infectie is niet alleen heel informatief voor onze basale begrip van de inductie van immuun responsen maar geeft tevens een essentieel model voor het testen van heterologe scherming in de klinische ontwikkeling van malaria vaccins. Het parasietenkweeklaboratorium van het UMC St. Radboud is het recentelijk gelukt om technische problemen met betrekking tot het kweken van

infectieuze muggen te overkomen en heeft twee genetisch verschillende *Plasmodium falciparum* stammen toegevoegd aan de portfolio voor Fase IIa trials. Deze isolaten, PfA en PfB, zullen vergeleken worden met de NF54 stam voor de parasitologische, immunologische en klinische eigenschappen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling (parasitologisch): Het onderzoeken van de

kinetiek van parasitemie van verschillende *Plasmodium falciparum* isolaten

Secundaire doelstelling (immunologisch): Het onderzoeken van parasiet ontwikkeling en immunologische eigenschappen van verschillende *Plasmodium falciparum* isolaten

Exploratoire doelstellingen: Het onderzoeken van de pathofysiologie van vroege malaria infectie, met specifieke aandacht voor immunologische responsen, ijzer metabolisme en VAR gen expressie

Onderzoeksopzet

single center, dubbel blind, gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle vrijwilligers worden blootgesteld aan de beten van 5 *Plasmodium falciparum* geïnfecteerde muggen. Alle vrijwilligers zullen gelijk behandeld worden na infectie. De vijftien gezonde vrijwilligers worden dubbel blind gerandomiseerd in groepen A, B en C, elk 5 vrijwilligers groot. Groep A wordt blootgesteld aan de beten van 5 infectieuze muggen geïnfecteerd met de PfA stam van *Plasmodium falciparum*. Groep B wordt blootgesteld aan de beten van muggen infecteerd met de PfB stam. Groep C is de controle groep die wordt blootgesteld aan muggen geïnfecteerd met NF54. Na de blootstelling worden vrijwilligers verplicht ondergebracht in een hotel van dag 5 post-infectie tot 3 dagen na behandeling. Alle vrijwilligers worden behandeld met een curatief regiem Malarone® (atovaquon/proguanil); dagelijks 4 tablets of 250/100mg gedurende 3 dagen, volgens >Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid> (SWAB) richtlijnen. Criteria voor behandeling zijn als volgt: • Positieve dikke druppel bij follow-up • Klachten van malaria infectie en dikke druppel positief • Beslissing van de studie arts of de safety monitor • Op verzoek van de vrijwilliger • Op dag 21 post challenge, als de vrijwilliger dikke druppel negatief is gebleven • Indien hs Troponine T (Roche) > 0.1 µg/ml en op advies van de cardioloog • Als thrombocyten < 75 x 10⁹/l • Afhankelijk van abnormale waarden van LDH, D-dimeer, ADAMTS13 en fragmentocyten

Inschatting van belasting en risico

Omschrijving en inschatting van de belasting en risico's geassocieerd met deelname:

Voordelen: Geen enkele van de vrijwilligers ervaart een voordeel door deelname aan de studie. Zelfs als vrijwilligers beschermd blijken tegen bloed stadium infectie van *P. falciparum* na de challenge, mogen deze effecten niet in veld

situaties toegepast worden. 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 (tot drie maal per dag) en bloedonderzoeken. Omdat het niet te voorspellen is of en wanneer vrijwilligers dikke druppel positief zullen worden, het exacte aantal bezoeken kan niet tevoren gesteld worden. Echter, het maximale aantal (in het geval een proefpersoon niet dikke druppel positief wordt) van bezoeken en bloedafnames is 43 met een maximale hoeveelheid bloed van 500 mL. In aanvulling hierop zal van proefpersonen gevraagd worden om af en toe lichamelijk onderzoek te ondergaan en worden proefpersonen gevraagd om een dagboek bij te houden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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 Leeftijd > 18 en < 35 jaar, gezonde vrijwilligers (man en vrouw).
- 2 Goede algehele gezondheid op basis van medische voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek.
- 3 Negatieve zwangerschapstest
- 4 Gebruik van adequate contraceptie bij vrouwen
- 5 Alle vrijwilligers moeten het toestemmingsformulier ondertekenen nadat zij het doel en de procedures van de studie begrepen hebben
- 6 Vrijwilligers stemmen in met het informeren van de huisarts en tekent het medische informatie formulier met betrekking tot contraindicaties tot participatie
- 7 Vrijwilligers zijn bereid een *P. falciparum* sporozoïten besmetting te ondergaan
- 8 Bereidheid om gedurende de intensieve studieperiode (dag 5 tot 3 dagen na behandeling) in een hotel nabij het LUMC te verblijven
- 9 Bereikbaar per mobiele telefoon gedurende de studie
- 10 Beschikbaar voor alle studie bezoeken
- 11 Bereid om af te zien van bloed donatie voor Sanquin of andere doeleinden gedurende de studie
- 12 Bereid om HIV test, Hepatitis B en C test te ondergaan
- 13 Negatieve urine toxicology screening test op screening en dag voor besmetting
- 14 Bereidheid om een curatief regiem Malarone® in te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1 Voorgeschiedenis van malaria
- 2 Van plan om naar malaria endemische gebieden te reizen gedurende de studie
- 3 Van plan om gedurende dag 0-28 buiten Nederland te reizen
- 4 Eerdere participatie in een malaria trial of positieve serologie voor *Plasmodium falciparum*
- 5 Symptomen en afwijkingen bij lichamelijk onderzoek of laboratorium onderzoek passend bij systemische afwijkingen, die kunnen interfereren met de gezondheid van proefpersonen of de resultaten van de studie
6. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus of maligniteiten (behalve basaalcelcarcinoom van de huid)
- 7 Voorgeschiedenis van arritmieën en verlengde QT tijd
- 8 Positieve familie anamnese van hartziekten in 1ste en 2e graads familieleden < 50 jaar oud

- 9 Een geschat risico op hart- en vaatziekten van $\geq 5\%$, zoals geschat door de Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).
- 10 Body mass index onder 18 of boven 30 kg/m²
- 11 Elke klinisch significante afwijking van de normaalwaarden in biochemie, hematologie of urine analyse
- 12 Positieve HIV, HBV of HCV test
- 13 Participatie in een andere klinische studie binnen 30 dagen voor het starten van de studie
- 14 participatie in een andere klinische studie gedurende de studie periode
- 15 Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- 16 Vrijwilligers die geen toestemmingsverklaring kunnen afgeven
- 17 Vrijwilligers die niet gevolgd kunnen worden vanwege sociale, geografische of psychologische redenen
- 18 Voorgeschiedenis van drug of alcohol misbruik welke interfereert met het normale functioneren gedurende de een jaar voor inclusie in de studie
- 19 Een psychiatrische voorgeschiedenis
- 20 Bekende overgevoeligheid voor anti-malaria medicatie
- 21 Voorgeschiedenis van ernstige reactie of overgevoeligheid op muggenbeten
- 22 Gebruik van chronische immuunsuppressiva, antibiotica, of andere medicatie die het immuun systeem beïnvloedt binnen drie maanden voor start van de studie (inhalatie en topische corticosteroiden zijn toegestaan) en gedurende de studie periode
- 23 Contra-indications voor Malarone®, tevens gebruik van medicatie die interfereert met Malarone®
- 24 Een immunosuppressieve conditie of immunodeficientie, waaronder post-splenectomie
- 25 Medewerkers van de afdelingen Medische Microbiologie of Interne geneeskunde van het UMC St. Radboud in Nijmegen of het Leiden Universitair Medisch Centrum
- 26 Voorgeschiedenis van sikkelcel, thalassemie en G6PD deficientie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-04-2010
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2010
Soort:	Amendement
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	NCT01002833
CCMO	NL30350.058.09