

Experimentele humane malaria infectie door middel van intradermale injectie van *Plasmodium falciparum* sporozoïten (PfSPZ Challenge)

Gepubliceerd: 12-10-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

• Primaire doelstelling: Het bereiken van 100% infectie in humane vrijwilligers door intradermale injectie van aseptische, opgezuiverde en gecryopreserveerde Pf sporozoïten (PfSPZ Challenge). • Secundaire doelstelling: Het vergelijken van parasiet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35056

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIP2

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanaria Inc., Stephen L. Hoffman, M.D.

Overige ondersteuning: Top Institute Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Falciparum, Malaria, Plasmodium, Sporozoit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 100% dikke druppel positiviteit van alle vrijwilligers uit een groep

Secundaire uitkomstmaten

- Een significant verschil in tijd tot dikke druppel positiviteit tussen verschillende groepen vrijwilligers
- Een significant verschil in parasitemie tussen groepen vrijwilligers retrospectief gemeten met RTQ-PCR
- Een significant verschil in kinetiek van parasitemie tussen groepen vrijwilligers retrospectief gemeten met RTQ-PCR
- Een verschil in het voorkomen en/of de intensiteit van symptomen tussen groepen vrijwilligers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Experimentele humane malaria infectie studies zijn algemeen geaccepteerd als model om potentiële malaria vaccins and anti-malaria medicatie te testen. Tot nu werden deze studies uitgevoerd met behulp van geïnfecteerde muggen. Recentelijk heeft Sanaria de technische problemen met betrekking tot de productie van aseptische, gezuiverde en gecryopreserveerde Plasmodium falciparum sporozoiten overwonnen. Het uitvoeren van experimentele humane malaria infectie studies met behulp van aseptische, gezuiverde en gecryopreserveerde sporozoiten heeft duidelijke voordelen boven het gebruik van infectieuze muggen, vanwege een betere dosis bepaling, standaardisatie en het voorkomen van batch verschillen in sequentiele klinische studies. Deze huidige studie is opgezet om de dosis te bepalen van aseptische, opgezuiverde en gecryopreserveerde sporozoiten (PfSPZ Challenge) die nodig is voor het gebruik

in experimentele humane malaria infecties.

Doel van het onderzoek

- Primaire doelstelling: Het bereiken van 100% infectie in humane vrijwilligers door intradermale injectie van aseptische, opgezuiverde en gecryopreserveerde Pf sporozoiten (PfSPZ Challenge).
- Secundaire doelstelling: Het vergelijken van parasiet kinetiek tussen verschillende dosis van intradermaal toegediende PfSPZ Challenge.
- Tertiaire doelstelling: Het vergelijken van immuun responsen in vrijwilligers blootgesteld aan verschillende doses intradermaal toegediende PfSPZ Challenge.
- Exploratoire doelstelling: Het uitdiepen van de pathofysiologie van vroege malaria infectie, met specifieke aandacht voor stolling, endotheelactivatie, complement activatie en VAR gen expressie.

Onderzoeksopzet

single center, open label, variërende dosis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groepen van 6 vrijwilligers zullen intradermaal geïnjecteerd worden met PfSPZ Challenge. Groepen worden 21 dagen na elkaar geïnjecteerd. Drie verschillende dosis van PfSPZ Challenge zullen toegediend worden, volgens het schema gegeven in de samenvatting van het Clinical Trial Protocol. Criteria voor de behandeling met een curatief regiem Malarone® (250 mg atovaquone en 100 mg proguanil) zijn als volgt: • Positieve dikke druppel tijdens reguliere studiebezoek • Symptomen passen bij malaria en een positieve dikke druppel • Op verzoek van de studie arts of safety monitor • Op verzoek van de vrijwilliger • Op dag 21 na de challenge, als de vrijwilliger nog dikke druppel negatief is • Als de hs Troponine T (Roche) > 0.1 µg/ml en op advies van de cardioloog • Als thrombocyten < 75 x 10⁹/l • Afhankelijk van afwijkende waarden voor LDH, d-dimeer, ADAMTS13 en fragmentocyten, volgens het schema in sectie 6.2.1. De dosering zal als volgt zijn: dagelijks 4 tabletten Malarone® (elk tablet bevat 250 mg atovaquone en 100 mg proguanil), gedurende drie dagen, volgens SWAB richtlijnen. Vrijwilligers worden na behandeling nog ten minste twee maal gecontroleerd op aanwezigheid van parasieten door middel van dikke druppel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Vrijwilligers ondervinden geen voordeel van deelname aan de studie. Vrijwilligers worden geadviseerd om in de toekomst de reguliere malaria profylaxe te nemen bij reizen naar malaria endemische gebieden.

Risico's: De risico's voor vrijwilligers zijn verbonden aan het hebben van (vroege) *P. falciparum* malaria infectie en bijwerkingen van Malarone® behandeling.

Belasting: Vrijwilligers worden onderworpen aan een korte periode (35 dagen) van intensieve klinische monitoring met frequente bezoeken (tot drie maal per

dag) en bloedonderzoek. Het is niet te voorspellen wanneer vrijwilligers een positieve dikke druppel zal ontwikkelen, dus het is onmogelijk om per vrijwilliger het exacte aantal bezoeken en bloedafnames te geven. Het maximale aantal bezoeken indien de vrijwilliger niet dikke druppel positief wordt is 43 met een maximale hoeveelheid bloedafname van 500 mL. Daarnaast wordt er lichamelijk onderzoek verricht en zal vrijwilligers gevraagd worden om een dagboek bij te houden.

Contactpersonen

Publiek

Sanaria Inc., Stephen L. Hoffman, M.D.

9800 Medical Center Dr., Suite A209
Rockville MD 20850
US

Wetenschappelijk

Sanaria Inc., Stephen L. Hoffman, M.D.

9800 Medical Center Dr., Suite A209
Rockville MD 20850
US

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. Gezonde vrijwilligers in de leeftijd > 18 en < 35 jaar (man en vrouw)
2. Goede gezondheid gebaseerd op voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek
3. Negatieve zwangerschapstest
4. Adequaat gebruik van voorbehoedsmiddelen
5. Alle vrijwilligers moeten het toestemmingsformulier tekenen, waarmee zij aangeven het doel en de procedures van de studie begrepen te hebben
6. De vrijwilliger tekent de brief voor de huisarts en geeft toestemming tot het uitwisselen van medische gegevens met betrekking tot contra-indicaties voor deelname
7. Bereidheid om een Pf sporozoiten challenge te ondergaan
8. Vrijwilligers die niet in Nijmegen wonen: bereidheid om in een hotel te verblijven gedurende het intensieve deel van de studie (Dag 5 tot 3 dagen na behandeling)
9. Gedurende de gehele studie periode bereikbaar per mobiele telefoon
10. Woont samen met een huisgenoot of partner die de studiearts in het geval van nood kan alarmeren of bereidheid om in een hotelkamer te verblijven gedurende een deel van de studie (Dag 5 tot 3 dagen na behandeling)
11. Beschikbaar voor alle studie bezoeken
12. Bereidheid om af te zien van bloeddonatie bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studie periode tot dag 140
13. Bereid om een HIV, Hepatitis B en Hepatitis C test te ondergaan
14. Negative urine toxicologie test op de dag van screening en de dag voor challenge
15. Bereidheid om een curatief regiem Malarone® te slikken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van malaria
2. Plannen om naar malaria endemische gebieden af te reizen gedurende de 140 dagen van de studie
3. Plannen om buiten Nederland te reizen gedurende de eerste 28 dagen van de studie
4. Eerdere deelname aan een malaria studie en/of positieve serologie voor Pf
5. Symptomen, tekenen bij lichamelijk onderzoek of laboratorium afwijkingen die kunnen passen bij systeemziekte zoals nier-, lever-, cardiovasculaire, long- en huidziekten, immunodeficienties of psychiatrische ziekten, danwel andere condities die mogelijk interfereren met de studie resultaten of de gezondheid van de vrijwilligers
6. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus of kanker (behalve basaalcelcarcinoom van de huid)
7. Voorgeschiedenis van aritmieën of verlengd QT interval
8. Positieve familie anamnese in 1e en 2e graads familieleden van cardiale ziekten < 50 jaar
9. Een geschat 10-jaars risico op fatale hart- en vaatziekten van $\geq 5\%$, geschat met behulp van de Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)
10. Klinisch significante afwijkingen van het ECG bij screening

11. Body Mass Index (BMI) onder 18 of boven 30 kg/m²
12. Elke klinisch significante afwijking in biochemie of hematologie testen
13. Positieve HIV, HBV of HCV testen
14. Deelname aan een andere klinische studie binnen 30 dagen voor start van de studie
15. Deelname aan elke andere klinische studie gedurende de studie periode
16. Zwangerschap of lactatie
17. Vrijwilligers die geen toestemmingsverklaring kunnen afgeven
18. Vrijwilligers die niet gevolgd kunnen worden om sociale, geografische of psychische redenen
19. Een voorgeschiedenis van drug of alcoholgebruik die interfereert met het normale functioneren gedurende een periode van 1 jaar voor inclusie
20. Een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte
21. Bekende overgevoeligheid voor anti-malaria medicatie
22. Gebruik van immunosuppressiva, antibiotica of andere immuunmodulerende medicatie binnen drie maanden voor start van de studie en gedurende de studie (m.u.v. inhalatie en topische corticosteroiden)
23. Contra-indicaties voor Malarone®, inclusief behandelingen die interfereren met Malarone®
24. Elke verdenking op immunosuppressieve of immunodeficiente conditie, inclusief postsplenectomie
25. Werknemers van de Medische Microbiologie of Interne Geneeskunde van het RUNMC of Sanaria Inc.
26. Een voorgeschiedenis van sikkelcel anemie, sikkelcel dragerschap, thalassemie, thalassemiedragerschap of G6PD deficiëntie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-10-2010

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Niet beschikbaar

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	EUCTR2010-019300-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01086917
CCMO	NL31858.091.10