

Experimentele humane malaria infectie na immunisatie met Plasmodium falciparum sporozoiten onder chloroquine profylaxe.

Gepubliceerd: 03-02-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling: Vaststellen of CPS immunisatie bescherming biedt tegen een bloedstadium challenge-infectie. Secundaire doelstellingen: - bestuderen en vergelijken van parasitemie en kinetiek van parasitemie na challenge tussen studiegroepen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36473

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EHMI9

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chloroquine, immunisatie, malaria, plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

Duur van prepatente periode gemeten door middel van microscopie.

Andere hoofduitkomstmaten:

- Parasitemie en kinetiek van parasitemie als gemeten met PCR
- Het voorkomen van symptomen

Secundaire uitkomstmaten

- Antilichaam productie in groepen 1, 2, 3 en 4
- Cellulaire immunrespons in groepen 1, 2, 3 en 4
- Cytokine profielen in groepen 1, 2, 3 en 4

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een van de belangrijkste infectieziekten in de wereld, met een enorme impact op kwaliteit van leven en grote bijdrage aan blijvende armoede in endemische landen. Malaria veroorzaakt bijna een miljoen doden per jaar, waarvan de meerderheid kinderen jonger dan vijf jaar zijn. De malariaparasiet komt het lichaam binnen door de huid, via de beet van een geïnfecteerde mug. Vervolgens invaderen de parasieten de lever en ontwikkelen en vermenigvuldigen ze zich in de hepatocyten. Na een week barsten de hepatocyten open en komen de parasieten vrij in het bloed, wat leidt tot de klinische symptomen van de ziekte.

Als unieke mogelijkheid om malaria immunologie en effectiviteit van immunisatiestrategieën te onderzoeken, is er een protocol ontwikkeld om experimentele humane malaria infecties (EHMIs) te verrichten. EHMIs worden over

het algemeen verricht in een kleine groep malarianaïeve vrijwilligers, die geïnfecteerd worden door middel van de beten van *Plasmodium falciparum* geïnfecteerde laboratorium-gekweekte *Anopheles* muggen. Hoewel malaria een potentieel zeer ernstige of zelfs dodelijke ziekte is, kan het snel en effectief genezen worden in het vroege fase van de bloed infectie, wanneer het risico op complicaties vrijwel nihil is.

Wij hebben voorheen aangetoond dat gezonde vrijwilligers beschermd kunnen worden tegen een muggen (sporozoïten) challenge door te immuniseren met sporozoïten (d.m.v muggenbeten) onder chloroquine profylaxe (CPS immunisatie). Echter, het is onbekend of deze bescherming is gebaseerd op immuniteit tegen het lever- of het bloedstadium van malaria. Voor toekomstige ontwikkeling van malariavaccins en begrip van de beschermende immuniteit tegen malaria, het is belangrijk om te onderzoeken op welk niveau immuniteit gegenereerd wordt door CPS immunisatie. Daarom heeft deze studie tot doel te onderzoeken of CPS immunisatie bescherming biedt tegen een bloedstadium challenge-infectie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Vaststellen of CPS immunisatie bescherming biedt tegen een bloedstadium challenge-infectie.

Secundaire doelstellingen:

- bestuderen en vergelijken van parasitemie en kinetiek van parasitemie na challenge tussen studiegroepen
- analyseren en vergelijken van de immuunrespons tussen de studiegroepen

Exploratoire doelstelling:

Het onderzoeken van de pathofysiologie van een vroege malariainfectie, met specifieke aandacht voor endotheel activatie en VAR gen expressie.

Onderzoeksopzet

Single center, open label studie.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Geen enkele van de vrijwilligers ervaart een voordeel door deelname aan de studie. Zelfs als vrijwilligers beschermd blijken tegen *P. falciparum* na de challenge, zou dit niet voor veldsituatie hoeven te gelden. 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 chloroquine profylaxe en Malarone® behandeling.

Belasting: De studie omvat een immunisatieperiode van drie maanden voor de groepen 1 en 2 (vijftien vrijwilligers), waarin deze vrijwilligers worden geïmmuniseerd met muggenbeten in iedere eerste week van de maand. In de tweede week moeten zij het studiecentrum vijf keer bezoeken. Gedurende deze drie maanden moeten de vrijwilligers wekelijkse chloroquine profylaxe gebruiken. De tien vrijwilligers in de groepen 3 en 4 gebruiken ook chloroquine profylaxe, maar zullen geen geïnfecteerde muggenbeten ontvangen.

Zeventien weken na het stoppen van de chloroquine profylaxe zullen alle vrijwilligers worden gechallengeerd. Na challenge volgt een korte periode (35 dagen) van intensieve klinische monitoring met frequente bezoeken 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 73 voor groep 1, 69 voor groep 2, 56 voor groep 3 en 52 voor groep 4, met een maximale hoeveelheid afgenomen bloed van 993 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

Geert Grooteplein 28
6525 GA Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 28
6525 GA 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 of bloedstadium besmetting te ondergaan
8. Indien niet woonachtig in Nijmegen, bereid om in een hotel te verblijven tijdens een gedeelte van de studie (dag 5 na challenge tot 3 dagen na behandeling voor muggenchallenge, van dag challenge tot 3 dagen na behandeling voor bloedstadium challenge)
9. Bereikbaar per mobiele telefoon gedurende de studie
10. Samenwonend met een derde partij die de artsen kan waarschuwen in het geval van veranderd bewustzijn of bereid om in een hotel te verblijven dicht bij het studiecentrum gedurende een deel van de studieperiode (dag 5 na challenge tot 3 dagen na behandeling voor muggenchallenge, van dag challenge tot 3 dagen na behandeling voor bloedstadium challenge)
11. Beschikbaar voor alle studie bezoeken
12. Bereid om af te zien van bloed donatie voor Sanquin of andere doeleinden gedurende de studie
13. Bereid om HIV test, Hepatitis B en C test te ondergaan
14. Negatieve urine toxicology screening test op screening en dag voor besmetting
15. Bereid om chloroquine profylaxe te slikken en malarone behandeling te ondergaan

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 buiten Nederland te reizen gedurende de challenge periode
4. Eerdere participatie in een malaria trial vaccin studie en/of positieve serologie voor Pf
5. Symptomen en afwijkingen bij lichamelijk onderzoek of laboratorium onderzoek passend bij systemische afwijkingen, inclusief renale, cardiovasculaire, pulmonale, dermatologische, psychiatrische, immunodeficientie of andere condities die kunnen interfereren met de gezondheid van proefpersonen of de resultaten van de studie
6. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus of kanker (met uitzondering van basaal cel carcinoom van de huid)
7. Voorgeschiedenis van arritmieën of 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. Klinisch significante afwijkingen op electrocardiogram (ECG) bij screening
11. Body Mass Index (BMI) lager dan 18 of hoger dan 30 kg/m²
12. Elke klinisch significante afwijking van de normaalwaarden in biochemie, hematologie of urine analyse
13. Positieve HIV, HBV of HCV test
14. Participatie in een andere klinische studie binnen 30 dagen voor het starten van de studie
15. Participatie in een andere klinische studie gedurende de studie periode
16. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
17. Vrijwilligers die geen toestemmingsverklaring kunnen afgeven
18. Vrijwilligers die niet gevolgd kunnen worden vanwege sociale, geografische of psychologische redenen
19. Voorgeschiedenis van drug of alcohol misbruik welke interfereert met het normale functioneren gedurende een jaar voor inclusie in de studie
20. Een psychiatrische voorgeschiedenis
21. Bekende overgevoeligheid voor anti-malaria medicatie
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® of chloroquine, tevens gebruik van medicatie die interfereert met Malarone® of chloroquine
24. Een immunosuppressieve conditie of immunodeficientie, waaronder post-splenectomie
25. Medewerkers van de afdelingen Medische Microbiologie of Interne geneeskunde van het RUNMC
26. Voorgeschiedenis van sikkelcelanemie, sickel cell dragerschap, thalassemie, thalassemie dragerschap of G6PD deficientie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-04-2011
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2011
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	NCT01236612
CCMO	NL34273.091.10