

Herhalingsinfectie van eerder geïmmuniseerde en geïnfecteerde humane vrijwilligers tegen een heterologe stam van *P. falciparum* sporozoieten.

Gepubliceerd: 03-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het vaststellen van beschermde immuniteit na een heterologe herhalings-infectie met *P. falciparum* sporozoieten na een eerdere CPS immunisatie en challenge.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37778

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIP4

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria, *Plasmodium falciparum*

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: TI Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: herhalingsinfectie, heteroloog, malaria, plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: het vaststellen van beschermde immuniteit tegen challenge met *P. falciparum* sporozoïten van een andere stam die eerder opgewekt is door CPS immunisatie en challenge.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat

- Het bestuderen van de ontwikkeling van parasitaemie na challenge tussen beschermde en onbeschermde individuen.
- Het bestuderen and vergelijken van klachten en symptomen na een challenge tussen beschermde en onbeschermde individuen.
- Het analyseren en vergelijken van de immuunreactie tussen beschermde en onbeschermde individuen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een van de meestvoorkomende infectieziekten in de wereld met een grote impact op de kwaliteit van leven, en heeft een significante bijdrage aan de voortdurende armoede in endemische landen. Het veroorzaakt ongeveer 655.000 doden per jaar, waarvan het overgrote gedeelte kinderen onder de 5 jaar zijn. De malaria parasiet dringt het menselijk lichaam binnen in de huid na een beet van een geïnfecteerde muggenbeet. De parasiet gaat daarna naar de lever en

ontwikkeld en vermenigvuldigd zich in de levercellen. Na ongeveer 1 week, barsten de levercellen open en komen de parasieten in de bloedbaan die tot klinische verschijnselen leiden.

Een protocol is ontwikkeld om gecontroleerde humane malaria infecties (CHMI) te kunnen uitvoeren. Dit is een unieke manier om de immunologische effecten en effectiviteit van immunisaties te bestuderen. CHMI's zijn studies die uit een kleine groep malaria-naïeve vrijwilligers bestaan die geïnfecteerd worden door beten van geïnfecteerde (bijv *Plasmodium falciparum*) laboratorium anopheles muggen. Alhoewel *P. falciparum* infecties potentieel ernstig of zelfs dodelijk kunnen zijn, malaria kan radicaal worden behandeld in de vroege stadia van de infectie. Complicaties zijn dan vrijwel uitgesloten en klachten meestal mild. Wij hebben aangetoond dat gezonde humane vrijwilligers tegen *P. falciparum* challenge infecties beschermd kunnen worden door immunisatie met sporozoiëten (dmv muggenbeten) onder chloroquine profylaxe (CPS immunisatie). Interessant is het feit dat steriele bescherming al bewerkstelligd kon worden door een relatieve lage dosis van totaal 45 infectieuze muggenbeten.

In de ZonMw1 studie (NL33904.091.10) zijn 24 vrijwilligers geïnfecteerd na CPS immunisatie met respectievelijk 45, 30 of 15 geïnfecteerde muggenbeten. Zeventien van deze vrijwilligers waren volledig beschermd tegen deze homologe challenge na CPS immunisatie terwijl 7 vrijwilligers een parasitaemie ontwikkelden met dezelfde pre-patente periode als de controle groep. De beschikbaarheid van dit geïmmuniseerde cohort opent de mogelijkheid heterologe bescherming te onderzoeken bij zowel de beschermde als de onbeschermden vrijwilligers daar de challenge infectie in de vorige studie mogelijk een immunologische boost heeft gegeven aan de onbeschermden vrijwilligers. In onze huidige studie bestuderen wij op een individuele basis, door een observationele proof of principle studie, de bescherming van alle geïmmuniseerde ZonMw1 vrijwilligers tegen een heterologe *P. falciparum* NF135.C10 challenge.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van beschermde immuniteit na een heterologe herhalings-infectie met *P. falciparum* sporozoiëten na een eerdere CPS immunisatie en challenge.

Onderzoeksopzet

De studie is een mono-centre 'open label' klinische trial. Alleen het laboratorium personeel (dikke druppel lezers van het Parasitologie lab) worden geblindeerd. De vrijwilligers en de onderzoekers zijn niet geblindeerd.

Maximaal 25 vrijwilligers zullen worden verdeeld in twee groepen en worden ge-challenged met 5 geïnfecteerde muggen (volgens bestaande protocollen) met de NF135.C10 stam.

1. N=20; geïmmuniseerde vrijwilligers ZonMw1
2. n=5; controle groep

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle vrijwilligers ondergaan 5 muggenbeten geïnfecteerd met de NF135.C10 stam van *P. falciparum*

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Vrijwilligers hebben geen voordeel door deelname aan deze studie. Ondanks het feit dat eerder geïmmuniseerde en ge-challenge vrijwilligers beschermd kunnen zijn tegen *P. falciparum* in deze studie, is deze bescherming niet van toepassing op veld situaties. Daarom worden alle vrijwilligers geadviseerd om adequate malaria profylaxis and preventatieve maatregelen te nemen (bednet, deet etc) wanneer zij gaan reizen naar een malaria endemisch gebied in de toekomst.

Risico: Risico's van de vrijwilligers zijn gerelateerd aan de blootstelling aan (vroeg) vormen van *P. falciparum* malaria infecties en mogelijke bijwerkingen van de Malarone® behandeling. Tevens krijgen vrijwilligers de uitslagen van alle screeningstesten (HBV, HCV, HIV, zwangerschap, toxicologie screen).

Belasting: Proefpersonen moeten een vragenlijst met betrekking tot gezondheid en klachten invullen voor de screening. Ongeveer 10 dagen voor de challenge infectie zullen de vrijwilligers 'leukaferesis' ondergaan volgens standaard procedures in Sanquin bloedbank vlakbij het LUMC. Doormiddel van een naald in de elleboogsplooi worden gedurende ongeveer 30 minuten PBMC's uit het bloed gefilterd om de afweer tegen malaria te onderzoeken. De belasting voor de vrijwilliger is minimaal, soms kunnen er tintelingen ontstaan in lippen of vingers, deze verdwijnen echter snel na inname van calciumhoudende dranken (bijv melk) of inname van calciumhoudende (bruis) tabletten.

Tijdens de challenge infectie (dag 0) ontvangen de vrijwilligers 5 geïnfecteerde muggensteken op de onderarmen en moeten daarna bezoeken afleggen in de 140 dagen daarna, deze bezoeken beginnen op dag 5 na de challenge. Na de challenge vindt een intensieve periode plaats van 35 dagen waarin frequente bezoeken en bloedafnames plaatsvinden. De eerste twee dagen is dat eenmaal per dag een bezoek, de daaropvolgende 9 dagen tweemaal per dag en de laatste 6 dagen eenmaal per dag een bezoek. Na start van de Malarone behandeling moeten vrijwilligers tweemaal per dag komen. Omdat het onmogelijk is te voorspellen wanneer een vrijwilliger een positieve dikke druppel gaat krijgen na de challenge infectie is het onmogelijk het exacte aantal bezoeken en bloedafnames te voorspellen. Het maximale aantal bezoeken (indien de vrijwilliger geen positieve dikke druppel heeft) is 39 (34 bloedafnames) met een maximum van 500ml bloed.

Vrijwilligers wordt gevraagd om tijdens de onderzoeksperiode een dagboek bij te houden waarin zij eventuele klachten moeten noteren en temperatuur oraal moeten meten.

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 tekenen het medische informatie formulier met betrekking tot contraindicaties tot participatie
7. Vrijwilligers zijn bereid een gecontroleerde infectie met *P. falciparum* sporozoïten te ondergaan
8. Bereid om in een hotel te verblijven tijdens een gedeelte van de studie (dag 5 na challenge tot 3 dagen na behandeling)
9. Bereikbaar (24/7) 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. Bereid om malarone behandeling te ondergaan
15. Adequate veneuze toegang voor leukaferesis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van malaria (behalve in ZonMw1 studie)
2. Van plan om naar malaria endemische gebieden te reizen gedurende de studie
3. Plan om buiten Nederland te reizen gedurende de challenge-infectie periode
4. Eerdere participatie in een malaria trial vaccin studie en/of positieve serologie voor Pf (behalve ZonMw1 studie)
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 kanker (met uitzondering van basaal cel carcinoom van de huid)
7. Voorgeschiedenis van arritmieën en verlengde QT tijd
8. Positieve familie anamnese van cardiale events 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. Voor vrouwen: zwangerschap of borstvoeding
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
20. Voorgeschiedenis van behandeling voor psychiatrische ziekte
21. Voorgeschiedenis van convulsies
22. Contra-indicaties voor Malarone® inclusief overgevoeligheid of medicatie die interfereert met malarone
23. 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
24. Een immunosuppressieve conditie of immunodeficientie, waaronder (functionele) asplenie
25. Medewerkers van de afdelingen Medische Microbiologie, Parasitologie of Interne geneeskunde van het Leiden Universitair Medisch Centrum
26. Voorgeschiedenis van sikkelcelanemie, sickel cell dragerschap, thalassemie, thalassemie dragerschap of G6PD deficiëntie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-08-2012
Aantal proefpersonen:	29
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2012

Soort: Eerste indiening

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
CCMO	NL39414.000.12
Ander register	volgt