

Identificatie van pre-erythrocytaire target antigenen die worden geïnduceerd door Plasmodium falciparum immunisatie onder chemoprophylaxe.

Gepubliceerd: 11-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Het onderzoeken van het antistofrepertoire gericht tegen de pre-erythrocytaire stadia van Plasmodium falciparum, geïnduceerd door CPS-immunisatie. Secundair: - Het beoordelen van de functionaliteit van door CPS-immunisatie geïnduceerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMGF1

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud universitair medisch centrum

Overige ondersteuning: Bill and Melinda Gates Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antigenen, immuniteit, malaria, vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het genereren van B-cellen voor het onderzoeken van de antistofrespons gericht tegen de pre-erythrocytaire stadia van *Plasmodium falciparum* in CPS-geïmmuniseerde, beschermde vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

1. De functionaliteit van door CPS-immunisatie geïnduceerde antistoffen voor bescherming tegen de pre-erythrocytaire stadia van *Plasmodium falciparum*.
2. De specificiteit van door CPS-immunisatie geïnduceerde T-cel responsen tegen de pre-erythrocytaire stadia van *Plasmodium falciparum*.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria, een ziekte die wordt veroorzaakt door de *Plasmodium* parasiet, is een van de belangrijkste infectie ziekten ter wereld. Met ongeveer 627.000 doden per jaar, is het een grote oorzaak van mortaliteit en morbiditeit, en speelt het een significante rol in de persisterende armoede in malaria endemische gebieden. Uiteindelijk zou de beste vorm van malaria preventie een effectief vaccin zijn. Hoewel meerdere vaccinkandidaten al in klinische of preklinische studies zijn onderzocht, hebben geen van deze de effectiviteit laten zien die nodig zou zijn om malaria volledig te voorkomen. Het is eerder aangetoond dat gezonde vrijwilligers volledige beschermd zijn tegen homologe *Plasmodium* parasieten na immunisatie met *Plasmodium* parasieten onder chloroquine profylaxe (ChemoProphylaxe en Sporozoiten, CPS-immunisatie). De onovertroffen effectiviteit van CPS-immunisatie maakt het een uniek model om target antigenen te identificeren voor de ontwikkeling van een eiwitvaccin. De identificatie van antigenen die een significante rol spelen in steriele bescherming tegen malaria zal een basis creëren voor de verdere ontwikkeling en evaluatie van

effectievere eiwitvaccin kandidaten.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het onderzoeken van het antistofrepertoire gericht tegen de pre-erythrocytaire stadia van *Plasmodium falciparum*, geïnduceerd door CPS-immunisatie.

Secundair:

- Het beoordelen van de functionaliteit van door CPS-immunisatie geïnduceerde antistoffen.
- Het identificeren van de antigeen specificiteit van T-cellen in CPS-geïmmuniseerde, beschermde vrijwilligers.

Exploratoir:

- Het beoordelen van de functionaliteit van door CPS-immunisatie geïnduceerde T-cellen.
- Het analyseren van de adaptieve en aangeboren immuun respons tijdens CPS-immunisatie en tijdens vroege malaria infecties.

Onderzoeksopzet

Dit is een singlecenter, gerandomiseerde, open-label studie. In totaal worden 15 vrijwilligers geïncubeerd, die worden verdeeld in twee groepen, waarvan één groep CPS-immunisatie zal ontvangen (groep 1, n=10) en één alleen chloroquine profylaxe krijgt (groep 2, n=5). In beide groepen wordt een malaria challenge uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de immunisatie groep worden in totaal vier CPS-immunisaties verricht, met 15 steken van *Plasmodium* geïnfecteerde muggen per immunisatie, over een periode van vier maanden, gedurende welke deelnemers chloroquine profylaxe zullen nemen. De controle groep zal alleen chloroquine profylaxe nemen tijdens deze periode. Alle vrijwilligers zullen challenge infectie ondergaan doormiddel van blootstelling aan 5 steken van met *Plasmodium falciparum* sporozoïten geïnfecteerde muggen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers die worden gerandomiseerd in de immunisatie groep zullen gedurende de studie tijdens vijf korte periodes aan intensieve follow-up deelnemen (tot twee bezoeken per dag) met frequente bloed afnamen. Voor deelnemers in de controle groep blijft het bij één periode met intensieve follow-up gedurende twee tot vier weken. Omdat het onmogelijk is om te voorspellen wanneer een deelnemer een positieve qPCR of dikke druppel zal ontwikkelen, is het onmogelijk om het exacte aantal follow-up bezoeken aan te geven. Het maximum

aantal bezoeken (in het geval dat een deelnemer geen positieve qPCR ontwikkeld) in de interventie groep zal 70 zijn. In beide groepen zal het totaal afgenomen bloed niet meer zijn dan 1200ml. Daarnaast zal de interventie groep tweemaal een leukaferese ondergaan.

Contactpersonen

Publiek

Radboud universitair medisch centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud universitair medisch centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6525 GA
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)

- Proefpersonen hebben een leeftijd van ≥ 18 en ≤ 35 jaar en verkeren in goede

gezondheid.

- De proefpersoon heeft voldoende begrip van de onderzoek procedures en is bereid zich aan de voorschriften te houden.
- De proefpersoon moet in staat zijn om goed met de onderzoeker te communiceren, moet beschikbaar en bereid zijn om alle onderzoeksbezoeken af te leggen, moet binnen 10 kilometer van het studie centrum wonen of gedurende de studie periode in een hotel dicht bij het studie centrum verblijven (van dag 5 na challenge infectie tot 3 dagen na de behandeling). Verder moet de proefpersoon in Nederland blijven gedurende de challenge periode, niet naar een malaria-endemisch land reizen gedurende de hele studie periode en 24 uur per dag bereikbaar zijn op zijn/haar mobiele telefoon gedurende de studie periode.
- De proefpersoon moet ermee akkoord gaan dat de huisarts op de hoogte wordt gesteld en moet een verzoek tot vrijgave van medische informatie over contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek tekenen.
- Proefpersoon mag geen bloed geven bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studie periode, en voor een bepaalde periode na afloop van de studie, die overeenkomt met de huidige richtlijnen van Sanquin.
- Vrouwelijke proefpersonen stemmen in met het gebruik van effectieve contraceptie gedurende het onderzoek, en geven geen borstvoeding gedurende de onderzoeksperiode.
- Er is schriftelijk geïnformeerde toestemming verkregen. ;Toegevoegd inclusie criterium (na Amendement 2 - 05-Dec-2014 op dag 61)
- Proefpersoon mag een intensieve lichamelijke inspanning verrichten (disproportioneel aan de normale dagelijkse activiteit of normale sport activiteiten) gedurende tien dagen na elke immunisatie en tijdens de malaria challenge periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Enige voorgeschiedenis van of tekenen van klinisch significante symptomen of afwijkende laboratoriumwaardes die suggestief zijn voor een systemische ziekte of psychiatrische aandoening die de veiligheid of gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar zou kunnen brengen of de interpretatie van de studieuitslagen kan bemoeilijken.
- Een lichaamsgewicht van <50 kg of een Body Mass Index (BMI) <18.0 of >30.0 kg/m² tijdens de screening.
- Een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte, o.b.v. een geschat 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte $\geq 5\%$ volgens het Systematic Coronary Risk Evaluation-systeem (SCORE); een voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzingen voor klinisch significante aritmieën, verlengde QT-tijd of andere klinisch significante ECG afwijkingen; of een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire incidenten in een eerste- of tweedegraads familie lid onder de leeftijd van 50 jaar.
- Voorgeschiedenis van functionele asplenie, bloedingsstoornissen, bloeddyscrasie, inclusief sikkelcelanemie, sikkelcel-trait, thalassemie, thalassemie-trait, of G6PD-deficiëntie.
- Voorgeschiedenis van epilepsie in de vijf jaar voor aanvang van de studie, ook als de proefpersoon op het moment van de screening geen medicatie meer gebruikt.
- Positieve HIV, HBV of HCV screening test.
- Chronisch gebruik van immuunsuppressiva, antibiotica, of andere immuunmodulerende

middelen binnen 3 maanden van begin van de studie (met uitzondering van inhalatie corticosteroiden of orale anti-histamines) of te verwachten gebruik van deze middelen tijdens de study.

- Voorgeschiedenis van een maligniteit van enig orgaansysteem (met uitzondering van het lokaal basaalcel carcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar.
- Enige voorgeschiedenis van behandeling voor psychiatrische aandoeningen door een psychiater gedurende een jaar voor aanvang van de studie.
- Contra-indicaties voor Malarone®, chloroquine of artemether-lumefantrine, inclusief overgevoeligheid hiervoor of een door de vrijwilliger gebruikte behandeling die de werking van Malarone®, chloroquine of artemether-lumefantrine verstoort.
- Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik met gevolgen voor dagelijks sociaal functioneren in de periode van een jaar voor aanvang van de studie, of een positieve urine toxicologie voor cocaïne of amfetamines tijdens screening of inclusie.
- Voorgeschiedenis van malaria of verblijf in een malariagebied in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
- Vaccinaties gedurende de drie maanden voor aanvang van de studie of plannen om vaccinaties te krijgen gedurende de studie periode of binnen 8 weken na afloop van de studie.
- Deelname aan een andere klinische studie in de 30 dagen voor aanvang van de studie of tijdens de studie periode.
- Deelnemers mogen geen werknemer of student zijn van de afdeling medische microbiologie of de afdeling interne geneeskunde van het Radboudumc.
- Alle andere aandoeningen of situaties die naar inzicht van de onderzoeker de proefpersoon een onacceptabel risico op schade geven, of waardoor de deelnemer niet aan de eisen van het studie protocol kan voldoen.; Toegevoegd exclusie criterium (na Amendement 2 - 05-Dec-2014 op dag 61)
- Positieve urine toxicologie test voor cannabis bij inclusie of voor infectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-10-2014
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
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	NCT02080026
CCMO	NL48301.091.14