

Immunologische en Genetische Risicofactoren voor Cardiale Ernstige Ongewenste Voorvallen na Gecontroleerde Humane Malaria Infecties - een Case-Control studie

Gepubliceerd: 24-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Identificatie van immunologische of genetische risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van cardiale EO's na CHMI. Door identificatie van deze risicofactoren kunnen enerzijds onderzoeksdeelnemers met een verhoogd...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50610

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Risicofactoren voor cardiale EO's na CHMI

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Myocarditis (ontsteking van de hartspier) en acuut coronair syndroom (aandoeningen waarbij de bloedvoorziening van het hart acuut onvoldoende is)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale EOVS, Case-control studie, Gecontroleerde humane malaria infectie, Immunogenetica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Immunologische risicofactoren met significante odds ratio's voor cardiale EOVS na CHMI in cases vergeleken met controls.
2. Genetische factoren geïdentificeerd in één of meerdere cases, die mogelijk (deels) kunnen verklaren waarom deze deelnemers een cardiale EOVS hebben ontwikkeld.

Secundaire uitkomstmaten

1. Immunologische factoren geïdentificeerd in één of meerdere cases, die mogelijk (deels) kunnen verklaren waarom deze deelnemers een cardiale EOVS hebben ontwikkeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria, een ziekte veroorzaakt door Plasmodium parasieten, is één van de belangrijkste infectieziekten wereldwijd. Na een relatief succesvolle periode in de bestrijding van malaria, is er sinds 2015 nog maar beperkte vooruitgang geboekt. Een effectief vaccin zou de sleutel zijn tot eliminatie van malaria. Ondanks vooruitgang in de ontwikkeling van malariavaccins, is een voldoende effectief vaccin tot op heden nog niet gerealiseerd. Controlled Human Malaria Infections (CHMI), waarbij deelnemers in een gecontroleerde onderzoeks(setting) met Plasmodium parasieten geïnfecteerd worden, zijn een belangrijke tool in

malariaonderzoek en worden sinds 1998 verricht aan het Radboudumc. De belangrijkste toepassing ligt in de klinische ontwikkeling van malariavaccins. CHMI wordt ook in diverse andere onderzoekscentra wereldwijd toegepast en wordt als veilig beschouwd. Echter hebben sinds 2002 vijf onderzoeksdeelnemers een cardiaal Ernstige Ongewenste Voorval (EOV) doorgemaakt na het ondergaan van CHMI in het Radboudumc in Nijmegen (myocarditis of acuut coronair syndroom). Cardiale EOV's zijn nog nooit beschreven bij de duizenden deelnemers aan CHMI trials op andere locaties wereldwijd, noch na de miljoenen ongecompliceerde natuurlijke malaria-infecties die jaarlijks voorkomen. Ondanks strengere inclusie- en exclusiecriteria en extra veiligheidscontroles in de protocollen van de CHMI studies opgezet na de respectievelijke voorvallen, bleven EOV*s sporadisch voorkomen. Een duidelijke oorzaak is nog altijd nog niet geïdentificeerd, hoewel de klinische presentatie en timing van deze EOV's suggereren dat een (vertraagde) abnormale inflammatoire respons mogelijk een rol speelt. Verder onderzoek naar mogelijke oorzaken is wenselijk met het oog op het verbeteren van de veiligheid van CHMI trials, ofwel door modificaties aan het CHMI-model of door bijkomende exclusiecriteria om deelnemers met een verhoogd risico uit te kunnen sluiten van deelname. Naast factoren die mogelijk uniek zijn aan het CHMI-model in het Radboudumc, is onze hypothese dat sommige mensen een aanleg (genetisch of door de immunologische voorgeschiedenis) hebben om een abnormale inflammatoire reactie te ontwikkelen na CHMI, welke leidt tot deze EOV's.

Doel van het onderzoek

Identificatie van immunologische of genetische risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van cardiale EOV's na CHMI. Door identificatie van deze risicofactoren kunnen enerzijds onderzoeksdeelnemers met een verhoogd risico worden geëxcludeerd en/of passende aanpassingen worden gemaakt aan het CHMI-model bij toekomstige studies.

Onderzoeksopzet

Een case-control studie; zie 'Onderzoekspopulatie' voor de definitie van cases en controls. Cases en controls worden uitgenodigd voor tenminste twee studievizites. Het eerste studiebezoek omvat een medische anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedafname voor algemeen screenend bloedonderzoek en immunologische screening en afname van een urinesample voor drugsscreening. Mits deelnemers instemmen, zal het medische dossier worden opgevraagd bij de huisarts. Cases zullen, mits zij hiermee instemmen, tevens genetische screening in de vorm van Whole Exome Sequencing (WES) ondergaan, onder supervisie van een klinisch geneticus. Alle deelnemers worden uitgenodigd voor een afsluitend studiebezoek, om de resultaten te bespreken. Afhankelijk van de initiële resultaten zijn mogelijk één of max. enkele extra studieafspraken inc. bloedafname voor immunologische tests nodig.

Inschatting van belasting en risico

Tenminste één eerste studieafspraken van ongeveer 1 uur en een afsluitende studieafspraken van ongeveer 20 minuten voor alle proefpersonen. Cases kunnen tevens genetische screening ondergaan, inc. twee consultaties met een klinisch geneticus. Bij genetische analyse bestaat het risico op nevenbevindingen. Bij controls zal minstens één bloedafname via venapunctie worden verricht, bij cases die genetische screening ondergaan minstens twee. Voor zowel cases als controls is de verwachting dat deelname geen direct gezondheidsvoordeel oplevert, maar de verwachting is dat de studie inzichten oplevert die zullen helpen om de veiligheid van CHMI studies te verbeteren; CHMI is een waardevolle tool in de wereldwijde strijd tegen malaria.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om als case te kunnen deelnemen aan deze studie, dient een onderzoeksdeelnemer aan al de volgende criteria te voldoen:

1. Deelnemer moet geschreven informed consent geven voor deelname aan de trial.
2. Naar oordeel van de onderzoeker is de deelnemer in staat om de studieprocedures en de (beperkte) risico's van de studie te begrijpen, inclusief het risico op nevenbevindingen bij genetische analyse.
3. De onderzoeksdeelnemer was deelnemer in een CHMI trial uitgevoerd door het Radboudumc tussen januari 1998 en december 2021 en heeft een Controlled Human Malaria Infection ondergaan. Deelnemer ontwikkelde een cardiaal Ernstig Ongewenst Voorval (EOV) binnen de 20 dagen na CHMI. Een cardiaal EOV wordt gedefinieerd als ofwel een klinisch significant verhoogde troponinespiegel ofwel een diagnose van myocarditis, acuut coronair syndroom of myocardinfarct door een cardioloog, en voldoet aan de criteria voor een EOV zoals gedefinieerd in het studieprotocol.
4. Subjecten die niet wensen en/of kunnen deel te nemen aan genetische analyse, kunnen nog altijd deelnemen aan de immunologische analyse binnen de studie (en vice versa)

Om als control te kunnen deelnemen aan deze studie, dient een onderzoeksdeelnemer aan al de volgende criteria te voldoen:

1. Deelnemer moet geschreven informed consent geven voor deelname aan de trial.
2. Naar oordeel van de onderzoeker is de deelnemer in staat om de studieprocedures en risico's geassocieerd met de studie te begrijpen.
3. De onderzoeksdeelnemer was deelnemer in een CHMI trial uitgevoerd door het Radboudumc tussen januari 1998 en december 2021 en heeft een Controlled Human Malaria Infection ondergaan. Deelnemer ontwikkelde geen cardiaal Ernstig Ongewenst Voorval (EOV) binnen de 20 dagen na CHMI. Een cardiaal EOV wordt gedefinieerd als ofwel een klinisch significant verhoogde troponinespiegel ofwel een diagnose van myocarditis, acuut coronair syndroom of myocardinfarct door een cardioloog, en voldoet aan de criteria van een EOV zoals gedefinieerd in het studieprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële case of control welke aan één of meer van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten voor deelname aan immunologische screening:

1. Deelnemer is HIV-positief of lijdt aan enige andere vorm van (chronische)

ziekte vastgesteld d.m.v. medische anamnese en voorgeschiedenis, klinisch onderzoek en/of laboratoriumonderzoek welke naar de klinische beoordeling van de onderzoeker leidt tot voor interpretatie hinderlijke beïnvloeding van de resultaten van de immunologische tests. De onderzoeker zal beoordelen of later in de studieperiode een bloedafname kan worden gedaan zonder dergelijke beïnvloeding.

2. Gebruik of ontvangst van:

- i) immunosuppressieve medicatie of andere medicatie met een modificerende invloed op het immuunsysteem in de drie maanden voorafgaand aan de aanvang van de studie (uitgezonderd topische corticosteroïden en orale antihistaminica) OF
- ii) gebruik van drugs vastgesteld via urine screening OF
- iii) elke vorm van vaccinatie binnen 30 dagen voor bloedafname voor immunologische tests

ALS gebruik van deze medicatie of drugs of deze vaccinatie leidt tot voor interpretatie hinderlijke beïnvloeding van de resultaten van immunologische tests naar het klinisch oordeel van de onderzoeker. De onderzoeker zal beoordelen of later in de studieperiode een bloedafname kan worden gedaan zonder dergelijke beïnvloeding.

3. Verdere voorgeschiedenis van malaria infectie naast de CHMI tijdens de eerdere deelname aan een Radboudumc trial.

Een potentiële case welke aan één of meer van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten voor deelname aan genetische analyse:

- 1. Een voorgeschiedenis van beenmergtransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	25

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum:

24-03-2022

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
Ander register	Clinicaltrials.gov (nog te registreren)
CCMO	NL79934.091.21