

# De veiligheid en beschermende werkzaamheid van herhaaldelijke gecontroleerde humane Schistosoma mansoni infecties

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelen:- Het onderzoeken van de beschermende werkzaamheid van herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariën bij gezonde Schistosoma-naïeve vrijwilligers op basis van CAA.- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Wormaandoeningen      |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50894

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ReCoHSI

### Aandoening

- Wormaandoeningen

### Synoniemen aandoening

bilharzia, Schistosomiasis

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Welcome Trust

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Infectieziekte, Schistosoma mansoni, Schistosomiasis, Tropische ziekte

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste onderzoeksparameters/eindpunten:

- De beschermende werkzaamheid van herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariën gemeten aan de hand van het verschil in frequentie van serum CAA-positiviteit ( $\geq 1,0$  pg/ml) tussen de herinfectiegroep en de infectiecontrolegroep op elk tijdstip na de laatste infectie in week 18;
- Frequentie en ernst van bijwerkingen na (herhaalde) humane Sm-infectie met mannelijke cercariën.

### Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van het tijdstip van positieve serum- en urine-CAA-test tussen de herinfectie- en infectiecontrolegroep na de laatste infectie in week 18;
  - Vergelijking van de hoogste serum-CAA-concentratie tussen de herinfectie- en infectiecontrolegroep na de laatste infectie in week 18;
  - Vergelijking van het aantal eosinofielen tussen de groepen voor herinfectie en infectiecontrole na de laatste infectie in week 18;
  - Vergelijking van (glycaan)antilichaamresponsen gericht tegen Sm-antigenen tussen de herinfectie- en infectiecontrole-deelnemers en tussen beschermde en niet-beschermde deelnemers na de laatste infectie in week 18 met behulp van eiwit- en glycaanarrays;
  - Vergelijking van cellulaire responsen gericht tegen Sm-antigenen tussen de herinfectie- en infectiecontrole-deelnemers en tussen beschermde en
- 2 - De veiligheid en beschermende werkzaamheid van herhaaldelijke gecontroleerde hum ... 22-06-2025

niet-beschermde deelnemers na de laatste infectie in week 18 met behulp van flowcytometrie;

- Het gepoolde \*attack rate\* na initiële blootstelling aan 20 mannelijke

cercariae, d.w.z. proportie CAA-positiviteit tussen week 0-8 voor de

herinfectiedeelnemers en tussen week 18-26 voor infectiecontroledelnemers.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Schistosomiasis is een parasitaire ziekte van mondiaal belang die ongeveer 140 miljoen mensen treft, voornamelijk in (sub)tropische gebieden. De ontwikkeling van een vaccin tegen schistosomiasis wordt belemmerd door beperkte onderzoeksfinanciering en hiaten in de kennis met betrekking tot de ontwikkeling van (natuurlijke) immuniteit tegen schistosomiasis.

Epidemiologische gegevens suggereren dat natuurlijke immuniteit zich ontwikkelt op een leeftijds- en IgE-afhankelijke manier. Bovendien leveren dierproeven bij muizen en niet-menselijke primaten het sterkste bewijs dat de ontwikkeling van beschermende immuniteit haalbaar is: bij dieren die zijn geïmmuniseerd met stralingsverzwakte (radiation attenuated, RA) cercariën werd een vermindering van wormen waargenomen tot 80%. Bescherming was geassocieerd met opgereguleerde Th1-gepolariseerde CD4+-cellen en verhoogde IgG, maar niet met IgE-antilichamen. In het LUMC hebben we onlangs een gecontroleerd humaan *Schistosoma mansoni*-infectie (CoHSI)-model ontwikkeld met cercariae van hetzelfde geslacht die geen eieren produceren en daarmee ei-gerelateerde morbiditeit bij studiedeelnemers voorkomen. Infectie met 20 mannelijke cercariae was veilig en werd goed verdragen. De immuunresponsen na infectie vertoonden een overheersende Th1-scheeftrekking in combinatie met verhogingen van wormspecifiek IgG en IgG1, maar niet IgE. Het gebruik van dit model is niet alleen beperkt tot het testen van vaccinkandidaten, maar kan ook een unieke mogelijkheid bieden om immuunresponsen na herhaalde blootstelling aan cercariën te onderzoeken en vast te stellen of dit leidt tot beschermende immuniteit bij mensen. Op basis van de vergelijkbare immuunresponsen na CoHSI bij mensen en RA-immunisatie bij muizen en niet-menselijke primaten, veronderstellen we dat herhaalde blootstelling aan mannelijke cercariën resulteert in bescherming tegen herinfectie. Als zodanig kunnen ook \*correlates of protection\* worden geïdentificeerd die ons kennis over immuniteit verbeteren en ook kan leiden tot de ontdekking van nieuwe aangrijppunten voor vaccins.\*

### Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Het onderzoeken van de beschermende werkzaamheid van herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariën bij gezonde Schistosoma-naïeve vrijwilligers op basis van CAA.
- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariën;

Andere doelen:

- Het onderzoeken van de kinetiek van \*circulating anodic antigen\* (CAA) na herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariae;
- Het onderzoeken van mogelijke verschillen in immunologische reacties en CAA-kinetiek tussen eenmalige blootstelling versus herhaalde blootstelling aan mannelijke Sm cercariae;
- Het onderzoeken van immunologische markers die verband houden met bescherming tegen Schistosoma mansoni-infectie.

## **Onderzoeksopzet**

Dubbelblind placebogecontroleerd interventieonderzoek

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

24 vrijwilligers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in de interventiegroep en de controlegroep. De interventiegroep (d.w.z. de herinfectiegroep) zal drie keer worden blootgesteld aan 20 mannelijke Sm cercariën (week 0, 9, 18), terwijl de controlegroep (d.w.z. de infectiecontrolegroep) slechts één keer wordt blootgesteld (week 18). Deze groep krijgt in week 0 en 9 een schijninfectie met water. Deelnemers in de herinfectiegroep worden op week 8, 17 en 30 behandeld met praziquantel om de infectie te behandelen, terwijl de deelnemers in de infectiecontrolegroep op week 8 en 17 een placebo krijgen, gevolgd door behandeling met praziquantel op week 30

## **Inschatting van belasting en risico**

Vrijwilligers bezoeken het onderzoekscentrum voor screening, vervolgens een dag vóór infectie, op de dag van infectie en om de week tot de volgende infectie. In de tussenliggende weken vinden vervolgbezoeken plaats per e-mail/telefoon. Na de laatste infectie (vanaf week 20) \*\*zullen deelnemers tot week 30 wekelijks het studiecentrum bezoeken. Na week 30 vindt er tot week 38 tweewekelijks controle plaats, met tussendoor telefonische controles in week 31 en 33. Het laatste bezoek vindt plaats in week 54. In totaal zijn er 27 reguliere bezoeken, 3 infectiedagen en 11 telefonische bezoeken. Bij alle vervolgbezoeken zullen bijwerkingen worden geregistreerd, vrijwilligers zullen een bloedafname ondergaan door middel van venapunctie en zullen een urinemonster inleveren. Bij sommige bezoeken wordt neusvloeistof verzameld. Vrijwilligers houden gedurende 38 weken een dagboek bij om bijwerkingen vast te leggen. Vrijwilligers zullen één of drie keer via de huid worden blootgesteld

aan mannelijke cercariën, afhankelijk van de randomisatiegroep. Ze kunnen bijwerkingen ervaren, zoals zwemmerseczeem of symptomen die verband houden met het acute schistosomiasissyndroom met vermoeidheid, malaise en koorts. Het is onduidelijk of herhaalde infecties leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomen van acute schistosomiasis of dat dit risico afneemt met toenemend aantal infecties. Gegevens uit endemische gebieden suggereren het laatste, aangezien symptomen van acute schistosomiasis niet vaak worden gemeld. In week 8, 17 en 30 worden deelnemers in de herinfecitiegroep behandeld met praziquantel om de Schistosoma-infectie te behandelen. Deelnemers in de infectiecontrolegroep worden met praziquantel behandeld op week 30. Het is bekend dat praziquantel vermoeidheid, gastro-intestinale bijwerkingen en duizeligheid kan geven. Er is geen voordeel aan deelname aan het onderzoek.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

1. Vrijwilliger is  $\geq 18$  en  $\leq 45$  jaar oud en in goede gezondheid.
2. Vrijwilliger begrijpt de procedures van de studie en is zal deze strikt volgen.
3. Vrijwilliger kan goed communiceren met de onderzoeker en heeft de mogelijkheid alle studie-afspraken bij te wonen.
4. Vrijwilliger zal in Europa verblijven (Corsica uitgezonderd) gedurende de studieperiode en zal telefonisch bereikbaar zijn van week 3 tot week 8 van de studieperiode.
5. Vrijwilliger zal geen bloed te doneren bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studieperiode.
6. Voor vrouwelijke vrijwilligers: vrijwilliger zal adequate anticonceptie gebruiken en geen borstvoeding geven gedurende de studieperiode.
7. Vrijwilliger heeft het toestemmingsformulier getekend.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Voorgeschiedenis, of aanwijzingen bij screening, van klinisch belangrijke symptomen, lichamelijke  
aanwijzingen of abnormale laboratoriumwaarden die wijzen op systemische aandoeningen, zoals hart-, long-, nier-, lever-, neurologische, dermatologische, endocriene, maligne, hematologische, infectieuze, immunodeficienties, (ernstige) psychiatrische en andere aandoeningen, die de gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar kunnen brengen, of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden. Deze omvatten, maar zijn niet beperkt tot, het volgende:
  - lichaamsgewicht  $< 50$  kg of Body Mass Index (BMI)  $< 18,0$  of  $> 35,0$  kg/m<sup>2</sup> bij de screening;
  - positieve HIV, HBV of HCV screening tests;
  - gebruik van immunosuppressiva binnen drie maanden voorafgaand aan het begin van de studie (met uitzondering van in te ademen en lokale corticosteroïden) of verwacht gebruik van dergelijke medicijnen tijdens de onderzoeksperiode;
  - voorgeschiedenis van kwaadaardige tumoren van een orgaansysteem (met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen vijf jaar,
  - behandeling van een ernstige psychiatrische ziekte door een psychiater in het afgelopen jaar;
  - voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik met belemmering van normaal sociaal functioneren in de periode van een jaar voor het begin van de studie;

2. Het chronisch gebruik van een geneesmiddel waarvan bekend is dat het effect heeft op het metabolisme van praziquantel, artesunaat of lumefantrine (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Primidon, Dexamethason, rifampicine, cimetidine, flecaïnide, metoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine, klasse IA en III anti-arrhythmica, antipsychotica, antidepressiva, macroliden, fluorchinolones, imidazool- en triazool antimycotica, antihistaminica). Doordat lumefantrine verlenging van de QT-tijd kan veroorzaken, zijn vrijwilligers met chronisch gebruik van geneesmiddelen met effect op het QT-interval uitgesloten van deelname aan de studie.
3. Voor vrouwelijke vrijwilligers: positieve urine-zwangerschapstest bij de screening.
4. Voorgeschiedenis van schistosomiasis of behandeling van schistosomiasis.
5. Positieve serologie voor schistosomiasis of verhoogde serum CAA bij de screening.
6. Bekende overgevoeligheid of contra-indicaties (met inbegrip van co-medicatie) voor het gebruik van praziquantel, artesunaat, of lumefantrine.
7. Medewerker of student van de afdeling parasitologie of infectieziekten van het LUMC.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blindering:      | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Diagnostiek           |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 29-10-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 24                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

## 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           | NL77749.058.21 |
| Ander register | volgt          |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 04-01-2024

### Datum eerste publicatie onderzoek

02-01-2024