

Veiligheid en beschermende werking van genetisch verzwakte Pf*mei2 (GA2) malariaparasieten in gezonde Nederlandse vrijwilligers

Gepubliceerd: 29-01-2021 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Fase 1: • Primair doel: het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid, inclusief het fenotype, van een nieuwe genetisch verzwakte en zich tot een laat leverstadium ontwikkelende GA2 parasiet, door toediening van toenemende hoeveelheden...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51062

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GA2

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria, parasitic disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bontius Stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gecontroleerde humane malaria infectie, Immunisatie, Malaria, Plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Aantal vrijwilligers die parasitemie ontwikkelen na blootstelling aan de GA2 parasiet, gemeten met qPCR.
- Aantal en ernst van bijwerkingen (adverse events) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events).

Fase 2:

- Aantal vrijwilligers die tegen gecontroleerde malaria infectie beschermd zijn na immunisatie aan de GA2 parasiet, gemeten met qPCR.
- Aantal bijwerkingen (adverse events) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events).

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1 en Fase 2

- Kinetiek van de cellulaire en humorale immuun respons van vrijwilligers die aan de GA2 en GA2 parasiet blootgesteld worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een van de meest voorkomende parasitaire infectieziekten, met 228

miljoen ziektegevallen en meer dan 405.000 doden elk jaar. De toename van zowel de resistentie van parasieten tegen antimalariamiddelen als ook die van muggen tegen insecticiden, maakt het steeds moeilijker om malaria definitief uit te roeien. Alternatieven tot de huidige bestrijdingsmethoden zijn dus noodzakelijk. Een veel belovende mogelijkheid is de ontwikkeling van een vaccin tegen malaria.

Er wordt al jarenlang gewerkt aan een effectief vaccin tegen malaria, maar levende parasieten verzwakt door bestraling of genetische modificaties vallen op door hun goede beschermende werking (<90%).

De manier waarop bestraalde sporozoïten en genetisch verzwakte parasieten werken is dat ze het immuunsysteem leren om levend onverzwakte parasieten in de toekomst te herkennen. De parasieten die voor vaccinatie gebruikt worden ontwikkelen zich tot in het pre-erythrocytaire leverstadium en sterven daarna af. Hierdoor herkent het immuun systeem ze wel, maar treden er geen symptomen van malaria op.

Recentelijk is een nieuwe genetisch verzwakte parasiet, de GA2 parasiet (Pf*mei2), geproduceerd: deze parasiet kan zich ten opzichte van andere levend verzwakte parasieten langer in de lever kan ontwikkelen. Bijvoorbeeld in vergelijking met het door ons ontwikkelde en geteste GA1 vaccin, waar de verzwakte parasieten snel na binnendringen van de lever afsterven. Hierdoor kan de GA2 parasiet het immuunsysteem breder activeren, waardoor het na verwachting ook een betere bescherming tegen malaria zal geven. In andere woorden, het immuunsysteem wordt getraind om malariaparasieten in de toekomst te herkennen en vernietigen voordat er ziekte kan ontstaan.

Het GA2 fenotype lijkt op dat van sporozoïten die onder chemoprophylaxe van chloroquine of mefloquine worden toegediend, en waarvan in het verleden is bewezen dat ze een goede beschermende werking hebben in gezonde malaria-naïeve mensen. De hoop is dus dat de GA2 parasiet een goede beschermende werking zal hebben en een mogelijke vaccin kandidaat zou kunnen zijn. Het doel van deze studie is het testen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de GA2 parasiet in mensen en het vaststellen van zijn beschermende werking tegen een gecontroleerde malariainfectie. Tevens zullen de immunologische processen die door de GA2 parasiet veroorzaakt worden met die van een van zijn voorgangers, de GA1 parasiet (Pf*b9*slarp), vergeleken worden.

Doel van het onderzoek

Fase 1:

- Primair doel: het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid, inclusief het fenotype, van een nieuwe genetisch verzwakte en zich tot een laat leverstadium ontwikkelende GA2 parasiet, door toediening van toenemende hoeveelheden muggenbeten.
- Secundair doel: het analyseren van de cellulaire en humorale immuunrespons van gezonde vrijwilligers die aan de GA2 parasiet blootgesteld zijn.

Fase 2:

- Primair doel: het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en beschermende

werking tegen gecontroleerde malaria infectie van een nieuwe genetisch verzwakte en zich tot een laat leverstadium ontwikkelende GA2 parasiet.

- Secundair doel: het analyseren en vergelijken van de cellulaire en humorale immuunrespons van gezonde vrijwilligers die aan de zich tot een laat leverstadium ontwikkelende GA2 parasiet of aan de zich tot een vroeg leverstadium ontwikkelende GA1 parasiet, blootgesteld worden.

Onderzoeksopzet

Dit zal de eerste dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studie worden, waarbij de GA2 parasiet in gezonde, malaria-naïeve mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers wordt getest. Werving zal in het LUMC plaatsvinden, blootstelling aan muggenbeten in het RUMC.

Fase 1 zal een ongeblindeerde studie zijn, waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid en het fenotype van GA2 parasieten, toegediend in toenemende dosis, onderzocht zullen worden.

21 vrijwilligers in twee verschillende cohorten zullen aan Fase 1 deelnemen.

Vrijwilligers in Cohort 1 zullen aan 15 GA2-geïnfecteerde muggenbeten blootgesteld worden, terwijl vrijwilligers in Cohort 2 aan 50 GA2-geïnfecteerde muggenbeten blootgesteld zullen worden. Het einde van de follow-up in Fase 1 zal zes maanden na de laatste blootstelling aan GA2 parasieten zijn.

Fase 2 zal een dubbelblinde, gerandomiseerde studie zijn met het doel om de beschermende werking van de GA2 parasiet te onderzoeken.

30 vrijwilligers zullen aan Fase 2 deelnemen en zullen toevalligerwijs aan drie verschillende groepen toegedeeld worden: 15 vrijwilligers in Groep 1 zullen aan 50 beten van GA2-geïnfecteerde muggen blootgesteld worden, 10 vrijwilligers in Groep 2 zullen aan 50 beten van G1-geïnfecteerde muggen blootgesteld worden en vijf vrijwilligers in Groep 3 zullen aan 50 ongeïnfecteerde muggen blootgesteld worden en als controle dienen. Drie weken na de laatste immunisatie, zullen alle vrijwilligers een gecontroleerde malariainfectie ondergaan door de beten van 5 muggen PfNF54-geïnfecteerd muggen. Zodra er door middel van qPCR parasitemie (>100 parasieten per ml) vast gesteld zal worden, zullen vrijwilligers met antimalariamiddelen (atovaquone/proguanil of artemether/lumefantrine) behandeld worden. Het einde van de follow-up in Fase 2 zal zes maanden na de gecontroleerde malaria infectie zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1 (ongeblindeerd): Zes vrijwilligers (Cohort 1) zullen aan 15 GA2-geïnfecteerde muggen blootgesteld worden. Als dit veilig verloopt en geen van de vrijwilligers ontwikkelt malaria, dan zal de volgende groep (Cohort 2) van 15 vrijwilligers aan 50 GA2-geïnfecteerde muggen blootgesteld worden. Als ook in deze fase de GA2 parasiet veilig genoeg blijkt, gaan we door naar de tweede fase van het onderzoek. Fase 2 (dubbel blind gerandomiseerd). 30 vrijwilligers zullen in drie groepen ingedeeld worden, die elk blootgesteld zal worden aan 50

muggen. De blootstelling zal drie maal plaatsvinden met een interval van 28 dagen. De vrijwilligers in Groep 1 (n=15) zullen blootgesteld worden aan GA2-geïnfecteerde muggen, de vrijwilligers uit Groep 2 (n=10) zullen blootgesteld worden aan GA1-geïnfecteerde muggen en de vrijwilligers uit Groep 3 (n=5) zullen worden blootgesteld aan ongeïnfecteerde muggenbeten. Om de afweerreactie na de blootstellingen te testen, zullen alle vrijwilligers 3 weken na de laatste blootstelling een gecontroleerde malaria infectie met onverzwakte parasieten ondergaan. De vrijwilligers in Groep 3 zullen allen malaria ontwikkelen, terwijl de vrijwilligers in Groepen 1 en 2 mogelijk beschermd zullen zijn. Werving en follow-up zal in het LUMC plaatsvinden. Blootstelling aan muggen in zowel Fase 1 als ook Fase 2 met als doelinde immunisatie en gecontroleerde malaria infectie zal in het RUMC plaatsvinden. Alle blootgestelde vrijwilligers zullen door middel van qPCR nauwgezet gemonitord worden om een eventuele infectie met het bloedstadium van malaria op tijd op te sporen. Zodra er een infectie van het bloedstadium geconstateerd wordt, of op zijn laatst 28 dagen na blootstelling aan de GA2 parasiet in Fase 1 of 28 dagen na gecontroleerde malaria infectie in Fase 2, zullen alle vrijwilligers met atovaquone/proguanil of artemether/lumefantrine behandeld worden. Zes maanden na de laatste blootstelling zal de laatste follow-up plaatsvinden voor beoordeling van de immuunrespons.

Inschatting van belasting en risico

Vrijwilligers zullen gevraagd worden om 26 keer in Fase 1 en 37 keer in Fase 2 naar de onderzoekslocatie te komen. In Fase 1 zal er niet meer dan 500 ml bloed per vrijwilligers worden afgenomen. In Fase 2, zal er niet meer dan 500 ml bloed per vrijwilliger per vier maanden afgenomen worden. Lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd wanneer er een klinische indicatie is. Vrijwilligers zullen gevraagd worden om een dagelijks dagboek bij te houden.

De belasting voor vrijwilligers is vooral afhankelijk van de frequentie van de bezoeken, het bloedprikken, jeuken als gevolg van muggenbeten en potentiële systemische symptomen na immunisatie of gecontroleerde malariainfectie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Vrijwilliger is tussen 18 en 35 jaar oud, en in goede gezondheid.
2. Vrijwilliger begrijpt de procedures van de studie en is bereid zich hieraan te houden.
3. Vrijwilliger kan goed met de onderzoeker communiceren en kan alle afspraken bijwonen.
4. Vrijwilliger zal vanaf dag -1 tot dag +35 na elke blootstelling aan de parasiet in Nederland blijven. Na blootstelling aan de parasiet moeten vrijwilligers van dag -1 tot dag +35 per telefoon bereikbaar zijn.
5. Vrijwilliger is ermee akkoord dat zijn of haar huisarts over deelname aan de studie geïnformeerd zal worden.
6. Vrijwilliger stemt toe om gedurende de hele periode van de studie en nadien zo lang als de richtlijnen van Sanquin het vast leggen (minimaal drie jaar, afhankelijk van de serologie) geen bloed te doneren aan Sanquin of andere instanties.
7. Vrouwelijke vrijwilligers die niet zwanger, die geen borstvoeding geven, maar wel vruchtbaar zijn (hebben een uterus en zijn niet op chirurgisch wijze gesteriliseerd of postmenopauzaal) stemmen in om geschikte anticonceptie te gebruiken en geen borstvoeding te geven gedurende de studie.
8. Vrijwilliger stemt toe om hevige lichamelijke inspanning te vermijden (anders dan wat hij of zij normaliter gewend is) in de 21 dagen na elke immunisatie en gedurende de periode na de blootstelling aan levende niet verzwakte parasieten.
9. Vrijwilliger tekent het informed consent formulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische voorgeschiedenis of klinisch significante symptomen, lichamelijke aanwijzingen of abnormale laboratorium waarden bij de screening die op een systemische ziekte zouden kunnen wijzen, zoals cardiovasculaire, pulmonaire, renale, hepatisch, neurologische, dermatologische, endocriene, hematologische, maligne, infectieuze, immunologische, psychiatrische of andere aandoeningen, die de gezondheid van de vrijwilligers in gevaar zouden kunnen brengen of de interpretatie van de studieresultaten zouden kunnen vertekenen. Dit heeft, onder andere, betrekking tot:
 - a. Gewicht <50kg of een Body Mass Index (BMI) <18.0 of >30.0 kg/m² bij de screening.
 - b. Een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd als:
 - i. Een geschatte 10-jaar risico op fatale cardiovasculaire ziekte van $\geq 5\%$ bij de screening, bepaald op basis van de Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).
 - ii. Medische voorgeschiedenis of symptomen bij de screening die op een klinische significante aritmie, een verlengde QT-interval of andere klinische significante ECG-afwijkingen zouden kunnen wijzen.
 - iii. Een positieve familieanamnese voor cardiale klachten in eerste- of tweedegraads familieleden (gebaseerd op het systeem wat door de medische genetica wordt gebruikt) < 50 jarige leeftijd.
 - c. Functionele asplenie, sikkelcelziekte, thalassemie, G6PF deficiëntie.
 - d. Voorgeschiedenis met epilepsie in een periode van vijf jaar voor studiebegin, ook als er geen medicatie meer gebruikt wordt.
 - e. Positief voor HIV, HBV, HCV bij de screening.
 - f. Chronisch gebruik van immunosuppressieve medicatie, antibiotica, of andere middelen die een invloed op het immuunsysteem zouden kunnen hebben (met uitzondering van inhalatie en topicaal gebruik van corticosteroiden en incidenteel gebruik van antihistaminica), gedurende drie maanden voor studiebegin of verwacht gebruik gedurende de studieperiode.
 - g. Oncologische voorgeschiedenis van een orgaansysteem (met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de laatste vijf jaar.
 - h. Behandeling voor een ernstige psychiatrische aandoeningen door een psychiater in het afgelopen jaar.
 - i. Voorgeschiedenis van alcohol of middelen misbruik die het normale sociale functioneren belemmeren in een periode van een jaar voor studiebegin, positieve urinetest voor cocaïne en amfetaminen bij screening, of voor blootstelling aan parasieten of een positieve urinetest voor cannabis voor blootstelling aan parasieten.
2. Voor vrouwelijk vrijwilligers: borstvoeding of een positieve zwangerschapstest bij de screening of voor blootstelling aan parasieten.
3. Een voorgeschiedenis van malaria, een positieve serologie voor Pf of eerdere deelname aan een studie voor een malaria vaccin of een studie met blootstelling

aan levende niet verzwakte malaria parasieten.

4. Bekende intolerantie of contra-indicaties (ook comedicaatie) voor het gebruik van atovaquone/proguanil of artemether/lumefantrine of een voorgeschiedenis met ernstige allergische reacties tegen muggennbulten.

5. Ontvangen van andere vaccins in een periode van drie maande voor studiebegin of plannen om andere vaccins te ondergaan gedurende de studieperiode of tot acht weken na de studieperiode. Er wordt een uitzondering gemaakt voor griepvaccinaties en, indien het gedurende de studieperiode beschikbaar zou worden, voor een vaccin tegen het nieuwe coronavirus SARS-COV2.

6. Deelname aan een andere klinische studie in de dertig dagen voor studiebegin of gedurende de studieperiode.

7. Een werknemer of student zijn bij de afdeling Parasitologie, Medische Microbiologie of Infectieziekten van het LUMC of RUMC.

8. Een andere situatie die, volgens de hoofdonderzoeker, de vrijwilliger aan een te hoog risico op schade zou blootstellen, hem of haar niet in staat zou stellen om de eisen van het onderzoek na te komen of de betrouwbaarheid van de data in gevaar zou brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-09-2021
Aantal proefpersonen:	51
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GA1 parasiet
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GA2 parasiet

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
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
EudraCT	EUCTR2020-005646-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04577066
CCMO	NL75577.000.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	22-12-2022
Datum resultaten gemeld:	11-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

11-12-2023

10 - Veiligheid en beschermende werking van genetisch verzwakte Pf*mei2 (GA2) malaria ... 25-05-2025