

Optimaliseren van parasietentransmissie naar muggen na gecontroleerde malaria-infectie met aeksuele bloedstadium *Plasmodium vivax* parasieten in malaria-naïeve gezonde vrijwilligers in Nederland

Gepubliceerd: 10-09-2024 Laatste bijgewerkt: 22-02-2025

Hoofddoelstelling: Ontwikkelen van een protocol om muggen reproduceerbaar te infecteren met bloed van menselijke studiedeelnemers die een aeksueel bloedstadium CHMI ondergaan met de *P. vivax* kloon PvW1. Secundaire doelstellingen: Het maximaliseren...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RaViCHMI1

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Union

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gecontroleerde malaria-infectie, malaria, Plasmodium vivax, transmissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage geïnfecteerde muggen, gemeten als oöcyst positiviteit, na

blootstelling aan bloed van deelnemers met *P. vivax* parasitaemie.

Secundaire uitkomstmaten

Aantal en ernst van bijwerkingen gerelateerd aan CHMI tussen inoculatie en één

week na malariabehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plasmodium vivax is de op één na belangrijkste malariaparasiet (na *P. falciparum*) en veroorzaakt een aanzienlijke ziektelast, vooral in Zuid- en Zuidoost-Azië en in Zuid-Amerika, maar ook in delen van Afrika. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft daarom de ontwikkeling van vaccins om infectie en overdracht van *P. vivax* te voorkomen opgenomen in de nieuwste Malaria Vaccine Technology Roadmap. Interventies om de transmissie te verminderen zijn bijzonder belangrijk voor de bestrijding van malaria, aangezien de basisreproductiegraad (R_0) de 1000 kan overschrijden. Om het effect van medicamenteuze interventies op de transmissie te beoordelen, is een gecontroleerd humaan malaria-infectiemodel (controlled human malaria infection, CHMI) opgezet en met succes gevalideerd voor *P. falciparum*. RaViCHMI1 zal het *P. falciparum* CHMI-model aanpassen om transmissie van mensen naar muggen te meten voor *P. vivax*.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

Ontwikkelen van een protocol om muggen reproduceerbaar te infecteren met bloed van menselijke studiedeelnemers die een asexueel bloedstadium CHMI ondergaan met de *P. vivax* kloon PvW1.

Secundaire doelstellingen:

Het maximaliseren van de muggeninfectiegraad met PvW1 door I) ex vivo gametocytenconcentratietechnieken te gebruiken, en II) malariabehandeling die malaria-geassocieerde symptomen en bijwerkingen als gevolg van asexuele parasitemie minimaliseert en tegelijkertijd de levensvatbaarheid van gametocyten tijdens CHMI niet beïnvloedt.

Onderzoeksopzet

Eén centrum, sequentieel, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd transmissieonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers ondergaan CHMI met PvW1 en krijgen gametocytensparende en standaard malariabehandeling aan het einde van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Inoculum: Deelnemers ondergaan CHMI met behulp van een gecryopreserveerd bloedinoculum met de *P. vivax*-kloon PvW1. Het inoculum is geproduceerd van bloed van een prospectief gescreende en geïnfecteerde donor met een universele bloedgroep die voldoet aan alle criteria voor bloeddonatie. Alle procedures met betrekking tot de productie van het bloedinoculum zijn uitgevoerd onder strikte kwaliteitsborging. Het inoculum is tot nu toe veilig gebruikt bij 37 malaria-naïeve deelnemers in het Verenigd Koninkrijk.

Malaria: Het belangrijkste risico van *P. vivax* malaria zijn symptomen van systemische ontsteking, zoals vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en spierpijn. Het wordt vaak gekarakteriseerd als "goedaardige tertiaire malaria" omdat, in tegenstelling tot *P. falciparum* malaria, het risico op complicaties bij gezonde volwassenen met een recent opgelopen infectie extreem laag is. Desondanks is er een aanzienlijke ziektelast, waaronder complicaties en sterfte, die geassocieerd worden met chronische en recidiverende infecties, zwangerschap en comorbiditeiten. Omdat er een bloedinoculum wordt gebruikt, is er geen risico op een terugval van *P. vivax*. De malariabehandeling is curatief, waardoor er geen complicaties van chronische of terugkerende malaria kunnen optreden.

Malariabehandeling: Deelnemers krijgen gametocytensparende antimalaria behandeling met piperazine of mepacrine, evenals behandeling aan het einde van de studie met atovaquon-proguanil of artemether-lumefantrine. Alle malariageneesmiddelen zijn in miljoenen doses toegediend en hun veiligheidsprofiel is goed beschreven. Piperazine, mepacrine en lumefantrine

kunnen het QT-interval verlengen. Daarom maakt een elektrocardiogram deel uit van de screening. Potentiële deelnemers met ECG-afwijkingen worden uitgesloten.

Muggenbeten: Muggenbeten kunnen plaatselijk ongemak veroorzaken. De insectenbeet gaat meestal gepaard met een milde plaatselijke ontsteking en pruritus. In tegenstelling tot andere insectenbeten (bijv. bijen) is anafylaxie na een muggenbeet uiterst zeldzaam en nooit gerapporteerd in CHMI-onderzoeken.

Bloedafname: Er zullen tot 40 bloedafnames worden gedaan tijdens het onderzoek: bij de screening, voor de inoculatie, dagelijks tot het einde van de behandeling en bij twee late follow-up bezoeken. Tijdens CHMI zal dagelijkse controle van parasitemie worden gedaan om behandeling te initiëren en mogelijke symptomen van malaria te verminderen. Veneuze bloedafnames zullen worden uitgevoerd door gekwalificeerde verpleegkundigen en artsen en de plaatsen van afname zullen regelmatig worden geïnspecteerd. Voor bloedafname met korte tussenpozen kan een intraveneuze katheter worden gebruikt. Tijdens de proefperiode zal niet meer dan 500 ml bloed (het equivalent van één bloeddonatie) worden afgenomen.

Andere belasting en risico's: Wilde Anopheles muggen kunnen worden geïnfecteerd door een deelnemer. Het risico ligt ver onder het achtergrondrisico (geïmporteerde infecties uit endemische gebieden) aangezien gametocyten slechts kort en in zeer lage aantallen zullen circuleren. Bovendien zijn er zeer weinig vatbare Anopheles-soorten in het studiegebied.

Voordelen:

Deelname aan de studie biedt geen directe voordelen voor proefpersonen. Proefpersonen kunnen indirect baat hebben bij algemene medische evaluatie en gezondheidsscreeningprocedures. Het groepsvoordeel van de studie is voornamelijk voor mensen die risico lopen op malaria; meestal in malaria-endemische regio's, maar ook reizigers aangezien RaViCHMI1 bedoeld is om de ontwikkeling van antimalariamiddelen te versnellen

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Gezonde, malaria-naïeve vrijwilligers tussen 18-45 jaar oud.
- * Is bereid (naar mening van de onderzoeker) om zich aan de voorschriften binnen de studie te houden.
- * Goede algemene gezondheid op basis van anamnese en medische voorgeschiedenis.
- * Ondertekende toestemmingsverklaring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Malaria (alle soorten) in de voorgeschiedenis.
- * Klinische relevante afwijkingen op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek of laboratoriumonderzoek.
- * Zwanger, borstvoeding gevend, of intentie om zwanger te worden gedurende de studieperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 17-09-2024

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2025

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
CCMO	NL86484.091.24