

Een klinische studie om de veiligheid en haalbaarheid van recidiverende *P. vivax*-gecontroleerde humane malaria-infectie te beoordelen door middel van experimentele sporozoïeteninfectie van gezonde malaria-naïeve Britse volwassenen, en om parasietgroei en immuunresponsen op primaire en recidiverende *P. vivax*-infectie te karakteriseren.

Gepubliceerd: 26-03-2025 Laatste bijgewerkt: 04-04-2025

Hoofddoel: Beoordelen van de veiligheid, haalbaarheid en frequentie van recidiverende *P. vivax* PvW1-infectie na experimentele sporozoïet-toediening van gecontroleerde humane malaria-infectie (CHMI). Secundaire doel: De immuunrespons op primaire en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIO-006

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium vivax

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Oxford

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GHMI, P.vivax, recidiverende infectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Frequentie van "relapse" infecties met P. vivax gemeten aan de hand van het aantal door qPCR bevestigde malaria-episoden binnen een vervolgperiode van 6 maanden na behandeling van de primaire infectie en de tijd tot de terugvalinfectie.
- Primaire P. vivax infectie na sporozoiet toegediende CHMI gemeten aan de hand van aantoonbare parasitaemie door qPCR +/- klinische symptomen
- Veiligheid van primaire en recidiverende P. vivax-infectie na sporozoiet-toediening van CHMI gemeten aan de hand van (S)AE-incidenten

Secundaire uitkomstmaten

Serologische respons op een panel van P. vivax antigenen met ELISA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plasmodium vivax is de op één na belangrijkste malariaparasiet en vormt een aanzienlijke belasting voor de ziekte en de gezondheid. De meeste gevallen van *P. vivax* malaria worden veroorzaakt door recidiefinfecties. De eliminatie van *P. vivax* hypnozoïten is daarom een essentieel onderdeel in het streven naar de uitroeiing van malaria. De huidige beschikbare geneesmiddelen zijn echter niet geschikt voor dit doel vanwege contra-indicaties, polymorfismen die geassocieerd worden met een slecht metabolisme en een gedeeltelijke werkzaamheid. Nieuwe geneesmiddeltherapieën tegen hypnozoïeten zijn nodig. Daarnaast moeten kandidaat-vaccins tegen *P. vivax* aantoonbaar effectief zijn in het voorkomen van de ontwikkeling van hypnozoïten om een zinvolle impact te hebben op de incidentie en verdere overdracht van *P. vivax*. De huidige in vitro strategieën voor het onderzoeken van nieuwe medicijnen en vaccins worden gehinderd door het onvermogen om een langdurige kweek van *P. vivax* parasieten te produceren, terwijl *real world* studies van recidiverende *P. vivax* ziekte worden verstoord door een niet kwantificeerbare bijdrage van primaire herinfecties en heterologe recidieven. Daarom hebben we nieuwe gecontroleerde onderzoeksmethoden nodig om ons begrip van homologe hypnozoïet reactivatie te verbeteren en een platform te bieden voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën (curatief of preventief) tegen recidiverende *P. vivax* malaria.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: Beoordelen van de veiligheid, haalbaarheid en frequentie van recidiverende *P. vivax* PvW1-infectie na experimentele sporozoïet-toediening van gecontroleerde humane malaria-infectie (CHMI).

Secundaire doel: De immuunrespons op primaire en recidiverende *P. vivax* PvW1-infectie beoordelen

Onderzoeksopzet

niet gerandomiseerde, open-label experimentele studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle participanten ondergaan CHMI met *P. vivax* geïnfecteerde *Anopheles* muggen. Tevens krijgen ze een Malarone dan wel Riamet als behandeling tegen het bloed-stadium van malaria. Dit krijgen ze na CHMI en na recidiverende infecties. Aan het einde van de studie worden ze behandeld met Primaquine.

Inschatting van belasting en risico

- Muggenbeten: Deelnemers zullen CHMI ondergaan door muggenbeten. Muggenbeten kunnen lokale ontstekingsreacties veroorzaken met roodheid, jeuk, zwelling, schilfering en/of gevoeligheid. Plaatselijke antihistaminecrème voor tweemaal daags gebruik gedurende 3 dagen na de muggenbeet wordt op de dag van de CHMI aan beide deelnemers verstrekt. Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, zijn tot nu toe niet waargenomen in CHMI-onderzoeken, maar zouden theoretisch wel kunnen optreden. Om deze reden worden de deelnemers ingeënt in een ruimte waar Advanced Life Support getrainde artsen en een defibrillator onmiddellijk beschikbaar zijn.

-Flebotomie: Het geplande totale bloedvolume dat wordt afgenomen tijdens de onderzoeksperiode is ongeveer 477 ml. Deelnemers zullen nooit 470 ml bloed in één keer geven; het maximale volume dat ze in één bezoek zullen geven is 83 ml, dus we verwachten niet dat ze een hoge frequentie van symptomen zullen melden op het moment van of net na de bloeddonatie. Ze zullen tijdens de bloeddonatie nauwlettend worden gevolgd en het hemoglobinegehalte zal regelmatig worden gecontroleerd, zoals beschreven in de onderzoeksprocedures. Hoewel het bijkomende effect van malaria-infectie op mogelijke bloedarmoede wordt erkend, zijn we ervan overtuigd dat het verwachte totale bloedvolume onze deelnemers niet in gevaar zal brengen.

-Venapunctie: Er kunnen kleine blauwe plekken, plaatselijke gevoeligheid, pre-syncopale symptomen of syncope (zelden) optreden bij venapunctie of canulatie. Om deze risico's te beperken, worden venepunctie en cannulatie uitgevoerd door goed opgeleid personeel.

-Risico op andere infecties: De challenge-agent: PvW1 is geproduceerd 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 werden uitgevoerd onder strikte kwaliteitsborging. Het inoculum is veilig gebruikt bij 37 malaria-naïeve deelnemers in het Verenigd Koninkrijk en bij 8 deelnemers in Nederland. De met het plasmosium geïnfecteerde muggen zullen worden gemaakt door het Radboud Universitair Medisch Centrum (RUMC) in Nijmegen, waar gezonde deelnemers zullen worden geïnoculeerd met PvW1. Deze deelnemers zullen vergelijkbare strenge veiligheidstesten ondergaan. Dit omvat screening op bloedoverdraagbare infecties (HIV, Hepatitis B en Hepatitis C), West-Nijl virus (een door muggen overgedragen ziekte die voorkomt in West-Europa) door middel van PCR-test, en andere relevante door muggen overgedragen ziekten als dit wordt aangegeven door de reisgeschiedenis. Het bloed van deze deelnemers wordt vervolgens gevoerd aan muggen die zijn opgekweekt onder zorgvuldig gecontroleerde laboratoriumomstandigheden. Het zijn deze in het laboratorium gekweekte muggen die de deelnemers aan onze studie zullen bijten om ze te infecteren met PvW1. Door dit uitgebreide repertoire van veiligheidstesten die zijn uitgevoerd, is het risico van overdracht van andere infecties dan PvW1 op onze deelnemers extreem laag.

-P. vivax malaria: Het belangrijkste risico van P. vivax malaria zijn symptomen van systemische ontsteking, zoals vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en myalgie. 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.

Terugvalinfecties kunnen op elk moment tijdens de studieperiode optreden en het exacte aantal dat verwacht kan worden is onbekend. Deze onzekerheid zal aan de deelnemers worden benadrukt. Ze zullen worden geadviseerd om contact op te nemen met het onderzoeksteam als ze symptomen van een malaria-infectie met terugval ontwikkelen, zodat een snelle behandeling kan worden gestart.

-Terugkerende *P. vivax* malaria na Primaquine behandeling: Infectie met *P. vivax* malaria brengt een risico van voortdurende recidiefziekte met zich mee als de behandeling tegen hypnozoïten niet optimaal is. Dit risico wordt geminimaliseerd door deelnemers een 14-daagse kuur met hoge dosering Primaquine (30 mg eenmaal daags) te geven aan het einde van de persoonlijke follow-up. Daarnaast zullen we deelnemers screenen op hun vermogen om Primaquine effectief te metaboliseren door het CYP2D6 genotype te controleren. Alleen deelnemers met de status *hoogmetaboliseerder* worden voor het onderzoek ingeschreven. Na beëindiging van de Primaquine-behandeling worden deelnemers tweewekelijks per e-mail gevolgd tot 1 jaar na CHMI en daarna jaarlijks tot het einde van de studie (5 jaar na CHMI).

Contactpersonen

Publiek

University of Oxford

Boundary Brook House, Churchill Drive, Headington NA
Oxford OX3 7GB
GB

Wetenschappelijk

University of Oxford

Boundary Brook House, Churchill Drive, Headington NA
Oxford OX3 7GB
GB

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 volwassene in de leeftijd van 18 tot 45 jaar
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek
- In staat en bereid (naar de mening van de onderzoeker) om aan alle studievereisten te voldoen
- Deelnemers die zwanger kunnen worden: moeten continu zeer effectieve anticonceptie gebruiken tot 3 maanden na voltooiing van de Primaquine-behandeling.
- Normale G6PD screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Rode bloedcellen negatief voor Duffy-antigeen/chemokinereceptor (DARC)
- CYP2D6 genotype dat wijst op een slecht of intermediair metabolisme van Primaquine
- Voorgeschiedenis van klinische malaria (elke soort) of eerdere deelname aan een malariavaccinstudie of CHMI
- Zwangerschap, borstvoeding of de intentie om zwanger te worden tijdens het onderzoek
- Significante abnormale bevinding in biochemische of hematologische bloedtesten, of klinisch onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-04-2025
Aantal proefpersonen: 5
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL88438.091.24