

Alternatieve revaccinatieschema*s voor gezonde non-responders na hepatitis B vaccinatie: vergelijking van immunogeniciteit en tijdsinterval tot bescherming

Gepubliceerd: 19-07-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Bepalen van de effectiviteit van 3 verschillende revaccinatieschema*s bij gezonde *non-responders* (i.e. anti-HBs < 10 IU/l) na een regulier hepatitis B vaccinatieschema. Hierbij zal gekeken worden binnen elk revaccinatieschema naar...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESPONS (Revaccinatie Hepatitis B prospectief onderzoek bij non responders)

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

hepatitis B vaccin non-reponse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, projectgeld RIVM, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-HBs, Hepatitis B, non-responder, vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de vergelijking van het percentage deelnemers met een anti-HBs titer ≥ 10 IU/l gemeten 4 weken na voltooiing van de vaccinserie van de interventiegroepen (II/III/IV) met de controlegroep (I)

Secundaire uitkomstmaten

- de vergelijking tussen de interventiegroepen en de controlegroep naar het tijdsinterval tot seroprotectie (anti-HBsAg ≥ 10 IU/l)
- de vergelijking van de lokale en systemische bijwerkingen die opgetreden zijn na vaccinatie in de interventiegroepen en controlegroep

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nederland kent een laag endemische prevalentie tussen de 0.2% en 0.5% van chronische hepatitis B in de bevolking. Het aantal acute infecties is over de jaren 2004-2007 in Nederland afgenomen, echter er blijft met name doorgaande hepatitis B transmissie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) bestaan. Gezondheidsmedewerkers lopen een verhoogd risico op besmetting vanwege een beroepsmatige blootstelling aan hepatitis B. MSM is een voorbeeld van een risicogroep op basis van hoog-risico gedrag t.a.v. hepatitis B. Overige risicogroepen zijn gezinscontacten van personen met chronisch hepatitis B dragerschap, kinderen waarvan minstens één ouder afkomstig is uit een hoog endemisch land m.b.t. hepatitis B, kinderen met het syndroom van Down en pasgeborenen van een moeder met chronisch hepatitis B.

Hepatitis B vaccinatie is veilig en effectief in het voorkómen van een infectie met HBV. Een standaard vaccinatieschema bestaat uit een 3-dosis regime op 0, 1, en 6 maanden. Een adequate immunologische respons (anti-HBs $\geq$ 10 IU/l) wordt bij 90-95 % van de gevaccineerde personen gezien. Omgekeerd betekent dit dat 5- 10% hiermee na een eerste vaccinatieschema van 3 vaccinaties niet is beschermd. Risicofactoren voor een non-respons zijn: leeftijd >40 jr, roken, obesitas, mannelijk geslacht en immunodeficiëntie. Daarnaast spelen waarschijnlijk genetische factoren een rol bij non-responders.

Indien de anti-HBs titer <10 IU/L bedraagt, wordt eerst mogelijk dragerschap uitgesloten door bepaling van anti-HBc en HBsAg. Als dragerschap is uitgesloten vindt revaccinatie plaats volgens een schema van nogmaals drie doses van hetzelfde vaccin met een maand daartussen. Hierna heeft binnen deze groep tot 50 % een anti-HBs titer $\geq$ 10 IU/l.

Hepatitis B vaccinatieprogramma's

Naast universele vaccinatie van alle pasgeborenen (geboren na augustus 2011) hanteert Nederland een vaccinatiebeleid gericht op hoog-risico groepen voor hepatitis B besmetting. Gezondheidsmedewerkers lopen een verhoogd risico op besmetting vanwege een beroepsmatige blootstelling aan hepatitis B en worden om deze reden tegen hepatitis B gevaccineerd. Daarnaast bestaat op dit moment een vaccinatieprogramma ter preventie van perinatale transmissie. In de reizigerszorg wordt hepatitis B vaccinatie aangeboden aan reizigers naar landen met een midden en hoog endemische prevalentie voor hepatitis B. Een groot deel van de hiervoor genoemde groepen worden door GGD*en gevaccineerd bij de afdelingen infectieziektebestrijding, reizigerszorg en SOA-bestrijding.

Hepatitis B non-responders bij GGD*en en het LUMC

Een inventarisatie in 2011 onder 12 GGD *en in Nederland naar hepatitis B vaccinatieprogramma's en non-responders leverde een wisselend percentage non-responders op per GGD. Indien een titerbepaling bekend was na 3 vaccinaties met een recombinant hepatitis B vaccin was gemiddeld 8.1% van de personen na vaccinatie tegen hepatitis B non-responder, met een range van 1.7- 15.6 %. Deze range ligt buiten de in de literatuur beschreven waarden. De aangeleverde gegevens waren soms afkomstig van nagenoeg een specifieke leeftijdsgroep binnen de betreffende GGD (o.a. studenten, personen >40 jaar). Aangezien de mate waarin iemand immunologisch adequaat reageert op een Hepatitis B vaccinatie afneemt met de leeftijd en deze groepen niet de algemene bevolking representeren, kunnen deze non-responder percentages afwijken van de opgegeven waarden in de literatuur.

Een inventarisatie uit 2009 over het beleid betreffende non-responders in de regio Zuid-Holland toonde aan dat hierin geen eenduidigheid bestaat. Het landelijke LCI protocol *hepatitis B* laat bij het beleid over non-responders zowel ruimte voor revaccineren als afzien van verdere vaccinatie(s). Het is te verwachten dat een gebrek aan eenduidig beleid ten aanzien van non-responders ook voor de rest van Nederland opgaat.

Alternatieve revaccinatieschema*s

Recente studies die de effectiviteit van alternatieve vaccinatieschema*s bij gezonde non-responders hebben onderzocht, laten een seroconversie naar een anti-HBs titer > 10 IU/l na aanvullende hepatitis B vaccinaties zien van 43.5%-97.5%. Een wisselend percentage non-responders reageert uiteindelijk wel met een adequate immunologische reactie, indien hen meerdere vaccinaties wordt aangeboden. Deze beperkte resultaten suggereren vaccinatieschema*s die een betere immunologische respons geven dan het huidige herhalingschema van drie vaccinaties Engerix-B. Een recente publicatie van Heininger et al. plaatst kritische kanttekeningen bij het begrip non-responder en zelfs bij het werkelijke bestaan van de non-responder.

Bovenstaande studies kennen echter een groot aantal beperkingen. Over het algemeen werden kleine studiestudiepopulaties onderzocht, werd soms gebruik gemaakt van niet geregistreerde vaccins en was de vaccin toedieningsvorm niet altijd duidelijk of intradermaal. Indien een alternatief vaccinatieschema wordt aangeboden dan is tot op heden de onderbouwing gebaseerd op een *expert opinion*. Er bestaat vooralsnog geen goed onderbouwd advies over vervolgbeleid bij non-responders.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de effectiviteit van 3 verschillende revaccinatieschema*s bij gezonde *non-responders* (i.e. anti-HBs < 10 IU/l) na een regulier hepatitis B vaccinatieschema. Hierbij zal gekeken worden binnen elk revaccinatieschema naar immunogeniciteit en naar het tijdsinterval tot anti-HBs antistof titers ≥ 10 IU/l. Immunogeniciteit van ieder revaccinatieschema wordt door meting van de anti-HBs titer bepaald.

Onderzoeksopzet

Gecontroleerd, gerandomiseerd multicenter onderzoek

Setting:

Dit onderzoek vindt hoofdzakelijk plaats bij GGD*en die verbonden zijn aan een van de drie Academische Werkplaatsen, en in het LUMC.

Academische werkplaats AMPHI

Academische werkplaats Publieke gezondheid Limburg

Academische Werkplaats Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland.

Recrutering & randomisatie:

Proefpersonen worden gerecruteerd in het LUMC en verschillende GGD'en.

Personen die voldoen aan de inclusiecriteria en toestemming geven voor deelname worden ingedeeld in een van de vier onderzoeksgroepen:

- groep I: controle: HBVAXPRO 10 μ g of Engerix-B 20 μ g, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2
- groep II: Twinrix 20 μ g, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2

- groep III: Fendrix 20 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2
- groep IV: HBVAXPRO 40 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2

Uitleg over het doel en de werkwijze van het onderzoek zal worden gegeven en toestemming zal worden gevraagd en schriftelijk vastgelegd over de volgende zaken:

- deelname aan het onderzoek.
- toestemming voor een bloedafname voor anti-HBs titerbepaling op moment 0, 1, 2, en 3 maanden.
- toestemming om de informatie van de gestandaardiseerde vragenlijst te koppelen aan de resultaten van het bloedonderzoek en te gebruiken voor dit onderzoek
- toestemming om de deelnemer in de toekomst te benaderen voor eventueel vervolgonderzoek
- toestemming om de bloedmonsters gedurende 15 jaar te bewaren, waarin opnieuw toestemming gevraagd zal worden indien deze opnieuw gebruikt zullen worden

Randomisatie voor de verschillende revaccinatie groepen zal plaatsvinden in de participerende GGD.

Haalbaarheid:

In 2011 heeft een inventarisatie van het aantal non-responders voor hepatitis B vaccinatie onder 12 GGD*en in Nederland plaatsgevonden. Het merendeel van de gegevens werd over één of hooguit twee groepen (*beroepsgroepen*, *reizigers*, etc.) aangedragen. De aangeleverde gegevens vormden hiermee een ondervertegenwoordiging van het totaal aantal non-responders binnen een GGD. Gemiddeld werden 33 non-responders per GGD geregistreerd (range 2-114). 8 GGD*en hadden > 15 non-responders op jaarbasis, van 1 GGD was het aantal non-responders onbekend. Op basis van deze gegevens kunnen jaarlijks naar schatting 300 non-responders worden geïnccludeerd. Met een looptijd van 2 jaar (niet voldoen aan inclusiecriteria, uitval uit revaccinatieschema) verwachten wij in het totaal 480 personen te kunnen laten deelnemen aan deze studie. De voortgang van inclusie van non-responders zal periodiek (maand 3-6-9-12) worden geëvalueerd in het eerste loopjaar. Eventuele oorzaken voor een lage inclusie worden gezocht en waar mogelijk verholpen. Hierbij zal ook worden nagegaan of alle mogelijke non-responders nog altijd worden bereikt voor inclusie in de studie. Dit proces zal in samenspraak met de inhoudelijke contactpersoon plaatsvinden. Een minimum 120 personen (zie verder: powerberekening) per onderzoeksgroep (totaal: 480 personen) zal worden nagestreefd. Eventueel kan de looptijd van het onderzoek verlengd worden indien het beoogde aantal van 120 personen per onderzoeks groep niet gehaald wordt binnen 2 jaar.

Data verzameling/management:

Via een gestandaardiseerde digitale vragenlijst zullen patiëntkarakteristieken (o.a. leeftijd, geslacht, roken, immuunstatus), gegevens over moment en soort

van primaire vaccinatie en revaccinatie worden verzameld en worden opgeslagen in proMISe. Deelnemende GGD*en krijgen toegang tot dit digitale dossier. Een digitaal registratiesysteem heeft als voordeel dat de onderzoeksgegevens ten alle tijden makkelijk toegankelijk zijn voor zowel de deelnemende GGD als de onderzoeker. Veiligheid van het registratiesysteem heeft hierbij onze prioriteit waardoor privacy geborgd is bij de uitwisseling van patiëntengegevens. Digitale registratie maakt snelle toegang tot gegevens mogelijk waardoor voortgang van inclusie en datakwaliteit goed te volgen zijn en waar nodig bijgestuurd kan worden.

Het tijdschema zal voor de vier vaccinatiegroepen identiek zijn en elk vaccin wordt intramusculair op 0,1, en 2 maanden gegeven. Drie bloedmonsters zullen tegelijkertijd met het vaccineren afgenomen worden op moment 0,1 en 2 maanden. Op maand 3 vindt de vierde, laatste bloedafname plaats. Ditmaal betreft dit 2 buizen in plaats van 1 buis van 3.5 ml. Een afgenomen monster wordt naar het reguliere laboratorium gestuurd. Daar zal anti-HBs titerbepaling plaatsvinden. Deze bepaling valt buiten het onderzoek en de uitslag wordt aan de geïnccludeerde persoon gecommuniceerd. De tweede buis wordt met de drie eerdere bloedafnames naar een centrale laboratorium gestuurd. Immunogeniciteit zal bepaald worden door de titer op anti-HBs antilichamen te bepalen in de afgenomen bloedmonsters. De titerbepaling zal eenmalig plaatsvinden door dit centraal aangewezen laboratorium.

Werkbelasting:

De vaccinatie (3 maal) en registratie van clientgegevens zullen in een reguliere (geen onderzoeks-) setting ook plaatsvinden. Eenmalige digitale invoering van uitgebreide patiëntgegevens zal +/-5 min per non-responder bedragen. In de vervolcontacten zal registratie van eventuele bijwerkingen en vaccinatiedatum minder tijd bedragen. In hetzelfde patientcontact waarin vaccinatie plaatsvindt zal ook een venapunctie plaatsvinden. Dit zal 5-8 minuten bedragen. Bij de vierde en laatste venapunctie zullen 2 (in plaats van 1) buizen worden afgenomen.

Berekening onderzoeksgrootte:

De powerberekening is gebaseerd op tenminste 15% verschil (70% - 85%) in verwachte seroconversie (anti-HbSAg titer > 10IU/l) tussen controle- en een overige vaccingroep. Uitgaande van een α : 0.05 en β : 0.20 zullen per groep minimaal 120 personen geïnccludeerd moeten worden.

Medische ethische toetsingscommissie:

Deze onderzoeksaanvraag valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en zal derhalve worden voorgelegd aan de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

Analyse:

Data zullen met SPSS 16.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) worden

geanalyseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Personen die voldoen aan de inclusiecriteria worden ingedeeld in een van de vier onderzoeksarmen: - groep I: controle: HBVAXPRO 10 µg of Engerix-B 20 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2 - groep II: Twinrix 20 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2 - groep III: Fendrix 20 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2 - groep IV: HBVAXPRO 40 µg, 3 vaccinaties op maand 0,1 en 2

Inschatting van belasting en risico

Personen die na een primaire vaccinatieserie geen anti-HBs titer >10 IU/l hebben zijn non-responders en lopen het risico besmet te raken met het hepatitis-B virus. Dit onderzoek beoogt een verbetering aan te brengen in het beleid voor deze non-responders met als doel meer personen te beschermen tegen hepatitis B, in mogelijk een kortere periode.

De belasting bij deelname aan dit onderzoek bestaat uit één reguliere venapunctie + drie extra venapuncties en de mogelijke bijwerkingen van de gebruikte vaccins.

In het totaal zijn er vier contactmomenten bij de deelnemende GGD of in het LUMC. Bij het eerste contactmoment zal de persoonsregistratie met enkele aanvullende vragen worden ingevoerd, daarnaast vindt de eerste vaccinatie plaats en één venapunctie. Tijdens het tweede en derde contactmoment zullen eventuele bijwerkingen worden geregistreerd en de vaccinatie en venapunctie plaatsvinden. Tijdens het laatste contactmoment zal registratie van eventuele bijwerkingen en venapunctie plaatsvinden. Ditmaal zijn dit twee bloedmonsters in plaats van 1 monster van 3.5 ml.

Het ervaren van bijwerkingen van een van de toegediende vaccins is een risico/belasting voor de proefpersonen. Alle vaccins die gebruikt zullen worden zijn in Nederland geregistreerd. Fendrix is in Nederland niet voor het indicatiegebied van een gezonde persoon geregistreerd. Fendrix zal off-label gebruikt worden, hetgeen in de informed consent verklaring wordt opgenomen. Studies bij gezonde non-responders laten een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien bij systemische klachten. Enkel is er een lichte verhoging in het aantal lokale bijwerkingen in vergelijking met Engerix-B. Bijwerkingen worden elk contactmoment na vaccinatie (driemaal) actief nagevraagd en geregistreerd.

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een gezonde volwassene met een anti-HBs titer <10 IU/L, bepaald binnen 1-3 maanden na een vaccinatieschema met drie vaccinaties (0,1,6 maanden) met intramusculair gegeven recombinant vaccin tegen hepatitis B.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd: < 18 jaar, of >80 jaar
- immuungecompromiteerd door onderliggende ziekte of immuunsuppressiva

- zwangeren
- initieel vaccinatieschema < 3 vaccinaties
- positieve hepatitis B antigeen (HBsAg) of anti-hepatitis B core antilichamen (anti-HBc)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2012
Aantal proefpersonen:	480
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Engerix-B
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fendrix
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HBVAXPRO
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Twinrix

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-05-2015
Soort: Amendement
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
EudraCT	EUCTR2011-005627-40-NL
CCMO	NL36395.058.12

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-09-2017
Datum resultaten gemeld:	24-12-2019
Totaal aantal deelnemers:	480

Datum eerste publicatie onderzoek
24-12-2019