

Immunologische effecten van een boostervaccinatie met acellulaire kinkhoest vaccin bij kinderen, jong volwassenen en ouderen met een verschillende immunisatie achtergrond. Een internationaal onderzoek in Finland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk

Gepubliceerd: 07-06-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het onderzoeken van de effecten van een acellulaire pertussis booster vaccinatie in kinderen, jong volwassenen en ouderen op de (lange termijn) immuunrespons tegen Bordetella pertussis in drie Europese landen met een verschillende epidemiologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45409

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Booster against pertussis (Bert)

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Kinkhoest, Pertussis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RIVM

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2), Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Herhalingsvaccinatie, Kinkhoes, Pertussis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pertussis toxine specifieke IgG levels op dag 28 (T4).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

- * PT specifieke IgG levels met aviditeit op T0, T4 en T5.
- * IgG levels specifiek voor pertussis vaccin antigenen en niet-pertussis vaccin antigenen op T0, T4 en T5 zullen worden bepaald gebruik makend van Luminex multiplex immunoassay.
- * Functionele pertussis specifieke antigeenlevels zullen in het serum worden bepaald op T0, T4 en T5. Functionaliteit wordt gemeten met behulp van een bacteriële adherentie remmingstest (BAI), een pertussis toxine neutralisatietest (PTNA), een serum bactericide activiteitstest (SBA) en een bacteriële opsonofagocytose analyse (OPA). Optioneel is het onderzoek naar serologische parameters als antistof aviditeit en immuunglobuline subklasse onderverdeling.
- * Antigeen specifieke B-cel respons analyse op T0, T2, T4 en T5 wordt gebruikt

om het effect van de booster vaccinatie op plasma en geheugen B-cellen te onderzoeken, in kinderen en volwassenen.

- * Karakterisering van het effect van de booster vaccinatie op de vroege en de lange termijn specifieke T-cel respons in groepen met verschillende primaire pertussis vaccinatie.
- * Biobanken van resterende biologische monsters voor nieuwe verdiepende immuun analyses en voor koppeling met andere (lopende) pertussis vaccinstudies.

Exploratieve onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

- * Verschillen in T-cel programmering worden gemeten o.a. door multi-kleur flow cytometrie en massa spectometrie gecombineerd met een supernatant cytokinen analyse.
- * Bepalen van verschillen in epigenetische imprinting van immuun cellen ,ontstaan door primaire vaccinatie, voor en na booster vaccinatie met dTap-IPV.
Als er verschillen in (functioneel) immunologisch geheugen worden gezien, zullen epigenetische markers gerelateerd aan immuunfunctie, worden geanalyseerd.
- * Verschillen in genexpressie als gevolg van vaccinatie zal worden gemeten in immuun cellen.
- * Intra-individuele veranderingen in cel subsets in reactie op vaccinatie zullen worden geanalyseerd op volbloed met flow cytometrie (EuroFlow) en/of massa spectometrie (CyTOF).
- * Verschillen in B-cel repertoire worden onderzocht en uitgezet tegen leeftijd en primair vaccinatieschema.
- * Cytokine productie zal voor en na vaccinatie worden geanalyseerd in zowel

serum, als in bloedcellen na ex vivo stimulatie.

* Oplosbare factoren, zoals specifieke antistoffen in eluaat van naso-sorptie worden geanalyseerd met behulp van MIA, BAI, OPA, PTNA en SBA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pertussis, ook wel kinkhoest genoemd, wordt veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Het is een acute en gevaarlijke respiratoire infectie, vooral voor jonge, nog ongevaccineerde baby's. Ondanks een hoge vaccinatiegraad (95%), is pertussis sinds 1996 weer in opkomst in Nederland. Dit fenomeen wordt ook waargenomen in de meeste andere westerse landen. De meest recente epidemie in 2012, welke 15 sterfgevallen heeft veroorzaakt in het Verenigd Koninkrijk (UK) en Nederland, benadrukt de kwetsbaarheid van baby's voor pertussis infectie. Het aantal gevallen van pertussis infectie in adolescenten en volwassenen is ook toegenomen over de laatste jaren. Deze verhoogde incidentie in volwassenen vergroot het risico voor baby's, aangezien baby's meestal worden geïnfecteerd via hun moeder.

Het doel van deze studie is het bestuderen van de dynamiek en longitudinale effecten van een acellulaire pertussis (aP) booster vaccinatie op de humorale en cellulaire lange termijn immuniteit tegen *B. pertussis*, in kinderen, adolescenten, jong volwassenen en ouderen. Deze studie zal worden uitgevoerd in Nederland, de UK en Finland, welke een verschillende epidemiologische achtergrond voor pertussis incidentie hebben. Daarnaast hebben de verschillende leeftijdscategorieën een verschillend primair vaccinatieschema met cellulaire pertussis (wP) vaccinatie dan wel acellulaire pertussis vaccinatie gehad. Na toediening van de booster zal de momentane immuun respons hierop worden onderzocht alsmede het lange termijn geheugen van het immuunsysteem om een beter inzicht te krijgen in de humane immuunreactie tegen *B. pertussis* en om mogelijke, nieuwe biomarkers te ontdekken welke potentieel levenslange immuniteit kunnen voorspellen. Deze studie omvat een gedetailleerde analyse van antigeen specifieke B- en T-cel respons en van serologische antistoffen gericht tegen de pertussis antigenen in kwantiteit en functionaliteit. Daarnaast wordt het effect van de booster vaccinatie op de dynamiek in immuun cel subgroepen en gen-transcriptie onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de effecten van een acellulaire pertussis booster vaccinatie in kinderen, jong volwassenen en ouderen op de (lange termijn)

immuunrespons tegen Bordetella pertussis in drie Europese landen met een verschillende epidemiologische achtergrond en verschillend primair vaccinatie schema voor kinkhoest.

Onderzoeksopzet

longitudinale interventiestudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers ontvangen een vaccinatie met gereduceerd difterie toxoid, tetanus toxoid, gereduceerd acellulair pertussis en geïnactiveerd polio virus vaccin (dTap-IPV)(Boostrix® IPV, GlaxoSmithKline). Dit is een combinatievaccin dat intramusculair in de bovenarm wordt toegediend. Mucus zal worden afgenomen vooraf (T0), op 28 dagen (T4) en een jaar (T5). Veneuze bloedafnames zullen plaatsvinden op T0, T1 (1 dag post vaccinatie), T2 (7 dagen postvaccinatie), T3 (14 dagen post vaccinatie), T4 en T5. Afnames bij volwassenen (cohorten C en D) zullen plaatsvinden op T0, T2, T3, T4 en T5.. Kinderen zullen slechts op geselecteerde tijdstippen bloedafnames hebben. Alle kinderen (cohorten A en B) hebben afnames op T0, T4 en T5. Voor de overige afnamemomenten zullen de kinderen verdeeld worden in subcohorten. Cohort A zal tevens een bloedafname hebben op T2 of T3 . In cohort B zal er een extra afname moment zijn op T1 , T2 of T3. Kortom, in 12 maanden staan er voor de kinderen vier bloedafnamemomenten en bij de jong volwassenen en ouderen vijf. Slijmvliesvocht zal worden afgenomen op T0, T4 en T5.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen profiteren van de extra Boostrix® IPV vaccinatie. Deze studie draagt bij aan het inzicht van de pertussis gerelateerde immuniteit na een boostervaccinatie in verschillende leeftijdsgroepen en is van belang voor de pertussis vaccinatiestrategie niet alleen in de westerse wereld maar ook wereldwijd. Ondanks dat venapunctie enige pijn kan veroorzaken, is dit een laag-risico procedure. Dit risico zal worden ingeperkt door het te laten uitvoeren door zeer ervaren klinische onderzoeksmedewerkers. De frequentie van de procedure is vrij frequent, bij kinderen wordt dit beperkt door het verdelen in subgroepen waarbij zij ingedeeld worden voor T1, T2 of T3. Door de verdeling in drie subgroepen wordt ook het totaal volume van de bloedafnames beperkt. Boostrix® IPV is een geregistreerd vaccin. Bijwerkingen kunnen optreden maar zijn naar verwachting mild en van voorbijgaande aard. Ernstige allergische reacties zijn onwaarschijnlijk. Een pertussis booster met Boostrix® IPV voor kinderen en volwassenen is in veel landen al gebruikelijk.

Contactpersonen

Publiek

RIVM

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Bilthoven 3721 MA
NL

Wetenschappelijk

RIVM

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Bilthoven 3721 MA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gezond
- Leeftijd valt binnen de leeftijdsgrenzen van de groep
- Deelnemer heeft alle vaccinaties gehad volgens het Rijks vaccinatie programma (RVP) van het land waarin de deelnemer is geïncubeerd; een kopie van het vaccinatiebewijs zal in het dossier worden opgenomen. Indien het boekje niet aanwezig is voor cohort A, B en C zal de vaccinatiestatus nagevraagd worden bij de betreffende dienst/huisarts. Bij cohort D kan het zijn dat het vaccinatieboekje niet aanwezig is ivm met de leeftijd.
- schriftelijke toestemming

- De wil om zich te conformeren aan het protocol en aanwezig te zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwezigheid van een ernstige aandoening in de 3 maanden voorafgaande aan de inclusie die behandeld is immunosuppressieve of immuun regulerende medicatie, zoals systemisch gebruik van corticosteroiden, die de studieresultaten kunnen beïnvloeden.
- * Chronische infectie
- * Bekende of vermoede immuun deficiëntie
- * Geschiedenis van een neurologische aandoening zoals epilepsie
- * Toedieningen van serumproducten (inclusief immuunglobulinen) in de 6 maanden voor vaccinatie en bloedafname;
- * Bekende of vermoede allergie voor een van de bestanddelen van het vaccin
- * Het voorkomen in het verleden van een ernstige bijwerking na toediening van een eerste DTwP-IPV, DTaP-IPV of andere vaccinatie
- * Vaccinatie met een kinkhoest vaccine buiten de voor hem/haar geldende vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma
- * Vaccinatie met een ander DT-IPV vaccine in de laatste 5 jaar, DT-IPV vaccinatie volgens NIP in cohort B is geen exclusie
- * Kinderen tussen de 8 en 10 jaar oud in aanmerking komende voor cohort A in Nederland die hun DT-IPV boostervaccinatie al hebben toegediend gekregen.
- * Gemengde priming met cellulair en acellulair kinkhoest vaccine binnen een deelnemer in cohort B
- * Zwangerschap

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-10-2017
Aantal proefpersonen: 134
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Boostrix-Polio

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2016-003678-42-NL
CCMO	NL60807.100.17