

# Een onderzoek naar de invloed van acellulaire pertussis immunisatie tijdens de zwangerschap op de verschillen in de immuun respons van baby\*s na primaire immunisaties met een gecombineerd acellulair pertussis bevattend vaccin: een open-label studie

Gepubliceerd: 04-10-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primair doel: Het onderzoeken van Pertussis Toxine (PT) specifieke antilichaamresponsen 1 maand na het tweede acellulaire Pertussis (aP) vaccin dat op de leeftijd van 5 maanden oud werd gegeven aan baby\*s van wie de moeders wel (arm 1) of niet (arm 2...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Afgewezen             |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48434

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MINI - Maternale immunisatie in Nederland bij baby\*s

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

kinkhoest, Pertussis

## Aandoening

immunogeniciteit

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** RIVM

**Overige ondersteuning:** Het PERISCOPE consortium heeft financiering ontvangen van de Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking; onder subsidieovereenkomst nr. 115910. Deze Joint Undertaking ontvangt steun uit het Horizon 2020 onderzoeks- en innovatieprogramma van de Europese Unie; EFPIA en BMGF

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Aangeboren immuniteit, Maternaal-foetaal antistof transport, Pertussis vaccin

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Geometrisch gemiddelde concentratie (GMC) van pertussis toxine specifiek antilichaam op de leeftijd van 6 maanden bij baby\*s in arm 1 versus arm 2 groepen.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Immunrespons in PT, FHA, Pm en FIM antilichaam GMC op de leeftijd 6 maanden oud in Arm 1 versus Arm 2 groepen.
2. Frequenties van pertussis-antigeenspecifieke memory B-cellen op een leeftijd van 6 maanden, gemeten met ELISpot, bij baby\*s in Arm 1 versus Arm 2.
3. Pertussis antigeenspecifieke T-celfrequenties en hun fenotype bepaald door cytokine-analyse van gestimuleerd volbloed/PBMC's en/of supernatanten.
4. Hib-, difterie-, tetanus- en pneumokokken-specifieke antilichaamresponsen

bij baseline en leeftijd van 6 maanden bij baby\*s in Arm 1 versus Arm 2.

5. Bepalingen van pertussis-specifieke functionele antilichamen kunnen het volgende omvatten: PT-neutralisatie; adherence inhibition; bacteriële agglutinatie; bactericide activiteit; bacteriële opsonisatie en fagocytose, bepaald uit serum- of plasmamonsters genomen op leeftijd van 3 (voorafgaand aan immunisatie) en 6 maanden oud (1 maand na de tweede dosis).

Verkennde eindpunten:

1. Meting van genexpressieanalyse en aangeboren immuunfunctie vóór vaccinatie (leeftijd 3 maanden) en op dag 1 na de eerste dosis aP in arm 1 versus arm 2 en correlatie met vaccin immunogeniciteit.
2. Pertussis antigeen-specifieke plasmacel reacties na dosis 2 (dag 7) in de Arm 1 groep met behulp van B-cel ELISpot-assays.
3. PT-, FHA- of Prn-specifieke antilichaam responsen op dagen 7 en 14 na de tweede dosis aP in arm 1.
4. IgA- en IgG-antilichamen tegen pertussis-antigenen en andere mogelijke oplosbare factoren in het eluaat van nasosorptie zullen worden geanalyseerd met behulp van Luminex multiplex immunoassay.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Pertussis is een acute infectie van de luchtwegen veroorzaakt door de Gram-negatieve bacterie *Bordetella pertussis* (Bp). Dit is een zeer besmettelijke infectie en de ziekteverschijnselen kunnen afhangen van de individuele immuunrespons, leeftijd, voorafgaande blootstelling aan ziekte en

immunisatiestatus.

Pertussis komt voor in diverse vormen: in klassieke vorm, algemeen bekend als \*kinkhoest\*; in ernstige vorm bij jonge kinderen met cyanose en apneu; tot milde ziekte met symptomen van neusverkoudheid of aanhoudende hoest. Geïnfekteerde personen kunnen ook asymptomatisch zijn. De incubatietijd is tussen 7 en 10 dagen en niet-geïmmuniseerde baby's en pasgeborenen hebben meer kans op het ontwikkelen van een ernstige ziekte.

Pertussisvaccins waren één van de hoekstenen van nationale immunisatieprogramma's (NIPs). Sinds het begin van het pertussis-vaccinatietijdperk nam de incidentie van pertussis dramatisch af in de landen waar ertegen gevaccineerd werd.

In Europa worden verschillende immunisatie schema's gebruikt. Als antwoord op de herhaalde (om de 2-3 jaar) pertussis-uitbraken vanaf 1996 in Nederland, hebben veel veranderingen in het vaccinatieschema plaatsgevonden in het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Tegenwoordig worden kinderen gevaccineerd tegen pertussis op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden met het hexavalent DTaP-IPV-Hib-HepB vaccin (Vaxelis) en op 4-jarige leeftijd met het dTap-IPV vaccin (Boostrix®-IPV). Al deze veranderingen in het RVP lijken geen invloed te hebben gehad op de epidemiologische situatie in Nederland, omdat pertussis uitbraken blijven voorkomen. Tegen het einde van 2019 zal de maternale vaccinatie voor zwangere vrouwen worden geïmplementeerd in het Nederlandse RVP.

Epidemiologische, klinische en preklinische studies hebben aangetoond dat immuniteit bij mensen snel afneemt na immunisatie met a-cellulair pertussis-vaccins. Dit suggereert dat de verbeteringen in het reactogeniciteitsprofiel van het acellulaire pertussisvaccin, in vergelijking met het whole cell pertussisvaccin, gepaard kunnen gaan met verschillen in de opgewekte immuunrespons. De schatting van de duur van immuniteit na de vaccins of zelfs natuurlijke infectie heeft verschillende beperkingen, aangezien er geen duidelijk verband bestaat tussen bescherming en substantiële verschillen tussen vaccins, waardoor immunisatieschema's moeten worden bekeken.

Eerdere studies met tetanus, difterie en acellulaire Pertussis-bevattende combinatievaccins tijdens de zwangerschap hebben aangetoond dat de pertussis-gerelateerde sterfte en morbiditeit bij baby's verminderen. De wijdverbreide toepassing van kinkhoestimmunisatie tijdens de zwangerschap heeft geresulteerd in een behoefte om beter te begrijpen hoe dit waarschijnlijk de responsen op kinkhoestvaccins bij baby's beïnvloedt. Het is beschreven dat matернаal verkregen antilichamen de adaptieve respons van het kind op de primaire vaccinatie beïnvloedt, een fenomeen dat bekend staat als 'blunting'. De rol van maternale antilichamen bij het moduleren van de opname van vaccincomponenten door aangeboren immuun cellen en hun effect op de aangeboren inflammatoire respons is echter niet goed begrepen. Een uitgebreide

vergelijking van de aangeboren respons op primaire vaccinatie met acellulaire pertussis-bevattende vaccins in aanwezigheid of afwezigheid van maternale antilichamen zal essentiële inzichten verschaffen in het mechanisme van 'blunting' dat kan worden gebruikt om geïntegreerde vaccinatiestrategieën te ontwikkelen voor gebruik tijdens zwangerschap en bij baby\*s. Bovendien is er niet veel bekend over het effect van maternale antilichamen op de respons van de adaptieve immuun cellen (T- en B-cellen) na vaccinatie. Daarnaast stelt het nemen van neusvocht monsters vóór en na de vaccinatie ons in staat om de inductie en de persistentie van mucosale antilichamen te bepalen.

## **Doel van het onderzoek**

Primair doel:

Het onderzoeken van Pertussis Toxine (PT) specifieke antilichaamresponsen 1 maand na het tweede acellulaire Pertussis (aP) vaccin dat op de leeftijd van 5 maanden oud werd gegeven aan baby\*s van wie de moeders wel (arm 1) of niet (arm 2) een pertussis-boostervaccin kregen tijdens de zwangerschap.

Secundaire doelen:

1. Beoordelen van het effect van baseline PT-, FHA-, Prn- en FIM-specifieke IgG-antilichaamresponsen op de PT-, FHA- en Prn-antilichaamrespons bij baby\*s in arm 1 versus arm 2
2. Het vergelijken van pertussis antigeen-specifieke memory B-cel frequenties op de leeftijd van 6 maanden oud, één maand na het tweede aP-vaccin bij baby\*s in arm 1 versus arm 2.
3. Het vergelijken van pertussis antigeen specifieke T-cel responsen op 14 dagen na dosis 2 (5 maanden) en ook op een leeftijd van 6 maanden oud bij baby's in arm 1 versus arm 2.
4. Het vergelijken van serologische responsen op de niet-pertussis-vaccins (Hib, difterie, tetanus, pneumococcus, polio) bij baby\*s in arm 1 versus arm 2-groepen.
5. Beoordeling van pertussis-specifieke functionele antilichamen bij baby\*s in arm 1 versus arm 2.

Verkennde doelen:

1. Beoordeling van aangeboren immuunresponsen op primaire aP-immunisatie in arm 1 versus arm 2.
2. Beoordeling van pertussis antigeen-specifieke plasmacelreacties bij baby\*s in arm 1 versus arm 2.
3. Beoordeling van vroege antilichaamreacties na dosis 2 als een marker van het vroege B-celgeheugen in arm 1 versus arm 2.
4. Het bepalen van de inductie en persistentie van mucosale antilichamen en/of cytokines in neusvocht van zuigelingen vóór vaccinatie (3 maanden) en na vaccinatie (op leeftijd van 6 maanden).

## **Onderzoeksopzet**

Een open label gecontroleerd onderzoek met twee armen.

In Arm 1 worden baby\*s ingesloten waarvan de moeder tijdens de zwangerschap een acellulair booster vaccine (aP) heeft ontvangen.

In Arm 2 worden baby\*s ingesloten waarvan de moeder tijdens de zwangerschap geen aP vaccine heeft gehad.

Alle baby's ontvangen een gecombineerd hexavalent acellulair pertussis vaccin(DTaP-IPV-HepB/Hib), pneumokokken vaccin en rotavirus vaccin.

De baby\*s worden geïmmuniseerd volgens de laatste aanbevelingen van het Nederlandse vaccinatie schema, op de leeftijd van 3 en 5 maanden oud, voor matернаal gevaccineerde moeders en worden gevolgd tot ze 6 maanden oud zijn.

De kinderen worden ingesloten als ze 6-8 weken oud zijn en worden gevolgd tot ze 6 maanden oud zijn.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle baby>s ontvangen het orale rotavirus vaccine op de leeftijd van 2 maanden. Op de leeftijd van 3 maanden ontvangen alle baby>s het Infanrix-hexa vaccin en het pneumokokken vaccin en het tweede rotavirus vaccin. Op de leeftijd van 5 maanden ontvangen alle baby>s het tweede Infanrix-hexa vaccin en het tweede pneumokokken vaccin en het derde rotavirus vaccin.

### **Inschatting van belasting en risico**

De eerste kinkhoestvaccinatie voor baby\*s van niet-gevaccineerde moeders tijdens de zwangerschap zal met een maand worden uitgesteld. Deze baby's hebben een kleine kans op het ontwikkelen van kinkhoest tijdens deze uitstel van één maand. Deze kans zal verder worden verkleind door de ouders een kinkhoestvaccinatie aan te bieden wanneer de baby 6-8 weken oud is.

De aangeboden vaccinaties kunnen bijwerkingen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die men kan verwachten als een baby wordt gevaccineerd volgens het nationale immunisatieprogramma.

Na de insluiting worden de volgende procedures uitgevoerd:

Op een leeftijd van 6-8 weken (bezoek 1) zal een oraal rotavirus-vaccin worden gegeven.

Op leeftijd van 3 maanden, -7 dagen (bezoek 2) wordt van alle baby\*s een bloedmonster en neusvocht af genomen.

Op leeftijd van 3 maanden (bezoek 3) ontvangen alle baby\*s het eerste Infanrix-hexa vaccin en het pneumokokken vaccin en het tweede rotavirus vaccin.

Een bloedmonster en neusvocht wordt afgenomen, alleen als dit niet gelukt is bij bezoek 2.

Op leeftijd van 3 maanden, +1 dag (bezoek 4) wordt een bloedmonster afgenomen

bij 20 baby\*s in arm 1 en 20 baby\*s in arm 2 (totaal 40 baby\*s).

Op leeftijd van 5 maanden (bezoek 4 of 5) ontvangen alle baby\*s het tweede Infanrix-hexa en pneumokokken vaccin en het derde rotavirus vaccin.

Op leeftijd van 5 maanden, +7 dagen (bezoek 5) wordt een bloedmonster afgenomen bij 15 baby\*s in arm 1 (dit betreft baby\*s in arm 1 die geen bloedafname hebben ondergaan op bezoek 4).

Op leeftijd van 5 maanden + 14 dagen (bezoek 5) wordt een bloedmonster afgenomen bij 15 baby\*s in arm 1 (dit betreft baby\*s in arm 1 die geen bloedafname hebben ondergaan op de leeftijd van 3 maanden +1 dag of 5 maanden +7 dagen).

Op leeftijd van 6 maanden (bezoek 6) wordt bij alle baby\*s een bloedmonster en neusvocht afgenomen.

Alle bezoeken duren ongeveer 45-60 minuten.

Voor bloedafname wordt een zig-zag benadering gebruikt. Dit om een maximum van 3 bloedafnames per baby te bewerkstelligen.

Bloedafname kan een blauwe plek op de prikplek veroorzaken.

De bloedmonsters worden gebruikt voor:

- analyse van plasma antilichaam respons;
- analyse van B-cel en T-cel respons;
- functioneel antilichaam respons;
- aangeboren immuun respons op pertussis vaccinatie.

Het overgebleven materiaal wordt opgeslagen voor een periode van 25 jaar.

## 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

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Baby's geboren met \* 37 weken zwangerschapsduur
- Schriftelijke toestemmingsverklaring afgegeven door beide ouders of wettelijke vertegenwoordigers die \*18 jaar oud zijn.
- Ouder of wettelijke vertegenwoordigers die bereid en in staat zijn om te voldoen aan de vereisten van het protocol voor de duur van het onderzoek.
- Baby's die hun eerste immunsatie krijgen, die tot 6-8 weken oud zijn bij de eerste vaccinaties.
- Maternale immunisatie:
- Exclusief voor arm 1: Tdap vaccin ontvangen tijdens de huidige zwangerschap
- Exclusief voor arm 2: Geen Tdap vaccin ontvangen tijdens de huidige zwangerschap.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Kinderen die in een beveiligde zorginstelling zitten
- \* Kinderen van ouders die lid zijn van het studie team (op de delegation log staan)
- \* Vorig of geplande toediening van een ander studie vaccin/studie geneesmiddel of bij huidige deelname aan andere studies, naar goeddunken van de onderzoeker
- \* Belangrijke aangeboren afwijkingen of ernstige chronische ziekte
- \* Bloedingsstoornis
- \* Bevestigde of vermoedelijke immunodeficiëntie
- \* Een familiegeschiedenis van aangeboren of erfelijke immunodeficiëntie
- \* Toediening van immuunonderdrukkende middelen of immuunmodificerende geneesmiddelen voor meer dan 1 week (bijvoorbeeld oraal prednisolon > 0,5 mg / kg / dag of intraveneuze glucocorticoïde steroïde). Neus-, topische of



geïnhaleerde steroïden zijn toegestaan.

\* Toediening van immunoglobulinen en/of bloedprodukten sinds de geboorte of geplande toediening tijdens de studie periode.

\* Een voorgeschiedenis van allergie tegen de bestanddelen van het vaccin.

\* Een voorgeschiedenis van pertussis ziekte/ kinkhoest bevestigd door laboratorium analyse (serologie, kweek of andere beschikbare methoden).

Tijdelijke Exclusie Criteria (baby\*s)

Bezoeken waar vaccins worden toegediend moeten worden uitgesteld:

\* in aanwezigheid van een acute ziekte of de aanwezigheid van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Het vaccin mag toegediend worden als het kind tenminste 72 uur ziekte- of koortsvrij is

\* gedurende tenminste 6 uur na het innemen van de laatste dosis ibuprofen/paracetamol

\* gedurende 48 uur nadat een antibiotica kuur is afgerond.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Preventie               |

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 70                   |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|           |               |
|-----------|---------------|
| Soort:    | Geneesmiddel  |
| Merknaam: | Infanrix hexa |

|           |              |
|-----------|--------------|
| Soort:    | Geneesmiddel |
| Merknaam: | Rotateq      |
| Soort:    | Geneesmiddel |
| Merknaam: | Synflorix    |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Afgewezen           |                                                            |
| Datum:              | 23-09-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| 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  | EUCTR2019-001981-14-NL |
| CCMO     | NL70064.000.19         |