

Detectie van de antigeenspecifieke B-cel respons op rabiësvaccinatie.

Gepubliceerd: 27-05-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van het onderzoek is de ontwikkeling van een assay dat antigeen-specifieke B-cellen tegen rabiësvaccin kan detecteren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASPERA

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

hondsdoelheid, rabiës

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunologie, Rabiës, Vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Detectie van rabiës-specifieke B-cellen in perifeer bloed van gehyperimmuniseerde proefpersonen.

Secundaire uitkomstmaten

Quantificatie en fenotype-karakterisering van rabiës-specifieke B-cellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rabiës is een fatale infectie die wereldwijd jaarlijks 59000 doden veroorzaakt. Het wordt hoofdzakelijk via hondenbeten overgedragen, hoewel ook andere dieren rabiës kunnen overdragen. Adequate pre- en post-exposure behandelingen zijn beschikbaar, en deze spelen een grote rol in de bescherming tegen rabiës. Echter, deze behandelingen zijn niet wereldwijd (financieel) toegankelijk. Er vindt dan ook continu onderzoek plaats om rabiësvaccinatie (vaccinatie tegen hondsdoelheid) efficiënter en effectiever te maken. Dit kan onder andere worden bereikt door verschillende toedieningsroutes van het vaccin, lagere doses en kortere vaccinatieschema's. Hiermee zouden ook de kosten van rabiësvaccinatie verlaagd kunnen worden. Normaal gesproken wordt de effectiviteit en bescherming onderzocht met serologisch onderzoek (antistoftiters). Een titer van 0.5 IU/ml antistoffen tegen rabiës wordt als beschermend beschouwd. Cellulaire parameters zouden echter een waardevolle toevoeging kunnen zijn om de (lange termijn) effectiviteit van vaccinatieschema's te beschrijven, begrijpen en uiteindelijk mogelijk te voorspellen in een predictiemodel.

Er zijn steeds modernere technieken beschikbaar om afweercellen te detecteren. Een antigeen-specifieke cellulaire assay (voor bijvoorbeeld dengue of humaan papillomavirus) behoort inmiddels tot de mogelijkheden. Deze is nog niet ontwikkeld voor rabiësvaccin. Met een dergelijk antigeenspecifiek assay kan de samenstelling van de immuunrespons van van B-(geheugen)cellen en plasmacellen en de kinetiek van primaire en secundaire immuunresponsen in kaart worden gebracht. Deze zijn nog nooit eerder in zulk detail en antigeenspecifiek beschreven en bevatten daarom mogelijk nog onbekende informatie voor de vaccinologie en immunologie.

Rabiësvaccin is voor het beschrijven van deze vaccinatieresponsen het perfecte middel. Aangezien het een neoantigeen is voor de meeste mensen kunnen zowel de primaire als de secundaire respons gecontroleerd onderzocht worden. Ook bevat het vaccin hele viruspartikels (weliswaar geïnactiveerd) en geen adjuvanten. De

antigeenspecifieke reactie zal dus altijd tegen het viruspartikel gericht zijn, en niet tegen een additief.

Bovendien is het wereldwijde belang en dus het toekomstperspectief van dit onderzoek groot. De WHO heeft als doel gesteld dat per 2030 de wereld vrij zou moeten zijn van menselijke slachtoffers van rabiës door overdracht via honden, terwijl nu nog jaarlijks ongeveer 60.000 mensen aan rabiës overlijden. Om dit doel te bereiken, is het belangrijk dat de effectiviteit en efficiëntie van het vaccin aangescherpt worden en met de juiste middelen geëvalueerd kunnen worden, waaronder mogelijk een antigeenspecifiek assay.

In de toekomst zou een antigeenspecifiek B-cel assay kunnen worden gebruikt bij de evaluatie van de respons op vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten en kan een beter alternatief vormen voor serologisch onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie.

Daarom zal in dit onderzoek een antigeenspecifiek assay voor de B-cel respons op rabiësvaccinatie ontwikkeld en geoptimaliseerd worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is de ontwikkeling van een assay dat antigeen-specifieke B-cellen tegen rabiësvaccin kan detecteren.

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft twee fases, waarvan de eerste afgerond is in 2022. De huidige studiefase is fase II.

Fase I:

In een cross-sectioneel bezoek van een onderzoeker aan het Wageningen Bioveterinary Research Institute in Lelystad en het LUMC in Leiden zal eenmalig 53,5 ml bloed (waarvan 3,5 ml in een serumbuis) afgenomen worden bij 10 gehyperimmuniseerde mensen, nadat zij informed consent hebben verleend. De vrijwilligers zullen ook een korte vragenlijst invullen over hun (rabiës)vaccinatiegeschiedenis. Deze vrijwilligers hebben in het verleden meerdere rabiësvaccinaties ontvangen, en worden NIET opnieuw gevaccineerd voor deze studie. De cellen en het serum zullen worden opgeslagen voor toekomstig gebruik.

Deze verse en opgeslagen samples worden gebruikt voor het ontwikkelen, valideren en optimaliseren van het assay voor flow-cytometrische detectie van antigeenspecifieke B-cellen gericht tegen het rabiësvaccin. Het verkregen materiaal is enkel nodig voor de ontwikkeling en validatie van het assay. We verwachten dat de detectie van rabiës-specifieke B-cellen mogelijk zal zijn in deze gehyperimmuniseerde vrijwilligers vanwege hun herhaaldelijke blootstelling aan (geinactiveerd) rabies en de daaropvolgende geleidelijke opbouw van immunologisch geheugen. Rabies-naïeve gezonde controles hebben dit geheugen niet, aangezien ze nooit zijn blootgesteld aan rabiës(vaccin): daarom verwachten we geen rabies-specifieke B-cellen te vinden in hun bloed. Controlebloed van mensen die niet gevaccineerd zijn tegen rabiës zal verkregen

worden via medewerkers van de afdelingen IHB, Infectieziekten of Medische Microbiologie. Als zij minstens drie keer gevaccineerd zijn tegen rabiës, kunnen ze zich aanmelden om mee te doen binnen de gehyperimmuniseerde groep. Controlebloed kan ook worden verkregen van Leidse studenten, die via sociale media een wervingstekst hebben gezien om zich aan te melden.

Voor elk bloedsample zullen we een leukocyten-differentiatietelling uitvoeren en perifeer bloed mononucleaire cellen isoleren. Voor flow-cytometrische doeleinden zullen we de cellen incuberen met rabiësvaccin en vaccinbindende B-cellen detecteren met CD19- en CD20-antistoffen en een antistof tegen virale rabiëseiwitten. We zullen meerdere testen uitvoeren om de optimale vaccinconcentratie en antistofkloon- en concentratie te vinden. Om deze parameters in verschillende combinaties te testen, hebben we veel cellen nodig, en daarom zal voldoende bloed van gehyperimmuniseerde proefpersonen worden verzameld. Als eenmaal een optimale combinatie gevonden is, zullen we dit flow-cytometrische assay valideren met bloed van gehyperimmuniseerde proefpersonen en bloed van rabiës-naïeve proefpersonen.

Fase II:

Deelnemers worden gerekruteerd via email (gestuurd door secretariaat van hun respectievelijke afdeling), posters, of social media. Ze melden zich aan voor een van de drie nieuwe studiegroepen (groep 1: ongevaccineerd, worden eenmalig gevaccineerd tijdens de studie. groep 2: ongevaccineerd, worden niet gevaccineerd tijdens de studie. groep 3: reeds gevaccineerd, worden eenmalig gevaccineerd tijdens de studie) via email naar ASPERA@lumc.nl. Vanuit dat emailadres ontvangen ze hun proefpersoneninformatie. Studiebezoeken vinden plaats op de vaccinatiepoli van het LUMC op dag 0, 7 en 28. Nadat informed consent is verkregen van de deelnemer, wordt de deelnemer gevraagd om een korte vragenlijst in te vullen over algemene gezondheid en informatie over rabiesvaccinatie voorgeschiedenis. Enkel de deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria zullen worden gevraagd om deel te nemen. Informatie over rabiesvaccinatie voorgeschiedenis, zoals het aantal vaccinaties, antistoftiters en tijdpunten, zullen ons helpen om de resultaten te interpreteren. Elk bezoek wordt er bloed afgenomen (53.5 ml per keer) en verwerkt, en cellen en serum worden opgeslagen voor toekomstig gebruik. Verse en opgeslagen samples zullen worden gebruikt voor de ontwikkeling, validatie en optimalisatie van het assay voor flow-cytometrische/ELISPOT detectie van antigeen-specifieke B-cellen tegen rabiesvaccin. De groepen die worden gevaccineerd met rabiesvaccin, ontvangen dit vaccin tijdens hun eerste bezoek.

Werving van de eerder gevaccineerde groep zal bestaan uit herbenadering van deelnemers van de PREPARE studie (NL60550.056.17). Zij zijn redelijk recent eerder gevaccineerd in het kader van die studie en zijn daardoor redelijk homogeen. Als onvoldoende deelnemers kunnen worden geworven uit deze groep, zal een meer algemene benadering worden gebruikt voor de werving deze groep deelnemers.

Als de technologie antigeenspecifieke B-cel detectie toestaat, zal mogelijk een

extra studiebezoek gewenst zijn na het oorspronkelijke eerste studiebezoek. Hiervoor kunnen deelnemers opnieuw worden benaderd. Dit hangt echter volledig af van succesvolle antigeenspecifieke B cel detectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase II: een enkele intramusculaire vaccinatie met Rabipur vaccin

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de studie is gelimiteerd tot en verwant aan de studiehandelingen van venapunctie en vaccinatie met een geregistreerd rabiesvaccin. Daardoor is er risico op lichte en reversibele lokale of systemische reacties.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Fase I

Gehyperimmuniseerde deelnemer:

- 18 jaar of ouder.
- Ten minste 3 rabiësvaccinaties ontvangen.
- In staat informed consent te verlenen.

Control:

- 18 jaar of ouder.
- Nooit een rabiësvaccinatie ontvangen.
- In staat informed consent te verlenen.

Fase II

Eerder gevaccineerde deelnemer:

- 18-35 jaar
- Ten minste 2 rabiësvaccinaties ontvangen.
- In staat informed consent te verlenen.

Controle:

- 18-35 jaar
- Nooit een rabiësvaccinatie ontvangen.
- In staat informed consent te verlenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder flauwvallen tijdens/na medische procedures met naalden
- Een andere vaccinatie dan rabies ontvangen in de laatste 3 maanden voor inclusie
- Toediening van plasma of bloedproducten in de laatste 3 maanden voor inclusie
- Bloedingsziekten of gebruik van antistolling
- Huidige infectie
- Immungecompromitteerd (door medicatie, medische aandoening, of anders)

Extra exclusiecriteria voor fase II:

- Bekende of vermoede ernstige allergie tegen eiwit
- Bekende of vermoede allergie tegen overige vaccincomponenten
- Voorgeschiedenis van ongebruikelijke of ernstige reacties op eerdere vaccinaties
- Zwangerschap of borstvoeding
- In de maand voorafgaand aan deelname aan het onderzoek een vaccinatie ontvangen
- Plannen om (rabies)vaccinatie(s) te nemen tijdens de studie (van dag 0 t/m dag 28)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2020
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-02-2023
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
CCMO	NL71756.058.20
Ander register	NL8404

Resultaten

Einddatum onderzoek:	26-06-2023
Totaal aantal deelnemers:	26