

BCG-vaccinatie om de impact van COVID-19 op zorgpersoneel te verminderen (BRACE)

Gepubliceerd: 05-06-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelen1. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) vergeleken met placebo (vergelijker) de incidentie van COVID-19-ziekte (uitkomst) gemeten gedurende 6 maanden na randomisatie (tijd) vermindert bij gezondheidswerkers die zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BCG en COVID-19 in zorgpersoneel (BRACE)

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

coronavirus, SARS-CoV2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Bill & Melinda Gates Foundation (grant awarded to Murdoch Children's Research Institute (MCRI), Murdoch Children's Research Institute

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG), Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Aantal deelnemers met COVID-19 gedefinieerd als koorts of ten minste één teken of symptoom van een luchtwegaandoening, waaronder hoesten, kortademigheid, ademnood / falen (met behulp van zelfgerapporteerde vragenlijst), plus een positieve SARS-Cov-2 test (PCR of serologie) gedurende 6 maanden na randomisatie.

2. Aantal deelnemers met COVID-19 positieve test PLUS

1. Dood (als gevolg van COVID-19)

OF

2. In het ziekenhuis opgenomen (inclusief mechanische ventilatie en overlijden)

OF

3. Niet-opgenomen ernstige ziekte, gedefinieerd als Niet-ambulant voor ≥ 3 opeenvolgende dagen OF Kan niet werken voor ≥ 3 opeenvolgende dagen

Secundaire uitkomstmaten

alle beoordeeld gedurende 6 en 12 maanden na randomisatie, tenzij anders aangegeven:

- De volgende resultaten zijn voor zowel COVID-19-ziekte als koorts of luchtwegaandoeningen: Aantal deelnemers met: COVID-19-ziekte, dagen niet in staat om te werken, dagen opgesloten in bed, dagen met symptomen, longontsteking, behoefte aan zuurstoftherapie, opname tot kritische zorg,

behoefte aan mechanische ventilatie

- Aantal episodes van COVID-19-ziekte / koorts of luchtwegaandoeningen
- Tijd tot het eerste symptoom van COVID-19 / koorts of luchtwegaandoeningen
- Aantal doden
- Aantal dagen ongepland verzuim
- Ziekenhuisgerelateerde gezondheidskosten in verband met ziekenhuisopname van de deelnemer
- Type en ernst van lokale en systemische bijwerking gedurende 3 maanden na randomisatie
- Verkennende resultaten: aantal deelnemers met, episodes van en tijd tot eerste recidief van herpes simplex-recidief, immunologische onderzoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds de opkomst van coronavirusziekte 19 (COVID-19) in China in december 2019, zijn er wereldwijd meer dan 3.000.000 gevallen van ziekte en meer dan 200.000 sterfgevallen veroorzaakt door de ziekte. De veroorzaker van COVID-19, een nieuw coronavirus, ernstig acuut respiratoir syndroom-coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is al verspreid naar 108 landen (waaronder meer dan 200 gevallen in Australië) en er wordt voorspeld dat tot 60% van de wereldbevolking kan besmet raken. Na SARS in 2002 en het ademhalingsyndroom in het Midden-Oosten (MERS) in 2012, is SARS-CoV-2 het derde coronavirus dat de sprong van dieren naar mensen maakt en in minder dan 20 jaar een ernstige menselijke ziekteverwekker wordt. In ongeveer 80% van de gevallen resulteert COVID-19 in milde tot matige ziekte met symptomen die lijken op veel voorkomende aandoeningen van de luchtwegen zoals griepachtige klachten, met koorts in de meeste gevallen (87,9%) van de gevallen, gevolgd door droge hoest (67,7%), vermoeidheid (38,1%), sputumproductie (33,4%). In 14% van de gevallen veroorzaakt SARS-CoV-2 een ernstige ziekte die zuurstoftoevoer en / of mechanische ventilatie vereist, en nog eens 6% zijn kritieke gevallen met ademhalingsfalen, septische shock en / of orgaanfalen. Er worden wereldwijd inspanningen geleverd om de piek van SARS-CoV-2-infectie te verminderen, om

over voldoende ziekenhuismiddelen te beschikken. Omdat er echter geen vaccins of preventieve interventies beschikbaar zijn om te beschermen tegen COVID-19-ziekten, vertrouwen de huidige strategieën op conventionele controlemaatregelen, waaronder reisbeperkingen, quarantaines en verhoogde hygiënepraktijken. De overlapping van COVID-19-symptomen met veel voorkomende aandoeningen van de luchtwegen maakt screening op SARS-CoV-2-infectie moeilijk met diagnose op basis van microbiologische bevestiging van SARS-CoV-2-infectie. Bovendien wordt gezondheidswerkers met deze veel voorkomende ademhalingsymptomen geadviseerd om te worden getest op SARS-CoV-2-infectie voordat ze weer aan het werk gaan. Het verlies van deze gezondheidswerkers met niet-COVID-19-luchtweginfecties als gevolg van quarantainevereisten zet in deze kritieke tijd verdere druk op het gezondheidszorgsysteem.

BCG, een vaccin dat jaarlijks aan meer dan 120 miljoen zuigelingen wordt gegeven ter bescherming tegen tuberculose, vormt een mogelijke profylactische interventie voor de preventie van COVID-19-ziekte. Naast bescherming tegen tuberculose heeft BCG gunstige off-target (ook wel *heterologe* of *niet-specifieke*) effecten genoemd die beschermen tegen niet-gerelateerde infecties bij kinderen en volwassenen. De gunstige off-target effecten van BCG-vaccinatie zijn het meest uitgebreid bestudeerd bij kinderen. Een door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uitgevoerde meta-analyse van 12 onderzoeken met een hoge mortaliteit concludeerde dat BCG-vaccinatie de mortaliteit door alle oorzaken bij kinderen onder de 5 jaar met 30-53% vermindert. Deze bescherming is duidelijk binnen enkele dagen nadat vaccinatie wordt toegeschreven aan verminderde sterfte door andere infecties dan tuberculose, met name luchtweginfecties en sepsis. Twee grote cohortstudies bij kinderen vonden op vergelijkbare wijze dat BCG niet-tbc-infecties vermindert. De eerste, een 25 jaar durende retrospectieve studie met meer dan 150.000 kinderen uit 33 landen, meldde dat met BCG gevaccineerde kinderen een tot 37% lager risico hadden op acute infecties van de lagere luchtwegen. De tweede, een onderzoek naar ziekenhuisopnames bij kinderen in Spanje, toonde aan dat BCG-gevaccineerde kinderen een 41% lager risico hadden op ernstige luchtweginfecties en 53% lager risico op sepsis die niet gerelateerd waren aan tuberculose. Bij volwassenen verminderde de BCG-vaccinatie, in een model voor menselijke uitdaging, de viremie met meer dan 70% en verbeterde het de antivirale immuunrespons op het vaccin tegen gele koorts. Het gele koortsvirus is met name een enkelstrengs, positief-sense RNA-virus zoals SARS-CoV-2. In overeenstemming met BCG-gemedieerde bescherming tegen infecties verminderde BCG-vaccinatie in twee gerandomiseerde controleproeven bij volwassenen de incidentie van acute infecties van de bovenste luchtwegen met 70-80%.

Verschillende onderzoeken hebben ook aangetoond dat BCG de symptomen bij infectie met het humaan papillomavirus en volwassenen met het herpes simplex-virus kan verminderen. Een overvloed aan studies in diermodellen heeft ook aangetoond dat BCG beschermt tegen ziekte en sterfte veroorzaakt door een breed scala aan bacteriële, schimmel-, protozoaire en virale infecties, waaronder infecties met enkelstrengs, positief-gevoelige RNA-virussen.

Voorgesteld wordt dat de gunstige off-target effecten van BCG het gevolg zijn van door BCG geïnduceerde veranderingen in immuunreacties. Bij volwassenen

verhoogt BCG-vaccinatie de immuunrespons op niet-verwante pathogenen, een effect dat minstens een jaar na vaccinatie aanhoudt. BCG-vaccinatie verhoogt ook de antilichaamreacties op verschillende vaccins, waaronder het griepvaccin. Naast bescherming tegen virale infecties biedt BCG dus verdere bescherming door de werkzaamheid van andere vaccinaties te vergroten.

Door het immuunsysteem te stimuleren, kan BCG-vaccinatie daarom vroegtijdige bescherming bieden tegen nieuwe menselijke ziekteverwekkers, waardoor de verspreiding en ernst ervan worden verminderd. Dit zal met name gunstig zijn voor gezondheidswerkers en risicogroepen voor wie samentrekking van de ziekte de grootste impact zou hebben. Deze proef zal bepalen of BCG-vaccinatie de incidentie en ernst van COVID-19 vermindert, maar ook of BCG-vaccinatie andere aandoeningen van de luchtwegen bij gezondheidswerkers vermindert. In dit geval van COVID-19, waarbij de symptomen overlappen met veel voorkomende aandoeningen van de luchtwegen en de diagnostische tests momenteel meerdere dagen in beslag nemen, zal de preventie van niet-CODVID-19-aandoeningen van de luchtwegen ook de door de uitbraak veroorzaakte belasting van de gezondheidszorg verminderen. De resultaten van deze trial zullen uitwijzen of BCG-vaccinatie bij toekomstige uitbraken van nieuwe ziekten kan worden geïmplementeerd als een vroege interventie om gezondheidswerkers en risicogroepen te beschermen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

1. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) vergeleken met placebo (vergelijker) de incidentie van COVID-19-ziekte (uitkomst) gemeten gedurende 6 maanden na randomisatie (tijd) vermindert bij gezondheidswerkers die zijn blootgesteld aan SARS-CoV-2 (deelnemers) .
2. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) vergeleken met placebo (vergelijker) de incidentie van ernstige ziekte van COVID-19 (met COVID 19 gerelateerde niet-gehospitaliseerde ernstige ziekte, ziekenhuisopname of overlijden) (uitkomst) gemeten gedurende 6 maanden na randomisatie (tijd vermindert)) bij gezondheidswerkers blootgesteld aan SARS-CoV-2 (deelnemers).

Secundaire doelstellingen

3. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) in vergelijking met placebo (vergelijker) de incidentie van COVID-19-ziekte (resultaat) vermindert, gemeten gedurende 12 maanden na randomisatie (tijd) bij gezondheidswerkers die zijn blootgesteld aan SARS-CoV-2 (deelnemers).
4. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) in vergelijking met placebo (vergelijker) de incidentie van ernstige COVID-19-ziekte (niet-gehospitaliseerde ernstige ziekte, ziekenhuisopname of overlijden) (uitkomst) gemeten gedurende 12 maanden na randomisatie (tijd) vermindert bij gezondheidswerkers blootgesteld aan SARS-CoV-2 (deelnemers).
5. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) vergeleken met placebo (vergelijker) de tijd verlengt tot de eerste SARS-CoV-2-bewezen luchtwegaandoening (uitkomst) gemeten over 6 en 12 maanden na randomisatie (tijd) bij gezondheidswerkers blootgesteld aan SARS- CoV-2 (deelnemers).

6. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) in vergelijking met placebo (vergelijker) de ernst van COVID-19 (resultaat) vermindert, gemeten gedurende 6 en 12 maanden na randomisatie (tijd) bij gezondheidswerkers die zijn blootgesteld aan SARS-CoV-2 (deelnemers) .
7. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) vergeleken met placebo (vergelijker) de frequentie en ernst van ziekte (koorts of ten minste één teken of symptoom van luchtwegaandoeningen) vermindert gedurende 6 en 12 maanden na randomisatie (tijd) bij gezondheidswerkers (Deelnemers).
8. Om te bepalen of BCG-vaccinatie (interventie) in vergelijking met placebo (vergelijker) het ziekteverzuim (vrije dagen) bij gezondheidswerkers (deelnemers) vermindert.
9. De veiligheid van BCG-vaccinatie bij volwassen gezondheidswerkers evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, twee groepen, multicenter, placebo-gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) bij maximaal 7244 eerstelijnsgezondheidswerkers om te bepalen of het BCG-vaccin de prevalentie en de ernst van de ziekte van COVID-19 tijdens de SARS-CoV-2-pandemie van 2020 vermindert.

Deelnemers worden gerandomiseerd om BCG of placebo te ontvangen.

De controlegroep krijgt een placebo van 0,9% NaCl. De meeste mensen die met het BCG-vaccin zijn gevaccineerd, ontwikkelen ongeveer twee weken na vaccinatie een papule / blister op de injectieplaats. Hierdoor is het, zelfs bij gebruik van een placebo, niet mogelijk om de deelnemers volledig blind te maken voor de toewijzing van hun behandelgroep. De uitkomsten (incidentie van COVID-19-ziekte of opname in het ziekenhuis voor COVID-19-ziekte) zijn objectieve maatstaven, het is echter nog steeds aannemelijk dat het vermoeden van een deelnemer over hun groepstoewijzing de onderzoeksresultaten zou kunnen vertekenen. Dit risico wordt verkleind door het gebruik van een placebo, waarbij zelfs bij afwezigheid van littekenvorming enige twijfel over de toewijzing van de behandeling kan blijven bestaan. Leden van het onderzoeksteam dat de analyse uitvoert, zijn geblindeerd voor de groepstoewijzing (door het verwijderen van deze variabele en alle andere variabelen die verband houden met BCG uit de dataset) totdat het formele gedetailleerde statistische analyseplan is bevestigd en ondertekend door alle onderzoekers en alle gegevens schoonmaken / voorbereiding is voltooid.

Randomisatie wordt gestratificeerd naar alle factoren die de effectiviteit van de interventie kunnen beïnvloeden.

De follow-up voor alle deelnemers duurt 1 jaar. Voor elke episode van koorts met een ademhalingsymptoom tijdens de follow-up periode, vullen alle deelnemers een enquête in een smartphone-app in en kunnen ze indien nodig een huisbezoek krijgen van leden van het onderzoeksteam voor het verzamelen van een monster (bijvoorbeeld als nationaal gestopt wordt met COVID- 19 testen; bij voorkeur een respiratoir uitstrijkje, maar er kan bloed worden afgenomen als er

geen teststaafjes beschikbaar zijn). Indien nodig (bijv. onvoldoende testcapaciteit of persoonlijke beschermingsmiddelen) kan de deelnemers worden gevraagd om zelf keel- / neusuitstrijkjes te verzamelen voor latere collecte door het onderzoeksteam, of om zelf een vingerprikbloedmonster te testen en een foto van de resultaten naar de studieteam.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelarmen: Interventiegroep: BCG-vaccin Vergelijkingsgroep: 0,9% zoutoplossing

Inschatting van belasting en risico

BCG-vaccinatie heeft een goed bekend veiligheidsprofiel bij gezonde personen. Hoewel er bekende bijwerkingen van BCG zijn, zijn ernstige bijwerkingen zeldzaam. BCG-vaccinatie veroorzaakt ook een litteken bij meer dan 80% van de deelnemers. Deelnemers worden voorafgaand aan BCG-vaccinatie gescreend om er zeker van te zijn dat ze geen bekende contra-indicaties hebben voor BCG-vaccinatie. Vaccinatie zal worden gedaan door personeel dat is opgeleid in intradermale injectie om de potentiële subcutane injectie te verminderen die littekens kan doen toenemen. Bloedonderzoek en respiratoire uitstrijkjes worden uitgevoerd door getraind personeel.

Gezien de kleine risico's van BCG-vaccinatie, wegen de potentiële voordelen van BCG-vaccinatie voor de deelnemers (door het verminderen van COVID en andere luchtweginfecties), en de gezondheidszorg (door het ziekteverzuim te verminderen) tijdens deze huidige COVID-19-uitbraak veel zwaarder dan de risico's. Naast deze huidige uitbraak hebben de bevindingen van deze studie grote implicaties voor toekomstige wereldwijde uitbraken. Als BCG-vaccinatie effectief blijkt te zijn om COVID-19 te verminderen, kan BCG-vaccinatie worden geïmplementeerd als een vroege preventieve interventie bij toekomstige uitbraken om zorgpersoneel wereldwijd te beschermen. Het BCG-vaccin is goedkoop en wordt al aan zuigelingen in meer dan 80% van de landen over de hele wereld toegediend, daarom is de uitvoering van BCG-vaccinatiecampagnes tijdens uitbraken een haalbare interventie als aanvulling op andere preventieve strategieën.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3582CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3582CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Ouder dan 18 jaar
- Zorgmedewerker. Dit wordt gedefinieerd als iedereen die in een gezondheidszorg-omgeving werkt of direct contact heeft met patiënten.
- Het tekenen van toestemmings formulier
- Pre-randomisatie bloed is verzameld

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een contra-indicatie voor een BCG-vaccin:
 - o Koorts of gegeneraliseerde huidinfectie (waar mogelijk kan randomisatie worden uitgesteld tot ze is verdwenen)
 - o Verzwakte weerstand tegen infecties als gevolg van een ziekte in / van het immuunsysteem*
- Een medische behandeling ondergaan die de immuunrespons beïnvloedt of andere

immunosuppressieve therapie in het afgelopen jaar.

- Deze therapieën omvatten systemische corticosteroïden (≥ 20 mg gedurende ≥ 2 weken), niet-biologische immunosuppressiva (ook bekend als *DMARDS*), biologische agentia (zoals monoklonale antilichamen tegen tumornecrosefactor (TNF) -alfa).*

- Mensen met aangeboren cellulaire immunodeficiënties, waaronder specifieke deficiënties van de interferon-gamma-route*

- Mensen met maligniteiten waarbij beenmerg- of lymfoïde systemen betrokken zijn
 - o Mensen met een ernstige onderliggende ziekte (zoals maligniteit)

- NB: mensen met hart- en vaatziekten, hypertensie, diabetes en / of chronische luchtwegaandoeningen komen in aanmerking als ze niet immuungecompromitteerd zijn
 - o Bekende of vermoede HIV-infectie, zelfs als ze asymptomatisch zijn of een normale immuunfunctie hebben.* Dit komt door het risico op verspreiding van BCG-infectie

- o Mensen met actieve huidziekte zoals eczeem, dermatitis of psoriasis op of nabij de vaccinatieplaats* Indien nodig kan een andere locatie (behalve de linkerarm) worden gekozen

- o Zwanger

- Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat BCG-vaccinatie schadelijk is tijdens de zwangerschap, is het een contra-indicatie voor BCG-vaccinatie. Daarom sluiten we vrouwen uit die denken dat ze zwanger zouden kunnen zijn.

- o Een ander levend vaccin toegediend in de maand voorafgaand aan randomisatie

- o Vereisen dat een ander levend vaccin wordt toegediend binnen de maand na BCG-randomisatie* Als het andere levende vaccin op dezelfde dag kan worden gegeven, zijn deze uitsluitingscriteria niet van toepassing

- o Bekende anafylactische reactie op een van de ingrediënten in het BCG-vaccin

- o Eerdere actieve tbc-ziekte

- o Momenteel langdurig (meer dan 1 maand) behandeld met isoniazide, rifampicine of chinolon, aangezien deze antibiotica werkzaam zijn tegen Mycobacterium bovis

2. Eerdere bijwerking op BCG-vaccin (significante lokale reactie (abces) of suppuratieve lymfadenitis)

3. BCG-vaccin ontvangen in het afgelopen jaar

4. Heb eerder een SARS-CoV-2 positief testresultaat gehad (positieve PCR op een respiratoir monster of een positieve SARS-CoV-2 diagnostische antigeentest, goedgekeurd door het volksgezondheidsbeleid van de lokale jurisdictie)

5. Maakt al deel uit van deze proef, aangeworven in een ander ziekenhuis.

6. Deelname aan een ander COVID-19-preventieonderzoek

7. Heeft eerder een COVID-19 specifiek vaccin ontvangen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-08-2020
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BCG Vaccine SSI - Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guerin)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2020-002503-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04327206
CCMO	NL74011.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	07-12-2021
Datum resultaten gemeld:	11-05-2023
Totaal aantal deelnemers:	545

Datum eerste publicatie onderzoek

27-04-2023