

SWITCH ON

Het analyseren van de immunogeniciteit van additionele booster vaccinaties in gezondheidsmedewerkers. Een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 14-07-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Belangrijkste doelstelling Het hoofddoel van het onderzoek is om te bepalen of het nodig is om de gezonde populatie in het najaar een boost te geven. **Primair eindpunt:** Het primaire eindpunt is het bepalen van de "fold-change" (keer-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53985

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SWITCH ON

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

COVID-19 vaccinaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Immuun-respons, Vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdonderzoeksparemeter/eindpunt

Het primaire eindpunt is het bepalen van de keer-verandering (foldchange) in het antilichaamniveau op de dag van de boost en 28 dagen na een aanvullende COVID-19-boostervaccinatie in de directe boost-groep, waarbij Janssen wordt vergeleken met mRNA-geprimeerde HCW.

Om specifiek antwoord te geven op de hoofddoelstelling, hebben we twee vragen gedefinieerd met de volgende uitkomstparameters:

1. Is er een verhoging van de antilichaamspiegels tussen de dag van boost en 28 dagen na boost in HCW die aanvankelijk waren geprimeerd met het Janssen-vaccin of een mRNA vaccin?

Resultaat: Niveau- en keerverandering (foldchange) van antilichamen bepaald door een kwantitatieve IgG-assay die de Janssen-geprimeerde en mRNA geprimeerde HCW vergelijkt.

2. Leidt boostervaccinatie tot een snelle recall-respons, indicatief voor

immunologisch geheugen?

Resultaat: Niveau- en keerverandering (foldchange) van antilichamen en T-celresponsen bepaald door respectievelijk een kwantitatieve IgG-assay en volbloed-IFN γ -afgifteassay, waarbij dag 7 en 28 na de boost worden vergeleken.

Afhankelijk van of het mogelijk is om dit onderzoek uit te voeren met een bivalent vaccin, voegen we een Omicron BA.1 IgG-test toe aan het arsenaal aan analyses.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Naast de hierboven gedefinieerde primaire eindpunten, zal deze studie zich richten op de volgende secundaire doelstellingen:

1. Wat is het verschil in immunogeniciteit van de booster tussen de directe boost en uitgestelde boost groep?

Resultaat: Niveau van antilichamen en T-celresponsen op 7 en 28 dagen na boost in DB versus PPB-groep.

2. Hoe groot is de immuunrespons tegen de verschillende varianten na boostervaccinatie?

Resultaat: PRNT (plaque reduction neutralization test) tegen relevante varianten in een willekeurige selectie van studiedeelnemers.

3. Wat is de voorspellende waarde van immuunresponsen op dag 7 na de boost?

Resultaat: verband tussen antilichamen en T-celreacties op dag 7 en 28 na boost.

4. Wat is het verschil in reactogeniciteit 7 dagen na boost, vergeleken met de Janssen- en mRNA-geprimeerde HCW?

Resultaat: Bijwerkingen (AE) eerste 7 dagen na een extra boost tussen Janssen en mRNA geprimeerd HCW.

5. Navraag van doorbraakinfecties voor en tijdens de studieperiode

Resultaat: Database van doorbraakinfecties op basis van positieve PCR, zelfgerapporteerde antigeentest of detectie van N-specifieke antilichamen.

6. Wat is het verschil in immunogeniciteit van de booster tussen de directe boost en uitgestelde boost groep?

Resultaat: Niveau van antilichamen en T-celresponsen op 7 en 28 dagen na boost in cohorten op verschillende tijdstippen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tachtig procent van de Nederlandse bevolking heeft een eerste vaccinatie tegen COVID-19 ontvangen en zestig procent van de Nederlandse bevolking heeft een booster vaccinatie gehaald. Afnemende immuniteit, gecombineerd met de opkomst van verschillende SARS-CoV-2-varianten, heeft geleid tot de overweging om aanvullende boostervaccinaties aan te bieden in het najaar van 2022. Ondanks inspanningen van de Nederlandse beleidsmakers is de bereidheid van de

Nederlandse bevolking ten aanzien van boostervaccinaties afgenomen. Dit komt vooral door een combinatie van een verminderde ziektelast, minder ziekenhuisopnames en minder sterfgevallen door COVID-19. De immuniteit van de bevolking zou echter een van de belangrijkste factoren kunnen zijn die verantwoordelijk is voor de verminderde ziektelast, wat mogelijk de noodzaak van boostervaccinaties benadrukt. In dit voorstel gaan we in op een belangrijke vraag van de beleidsmakers: *Zijn boostervaccinaties in het najaar aan te raden voor de gezonde bevolking?*

In de SWITCH ON-studie stellen we voor om deze vraag aan te pakken door een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie uit te voeren naar de immunogeniciteit van een aanvullende COVID-19-boostervaccinatie bij HCW (gezondheidsmedewerkers). Hier beantwoorden we twee deelvragen.

1. Is er een verhoging van de antilichaamspiegels tussen de dag van boost en 28 dagen na boost in HCW die aanvankelijk waren geprimeed met ofwel het Janssen-vaccin of een op mRNA gebaseerd vaccin? Deze informatie wordt verkregen in een representatieve steekproef en wordt direct gedeeld met de beleidsmakers om te kunnen ondersteunen in de besluitvorming over aanvullende boostervaccinaties.
2. Leidt boostervaccinatie tot een snelle recall-respons, indicatief voor immunologisch geheugen? De aanwezigheid van een snelle recall-respons zou beleidsmakers kunnen informeren aangaande het feit dat de Nederlandse bevolking nog steeds gemakkelijk 'boostbaar' is en dat boostervaccinaties nog niet gerechtvaardigd zijn.

Omdat het gecombineerde antwoord op de twee deelvragen erop zou kunnen wijzen dat boostervaccinaties in het najaar nog niet aan de orde zijn, zullen beleidsmakers de vraag stellen wanneer boostervaccinaties wel nodig zijn. Hiertoe stellen we voor om de boostervaccinaties in twee afzonderlijke fasen uit te voeren: 1) zo snel mogelijk (Direct Boost - DB), en 2) 3-4 maanden vanaf nu (PostPoned Boost - PPB).

Ons onderzoekscohort zal bestaan uit zowel Janssen-geprimeede als mRNA-geprimeede (Moderna of Pfizer) HCW. De deelnemers van de oorspronkelijke SWITCH-studie, een uniek en goed gedefinieerd cohort, zullen worden uitgenodigd voor deze vervolgstudie. Daarnaast zullen we deelnemers uitnodigen van de Erasmus MC HCW-studie die een mRNA-gebaseerde priming-vaccinatie hebben gekregen. Deze personen werden geprimeed met Moderna of Pfizer, monsters werden verkregen vóór prime, 28 dagen na de eerste vaccinatie en 28 dagen en 6 maanden na de tweede vaccinatie. Aanvullende monsters werden verkregen vóór boostervaccinatie met een op mRNA gebaseerd vaccin en 28 dagen en 6 maanden na boost. Dit maakt het Erasmus MC HCW-cohort even goed gedefinieerd als het SWITCH-cohort. Door Janssen en mRNA-gebaseerde geprimeed HCW in deze studie te combineren, maken we de voorgestelde studie representatief voor de Nederlandse bevolking.

Om beleidsmakers ondersteunende gegevens te verschaffen, zullen we een (nader te bepalen) boostervaccinatie toedienen aan het hierboven beschreven cohort

voordat aanvullende boostervaccinatie in de samenleving wordt ingevoerd (DB). De PPB-groep zal worden gebruikt om het effect van het uitstellen van een boost met 3/4 maanden op de immuunrespons te onderzoeken en kan worden gebruikt om de beleidsmakers te adviseren als de landelijke vaccinatiecampagne voor gezonde personen wordt uitgesteld. Om vergelijkbare groepen tussen DB en PPB te krijgen, worden alle deelnemers aan het begin van het onderzoek gerandomiseerd en wordt bij het eerste studiebezoek bloed afgenomen voor alle deelnemers.

Op dit moment is het primaire eindpunt dat in de meeste vaccinatieonderzoeken wordt gebruikt, 28 dagen na de boost. We stellen echter voor om in deze studie de immuunresponsen 7 dagen na de boost extra te meten om 2 belangrijke redenen:

1. Het is bekend dat het immunologische geheugen langer intact blijft dan antilichamen die in perifeer bloed gemeten kunnen worden, en dat dit immunologische geheugen verantwoordelijk is voor snelle recall-reacties bij hernieuwde blootstelling. Het meten van immuunresponsen al 7 dagen na de boost is een goede alternatieve maatstaf voor functioneel immunologisch geheugen. De aanwezigheid van een boostbaar geheugen kan een ondersteunend argument zijn voor de redenering dat boostervaccinatie (nog) niet nodig is.
2. Het verkorten van de tijd om gegevens aan beleidsmakers te verstrekken. We stellen voor om op dag 7 en 28 zowel bindende antilichamniveaus als T-celresponsen te meten, en te analyseren of de niveaus op dag 28 op dag 7 kunnen worden voorspeld. Als dat zo is, kan de informatie uit de voorgestelde studie de interpretatie versnellen. van toekomstige studies met 3 weken.

Amendement

We willen graag de deelnemers langere tijd volgen via bloedafnames. Deelnemers zijn vrij om via de GGD een nieuwe booster te halen. Wij willen graag vlak voor, op 7 en 28 dagen NA de vaccinatie bloedprikken.

Voor de direct boost groep hebben we recent de 12 maanden bloedafnames gehad, waardoor zij niet vooraf bloed hoeven laten af te nemen. Voor de postponed boost is dit wel het geval.

Dus voor de DB zijn het 2 extra bloedafnames als zij een boost halen: dag 7 en dag 28.

Voor de PPB groep zijn het 3 extra bloedafnames als zij een boost halen: VOOR boost, dag 7 en dag 28.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling

Het hoofddoel van het onderzoek is om te bepalen of het nodig is om de gezonde populatie in het najaar een boost te geven.

Primair eindpunt:

Het primaire eindpunt is het bepalen van de "fold-change" (keer-verandering) in het antilichamniveau op de dag van de boost en 28 dagen na een aanvullende COVID-19-boostervaccinatie in de directe boost-groep, waarbij Janssen wordt vergeleken met mRNA-geprimeerde HCW.

Om specifiek antwoord te geven op de hoofddoelstelling, hebben we twee vragen gedefinieerd met de volgende uitkomstparameters:

1. Is er een verhoging van de antilichaamspiegels tussen de dag van boost en 28 dagen na boost in HCW die aanvankelijk waren geprimeerd met ofwel het Janssen-vaccin of een op mRNA gebaseerd vaccin?

Resultaat: niveau- en foldchange (keer-verandering) van antilichamen bepaald door een kwantitatieve IgG-assay die de Janssen-geprimeerde en mRNA geprimeerde HCW vergelijkt.

2. Leidt boostervaccinatie tot een snelle recall-respons, indicatief voor immunologisch geheugen?

Resultaat: Niveau- en keer-verandering (fold change) van antilichamen en T-celresponsen bepaald door respectievelijk een kwantitatieve IgG-assay en volbloed-IFN γ -assay, waarbij dag 7 en 28 na de boost worden vergeleken.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin de immuunrespons op 7 en 28 dagen na een aanvullende COVID-19-boostervaccinatie tussen Janssen en mRNA-geprimeerde HCW's worden vergeleken om de immuunstatus te beschrijven in een cohort die representatief is voor de Nederlandse bevolking. Deze gegevens worden uiteindelijk aangeleverd aan Nederlandse beleidsmakers.

Instelling

Multicenter onderzoek uitgevoerd door vier universitaire ziekenhuizen (te weten Amsterdam UMC, Erasmus MC, Leiden UMC en UMC Groningen).

Proefduur

De totale duur van elke deelnemer is 8 maanden vanaf de toediening van de extra boost.

Studiegroepen

Dit onderzoek zal bestaan uit 2 cohorten; SWITCH-onderzoek (Janssen prime - van vier academische ziekenhuizen; Amsterdam UMC, Erasmus MC, Leiden UMC en UMC Groningen) en HCW-onderzoek (mRNA prime van Erasmus MC) (n=200 per cohort).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie Het beschrijven van de immuunrespons in een cohort die representatief is voor de Nederlandse bevolking om gegevens te verstrekken voor Nederlandse besluitvormers.

Deelnemers worden gerandomiseerd in een Directe boost (DB) of een uitgestelde boost (PPB) na stratificatie voor priming (mRNA versus Janssen). De immuunrespons wordt gemeten aan het begin van het onderzoek (eerste studie bezoek, alle deelnemers) en 0, 7, 28 en 84 dagen na de boost. Groep interventie* Aantal deelnemers Neutralisatie (3 varianten) DB mRNA Boost 100 15 DB Janssen Boost 100 15 PPB mRNA Boost 100 15 PPB Janssen Boost 100 15

*De interventie bestaat uit een boostvaccinatie. Op het moment van dit voorstel moet het RIVM (Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu) nog beslissen welke impuls in de campagne wordt ingezet. Dit is afhankelijk van beschikbaarheid, EMA/FDA-registratie en overheidsbesluiten. Amendement We willen graag de deelnemers langere tijd volgen via bloedafnames. Deelnemers zijn vrij om via de GGD een nieuwe booster te halen. Wij willen graag vlak voor, op 7 en 28 dagen NA de vaccinatie bloedprikken. Voor de direct boost groep hebben we recent de 12 maanden bloedafnames gehad, waardoor zij niet vooraf bloed hoeven laten af te nemen. Voor de postponed boost is dit wel het geval. Dus voor de DB zijn het 2 extra bloedafnames als zij een boost halen: dag 7 en dag 28. Voor de PPB groep zijn het 3 extra bloedafnames als zij een boost halen: VOOR boost, dag 7 en dag 28.

Inschatting van belasting en risico

RISICO - VOORDEEL ANALYSE

1. De groep personen die voor dit onderzoek worden benaderd, zijn alle zorgverleners. Dit betekent dat ze behoren tot een groep medewerkers die tijdens hun werk een hogere blootstelling aan COVID-19 heeft. Door hen aan te bieden deel te nemen aan deze studie, kunnen deze medewerkers versneld beschermd worden tegen COVID-infecties.
2. Iedere deelnemer krijgt zijn immuunstatus te horen. Hierdoor kunnen "non-responders" worden geïdentificeerd en kan aan hen alsnog een vaccin (lees bescherming) worden aangeboden.
3. De mensen in de uitgestelde boost-groep krijgen de toezegging dat, indien voor de directe boost groep een boost noodzakelijk bleek, zij alsnog op korte termijn worden geboost.
4. Het is belangrijk om te vermelden dat de vaccins voor dit onderzoek NIET worden opgehaald uit een voorraad gereserveerd voor patiënten of andere personen.
5. Een mogelijk nadeel voor deelname aan deze studie is dat deelnemers worden geboost terwijl mogelijk achteraf, op basis van onze data, er wordt besloten dat een boost niet nodig was.
6. Ten gevolge van de bloedafnames kunnen blauwe plekken optreden.

Conclusie

Op basis van de bovenstaande overwegingen en een afweging van zowel de risico's als de voordelen van deze studie, concluderen we dat er een positieve risico-batenanalyse is om door te gaan met deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemer is bereid en in staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek.
2. Volwassene (man/vrouw) tussen 18 en 65 jaar oud.
3. Voldoende niveau van de Nederlandse taal om aan alle studievereisten te voldoen.
4. Ziekenhuismedewerkers die in de zorginstelling werken, zonder contra-indicaties, geprimeerd met janssen/Pfizer of Moderna en die tenminste 1 boost hebben gehad.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Volwassenen jonger dan 18 jaar of ouder dan 65 jaar.
2. Volwassenen geprimeerd met een ander vaccin dan Janssen, Moderna of Pfizer.
3. Voorgeschiedenis van allergische reacties die waarschijnlijk worden verergerd door een bestanddeel van onderzoeksvaccins (bijv. overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de SPC vermelde ingrediënten van het Janssen/Pfizer/Moderna-vaccin).
4. Volwassenen die zwanger zijn.
5. Wordt momenteel behandeld voor kanker.
6. Ernstig nierfalen of dialyseafhankelijk.
7. Status na orgaan-, stamcel- of beenmergtransplantatie.
8. Gebruik van immunosuppressiva.
9. Epilepsie.
10. HIV.
11. Bloedingsstoornis (bijv. factordeficiëntie, coagulopathie of bloedplaatjesstoornis), of een voorgeschiedenis van significante bloedingen of blauwe plekken na IM injecties of een venapunctie.
12. Continu gebruik van anticoagulantia, zoals coumarines (bijv. acenocoumarol) of nieuwe orale anticoagulantia (bijv. apixaban, dabigatran enz.).
13. Deelnemers die momenteel deelnemen aan een ander onderzoek (dan SWITCH of HCW).
14. Alle reguliere contra-indicaties van de vaccins worden toegepast.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2022
Aantal proefpersonen: 700
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Comirnaty (Pfizer)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Moderna

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2022-002560-73-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05471440
CCMO	NL81983.078.22