

Uit het verslag van de vergadering van Kamer M van de METC Utrecht d.d. 22-09-2020

20/593 "Influence of COVID-19 on immune responses to pneumococcal Polysaccharide and influenza vaccinations in older persons"

Het betreft een monocenter onderzoek met toetsing in de zin van de WMO.

Centrum: RIVM

De commissie bespreekt het onderzoek.

Besluit:

Nog geen oordeel, omdat er nog inhoudelijke en/of administratieve wijzigingen noodzakelijk zijn.

De afhandeling van de reactie wordt **gemandateerd aan het Dagelijks Bestuur**. Voor de richtlijnen voor indiening van de reactie zie s.v.p. de begeleidende e-mail.

De commissie heeft de volgende vragen. Gelieve deze schriftelijk te beantwoorden, ook indien de beantwoording reeds mondeling plaatsvond. Mochten er onjuistheden in de verslaglegging van de mondelinge toelichting staan, dan verneemt het METC secretariaat dat graag.

Belangrijkste vragen

1. Wat is de samenhang tussen IgG antistof-titers en bescherming tegen een pneumokokkeninfectie? Met name, wat is de klinische relevantie van een "a 1.5-fold difference in IgG GMC" ? Graag de toelichting opnemen in het protocol.

Reactie: "Direct evidence of the protective effect of anticapsular antibodies comes from studies where passively administered antibodies have provided protection from otitis media or invasive pneumococcal disease. Furthermore, vaccines that induce antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides are protective against invasive pneumococcal infections (see Chapter 47)." Uit Plotkin 7th edition 2017.

Daarnaast heeft de WHO op basis van IgG antistof data uit drie klinische effectiviteits studies met conjugaat vaccins in kinderen een beschermende grens voor pneumokokken specifieke IgG antistoffen van 0.35 ug/ml serum vastgesteld. Volwassenen en ouderen hebben baseline antistof niveaus die hoger zijn dan de beschermende grens bij kinderen. Er zijn echter geen gepubliceerde data van gerandomiseerde gecontroleerde effectiviteits studies in volwassenen op basis waarvan een correlaat van bescherming bepaald zou kunnen worden voor volwassenen.

De hoogte van de antistof concentraties is vooral bepalend voor de duur van bescherming. Een lagere antistof respons na vaccinatie zal resulteren in een snellere daling onder beschermende niveau.

Wat de klinische relevantie is van 1.5-fold verschil in IgG GMCs is moeilijk te zeggen. In publicaties van vergelijkende studies wordt over het algemeen alleen het aantal geïncludeerde deelnemers per groep vermeld en niet de achterliggende sample size berekening.

Voor onze studies waaronder de recent door METC Utrecht goedgekeurde VIVO studie naar PPV23 vaccinatie bij ouderen is gerekend met een 2-fold difference. Wij hebben gekozen voor een 1.5-fold verschil omdat het verschil mogelijk kleiner is en we zeker willen weten dat we voldoende deelnemers hebben om een verschil op te pikken.

2. Rekrutering proefpersonen:
 - a) Is de ingeschatte deelname van 300 COVID-19 patiënten realistisch? Uit welk deel van Nederland gaan deze proefpersonen gerekruteerd worden?

Reactie: We hebben de recente cijfers toegevoegd om te laten zien hoe groot de groep is waarin wij kunnen werven (de getallen van de vorige ronde klopten niet helemaal). Per 17 september 2020 waren er 5449 ziektegevallen waarvan er nu 4198 nog in leven zijn.

Deelnemers zijn verspreid over heel Nederland. Aangezien het een studie is die via de post gaat, kan ook iedereen meedoen en hoeft het gebied niet beperkt te worden.

- b) Hoe is de rekrutering van proefpersonen uit heel Nederland precies georganiseerd?

Reactie:

COVID-19 positieve deelnemers:

De GGD is verantwoordelijk voor het beheer van OSIRIS. Zij leveren een lijst met naam en adresgegevens, van alle nog levende personen in de juist leeftijdsgroep uit heel Nederland, direct aan de reproductie afdeling van het RIVM die de brieven verzend. De onderzoekers zien op deze manier geen persoonsgegevens, totdat een deelnemer zelf wil deelnemen.

COVID-19 negatieve deelnemers:

Bij de Basis Registratie Personen wordt door het RIVM een aanvraag gedaan voor een random selectie uit heel Nederland. Deze lijst gaat met na een korte controle door naar de reproductie afdeling van het RIVM die de brieven verzend.

Beide groepen:

Vervolgens worden deze personen aangeschreven en ontvangen ze de deelnemersinformatie. Als ze mee willen doen sturen ze de antwoordkaart in. Daarna ontvangen ze de vingerprikset met toestemmingsformulier en vragenlijst.

- c) Proefpersonen worden gerekruteerd uit de OSIRIS database. Hoe is het beheer en beveiliging van deze database georganiseerd en is het de proefpersonen bekend dat ze in deze database opgenomen zijn?

Reactie: Deze database is eigendom van het RIVM en wordt beheerd door de GGD. Alle meldingsplichtige ziekten uit heel Nederland worden hierin gezet (verantwoordelijkheid GGD). De GGD beheert de database (en ziet alle persoonsgegevens) en bepaalde personen van het RIVM hebben hier toegangsrechten toe (maar zien geen persoonsgegevens).

3. In het protocol paragraaf 11.2 is de informed consent procedure beschreven. Hierbij ontbreekt het informed consent gesprek. Graag het informed consent gesprek in het protocol en informatiebrief opnemen. Dit mag telefonisch of via een video gesprek plaatsvinden.

Reactie: Bij deze studie vindt geen informed consent gesprek plaats. Deelnemers worden benaderd en mogen altijd bellen of mailen om vragen te stellen. Het controleren van de in- en exclusie criteria vindt plaats door het invullen van het eerste deel van de vragenlijst. Deze studie heeft een laag risico, daarom denken wijzelf dat deze werkwijze kan. Bij de Pienter Corona studie (NL73474.100.20, MEC-U) gaat het op dezelfde manier, hierbij nemen deelnemers 6 keer een vingerprik af en vullen ze 6 keer een vragenlijst in.

Overige opmerkingen

4. Controle populatie bevat mogelijk ook patiënten zonder PCR bevestigde infecties, die wel infectie hebben doorgemaakt. Hoe wordt hier rekening mee gehouden in de uitvoering en analyse?

Reactie: Bij alle deelnemers worden antistoffen tegen SARS-COV-2 gemeten. Als ze positief blijken, dan worden ze buiten de controle groep (COVID negatieve) gelaten en gaan ze

naar de COVID positieve groep. Het zal een kleine groep zijn aangezien deze leeftijdsgroep vaker ernstige COVID-19 klachten heeft en dan bij OSIRIS bekend zijn. We houden hier rekening mee door iets meer deelnemers aan te schrijven voor de controle groep.

5. Er wordt in het onderzoeksprotocol gesproken over het tijdelijke exclusie criterium dat de proefpersoon geen koorts moet hebben op het moment van de vingerprik. Deze voorwaarde is niet opgenomen in de informatiebrief. Graag alsnog opnemen.

Reactie: Deze hebben we toegevoegd.

We hebben de exclusiecriteria vereenvoudigd/deels weggehaald, zodat we een goed beeld krijgen van de groep. Bepaalde gezondheidsgegevens vragen we nog wel uit in de vragenlijst.

6. Informatiebrief p. 6: "...Als er een (onverwachte) bevinding wordt gedaan die van belang kan zijn voor uw gezondheid zal deze via uw huisarts gedeeld worden..." welke onverwachte bevindingen zouden van toepassing zijn met deze testen?

Reactie: Dit is bij deze studie overbodig en hebben we nu weggehaald.

Bij studies waar we veel bloed verzamelen, vinden we soms tekenen van ernstige bloedarmoede of voorstadia van leukemie (enorm veel witte bloedcellen). Met alleen serum zijn dat geen mogelijke bevindingen in deze studie.

7. ABR F6: Het is wordt niet duidelijk waarom deze kleine hoeveelheid bloed bewaard moet worden en welke unieke inzichten hier nog uit gehaald kunnen worden, als er geen systematische bank van dergelijk materiaal is waar het in belandt. Kunt u dit verder toelichten.

Reactie: Dit is ondanks de kleine hoeveelheid waardevol materiaal. We hebben voor steeds meer infectieziekten laboratorium testen die heel weinig serum verbruiken. Als er bijvoorbeeld andere corona varianten opkomen zou dit bloed gebruikt kunnen worden om te kijken naar kruisreactiviteit. Op het moment dat er een infectieziekte gerelateerde vraag is wordt er gekeken van welke studies er nog materiaal is die de vraag kan beantwoorden. Vervolgens wordt er gekeken of dit ook mag vanuit de toestemming die de deelnemer heeft gegeven. De personen van de studie die hiervoor toestemming geven staan in het ABR beschreven. Er is geen overkoepelende databank, maar dit is per studie geregeld.

Suggesties (deze hoeven niet in de reactie geadresseerd te worden)

Reactie: Dank, waar nodig hebben we wijzigingen/verduidelijkingen aangebracht.

- ABR C2. In verkorte titel is het ondanks de lengte toch nuttig aan te geven dat het om een influenza vaccinatie gaat (en niet om een COVID-19 vaccinatie)
- Protocol 8.4: "Once personal identifiers are deleted from the database (before statistical analyses), it will no longer be possible to withdraw individual subjects." Gebeurt dit na volledige inclusie, dus vlak voor de database bevroren wordt?
- Protocol 4.6: Hoe worden de non COVID-19 controles benaderd? Via het rijks vaccinatie programma (Zie Protocol 4.1)? De COVID groep wordt benaderd op basis van de OSIRIS database (Zie Protocol paragraaf 3) Kan dit overzichtelijk samengevat worden?
- Protocol 11.3: hoe kom je erachter of iemand bekwaam (capable) is?
- Patiëntinformatiebrief mist nog telefoonnummer voor vragen.
- Wat is de rationale voor de subgroepanalyse voor leeftijd? De age range is al erg smal, dus waarom wordt er dan alsnog verschil verwacht?
- Informatiebrief titel: "griepvaccinatie in ouderen" wijzigen in "griepvaccinatie bij ouderen"
- Informatiebrief kopstekst "Deelnemersinformatie CoVac onderzoek" wijzigen in "proefpersoneninformatie CoVac onderzoek".
- Informatiebrief: Graag overal "deelnemers" wijzigen in "proefpersonen".

- Informatiebrief hoofdstuk 4 en bijlage A: Graag een telefoonnummer toevoegen en aangeven van wie dat telefoonnummer is (studieteam/onderzoeker).