

Protokol studie

Název studie: Imunitní odpověď na vakcinaci proti SARS CoV2 u pacientů s autoimunitními chorobami léčených různými typy imunosupresivní léčby

Zkrácený název: Imunitní odpověď po vakcinaci na SARS CoV2 u autoimunitních chorob

EN: *Immune response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with autoimmune disorders on various types of immunosuppressive treatments*

EN zkrácený název: *Imunne response on SARS CoV2 vaccination in autoimmune disorders*

Typ studie: observační, prospektivní, kontrolovaná, monocentrická studie

Autoři: Karel Balihar (1), Jan Kotyza (1), Lucie Zdrhová (1), Václav Hejda (1), Michal Krčma (1), Radek Kučera (2), Petr Panzner (3), Tomáš Vlas (3), Jana Koželuhová (1), Martin Matějovič (1)

Pracoviště:

(1) I. interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni

(2) Ústav farmakologie a toxikologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni

(3) Ústav imunologie a alergologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni

Příloha 1- Východisko

V roce 2020 svět zasáhla pandemie SARS CoV2 a hlavní naděje k potlačení pandemie se vkládají do vakcinace. Vakcinace proti SARS CoV2 není kontraindikovaná u pacientů s autoimunitními chorobami ani u pacientů na imunosupresivní léčbě. Česká gastroenterologická společnost doporučuje vakcinaci u pacientů s idiopatickými střevními záněty (ISZ) jako žádoucí a vhodnou (1). Vakcína s dosud největší klinickou zkušeností (BNT162b1, Pfizer BionTech®) je v době plánování studie (1-2021) podmíněčně schválena pro osoby starší 16 let. V klinických studiích fáze I a II byla protilátková odpověď jedním z hlavních kritérií hodnotících její efektivitu na zdravých dobrovolnících. Dvě dávky vakcíny BNT162b1 1-50µg vykazují silnou protilátkovou odpověď s IgG vazebnými koncentracemi přesahující až 3,5x titry pacientů s prodělaným SARS CoV2 ve dni 43 (2). U imunokompromitovaných pacientů očkováných na influenzu se hladina protilátek zvyšuje méně než u pacientů bez imunosuprese (3). Není dosud známo, jak je imunitní odpověď na tuto vakcínu modifikována u pacientů na imunosupresivní terapii a tato informace bude pro její budoucí užití velmi důležitá.

Zkratky:

CN	Crohnova nemoc
UC	Ulcerózní kolitida
AIH	Autoimunitní hepatitida
ISZ	Idiopatický střevní zánět

Hlavní literární zdroje:

1/ http://ibd-skupina.smartdata.cz/Files/SYS_File/27/Stanovisko_PS_IBD_vakcinace_covid_leden_2021.pdf

2/ Ugur Sahin et al., COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses. Nature, 2020 Oct;586(7830):594-599. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7.

3/ Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, Greenberg D. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. Hollingsworth R. Expert Rev Vaccines. 2019 Mar;18(3):295-308. doi: 10.1080/14760584.2019.1575734.

Hlavní hypotézy:

1. Imunitní odpověď na RNA SARS-CoV-2 vakcínu je méně výrazná u pacientů s ISZ a nebo AIH na imunosupresivní terapii než u pacientů bez imunosupresivní terapie
2. Imunitní odpověď na RNA SARS-CoV-2 vakcínu u zdravých dobrovolníků je srovnatelná s imunitní odpovědí u ISZ pacientů bez imunosupresivní terapie
3. Není významný rozdíl v imunitní odpovědi na RNA SARS-CoV-2 vakcínu u pacientů s různým typem imunosupresivní léčby (nízká dávka kortikoidu, azathioprin, anti-TNG alfa)
4. Hladinu celkového IgG lze užít k predikci následné post-vakcinační odpovědi u pacientů kteří prodělali i neprodělali SARS-CoV-2 infekci v minulosti
5. Předchozí infekce SARS-CoV-2 nepříznivě ovlivňuje odpověď na SARS-CoV-2 vakcínu

Vedlejší hypotézy:

6. Pacienti s deficitem vitamínu D (hladina pod 50 nmol/l, norma 75-200 nmol/l) mají slabší imunitní odpověď na vakcinaci proti SARS-CoV2 než pacienti bez deficitu vitamínu D
7. Předchozí vakcinace na influenzu zlepšuje imunitní odpověď na SARS-CoV-2 vakcínu

Hlavní cíle studie:

- 1/ posoudit imunitní odpověď na vakcinaci SARS CoV2 u pacientů s idiopatickými střevními záněty a autoimunní hepatitidou
- 2/ srovnat efektivitu imunitní odpovědi na vakcinaci u pacientů s ISZ v různých režimech imunosupresivní terapie

Vedlejší cíle:

- 3/ posoudit efekt hladiny vitamínu D na imunitní odpověď
- 4/ posoudit vliv předchozí infekce SARS CoV2 na efekt vakcinace
- 5/ otestovat zda poměr protilátky SARS CoV2 IgG / celk. IgG je využitelný v predikci protilátkové odpovědi na vakcinaci

Počet nemocných plánovaných do studie: 200-230

Předpokládaná délka studie: náběr pacientů 1 rok, sledování 6 měsíců.

Vymezení studované populace:

Skupina A: pacienti s idiopatickým střevním zánětem bez imunosuprese v udržovací terapii (50 pacientů) (kontrolní skupina)

Skupina B: pacienti s idiopatickým střevním zánětem na udržovací terapii azathioprinem (50 pacientů)

Skupina C: pacienti s idiopatickým střevním zánětem na udržovací terapii antiTNF (50 pacientů) (nízká dávka azathioprinu v kombinaci možná)

Skupina D: pacienti s autoimunní hepatitidou na udržovací terapii nízkou dávkou kortikoidu s a nebo bez azathioprinu (30-50 pacientů)

Skupina E: zdraví dobrovolníci (30 pacientů)

Společná zařazovací kritéria:

1. Zájem o vakcinaci proti SARS CoV2 v rámci plošného národního očkovacího programu (vakcinace není součástí studie)
2. Podepsaný informovaný souhlas
3. Věk nad 18 let
4. nepřítomnost pozitivního testu či prodělání SARS-CoV-2 infekce v posledních 2 měsících před zařazením

Skupinově specifická zařazovací kritéria :**Zařazovací kritéria pro skupinu A:**

- diagnóza idiopatického střevního zánětu bez imunosupresivní terapie (mesalazin)

Zařazovací kritéria pro skupinu B:

- diagnóza idiopatického střevního zánětu na monoterapii azathioprinem

Zařazovací kritéria pro skupinu C:

- diagnóza idiopatického střevního zánětu na biologické terapii antiTNF alfa (infliximab, adalimumab)

Zařazovací kritéria pro skupinu D:

- diagnóza autoimunní hepatitidy léčená nízkou dávkou kortikoidu s nebo bez nízké dávky azathioprinu

Zařazovací kritéria pro skupinu E:

- nepřítomnost anamnézy chronického onemocnění, nepřítomnost chronické medikace

Vyřazovací kritéria:

- kontraindikace k vakcinaci na SARS CoV2
- přítomnost závažných komorbidit (např. floridní onkologické onemocnění, terminální orgánové selhávání či jinak významně limitovaná životní prognóza)
- přítomnost jiné imunosupresivní / imunomodulační terapie v medikaci v rámci komorbidit
- střední a nebo výrazná aktivita ISZ nebo autoimunní hepatitidy / floridní relaps onemocnění (CN - HB index < 5, UC - Parc. Mayo skóre < 4, AIH – ALT nad 1,5 násobku normy)

Protokol skupina A+B+C+D:

Oslovení pacienti splňující vstupní kritéria, kteří souhlasí se zařazením do studie vyplní dotazník 1 a podstoupí náběr 1 ne déle než 1 měsíc před vlastní vakcinací na SARS CoV2. Dále podstoupí vakcinaci v rámci programu národního plošného očkování (2 dávky), účast ve studii je omezená na RNA typ vakcíny.

Pokračují ve studii vyplněním dotazníku 2 a náběrem 2 čtyři týdny po druhé dávce vakcíny. Pacient se pak dostaví k vyplnění dotazníku a náběru 3 ještě 6 měsíců po druhé dávce vakcíny. Tímto studie končí.

Metodika stanovení protilátek SARS CoV2 IgG:

IgG protilátky stanovíme pomocí testu LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, který využívá technologie chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA) ke kvantitativnímu stanovení specifických protilátek IgG anti-S1 a anti-S2 proti viru SARS-CoV-2 ve vzorcích lidského

séra nebo plazmy. Test indikuje přítomnost neutralizujících protilátek IgG proti SARS-CoV-2. Neutralizující protilátky jsou důležitou složkou imunitní odpovědi a mohou poskytovat ochrannou imunitu. Glykoprotein koronavirových výběžků, spike (S) glykoprotein, je fúzní virový protein, který se nachází na vnějším obalu virionu, a má zásadní úlohu při virové infekci, neboť rozpoznává receptory hostitelských buněk a zprostředkuje fúzi virové a buněčné membrány. Vstup koronaviru do hostitelských buněk je zprostředkován transmembránovým S glykoproteinem, který se skládá ze dvou funkčních podjednotek, které jsou zodpovědné za vazbu k receptoru hostitelské buňky (podjednotka S1) a fúzi virové a buněčné membrány (podjednotka S2). Provedený test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG podá informaci o schopnosti testované osoby chránit se před patogenem.

Sledované parametry:

1. Demografické parametry:

1.1. Věk (Kontrola 1)

1.2. Pohlaví (Kontrola 1)

1.3. BMI (Kontrola 1, 2, 3)

2. Zhodnocení ISZ (není u zdravých kontrol)

2.2. CN - forma nemoci, lokalizace, Harvey Bradshaw index (Kontrola 1, 2, 3)

2.3. UC - tvar, parciální Mayo score (Kontrola 1, 2, 3)

2.3. AIH - aktivita ALT do 1,5x násobku normy (Kontrola 1, 2, 3)

3. Léčba základní nemoci (Kontrola 1, 2, 3)

3.1 ISZ skupiny A-C:

3.1.1. mesalazin - dávka g/d

3.1.2. azathioprine - dávka mg/d

3.1.3. infliximab - dávka 5mg/kg nebo 10mg/kg, dávkovací interval, biol. léčba/vakcína interval pro první a druhou dávku vakcíny

3.1.4. adalimumab - dávka 40mg/2týdny nebo 80mg/2týdny, dávkovací interval, biol. léčba/vakcína interval pro první a druhou dávku vakcíny

3.2. AIH - skupina D (Kontrola 1, 2, 3)

3.2.1. Kortikoid - dávka mg/d

3.2.2. azathioprine - dávka mg/d

4. Laboratorní parametry (Skupina A-E)

4.1. Vstupní náběr maximální 1 měsíc před zahájením vakcinace (Kontrola 1)

4.1.1. Krevní obraz včetně dif. rozpočtu bílých krvinek

4.1.2. Biochemie: celkový bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, albumin, CRP, Fe

4.1.3. Immunologie a speciální testy: celkové IgG, 25OH vit D, SARS-CoV-2 IgG protilátky, CD45, CD4, CD3, interferon gamma, CD8, CD107, TNF-alpha, CD69, CD3, Ki67, CD137, CD27, CD45RO

4.2. Krevní náběr 4 týdny po druhé dávce vakcíny (Kontrola 2)

4.2.1. celkové IgG, CD45, CD4, CD3, interferon gamma, CD8, CD107, TNF-alpha, CD69, CD3, Ki67, CD137, CD27, CD45RO, SARS-CoV-2 IgG protilátky

4.2.2. ALT ve skupině D

4.3. Krevní náběr 6 měsíců po druhé dávce vakcíny (Kontrola 3)

4.3.1. celkové IgG, SARS-CoV-2 IgG protilátky

4.3.2. ALT ve skupině D

5. SARS-CoV-2 vakcinace

5.1. Anamnéza předchozí vakcíny proti influenze (Kontrola 1 dotazník)

5.2. Anamnéza infekce SARS-CoV-2- před, během nebo 6 měsíců po vakcinaci (Kontrola 1, 2, 3 dotazníky 1,2,3)

5.2.1. Datum SARS-CoV-2 infekce, tíže symptomů (viz škála v dotazníku 2)

5.3. Reakce na vakcínu (viz škála v dotazníku 2)

Výsledné cíle studie:

Primární

1. Zhodnocení demografických vstupních parametrů skupiny A-E
2. Porovnání definovaných imunitních parametrů před SARS-CoV-2 vakcínou a jejich vývoj po 1 a 6 měsících po vakcinaci u skupiny A-E
3. Porovnání imunitní odpovědi na SARS-CoV-2 vakcínu u zdravých kontrol a skupiny A
4. Porovnání imunitní odpovědi na SARS-CoV-2 vakcínu u skupiny A versus skupina B, C a D
5. Zhodnocení asociace hladiny celkového IgG na robustnost imunitní odpovědi u skupiny A-E

Sekundární

6. Zhodnocení asociace hladiny 25OH vitaminu D a stupně imunitní odpovědi na SARS-CoV-2 vakcinaci
7. Zhodnocení asociace předchozí vakcinace na influenzu a stupně imunitní odpovědi na SARS-CoV-2 vakcinaci

Podpora a hrazení: This study will be supported by the Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual Development of Research Organization [Faculty Hospital in Pilsen—FNPL, 00669806] and by the Charles University Research Fund [project no. Q39]. The study sponsor and funders have no impact on study design, collection, management, analysis, interpretation of data and writing of the report. The sponsor support submitting the report for publication without any ultimate authority over any of these activities.

Postupy při nežádoucích příhodách

Vzhledem k tomu, že studie je observačního rázu, závažné nežádoucí účinky při odběru krve jakožto jediné invazivní části studie nepředpokládáme. Vlastní vakcinaci na SARS CoV2 pacient podstupuje ze své vůle a hodnocení, řešení a nežádoucích účinků spojených s vakcinací je plně v režii příslušného očkovacího centra či pracoviště.

Všechny vzniklé nežádoucí účinky budou registrovány, zaznamenávány a léčeny v souladu s požadavky správné klinické praxe. Případné nežádoucí příhody budou hlášeny standardním postupem na SÚKL. Každý subjekt se zaznamenanou nežádoucí příhodou bude dále sledován a vývoj nežádoucí příhody bude sledován do jejího ústupu, stabilizace stavu, nebo pokud nebude s jistotou konstatováno, že nemá žádný kauzální vztah k léčbě prováděné v rámci studie. Současně budou podniknuta eventuelní opatření k úpravě stavu dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Statistické zhodnocení: Výsledky sledování budou vyhodnoceny pomocí statistického softwaru Sigmatat. Pro všechna statistická hodnocení se počítá s hladinou významnosti $p < 0,05$.

Studie bude registrována na portálu ISRCTN.

Schválení EK:

Schváleno 4/3/2021, Local Ethical Committee at the Faculty Hospital in Pilsen (Edvarda Benese 13, 305 99, Pilsen, Czech Republic; +420 (0)377 423 275; snebergerova@fnplzen.cz), ref: 98/2021

Zajištění ochrany osobních údajů : Žádný ze zařazených subjektů nebude identifikovatelný z následně publikovaných výsledků, data mohou být poskytnuta třetí osobě (kontrolní orgány klinické studie) pouze zcela anonymizována. Sběr dat bude probíhat v souladu s platnou legislativou a po podepsání informovaného souhlasu (GDPR).

za kolektiv řešitelů

dne 24.2.2021

MUDr. Karel Balihar, Ph.D

Odd. Gastroenterologie a Hepatologie, I. interní klinika

Fakultní nemocnice Alej Svobody 80 Plzeň 304 60