

Risikofaktoren für COVID-19-Impfversagen (RisCoin)

Synopse zur Vorlage beim Paul Ehrlich Institut (PEI)

Titel	Risikofaktoren für COVID-19-Impfversagen (RisCoin)
Sponsor	Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (AÖR) Marchioninstr.15 81377 München
Hauptantragsteller	[REDACTED] (Studienleitung) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Nussbaumstr. 7 80336 München
Mitantragsteller	LMU-Klinikum [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] LMU-München [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Studienmanager	[REDACTED]
IT-Manager	[REDACTED]
Statistik und Datenanalyse	[REDACTED] Universität Greifswald
Hauptfragestellung	Können Einflüsse genetischer, metabolischer oder Lebensstil-Faktoren identifiziert werden, die mit dem Ausmaß und der Ausprägung der Immunantwort nach SARS-CoV-2-Immunsierung assoziiert sind, unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren auf die Immunantwort einer COVID-19 Impfung wie Art des Impfstoffs, Abstand zur 1. bzw. 2. Impfdosis, Alter und Vorliegen eines primären oder sekundären (ggf. medikamentös induzierten) Immundefekts?
Nebenfragestellungen	Umfragebezogene Fragestellungen:

	<ul style="list-style-type: none"> • Wie ist die Akzeptanz von Angestellten im Gesundheitswesen hinsichtlich der Teilnahme an einer pseudonymisierten Online-Befragung und Monitoring von Symptomen per App? <p>Virologisch-methodische Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ist die Aussagekraft der Bestimmung von AK aus getrocknetem Blut auf Filterkarten verglichen mit der Bestimmung von neutralisierenden AK im Blut zur Einschätzung des Impfschutzes vergleichbar? • Wie hoch ist nach COVID-19 Impfung der prozentuale Anteil von neutralisierenden AK an IgG-AK gegen Spike Protein? <p>Epidemiologische Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Symptome treten in welchem Schweregrad in der untersuchten Population bei Durchbruchinfektionen auf? • Wie hoch ist das Infektionsrisikos für Angestellte im LMU Klinikum, bei denen Kontakt zu einer infizierten Person bestand (Patient, Mitarbeiter, private Kontaktperson)? <p>Psychologische Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie hoch ist die Stressbelastung in den drei untersuchten Kohorten im Untersuchungszeitraum. • Hängt bei Angestellten des Klinikums die Stressbelastung von der Berufsgruppe und oder vom Einsatzbereich ab? • Wie gut ist die Korrelation von in Fragebogen erhobenen Stress-Score (PSQ) und gemessenen immunologisch relevanten Stressmarkern in Blut und Speichel? <p>Metabolische Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haben Ernährungsgewohnheiten Einfluss auf die Impfantwort? • Hat die Einnahme von Supplementen und Vitaminen Einfluss auf die Impfantwort? • Hat der Konsum von Noxen (Zigaretten, Alkohol) Einfluss auf die Impfantwort?
Studienpopulation	<p>Personen mit vollständiger Impfung (entsprechend den Empfehlungen der Hersteller), die einer der folgenden Populationen angehören:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angestellte im Gesundheitswesen oder Studierende und Auszubildende (N=4.500) 2. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit und ohne Immunsuppression (N=300) 3. Patienten mit psychiatrischer Erkrankung und starker psychischer Belastung, die keine immunsuppressive Therapie erhalten (N=200)
Zahl der Zentren	Monozentrisch am Klinikum der LMU
Studiendesign und zeitlicher Ablauf der Studie	<p>Prospektive Untersuchung von potentiellen genetischen, metabolischen oder Stressbedingten Faktoren, die mit einer verminderten oder rasch abfallenden serologischen Impfantwort (AK gegen S und N-Protein, neutralisierende AK) und erhöhtem Risiko für Durchbruchinfektionen assoziiert sind. Durchbruchinfektionen werden entweder indirekt im longitudinalen serologischen Verlauf oder direkt per PCR-Test und anschließende Virusgenomsequenzierung erfasst und charakterisiert.</p>

	<p style="text-align: center;">RisColn Studie: Zeitlicher Ablauf in 2021</p> <p style="text-align: right;">LMU KLINIKUM</p> <p>Monat 07-08 09 10 11 12</p> <p>AK auf Filterpapier</p> <p>Ethik, Datenschutz, Vorbereitung der Fragebögen, Vorbereitung APP, Pilotphase</p> <p>Blut, Speichelprobe, Befragung</p> <ul style="list-style-type: none"> Mitarbeiter n=4.500 CED Patienten n=300 Psychiatr. Patienten n=200 <p>Serologie Ergebnis an Teilnehmer</p> <p>Symptom-Erhebung per APP, PCR-Test bei V.a. Durchbruchinfektion</p> <p>Genetik, Metabolom, Stress-Biomarker, Sars-CoV-2 Serologie</p> <p>Reporting, Vorbereitung Publikation, Entscheidung über Folge-Serologie</p> <p>Datenanalyse, Auswertung</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständig gegen COVID-19 Geimpfte (je nach Hersteller eine oder zwei Impfungen), männlich, weiblich, divers • Alter: ≥ 18 Jahre, für CED Patienten ≥ 12 Jahre • Hinreichende Deutschkenntnisse • Internetzugang für online-gestützte Befragung • Unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie (bei Minderjährigen zusätzlich der sorgeberechtigten Person/en) • Zugehörigkeit zu einer der drei Gruppen <ul style="list-style-type: none"> a. Angestellte am LMU-Klinikum, bzw. Auszubildende/Studierende/ Praktikanten am LMU Klinikum b. Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit oder ohne immunsuppressive Therapie mit Anbindung an CED-Ambulanz am LMU-Klinikum c. Patienten mit psychischen Erkrankungen ohne immunsuppressive Therapie mit Anbindung an die Psychiatrische Klinik am LMU-Klinikum
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien nicht erfüllt • Psychiatrische Erkrankungen mit kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretenen oder aktiven Suizidgedanken oder Verhaltensweisen / anderen Gründen, die den potentiellen Teilnehmer*innen nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet erscheinen lassen. • Blutungsdiathese, ein Zustand, der mit verlängerten Blutungen einhergeht, oder ein anatomischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfers eine Phlebotomie kontraindiziert. • Personen, die in den letzten 60 Tagen vor der Studie Blut- oder Plasmaprodukte oder Immunglobuline erhalten haben
Studiendauer	Mindestens 12 Monate
Studiengröße	Ca. 4.500 Klinikangestellte, 300 Patienten mit CED ab 12 Jahren und 200 Patienten mit psychischen Störungen
Rekrutierung und geplante Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Klinikangestellte werden über das Klinikinterne Intranet und ggf. andere Klinikinterne Kommunikationskanäle über die Studie und ihren Inhalt informiert, Patienten über ihre behandelnden Ärzte.

	<ul style="list-style-type: none"> • Studieneinschluss erfolgt für Klinikangestellte und erwachsene CED Patienten bevorzugt zentral, für pädiatrische CED und psychiatrische Patienten optional dezentral. • Einwilligungserklärungen mit persönlichen Daten, unterschrieben und datiert von Teilnehmer*in und Studienarzt/-ärztin, werden getrennt in einem gesicherten Schrank in dem Studienzentrum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU Klinikum, aufbewahrt. Auf der Einwilligungserklärung darf keine ID der Studienteilnehmer geschrieben werden. • Identifikations-Log mit Teilnehmer-ID, Kontakt-ID und Identität von Studienteilnehmern (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse, E-Mail) wird treuhänderisch von der unabhängigen Datentreuhandstelle der Medizinischen Fakultät (DMF) aufbewahrt. Nur befugte Studienmitarbeiter mit Zustimmung von Studienleitung dürfen bei der Datentreuhandstelle in bestimmten Fällen zur Pandemiebekämpfung wegen Rückauflösungen anfragen. (s. Datenschutzkonzept). • Online-Basisbefragung zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Berufs- und Lebensstil-Faktoren, Impfungen, COVID-19 Infektion und Kontakten zu COVID-19 Infizierten erfolgt komplett pseudonymisiert. Sowohl der Link wie auch Fragebogen sind mit einem Zufallscode pseudonymisiert, welche über Castor EDC (eine von LMU Klinikum zugelassene Studiensoftware) generiert wird. Der Zufallscode erlaubt keine Rückschlüsse auf die Identität der/des TN. • Blutentnahme (20 ml Vollblut) für anti-SARS-CoV-2 Serologie Metabolom, Genetik und Stressmarker. • Blutstropfen auf Filterpapierkarte für anti-SARS-CoV-2 Serologie • Speichelprobe für Stressmarker • Alle Biomaterialien werden über Teilnehmer-ID pseudonymisiert (RisCoin-TN-ID) in CentraXX Biobank verwaltet • Monitoring (per Studien-App mit Teilnehmer-ID) alle 7 Tage zu Symptomen einer möglichen COVID-19 Erkrankung, bzw. zu durchgeführten PCR-Tests • Kontrolle der Serologie alle 3 Monate (i.v. oder kapillar für Filterpapier) zum Verlauf der AK Titer auf Impfantwort und Erkennung von Durchbruchinfektionen • Optionale Untersuchung einer RNA-positiven Abstrichprobe per PCR im Falle einer Durchbruchinfektion inklusive Anzucht und Sequenzierung des Virus, im Falle der Zustimmung der Teilnehmer*innen
Statistik und Berechnung der Power	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Stichprobengröße von 5.000 Teilnehmer*innen werden SNPs (minor alleles), die mit einer ungenügenden (oder sehr guten und andauernden) Impfantwort assoziiert sind und mit einer Häufigkeit von 3,87 in der Bevölkerung vorkommen mit einer Power von 0,8 detektiert.
Ethik und Datenschutz	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wird der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU und dem Datenschutzbeauftragten zur Bewertung vorgelegt und beim Paul Ehrlich Institut angezeigt.
Finanzierung	<ul style="list-style-type: none"> • Die RisCoin Studie wird die ersten 6 Monate unterstützt durch eine Forschungsförderung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und Eigenleistungen der Antragsteller und des LMU-Klinikums.