

Adviespanel Innovatieve Behandelingen

Vraag VWS (25 januari 2021)

Hoe kijkt het Adviespanel aan tegen de lijn van het IVM wat betreft de inzetbaarheid van antilichamen als therapie buiten het ziekenhuis?

Advies

Hier is over geschreven door het Instituut voor Verantwoord Geneesmiddelengebruik (IVM), in hun 'Korte horizonscan COVID-19 geneesmiddelen' van 22 januari 2021. Het IVM concludeert dat het niet duidelijk is wat de effecten van antilichamen zullen zijn, en, waar deze extramuraal worden toegediend, de vereiste intraveneuze toediening op logistieke obstakels zal stuiten.

Behandeling met antistoffen gericht tegen het SARS-CoV-2 virus is een voor de hand liggende therapie, waaraan een zelfde idee ten grondslag ligt als aan vaccinatie, maar waarbij in plaats van een natuurlijke immuunreactie op te wekken als preventieve maatregel, deze worden toegediend als therapie. Dit kan door middel van antistoffen onttrokken aan het bloed van van Covid-19 herstelde patiënten (convalescent plasmatherapie), danwel door deze antistoffen te synthetiseren.

Er zijn nog weinig gegevens voorhanden over de effectiviteit van deze antistoftherapie. Recent is er een fase 2 onderzoek gepubliceerd [Chen, Gottlieb], waarbij positieve effecten gezien werden op snelheid van het verdwijnen van het virus, en een vermindering van het aantal patiënten dat moest worden opgenomen (van ca 6% naar 1,5%), waarbij de studies echter te klein waren om klinische effecten betrouwbaar te schatten. Wel is er consensus dat deze geen effect zullen hebben bij ernstige Covid-19, en het indicatiegebied dus beperkt zal zijn tot milde, of milde en matige Covid-19. Overigens is het belangrijk op te merken dat dit geen separate entiteiten zijn: ernstige Covid-19 begint als milde Covid-19. Het is daarom beter te spreken van vroege en late Covid-19, waarbij een belangrijk deel van de milde Covid-19 zich niet tot een ernstig ziektebeeld ontwikkelt.

Het is niet onredelijk als analogie te kijken naar wat we weten van de toepassing van natuurlijke antilichamen, dus therapie met convalescent plasma. Verscheidene onderzoeken hebben overtuigend aangetoond dat dit niet werkt bij opgenomen patiënten met Covid-19 (REMAP-CAP, RECOVERY, PlasAr [Recovery, Simonovich]). Uit Nederlands onderzoek bleek dat het merendeel van opgenomen patiënten al antistoffen tegen het virus heeft bij opname, zodat er dan ook geen gunstig effect te verwachten valt. Er loopt in Nederland een landelijk project (Cov-Early) naar de effectiviteit van convalescent plasma toegediend gedurende de eerste week na het begin van de symptomen. In een Argentijns onderzoek waarbij een groep oudere patiënten binnen 3 dagen na het begin van de klachten convalescent plasma werd toegediend, werd de kans op progressie naar ernstige ziekte met de helft gereduceerd [Libster]. Dit betrof een klein aantal patiënten, dus de onzekerheidsmarge rond het effect is groot. Daar staat tegenover dat synthetische antistoffen gemodificeerd kunnen worden, b.v. zodanig dat de tijd dat zij in het bloed aanwezig zijn verlengd wordt ('long-acting'), hetgeen extra gunstige effecten zou kunnen hebben.

Het is goed dit te bezien vanuit een oogpunt van biologische plausibiliteit, met wat we weten van de pathogenese van Covid-19. Het ziektebeeld valt in verscheidene fases uiteen, waarbij de vroege fase gekenmerkt wordt door klachten behorend bij een bovenste luchtweginfectie, en de latere, ernstige

fase, door een overmatige afweerreactie van het lichaam ('cytokinestorm') en verhoogde neiging tot bloedstolselvorming (trombose). Dit beloop verklaart waarom een virusremmend middel als remdesivir een gunstig effect lijkt te hebben wanneer het bij matig-ernstige Covid-19 wordt gegeven, maar niet wanneer het bij ernstig zieke beademde patiënten gegeven wordt. Het verklaart tevens een effect van een ontstekingsremmend middel als dexamethason of tocilizumab bij ernstig zieke opgenomen Covid-19 patiënten, en de zoektocht naar nieuwe immuunmodulerende geneesmiddelen. Bij dit geheel past goed dat antistoffen een effect hebben in de vroege fase, maar niet in de latere fase. Er zijn in het geheel geen gegevens betreffende preventieve toediening van antistoffen, maar het lijkt a priori duidelijk dat dit zich tot een klein indicatiegebied zal beperken van patiënten met zowel een hoog risico op besmetting als een slechte prognose.

De toediening van antistoffen zal via de intraveneuze route moeten, hetgeen in de eerstelijns gezondheidszorg, of verpleeghuizen, zelden gebeurt, en daarom organisatorische aanpassingen zal vergen wanneer deze therapie extramuraal wordt gegeven. Daar staat tegenover dat er een grote 'unmet need' is, zeker bij bewoners van verpleeghuizen, voor wie een ziekenhuisopname zelden een optie is, en voor wie momenteel geen therapie voorhanden is. Aangezien een intraveneuze toediening geen bijzondere apparatuur vergt, maar vooral personeel dat in staat is de handeling uit te voeren, lijkt het zeker niet onmogelijk een dergelijke therapie, wanneer deze een substantieel gunstig effect heeft, extramuraal te organiseren. Er zijn hier ook wel analogieën voor, zoals de dagopnames voor intraveneuze toediening van bifosfonaten bij osteoporose, of de door de Trombosediensten verzorgde veneuze bloedafnames aan huis.

Samenvattend is het aannemelijk dat antistoffentherapie een zeker gunstig effect zal hebben, waarbij het indicatiegebied zich zal beperken tot de vroege ziekteperiode, 3-7 dagen vanaf ontwikkeling van symptomen, en vóór ziekenhuisopname. Aangezien bij jongeren zonder onderliggende aandoeningen Covid-19 vrijwel altijd mild verloopt, zal dit niet de groep zijn voor wie deze therapie aangewezen is. Het is op het moment onduidelijk welk effect wat betreft progressie naar ernstiger ziekte te verwachten is, met name juist bij de risicogroepen die voor deze therapie in aanmerking zouden komen. Gegeven het exponentieel verband tussen leeftijd en kans op ernstige Covid-19 is het onwaarschijnlijk dat deze therapie doelmatig zal zijn bij jong volwassenen, maar hangt het af van de grootte van het effect vanaf welke leeftijd het wel doelmatig zou kunnen zijn, waarbij het niet uitgesloten is dat dit al vanaf 50 of 60 jaar het geval is. Het moge duidelijk zijn dat ter beantwoording van deze vragen meer onderzoek nodig is.

Namens het Adviespanel,

Prof. dr F.R. Rosendaal

27 januari 2021

Literatuur

- Instituut Verantwoord Geneesmiddelengebruik. Korte horizonscan COVID-19 geneesmiddelen. IVM, 21 januari 2021.
- Chen P et al. *N Engl J Med* 2021;348:229-233
- Gottlieb R et al. *JAMA* 2021 (online 21-01-2021). doi:10.1001/jama.2021.0202
- Simonovich V et al. *N Engl J Med* (online 24-11-2020), doi: 10.1056/NEJMoa2031304
- Libster R et al. *N Engl J Med* (online 6-1-2021), doi: 10.1056/NEJMoa2033700
- Recovery trial chief investigators. RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. www.recoverytrial.net, 15 januari 2021.