

Immunoglobulines (Ig)¹ als preventieve therapie tegen covid-19

(voorstel dat voorligt gaat over Concentrated antibody preparations derived from pooled plasma collected from individuals who have recovered from COVID-19 can be manufactured as SARS-CoV-2 immunoglobulin by Sanquin, which could potentially suppress early viral replication during incubation or in early disease.)

Aandachtspunt: in commissiebeoordeling plasmastudies was discussie of ouderen in verpleeghuizen wel aan een behandelingsstudie willen deelnemen, de meeste zijn al in de laatste fase van hun leven. Moet de focus niet liggen op andere kwetsbare ouderen die nog niet in die fase zijn? Dat maakt de studie haalbaarder en mogelijk van grotere meerwaarde.

ZonMwscan van de ronde covid-19 op gebruik immunoglobulines in voorstellen:

In projectideeën of aanvragen in de covid-ronde zijn de voorstellen rondom Ig toediening ingediend die niet van subsidie zijn voorzien. Dit betreffen andersoortige onderzoeken dan in huidige voorstel is opgenomen. Opmerkingen daarbij die relevant zijn voor het voorliggende voorstel:

- Is er voldoende kennis beschikbaar over de veiligheid van de (toediening van de) therapie bij ouderen?
- Is de juiste samenwerking en expertise betrokken in het onderzoek?
- Is de studie haalbaar? Is de benodigde onderzoeksinfrastructuur beschikbaar? Gaat de betreffende doelgroep aan de studie deelnemen?
- Is voldoende rekening gehouden met effecten van covid-besmetting bij de oudere doelgroep, in het bijzonder de populatie in de verpleeghuizen?

Gefinancierd onderzoek gerelateerd aan voorliggend onderwerp:**Plasma-studies**

Ter info: Verschil tussen gezuiverde antilichamen en plasma:

<https://www.sanquin.org/nl/nieuws/2020/jul/sanquin-puzzelt-mee-sterke-antistoffen-tegen-coronavirus>

Interventie	Convalescent plasma
Studiepopulatie	Kwetsbare oudere patiënten (>70), of 50-69 met risicofactoren, met een bevestigde covid besmetting en symptomen
Beoogde aantal inclusies	690
Status	Start september 2020
Titel project	Convalescent plasma as a treatment for high-risk outpatients administered within 7 days after COVID-19 disease onset (CoV-Early)
Project nummer	10430062010001
Toelichting: Plasma van herstelde coronapatiënten, convalescent plasma, biedt een mogelijke optie voor de behandeling van kwetsbare ouderen met COVID-19. Op basis van een eerste deel van gerandomiseerd onderzoek (conCOVID) naar de werking van bloedplasma van genezen patiënten die een bewezen SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt bleken COVID-patiënten bij opname vaak al eigen antistoffen hebben². Deze studie is gepauzeerd om het onderzoeksdesign aan te passen aan deze nieuwe inzichten. In opdracht van VWS is de CoV-Early studie gefinancierd die wordt uitgevoerd bij kwetsbare	

¹ Immunoglobulinen (afgekort Ig), ook antistoffen of antilichamen genoemd, zijn eiwitten die door de mens en andere gewervelde dieren worden geproduceerd als reactie op een infectie door antigenen.

² <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/artikelen/pauze-in-concovid-studie>

ouderen met COVID-19 infectie door het ErasmusMC, LUMC en Sanquin. Parallel aan deze studie wordt een studie gedaan bij gezonde (oudere) vrijwilligers om meer kennis te verzamelen over plasma-behandeling, bijvoorbeeld de dosis.	
Plasma Fase I (doseringstudie)	
Interventie	Convalescent plasma
Studiepopulatie	Gezonde mannen en vrouwen tussen 55 en 75 jaar
Beoogde aantal inclusies	4x6 vrijwilligers
Status	Gestart augustus 2020
Titel project	A phase I study on the pharmacokinetics of anti-SARS-CoV2 virus neutralizing antibodies in middle aged and elderly volunteers. Towards evidence-based dosing of convalescent plasma for COVID-19
Project nummer	10430062010002
Toelichting: Parallel aan de grote klinische fase III studie wordt een studie gedaan bij gezonde (oudere) vrijwilligers om meer kennis te verzamelen over plasma-behandeling, bijvoorbeeld de dosis.	

Exploratief onderzoek met mogelijkheden voor therapie(ontwikkeling)

Antilichamen

Medicijnontwikkeling: studies naar veiligheid en werkzaamheid van antilichamen tegen het coronavirus.

Dit onderzoek draagt bij aan het ontwikkelen van therapieën voor de behandeling van COVID-19 patiënten. In dit project zullen testen worden opgezet om antilichamen die het nieuwe coronavirus kunnen neutraliseren te testen op effectiviteit en veiligheid, voordat ze worden getest bij gezonde vrijwilligers en COVID-19 patiënten. Daartoe worden eerst in vitro cel kweek analyses uitgevoerd gevolgd door in vivo proeven in dieren. Ons doel is om optimale testen te ontwikkelen voor het valideren van de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe antilichamen. Hierdoor bereiken alleen veilige kandidaten klinische proeven en wordt het gebruik van dieren zoveel mogelijk wordt beperkt. Vervolgens zullen we de veiligheid en werkzaamheid van coronavirus antilichamen die recent zijn ontwikkeld door verschillende universiteiten in Nederland bestuderen. Het doel is om deze antilichamen, indien mogelijk, zo snel mogelijk door te ontwikkelen voor toepassingen als therapie bij de mens.

Verscheidende onderzoeken hebben neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 geïdentificeerd en gekarakteriseerd als een mogelijke component van beschermende immuniteit. Tot op heden zijn er echter maar heel weinig onderzoeken gericht op het evalueren van de werkzaamheid van antilichamen ter bescherming of preventie tegen SARS-CoV-2-infectie of -ziekte in vivo. Hoewel in verschillende klinische onderzoeken het gebruik van plasma met virusneutraliserende antilichamen is geëvalueerd, is de effectiviteit niet bewezen.

Voortgang

Wij laten zien dat hamsters die werden behandeld met een hoge dosis plasma of een monoklonaal antilichaam, beschermd waren tegen gewichtsverlies, met verminderde longontsteking en pulmonale virusreproductie in vergelijking met controledieren. Een tienvoudig lagere dosis herstellend plasma vertoonde echter geen beschermend effect. Variabele en relatief lage niveaus van virusneutraliserende antilichamen in plasma kunnen dus hun gebruik voor effectieve antivirale therapie beperken, waardoor geconcentreerde, gezuiverde (monoklonale) antilichamen worden gerefereerd voor gebruik in COVID-19 patiënten.

Eerdere berichtgeving: <https://www.erasmusmagazine.nl/2020/03/13/unieke-vondst-in-erasmus-mc-antilichaam-tegen-corona/>

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door Erasmus MC.
 Titel: Safety and efficacy of SARS-CoV-2 antibodies
 Project [10150062010008](#)

Daarnaast vindt onderzoek plaats naar de onderliggende reden voor de ernstige ontstekingsreacties en mogelijke behandelopties.

Titel: Therapeutische remming van ernstige longontsteking veroorzaakt door anti-SARS-CoV-2 antilichamen. Projectnummer: [10430012010008](#)

En veranderde antistof fucosylering door COVID-19: Implicaties voor diagnose en behandeling

Mensen die geïnfecteerd raken met COVID-19 reageren heel divers. Sommigen merken er niets van, anderen tonen milde klachten en sommigen worden ernstig ziek. Kenmerkend is dat mensen met klachten ofwel genezen of een verergering van klachten krijgen na ongeveer een week na infectie. Dit gaat gepaard met het (te hevig) op gang komen van het adaptieve immuunsysteem, dat dan in staat is om het virus op te ruimen. De oorzaak hiervan is onduidelijk. Dit onderzoek geeft aan dat een belangrijke functionele schakelaar in antistoffen – de suiker fucose – ‘aan’ staat. In dit project wordt de ontwikkeling van dit type response bestudeerd en de invloed op antistof- (plasma) therapieën bij patiënten. Met als doel efficiënter en veiliger inzetten van antistof-gebaseerde therapieën.

Titel: Veranderde antistof fucosylering door COVID-19: Implicaties voor diagnose en behandeling
 projectnummer: 10430012010021
 Onderzoek door Sanquin

Berichtgeving in de media over zuivering en productie immunoglobulines

- VWS heeft 10 miljoen geïnvesteerd in het maken van geneesmiddel (gezuiverd uit plasma) bij Sanquin:
<https://www.sanquin.nl/over-sanquin/nieuws/2020/06/sanquins-race-tegen-de-klok-voor-een-geneesmiddel>
<https://www.sanquin.nl/over-sanquin/nieuws/2020/08/sanquin-start-eerste-productie-coronageneesmiddel>
- AMC heeft antilichamen gezuiverd en ondersteund door Bill en Melinda Gates foundation met farma bedrijf dit aan het produceren
<https://www.amc.nl/web/nieuws-en-verhalen/verhalen/community/krachtpaters-tegen-corona.htm>
<https://www.scientias.nl/amsterdamse-wetenschappers-ontdekken-krachtige-antilichamen-tegen-sars-cov-2/>
- Intraveneuze immunoglobulines (IVIg) en covid
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/ivig---sars-cov-2/>