

VERTROUWELIJK

Indicatiestelling COVID-19 hyperimmuun immuuglobuline bij profylaxe en therapie**Inleiding**

SARS-CoV-2 is een nieuw zeer infectieus respiratoir virus. Hoewel de ziekte, COVID-19, mild kan verlopen hebben met name mensen die immuun-gecompromiteerd zijn een hoog risico op ernstig verloop van de ziekte. Na milde verschijnselen zoals koorts en hoesten kan zich ernstige dyspnoe ontwikkelen, resulterend in ziekenhuis opname. Vaak is IC-opname nodig met beademing. Uiteindelijk kan het beeld dusdanig escaleren dat er multi-orgaan falen optreedt met noodzaak tot dialyse. Veel mensen overlijden onder het beeld van multi-orgaan falen.

Genezen patiënten hebben in het bloedplasma neutraliserende antistoffen tegen het SARS-CoV-2 virus. Deze antistoffen kunnen in potentie therapeutisch en profylactisch worden ingezet.

Internationaal zijn er diverse studies die de werking van het zogenaamde convalescente plasma onderzoeken. De resultaten zijn wisselend eea mogelijk samenhangend met de titer aanwezig in het plasma afkomstig van een donor.

Toepassing van hyperimmuun immuuglobuline en selectie patiënten groepen.

De ontwikkeling van een op plasma gebaseerd geneesmiddel dat constante hoge niveaus van antilichamen tegen het nieuwe coronavirus bevat wordt een *anti-COVID-19 hyperimmuun globuline* (H-Ig) ofwel COVIg genoemd. Voor toepassing van COVIg is een bestaand en in Nederland geregistreerd geneesmiddel gebruikt, namelijk Nanogam 100 mg/ml (Sanquin Plasma Products BV) geschikt voor intraveneuze toediening. Dit product bevat diverse immunoglobulinen samengesteld vanuit menselijk bloed van meer dan 1000 donors. Nanogam gemaakt van plasma van donors die COVID-19 hebben doorgemaakt is nu beschikbaar voor toepassing in Nederland. In het plasma zijn de antistoffen tegen SARS-CoV-2 aantoonbaar en ook het eindproduct Nanogam is verrijkt met deze specifieke antistoffen (in een afvulling van 25 ml).

Om reden van de 2^e golf van COVID-19 besmettingen op dit moment is het belang van het tijdig en juist inzetten van COVIg relevant, dit vraagt om een zorgvuldige indicatiestelling in relatie tot het aanwezige risico en hiermee het aanbrengen van prioriteit.

Patiënten en mensen met een verhoogd risico.

Het is van belang een selectie te maken op basis van patiënten at risk en mensen in de algemene populatie met een verhoogd risico.

Een verhoogd risico is aanwezig bij patiënten die immuun gecompromiteerd zijn door ziekte of door oudere leeftijd.

Patiënten groepen immuun gecompromiteerd	Geschatte aantal in Nederland
Hemato-oncologische patiënten	10.000
Oncologische patiënten	578.000
Transplantatie patiënten (solide organen)	8000
Primaire immuundeficiënties	1500
Mensen at risk ivm leeftijd of beroep	
Populatie ouder dan 70	2.3000.000 **
Zorgmedewerkers	1.3000.000

* In de periode 2014- 2018 kregen 3760 patiënten een orgaantransplantatie, het aantal voor deze periode getransplanteerd is toegevoegd. Bronnen: www.iknl.nl, www.CBS.nl, www.transplantatiestichting.nl

** 64 geriatrische patiënten per 10.000 inwoners

VERTROUWELIJK

Werkgroep Indicatiestelling en prioritering anti-COVID-19 hyperimmuun globuline (COVlg).

Om tot een prioritering van patiënten te komen is vanuit de sectie transfusiegeneskunde een werkgroep samengesteld met de volgende leden.

Samenstellig werkgroep:

	Internist-hematoloog/transfusiespecialist, sectie transfusiegeneskunde NIV
	Internist-hematoloog/transfusiespecialist, sectie transfusiegeneskunde NIV
5.1.2e	Internist-ouderengeneeskunde, sectie ouderen geneeskunde NIV Medisch adviseur Sanquin Plasma Products BV Kinderarts-infectioloog en –immunoloog, sectie kindergeneeskunde Internist-hematoloog, sectie hematologie NIV/HOVON
5.1.2e	Fellow ouderengeneeskunde, sectie ouderengeneeskunde NIV Longarts, sectie longziekten Internist-nefroloog, sectie nefrologie NIV
5.1.2e	Internist-oncoloog, sectie oncologie, NIV/ NVMO Medische viroloog, AmsterdamUMC, Sanquin

Opdracht Werkgroep indicatiestelling en prioritering anti-COVID 19 hyperimmuun globuline:

Definieer welke patiënten p grond van diagnose of behandeling een verminderde B- cel dan wel T-cel functie hebben. Denk hierbij ook aan immunologische effecten van checkpoint inhibitors of andere targeted therapy. Betrek prognose en additionele leefstijl adviezen bij het bepalen van het risico. Denk hierbij aan in opzet curatieve behandeling dan wel behandeling met een langdurig stabiele ziekte. Definieer de toepassing in de categorieën therapie, profylaxe, post-expositie profylaxe.

Advies Werkgroep Indicatiestelling:

Toediening aan immuungecompromiteerde patiënten binnen een observational study:

Vooralsnog wordt voorgesteld COVlg aan immuun gecompromiteerde patiënten te geven; zie de in tabel 1 genoemde indicaties. Dit in verband met het verhoogde risico om een COVID-19 infectie niet te kunnen klaren.

Om reden van beperkte beschikbaarheid van het product wordt de behandeling beperkt tot post-expositie profylaxe.

Voor therapeutische toediening in de vroege fase van infectie kan inclusie in de COV-Early studie worden overwogen. In tweede instantie kan bij het niet voldoen aan de inclusie criteria inzet van COVlg worden overwogen.

De inzet van het product is op basis van artsenverklaring waarbij de behandeling wordt gedocumenteerd in een observationele registry: Patient-centric outcomes registry of patients treated with intravenous immunoglobulins (IVIg; product name: Nanogam, Sanquin Plasma Products BV) enriched with anti-SARS-CoV-2 antibodies for prophylaxis and/or early treatment of the coronavirus disease 2019 (COVID-19)..

Toediening aan geriatrische patiënten in studieverband: De COVID-19 infectiedruk in verpleegtehuizen is hoog. De adviesgroep ondersteunt het voorstel om de profylactische behandeling in studieverband te onderzoeken. Hiervoor zal een deel van de medicatie worden gereserveerd.

VERTROUWELIJK

Dosis:

1 ampul COVig van 25 ml bevat 114 AU/ml.

Voorgestelde dosis op basis van gewicht: gewicht < 70 kg 2 ampullen, gewicht > 70 kg 4 ampullen toedienen.

Zo nodig kan op grond van verkregen neutralisatie waarden en/of opgedane ervaring de dosis worden bijgesteld.

Referenties

1. Management of Critically Ill Adults with COVID-19. Poston JS, Patel BK, Davis AM. JAMA 2020;232:1839-1841
2. Mild or moderate COVID-19. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. NEJM 2020: May 17:1-9
3. Convalescent plasma or hyperimmuun immunoglobulin for people with COVID-19; a rapid review. Valk SJ, Peichotta V, Li Chai K et al. Cochrane library 2020
4. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT et al. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.
5. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. Bloch EM, Bailey JA, Tobian AAR. J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.

VERTROUWELIJK

Bijlage 1 Voorstel indicaties voor COVig per specialisme (in willekeurige volgorde)

INDICATIE	THERAPEUTISCH	PROFYLAXE	POST-EXPOSITIE PROFYLAXE
Hematologie (ca n= 400 binnen genoemde categorie)			
Actieve hemato-oncologische ziekte met onvoldoende virusklaring	X *		
Igv indicatie IVIG waarbij patiënt dusdanig immuun gecompromitteerd is dat suppletie nodig is.			X
High risk expositie profylaxe:			
Pre/post allo SCT			X
Pre/post auto SCT			X
Tijdens AML/ALL behandeling			X
Behandeling hemofagocytair lymfo-histiocytose			X
Oncologie (ca n=400 binnen genoemde categorie) Patiënten met solide tumor en minimaal partiele respons volgens RECIST op behandeling; voor behandeling met curatieve intentie < 3 mnd na afronden behandeling			
Actieve oncologische ziekte met onvoldoende klaring virus	X *		
Thoracale maligniteiten igv high risico expositie:			
Stadium II-III NSCLC na resectie/ radicale radiotherapie/adjuvant chemo			X
Stadium III NSCLC/SCLC na combinatie CT/RT +/- adjuvant immunotherapie			X
Stadium IV NSCLC met PD-L1 >50% en respons op ICI			X
Stadium IV NSCLC met driver mutaties en risicofactoren >65 jr en/of comorbiditeit			X
Thymoom met paraneoplastisch syndroom			X
Thymoom met in opzet curatieve behandeling			X
Solide tumoren met hoge overlevingskans en hoog risico voor ernstig beloop COVID-19			
Testis carcinoom TIGER of rescue high dose chemotherapie + auto SCT			X
High dose chemotherapie + autologe SCT			X
TIL studies melanomen			X
Orgaantransplantatie (totaal aantal n = ca 8000)			
Igv onvoldoende klaring virus bij COVID-19 infectie in vroege fase van infectie	X *		
Longziekten (totaal aantal COPD patiënten in Nederland n= ca. 330.000)			
COPD graad GOLD II-IV			X
Ernstig ander longlijden al of niet met immunosuppressieve therapie			X
Ernstig longlijden Igv onvoldoende klaring virus bij COVID-19 infectie	X *		

VERTROUWELIJK

Primaire immuundeficiënties (n=ca 1500)			
Igv onvoldoende klaring virus bij COVID-19 infectie in vroege fase van infectie	X *		
Igv indicatie IVIG waarbij patiënt dusdanig immuun gecompromitteerd is dat suppletie nodig is.			X
Secundaire immuundeficiënties			
Igv onvoldoende klaring virus bij COVID-19 infectie	X *		
Igv indicatie IVIG waarbij patiënt dusdanig immuun gecompromitteerd is dat suppletie nodig is.			X
Geriatric (n= ca 64/10.000 inwoners)			
Kwetsbare ouderen binnen en buiten het verpleeghuis met een levensverwachting van meer dan 3 maanden zie voor overwegingen bijlage 2	X *		X
NB High risk expositie: Voorstel voor definitie van een 'risico-contact', in verband met mogelijke indicatie voor toediening van COVig 'Risiko-contact' is: -Verblijf in ruimte met een persoon die in besmettelijke fase is en geen adequate beschermingsmiddelen toepast; langer dan 15 minuten op afstand minder dan 1,5 meter. -Direct contact (zoals zoenen, in gezicht hoesten) met persoon in besmettelijke fase, ook korter dan 15 minuten.			

x * overweeg deelname aan COV-Early studie

VERTROUWELIJK

Bijlage 2.

Een aanzet voor de inventarisatie van kandidaten voor preventieve of therapeutische toepassing van 'Covlg'.

1. Verpleeghuiszorg en kwetsbare ouderen buiten de verpleeghuiszorg. Betreffende pré- en post expositie profylaxe en gebruik bij vroeg-therapeutische fase bij introductie.

- Achtergrond en advies: Gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit van COVID-19 bij ouderen kan het gebruik van hyperimmuunglobulines goed overwogen worden bij kwetsbare ouderen. Kwetsbare ouderen kunnen geïdentificeerd worden door middel van clinical frailty scale. Deze geven de kwetsbaarheid beter weer en zijn beter geassocieerd met de prognose, vergeleken met de leeftijd van een patiënt. Daarnaast hebben (kwetsbare) ouderen vaak een verminderd immuunsysteem met een pro-inflammatoire neiging. Er is op dit moment echter nog weinig bekend over de effectiviteit (en veiligheid) bij kwetsbare ouderen. In verband hiermee adviseren wij toediening in een setting door hiervoor bekwaam medisch personeel zodat eventuele bijwerkingen op tijd gesignaleerd en zo nodig behandeld kunnen worden. Daarnaast lopen er op dit moment meerdere studies naar Covlg, waaronder een studie voor gebruik in verpleeghuizen en een studie bij patiënten boven de 70 jaar waarbij gekeken wordt naar de effectiviteit van toediening van plasma in een vroeg begin van de ziekte. Wij adviseren afhankelijk van de resultaten van deze studie, met het oog op effectiviteit en veiligheid, zo nodig deze criteria aan te passen. Daarnaast is het belangrijk te realiseren dat grote aantallen patiënten in deze groep zouden kunnen vallen. Wij adviseren toediening in studie-verband, waarbij de effectiviteit en veiligheid goed gemonitord kunnen worden.

Verpleeghuiszorg en kwetsbare ouderen buiten de verpleeghuiszorg. Betreffende pré- en post expositie profylaxe

- Beoogd: Voorkomen van verder transmissie na introductie van SARS-CoV-2 middels pré- en post-exposure profylaxe.
- Wijze: Zo spoedig mogelijk na een 1^e bevestigde geval ontvangen alle patiënten, die tesamen met 1^e geval binnen afgrensbare entiteit verblijven (bijv. 'gebouw' of 'geïsoleerde afdeling') Covlg.
- Aantal kandidaten: afhankelijk van lokale en nationale situaties.

Verpleeghuiszorg en kwetsbare ouderen buiten de verpleeghuiszorg. Betreffende vroeg-therapeutische toediening.

- Beoogd: voorkomen van een ernstig ziektebeloop en daarmee behoudt van functionaliteit en voorkomen moraliiteit.
- Wijze: in een vroeg stadium van de ziekte toediening van Covlg door bekwaam personeel in een goed te monitoren setting, mits uit studies blijkt dat dit leidt tot een milder beloop van de ziekte.
- Aantal kandidaten: mogelijk grote aantallen patiënten.

Namens:

5.1.2e

Internist-ouderengeneeskunde, sectie ouderen geneeskunde NIV
Fellow ouderengeneeskunde, namens de sectie ouderengeneeskunde NIV