

Indicatiestelling COVID-19 hyperimmuun immuunglobuline als profylaxe en therapie bij COVID-19

Aanleiding

SARS-CoV-2 is een nieuw infectieus respiratoir virus. Hoewel de ziekte, COVID-19, mild kan verlopen hebben met name mensen die immuun-gecompromitteerd 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 overlijden tot gevolg.¹⁻²

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 e.e.a. mogelijk samenhangend met de titer aanwezig in het plasma afkomstig van een donor en het stadium van de ziekte waarin dit wordt ingezet.³⁻⁴

Het bijwerkingen profiel en de individuele variatie van convalescent plasma m.b.t. tot antistof titers en andere eigenschappen van plasma, heeft geleid tot het produceren van immuunglobuline afkomstig van plasmadonoren die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt. Dit op plasma gebaseerde product dat constante hoge hoeveelheden van antilichamen tegen het nieuwe coronavirus bevat wordt een *anti-COVID-19 hyperimmuun globuline* (H-Ig). Het plasmaproduct is niets anders dan een in Nederland geregistreerd IVIg product dat naast het "gebruikelijke" scala humane immunoglobulinen van ten minste 1000 donoren, nu ook aangetoonde antistoffen bevat tegen het SARS-CoV-2 virus (bekend onder de naam Nanogam®). Gezuiverde IgG antilichamen afkomstig van plasmadonoren worden als plasmaproduct reeds jarenlang geproduceerd.⁵ Dergelijke specifieke IgG producten worden nu al voor profylactische indicaties ter voorkoming van klinische infectie voorgeschreven (zie pagina 3; Gebruik van therapie met specifieke immunoglobuline producten bij andere virale infecties). Het product zal in dit document aangeduid worden met de term Nanogam met antistoffen tegen COVID-19.

Nanogam® kent bijwerkingen maar deze zijn gering en bekend.⁵ De meest voorkomende bijwerkingen, bestaande uit griepachtige verschijnselen (hoofdpijn, koorts, malaise) en zijn van voorbijgaande aard. Het feit dat ook anti-SARS-CoV2 monoklonale antistoffen als therapeutische optie door verschillende bedrijven worden ontwikkeld waarbij inmiddels één product door de FDA is toegestaan (REGN-COV2, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), geeft aan dat de antistoftherapie op zich geen ernstige, negatieve bijwerkingen lijkt te hebben. De toediening van IVIG dient uiteraard door bekwaam personeel te worden verricht.

Om reden van de (2^e) golf van COVID-19 besmettingen heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) opdracht gegeven aan Sanquin Bloedvoorziening plasma van donoren met anti-COVID-19 antistoffen te verzamelen en beschikbaar te stellen voor de productie van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19. Hieruit voortvloeiend volgt het vraagstuk om tot een zorgvuldige indicatiestelling te komen in samenhang met de prioritering. Hiertoe heeft het ministerie van VWS aan Sanquin bloedvoorziening gevraagd een werkgroep samen te stellen om dit vraagstuk te adresseren.

Dit mede in verband met de schaarste van het product. Hoewel de productie voortduurt zijn er thans ca. 8000 ampullen beschikbaar.

Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 is eigendom van VWS.

In onderstaande tabel is een indicatiegegeven betreffende de totale (patiënten) aantallen waar dit advies betrekking op kan hebben.

Patiënten groepen immuun gecompromitteerd	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	2.300.000 **
Zorgmedewerkers	1.300.000

* 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

Werkgroep Indicatiestelling en prioritering anti-COVID-19 hyperimmuun globuline.

Om tot een prioritering van patiënten te komen is vanuit de sectie transfusiegeneeskunde van de NIV een werkgroep samengesteld bestaande uit de volgende leden. Aan de werkgroep zal nog een ethicus worden toegevoegd.

Samenstellig werkgroep:

Voorzitter:

Dr. Peter te Boekhorst

Internist-hematoloog/transfusiespecialist,
transfusiegeneeskunde NIV*

Vicevoorzitter:

Dr. Věra Novotný

Internist-hematoloog/transfusiespecialist,
transfusiegeneeskunde NIV

Leden:

Drs. Martijn Bakker

Internist-infectioloog, infectieziekten NIV

Drs. Hylke Stokvis

Klinisch geriater, NVKG

Dr. Frederiek van den Bos

Internist-ouderengeneeskunde, ouderengeneeskunde NIV

Dr. Judith Herder

Longarts

Prof. dr. Hans de Fijter/dr. Aiko de Vries

Internist-nefroloog, nefrologie NIV

Prof. dr. Taco Kuijpers

Kinderarts-infectioloog en –immunoloog,
kindergeneeskunde

Dr. Michel Schaap

Internist-hematoloog, hematologie NIV

Dr. Annemieke Smorenberg

AIOs ouderengeneeskunde

Prof. dr. Liesbeth de Vries /drs. Robbert van Alphen

Internist-oncoloog, medische oncologie NIV/ NVMO

Prof. dr. Hans Zaaijer

Medisch viroloog, AmsterdamUMC, Sanquin

* NIV, Nederlandse Internisten Vereniging

** NVKG, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

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

Definieer welke patiënten op 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, pre-expositie profylaxe, post-expositie profylaxe.

Werkwijze/literatuurgebruik van de werkgroep

- **Beoordeling literatuurgegevens Nanogam met antistoffen tegen COVID-19/IVIG**
Prospectieve data zijn niet beschikbaar, wel diverse publicaties van retrospectief verkregen data. Retrospectief verkregen data geeft beperkingen in de beoordeling van de effectiviteit van dit product. Op basis van deze data zijn er indicaties dat bij de toepassing in een vroeg stadium van COVID-19 mogelijk een positief effect heeft op het ziektebeloop.^{3,6-10}
- **Lopende studies met IVIG met antistoffen tegen COVID 19**
De werkgroep heeft gezocht naar lopende studies waarbij de effectiviteit en veiligheid van IVIG met antistoffen tegen COVID-19, in studieverband wordt onderzocht. Dit leverde de volgende resultaten op:
 1. An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19. Randomisatie: Participants will be randomized (1:1) to a single infusion of hIVIG + SOC or placebo + SOC on the day of randomization (Day 0). [ITAC trial](#)
 2. Evaluate the safety pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of a single dose of Kamada SARS-CoV-2 hIVIG in patients hospitalized with COVID-19 caused pneumonia. [Kamada trial](#)
 3. SARS-CoV-2 antibody-positive IVIG Therapy for COVID-19 Patients. [C-IVIG trial](#)
- **Gebruik van therapie met specifieke antistof-verrijkte immunoglobuline producten bij andere virale infecties**
 1. Post-expositie profylaxe (PEP). Diverse RIVM en FMS-richtlijnen hebben het beleid vastgelegd ten aanzien van de toepassing van passieve immunisatie voorafgaand aan, of na mogelijke blootstelling aan diverse virale ziekte verwekkers. Enkele voorbeelden
 - a) Hepatitis A, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-a>
 - b) Hepatitis B, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-b>;
<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/prikaccidenten>
 - c) Varicella, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokken-en-gordelroos>;
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/varicella/postexpositieprofylaxe_bij_varicella.html
 - d) Rabies, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rabies>
 2. Therapeutische setting. Een voorbeeld van immunoglobuline therapie in therapeutische setting is het waar nodig inzetten van CMV-hyperimmuunglobuline in combinatie met antivirale middelen bij CMV ziekte post transplantatie, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/cmv-infectie>
- **Overige informatie**
Veiligheid van IVIG is gerapporteerd in verschillende wetenschappelijke artikelen en kan daarmee als bekend worden verondersteld. Gezien de indicatiestelling van IVIG is de veiligheid bij de groep immuun-gecompromiteerde patiënten ook bekend. De veiligheid van IVIG met antistoffen tegen COVID-19 bij COVID patiënten wordt onderzocht, echter er is geen reden om te veronderstellen dat het veiligheidsprofiel zal verschillen van regulier Nanogam®. De antistof samenstelling is weliswaar verschillend en een afspiegeling van aanwezigheid aan antistoffen in de gemeenschap, maar dat gaat ook op voor elke batch regulier geproduceerd Nanogam®. Bij verhoogde expositie aan SARS-CoV-2 van de donorpopulatie in na vaccinatie zullen antistoffen tegen COVID-19 in toenemende mate aanwezig zijn in Nanogam®.

- **Gebruik van convalescent plasma**

De resultaten die bereikt worden met convalescente plasma en daarmee het toedienen van onder andere neutraliserende antistoffen aan COVID-19 patiënten is voor de werkgroep van belang omdat daarmee een belangrijke onderbouwing van de effectiviteit van deze vorm van immunotherapie verkregen kan worden. ^{3, 11-12} Hiervoor is onder andere ook gebruik gemaakt van de navolgende systematische review waarbij ook studies geïnccludeerd werden waarbij de effecten van hyperimmuunglobuline gerapporteerd werden: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>
Tevens zijn recente publicaties betrokken

Voorlopig advies Werkgroep Indicatiestelling met overwegingen:

Op basis van de beschikbare data stelt de werkgroep zich op het standpunt dat de inzet van dit middel moet worden gemonitord. De veiligheid van Nanogam met anti-COVID-19 lijkt niet in het geding. Hoewel niet wetenschappelijk bewezen in grote studies zijn bij het onderzoek binnen de Europese Alliantie naar de inzet van IVIG met antistoffen tegen COVID-19 geen bijwerkingen anders dan de bekende bij IVIG gemeld.. De werkzaamheid in therapeutische setting van dit middel dient middels wetenschappelijk onderzoek verder te worden onderbouwd. Hiertoe bestaan diverse initiatieven om dergelijke trials op te zetten, zoals inzet van dit middel in de groep kwetsbare ouderen en bij immuun-gecompromiteerde patiënten. De inzet in de profylactische setting (post-expositie) rechtvaardigt in ieder geval een observationele studie. Deze (profylactische) setting leent zich om logistieke redenen niet voor een gerandomiseerd onderzoek. Het gerandomiseerd toepassen van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 stuit ook op praktische bezwaren omdat met de toenemende incidentie van COVID-19 infectie en de vaccinaties anti-COVID 19 antistoffen in alle bloedproducten aanwezig zullen zijn en randomisatie niet mogelijk is. Momenteel zijn anti-SARS-CoV-2 antistoffen al aantoonbaar bij ruim 13% van de donors.

De werkgroep heeft daarbij de volgende samenvattende overwegingen:

Kwetsbare ouderen vormen naast patiënten met een aangeboren of verworven immuunstoornis een doelgroep waarbij overwogen kan worden Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 in diverse situaties in te zetten. Om praktische redenen is er een onderscheid gemaakt tussen deze doelgroepen met een verschillend advies (**bijlages 1 en 2**). Hierbij is in overweging genomen dat voor de groep kwetsbare ouderen (verblijvend in verpleeghuizen) op korte termijn een landelijk onderzoek met inzet van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 start. Participatie aan deze studie heeft uiteraard de voorkeur.

Tevens is de werkgroep zich bewust van het feit dat met toenemende expositie aan SARS-CoV-2 virus van de bloed donorpopulatie, antistoffen sowieso in toenemende mate in kort- en langhoudbare bloedproducten zullen voorkomen. Dit effect zal worden versterkt als het vaccinatieprogramma van start zal gaan.

Gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies is het advies gebaseerd op rationale verkregen uit retrospectieve data en de vergelijking met ander virale infectieziekten. Daarmee is er sprake van zogenaamde 'expert opinion'.

Profylaxe (pre-expositie)

- Gezien het vooralsnog ontbreken van een wetenschappelijke onderbouwing **middels** gerandomiseerde studies en gezien de grote impact die deze indicatie met zich meebrengt (beschikbaarheid/kosten etc), stelt de werkgroep zich op het standpunt dat het algemeen breed inzetten van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 niet te rechtvaardigen is.

Profylaxe na hoog-risico contact (post-expositie profylaxe)

- Definitie hoog-risico contact:
 1. 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.
 2. Direct contact (zoals zoenen, in gezicht hoesten) met persoon in besmettelijke fase, ook korter dan 15 minuten.
- Toediening van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 dient binnen 1 week na het hoog-risico contact te hebben plaatsgevonden. Op het moment van toedienen dienen er geen

VERTROUWELIJK

ziekteverschijnselen aanwezig te zijn. De periode van 1 week is arbitrair maar lijkt praktisch gezien het meest logisch (expert opinion).

- Het bewijs op effectiviteit van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 in deze setting is vooralsnog niet voor handen en rechtvaardigt een observationele studie. De haalbaarheid van een dergelijke studie wordt ge-exploreerd.
- Gezien de effectiviteit van specifieke immunoglobulinen en IVIG bij andere virale infecties in deze setting, is het belangrijk om naast het verkrijgen van een definitief bewijs in een klinische studie om de mate van effectiviteit exact te bepalen, in parallel de bestaande risicogroepen vooronderstelde bescherming te bieden uit beginselen van veiligheid van het product, huidige beschikbaarheid en huidig besmettingsrisico in de populatie voor de door de werkgroep vooraf gedefinieerde patiëntencategorieën (**bijlage 1**).

Indien Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 voorgeschreven wordt, kan dat alleen via off-label use na beoordeling en goedkeuring op basis van dit advies en het verstrekken van patiëntgegevens (observationeel, bij voorkeur nWMO registratie, na toestemming van patiënt). Bij het voorschrijven Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 dient nadrukkelijk met de patiënt besproken te worden dat de effectiviteit nog niet duidelijk is. Alhoewel publicaties mogelijke potentieel gunstige effecten van IVIG/IVIG met antistoffen tegen COVID-19 suggereren, zijn ook data uit studies naar de pathogenese van SARS-CoV en andere (respiratoire) virussen beschikbaar die suggereren dat specifieke antilichamen ziektebeelden zoals COVID-19 kunnen verergeren middels een zogenaamde Antibody Dependent Enhancement (ADE). Deze data zijn echter verkregen uit dierexperimenteel onderzoek en uit observaties gedaan bij patiënten die reeds ernstige ziekteverschijnselen toonden.¹³⁻¹⁶ Er zijn geen data vanuit de profylactische setting voor handen.

Therapeutische setting

- In de setting van een gevorderd stadium van een COVID-infectie laat de beschikbare literatuur zien dat er nog géén bewezen indicatie is voor het voorschrijven van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 ..
- In de setting van een beginnende infectie is reeds een lopende studie (Cov Early studie; Cov-early.nl) waarbij de effectiviteit en veiligheid van coalescent plasma wordt geëvalueerd. De werkgroep adviseert om patiënten aan deze studie te laten participeren.
- Naar mening van de werkgroep vormt het behandelen van patiënten met Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 bij immuun-gecompromiteerde patiënten die een geprotraheerd beloop hebben ten aanzien van het klaren van de virale infectie mogelijk tot een indicatie (rescue approach). Dit vormt mogelijk een alternatief voor convalescent plasma dat al voor deze indicatie gebruikt wordt, en als compleet plasma meer bijwerkingen dan Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 zal kennen. In studieverband kunnen effectiviteit en veiligheidsaspecten (bijwerkingen) gestructureerd worden gemonitord en afgezet tegen de plasmabehandeling zoals deze nu wordt bestudeerd (Cov Early studie). Deze betreft met name de evaluatie van het effect van convalescent plasma bij toepassingen vroege fase van de ziekte. Hoewel een recente publicatie een positief effect van vroege inzet bij ouderen liet zien, meent de werkgroep eerst studie data van de COVEarly studie af te wachten alvorens nanogam met COVID-19 antistoffen voor deze indicatie te overwegen.
- Het toedienen van coalescent plasma buiten studieverband valt niet onder de vraagstelling van de werkgroep. Het lijkt de werkgroep echter logisch deze therapeutische plasmabehandeling alleen in studieverband te gebruiken.

Herzieningstermijn van advies

Gezien de huidige ontwikkelingen waarbij steeds meer studieresultaten bekend worden zal het advies op een termijn van 3 mnd na goedkeuring door de wetenschappelijke verenigingen door de werkgroep worden geëvalueerd en zo nodig worden heroverwogen.

Praktische uitvoering

Toediening aan doelgroep patiënten binnen een observationele registry:

Vooralsnog wordt voorgesteld Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 bij immuun gecompromiteerde patiënten te overwegen indien behandeling in gerandomiseerd studieverband niet mogelijk is; zie het in tabel

VERTROUWELIJK

1 genoemde voorstel tot indicaties. Toediening van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 zal in het kader van een observationele registry plaats vinden.

Gedurende de periode dat de observationele studie nog niet operationeel is kan Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 bij hoge uitzondering worden toegediend nadat toestemming van de werkgroep verkregen is. Verzoeken hiertoe kunnen gericht worden aan de werkgroep indicatiestelling (e-mailadres: IndicatieCOVIG@Sanquin.nl).? **Strategische vraag voor Thomas of dit niet vis SPP kan lopen**

Om reden van beperkte beschikbaarheid en rationale wordt de behandeling beperkt tot post-expositie profylaxe bij een beperkt aantal patiënt categorieën, echter alleen als onderdeel van een observationele registry.

De inzet van het product geschiedt op 'emergency use' basis van een geregistreerd product, waarbij de behandeling bij voorkeur moet worden gedocumenteerd in een observationele registry: Patient-centric outcomes registry of patients treated with intravenous immunoglobulins (IVIG; product name: Nanogam, Sanquin Plasma Products BV) containing anti-SARS-CoV-2 antibodies for post-exposure prophylaxis of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Deze studie wordt momenteel opgezet.

Toediening aan kwetsbare ouderen (een verpleeghuis setting) in studieverband: De COVID-19 infectiedruk in verpleeghuizen is hoog. De adviesgroep ondersteunt het voorstel om de profylactische behandeling in studieverband te onderzoeken in deze doelgroep. Hiervoor is een deel van de huidige batch Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 door het ministerie van VWS gereserveerd. Inzet hiervan buiten studie verband voor deze categorie op 'emergency use' basis voor deze patiënten categorie kan in een later stadium overwogen worden.

Dosis:

1 ampul 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.

Dit advies zal worden aangepast als een nieuwe badge Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 beschikbaar komt, afhankelijk van de hoeveelheid antistoffen die dat product bevat.

Samenvatting/adviezen voor de praktijk

1. Er is momenteel onvoldoende onderbouwing voor het gebruik van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 in de therapeutische setting
2. Gezien ervaring opgedaan met gebruik van IVIG bij andere virale verwekkers zoals weergegeven in diverse richtlijnen is het gebruik van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 in de profylactische setting te rechtvaardigen, mits dit in het kader van een registratie studie plaats vindt. Gezien de beperkt beschikbaarheid en ervaring bij ander infectieziekten, adviseert de werkgroep dit alleen in te zetten na een hoog-risico contact (post-expositie profylaxe)
3. Gezien de beschikbaarheid van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 is het gebruik in de post expositie profylactische setting vooralsnog beperkt tot de patiënten categorieën die in Tabel 1 zijn aangegeven.
4. Er is een kennislacune met betrekking tot de inzet in de therapeutische setting bij onder andere kwetsbare ouderen en immuun-gecompromitteerde patiënten. Gerandomiseerd studies zijn van essentieel belang om de effectiviteit en veiligheid in deze setting te onderzoeken.
5. Uitgifte van Nanogam met COVID-19 antistoffen vindt plaats op basis van emergency use.

Verantwoording

De werkgroep leden Peter te Boekhorst, Frederiek van den Bos, Michel Schaap, Annemieke Smorenberg, Judith de Herder, Hans de Fijter, Aiko de Vries, Hylke Stokvis, Martijn Bakker, Liesbeth de Vries en Robbert van Alphen hebben geen aanstelling en vervullen geen functies bij de stichting Sanquin Bloedvoorziening.

Het werkgroep lid Věra Novotný heeft een aanstelling bij de stichting Sanquin Bloedvoorziening. Deze organisatie in het publieke domein heeft als taak de organisatie van de bloedinzameling, het leveren van bloedcomponenten en het adviseren ten aanzien van de toepassing van bloedcomponenten.

Hans Zaaijer heeft naast zijn aanstelling bij het AmsterdamUMC een aanstelling bij Sanquin Research & Labservices.

Taco Kuijpers heeft naast zijn aanstelling bij het AmsterdamUMC een aanstelling bij Sanquin research.

De divisies Sanquin Research en Labservices staan los van de divisie Sanquin Plasma Products (SPP) die onder andere Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 produceert.

Alle werkgroep leden hebben geen disclosures ten aanzien van Nanogam, dan wel Nanogam met antistoffen tegen COVID-19

De werkgroep heeft gebruik gemaakt van informatie ten aanzien van lopende studies en productie van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 verstrekt door Dr. Thomas Bodewes, medisch adviseur Sanquin Plasma Products BV.

Referenties verwijzend naar specifieke onderwerpen in het advies

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 hyperimmune immunoglobulin for people with COVID - 19: a living systematic review. KL Chai et al. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>
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. SmPC tekst: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/FI_H_0357_002_FinalPI.pdf
6. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. M. Lanza et al: IDCases 2020, 21: e00794
7. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! AA Nguyen et al: Clinical Immunology: the Official Journal of the Clinical Immunology Society. 2020 Jul; 216 : 108459.
8. Treatment for COVID-19: An overview. C. Stasi et al: European Journal of Pharmacology. 2020 Oct 11; 889 : 173644
9. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). C. Galeotti et al: Clinical & Translational Immunology 2020; e1198. doi: 10.1002/cti2.1198
10. Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series. E. Reynaga et al, Clinical Microbiology and Infection, october 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.010>
11. 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>.
12. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. Hueso T, et al: Blood. 2020;136(20):2290-2295)
13. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Lee WS, Wheatly AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Nat Microbiol 2020; 5(10):1185-1191. doi: 10.1038/s41564-020-00789-5
14. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Arvin AM et al: Nature 2020; 584, pages353–363
15. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. EbioMedicine 2020 55(2020)102768
16. Administration of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID-19: a review of available evidence. Moradimajd P et al: J Med Virol 2020 doi: 10.1002/jmv26727

Overige referenties gebruikt bij de tot standkoming van dit advies

1. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) Therapy for Passive Immunization of Severe and Critically Ill COVID-19 Patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Shaukat Ali, Shobha Luxmi, Fatima Anjum, Sheikh Muhammad Muhaymin, Syed Muneeb Uddin, Ayesha Ali, Mir Rashid Ali, Sohaib Tauheed, Mujtaba Khan, Mohsin Bajwa, Saif Ullah Baig, Elisha Shalim, Iqra Ahmed, Abdul Samad Khan and Saeed Quraishy. *Trials* 2020;21:905. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04839-5>
2. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. Claudio Napoli, Giuditta Benincasa, Clelia Criscuolo, Mario Faenza, Cinzia Liberato, Mariangela Rusciano. *Immunology Letters* 2021;231:28-34 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.001>
3. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. Karlijn de Joode, Daphne W. Dumoulin, Jolien Tol, Hans M. Westgeest, Laurens V. Beerepoort, Franchette W.P.J. van den Berkmortel, Pim G.N.J. Mutsaers, Nico G.J. van Diemen, Otto J. Visser, Esther Oomen-de Hoop, Haiko J. Bloemendal, Hanneke W.M. van Laarhoven, Lizza E.L. Hendriks, John B.A.G. Haanen, Elisabeth G.E. de Vries, Anne-Marie C. Dingemans, Astrid A.M. van der Veldt on behalf of the DOCC Investigators. *European Journal of Cancer* 2020;141:171-184 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.027>
4. Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines SangJoon Lee, Rudragouda Channappanavar, and Thirumala-Devi Kanneganti. *Trends in Immunology*, 2020;41 No. 12:1083-1099 <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.005>
5. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Nicolas Vabret, Graham J. Britton, Conor Gruber, Samarth Hegde, Joel Kim, Maria Kuksin, Rachel Levantovsky, Louise Malle, Alvaro Moreira, Matthew D. Park, Luisanna Pia, Emma Risson, Miriam Saffern, Bérengere Salomé, Myvizhi Esai Selvan, Matthew P. Spindler, Jessica Tan, Verena van der Heide, Jill K. Gregory, Konstantina Alexandropoulos, Nina Bhardwaj, Brian D. Brown, Benjamin Greenbaum, Zeynep H. G€um€us, Dirk Homann, Amir Horowitz, Alice O. Kamphorst, Maria A. Curotto de Lafaille, Saurabh Mehandru, Miriam Merad, Robert M. Samstein, and The Sinai Immunology Review Project. *J Immunity* 2020;52:910-41 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
6. High-dose immunoglobulin pulse therapy and risk of Covid19 infection. Valeria Prada, Luana Benedetti, Dario Cocito, Chiara Briani, Eduardo Nobile Orazio, Francesca Gallia, Giovanni Antonini, Fiore Manganelli, Gian Maria Fabrizi, Francesco Germano, Marina Grandis, Angelo Schenone. *Journal of Neurology* 2020 <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10146-5>
7. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. A. Brand, V. De Angelis, T. Vuk, O. Garraud, M. Lozano, D. Politis, on behalf of European/Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine (EMITm). *J Tracli* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.12.005>
8. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. Maurizia Lanza, Giorgio Emanuele Polistina, Pasquale Imitazione, Anna Annunziata, Valentina Di Spirito, Carannante Novella, Giuseppe Fiorentino. *IDCases* 2020, 21: e00794.
9. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Sarah J Valk, Vanessa Piechotta, Khai Li Chai, Carolyn Doree, Ina Monsef, Erica M Wood, Abigail Lamikanra, Catherine Kimber, Zoe McQuilten, Cynthia So-Osman, Lise J Estcourt, Nicole Skoetz. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 May 14,5:CD013600 <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600/pdf/full>
10. Treatment for COVID-19: An overview. Cristina Stasi,a,b,* Silvia Fallani,a Fabio Voller,a and Caterina Silvestria. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15; 889: 173644. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>
11. Administration of Immunoglobulins in SARS-CoV-2-Positive Patient Is Associated With Fast Clinical and Radiological Healing: Case Report. Novella Carannante, Giuseppe Fiorentino, Antonio Corcione, Raffaele Di Sarno, Micaela Spatarella, Nicola Maturo, Fiorentino Franganza, and Pierpaolo Di Micco. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 388. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00388>
12. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. Naser Gharebaghi, Rahim Nejadrahim, Seyed Jalil Mousavi, Seyyed-Reza Sadat-Ebrahimi & Reza Hajizadeh. *BMC Infectious Diseases* volume 20, Article number: 786 (2020)
13. Antibody-based immunotherapeutics and use of convalescent plasma to counter COVID-19: advances and prospects; Khan Sharun, Ruchi Tiwari, Mohd Iqbal Yattoo, Shailesh Kumar Patel, Senthilkumar Natesan, Jaideep Dhama, Yashpal S Malik, Harapan Harapan, Raj Kumar Singh, Kuldeep Dhama. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2020, 20 (9): 1033-1046.
14. Active Therapy with Passive Immunotherapy May Be Effective in the Fight against COVID-19. Christopher J Morabito, Bagirath Gangadharan *Clin Transl Sci* (2020) 13, 835–837; <https://doi.com/10.1111/cts.12816>

15. The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: A systematic review of the current immunotherapies for COVID-19. Amir Hossein Mansourabadi, Mona Sadeghalvad, Hamid-Reza Mohammadi-Motlagh, Nima Rezaei. *Life Sciences* 2020 October 1, 258: 118185
16. High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects. Xiaosheng Liu, Wei Cao, Taisheng Li. *Frontiers in Immunology* 2020, 11: 1660
17. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. Amene Saghadzadeh, Nima Rezaei. *International Immunopharmacology* 2020, 84: 106560
18. Intravenous immunoglobulin therapy in COVID-19-related encephalopathy. Lorenzo Muccioli, Umberto Pensato, Giorgia Bernabè, Lorenzo Ferri, Maria Tappatà, Lilia Volpi, Ilaria Cani, Olivia J Henry, Francesca Ceccaroni, Sabina Cevoli, Gloria Stofella, Elena Pasini, Giacomo Fornaro, Caterina Tonon, Simone Vidale, Rocco Liguori, Paolo Tinuper, Roberto Michelucci, Pietro Cortelli, Francesca Bisulli. *Journal of Neurology* 2020 October 8
19. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. Negar Mohtadi, Abas Ghaysouri, Samira Shirazi, Sara Ansari, Elham Shafiee, Elham Bastani, Taleb Kokhazadeh, Hamed Tavan. *Virology* 2020, 548: 1-5
20. Cross-neutralization activity against SARS-CoV-2 is present in currently available intravenous immunoglobulins. José María Díez, Carolina Romero, Júlia Vergara-Alert, Melissa Belló-Perez, Jordi Rodon, José Manuel Honrubia, Joaquim Segalés, Isabel Sola, Luis Enjuanes, Rodrigo Gajardo. *Immunotherapy* 2020, 12 (17): 1247-1255
21. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. Hua Shi, Chaomin Zhou, Pinghong He, Sheng Huang, Youjun Duan, Xuesheng Wang, Kexiong Lin, Chao Zhou, Xiangyan Zhang, Yan Zha. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020, 56 (2): 105974
22. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! Alan A Nguyen, Saddiq B Habiballah, Craig D Platt, Raif S Geha, Janet S Chou, Douglas R McDonald. *Clinical Immunology: the Official Journal of the Clinical Immunology Society* 2020, 216: 108459

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

INDICATIE	THERAPEUTISCH	PRE-EXPOSITIE PROFYLAXE	POST-EXPOSITIE PROFYLAXE
B-cel depletende immunotherapie (diverse specialismen)			
Gebruik van rituximab of obinotuzumab (tot 6 mnd na laatste toediening)	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Hematologie			
Pre/post SCT (autoloog/allogeen) indien immuun-gecompromitteerd (gebruik immunosuppressiva en/of laag IgG (<3 g/L)	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Pre/post CAR T-cel behandeling (1e 12mnd post-infusie CAR T-cel)	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Oncologie			
Thoracale maligniteiten igv high-risico expositie:			
Stadium II-IIb NSCLC na resectie/ radicale radiotherapie/adjuvant chemo	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Stadium III NSCL/SCLC na combinatie CT/RT +/- adjuvant immunotherapie	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Stadium IV NSVLC met PD-L1 >50% en respons op ICI	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Stadium IV NSCLC met driver mutaties en risicofactoren >65 jr en/of comorbiditeit	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Solide tumoren met hoge overlevingskans en hoog risico voor ernstig beloop COVID-19			
High dose chemotherapie + autologe SCT (en laag IgG, <3 g/L)	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Organtransplantatie			
Zie onder secundaire immuundeficiënties			
Longziekten			
Ernstig ander longlijden al of niet met immunosuppressieve therapie	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Primaire immuundeficiënties			
Igv indicatie IVIG waarbij patiënt dusdanig immuun gecompromitteerd is dat suppletie nodig is.	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Secundaire immuundeficiënties			
Igv indicatie IVIG waarbij patiënt dusdanig immuun gecompromitteerd is dat suppletie nodig is.	Geen indicatie	Geen indicatie	Wel indicatie
Geriatric			
Kwetsbare ouderen binnen en buiten het verpleeghuis met een levensverwachting van meer dan 3 maanden zie voor overwegingen. Behandeling in studie verband, mogelijke indicatie uitbreiding conform bijlage 2 na initiële introductie Nanogam met antistoffen tegen COVID-19.			
NB Definitie high-risk expositie waarvoor indicatie post-expositie-profylaxe met Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 :			
-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.			

Bijlage 2.

Een aanzet voor de inventarisatie van kandidaten voor preventieve of therapeutische toepassing van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 .

1. Verpleeghuiszorg en kwetsbare ouderen buiten de verpleeghuiszorg, betreffende pré- en post expositie profylaxe.

- Achtergrond en advies: Gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit van COVID-19 bij ouderen kan het gebruik van hyperimmunoglobulines 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 Nanogam met antistoffen tegen COVID-19, 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.

- 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 tezamen met 1^e geval binnen afgrensbare entiteit verblijven (bijv. 'gebouw' of 'geïsoleerde afdeling') Nanogam met antistoffen tegen COVID-19.

- Aantal kandidaten: afhankelijk van lokale en nationale situaties.

Namens:

Dr. Frederiek van den Bos

Internist-ouderengeneeskunde, kerngroep ouderengeneeskunde NIV

Dr. Annemieke Smorenberg

Fellow ouderengeneeskunde, kerngroep ouderengeneeskunde NIV