

Overordnet prosjektbeskrivelse:

## ***Behandling av pasienter med COVID-19 med plasma fra blodgivere som har antistoff mot SARS-CoV-2 (rekonvalesensplasma)***

### *Bakgrunn*

Med opprinnelse i Wuhan-provinsen i Kina like før nyttår, har et nytt koronavirus som har fått navnet SARS-CoV2 spredt seg over store deler av verden. Viruset, som forårsaker luftveisinfeksjon og hos noen et alvorlig sykdomsbilde med respirasjonssvikt, ble i mars erklært som en pandemi av WHO. I midten av april nærmer antall påvist smittede seg 2 millioner på verdensbasis, og over 100 000 mennesker er døde. I tillegg er mørketallene store da tilstrekkelig testing i store deler av verden ikke er mulig, og mange får svake symptomer. I Norge har man ved hjelp av drastiske tiltak oppnådd en kontrollert spredning av virus, og det ser nå ut som man kan håndtere pasientmengden med dagens intensivkapasitet, men man må anta at smittespredningen vil fortsette og at et betydelig antall pasienter vil dø før en vaksine kan bli tilgjengelig i løpet av 12-18 mnd. Selv om de fleste opplever mild infeksjon, er det i utsatte grupper (eldre, personer med hjerte/karsykdom, diabetes mfl) tendens til alvorlig sykdom og høy dødelighet.

WHOs ekspertråd har gitt strategiske retningslinjer ([WHO Roadmap](#)) for hvilke behandlingsalternativer som bør prøves ut på systematisk vis, og norske sykehus er allerede tungt involvert gjennom «Solidarity»-studien, et prosjekt der flere antivirale legemidler og andre behandlinger prøves ut. I WHO-initiativet nevnes også rekonvalesensplasma som en behandling som bør prøves, og som følge av dette har norske blodbanker under ledelse av HDIR og OUS samlet seg om et nasjonalt prosjekt for innsamling og utprøving av rekonvalesensplasma.

Behandling med blod fra overlevende ble prøvd allerede under spanskesyken for 100 år siden. Metoden har senere blitt brukt både ved meslinger, svineinfluensa og de tidligere koronavirusutbruddene SARS-CoV og MERS (Drosten et al, Mair-Jenkins et al). Tidlige publikasjoner fra kinesiske forskere under årets epidemi har vært lovende, men disse har sett på et lavt antall pasienter uten randomisering og kontrollgrupper (Duan et al, Shen et al). Det har ikke vært utført målinger av nøytraliserende antistofftiter.

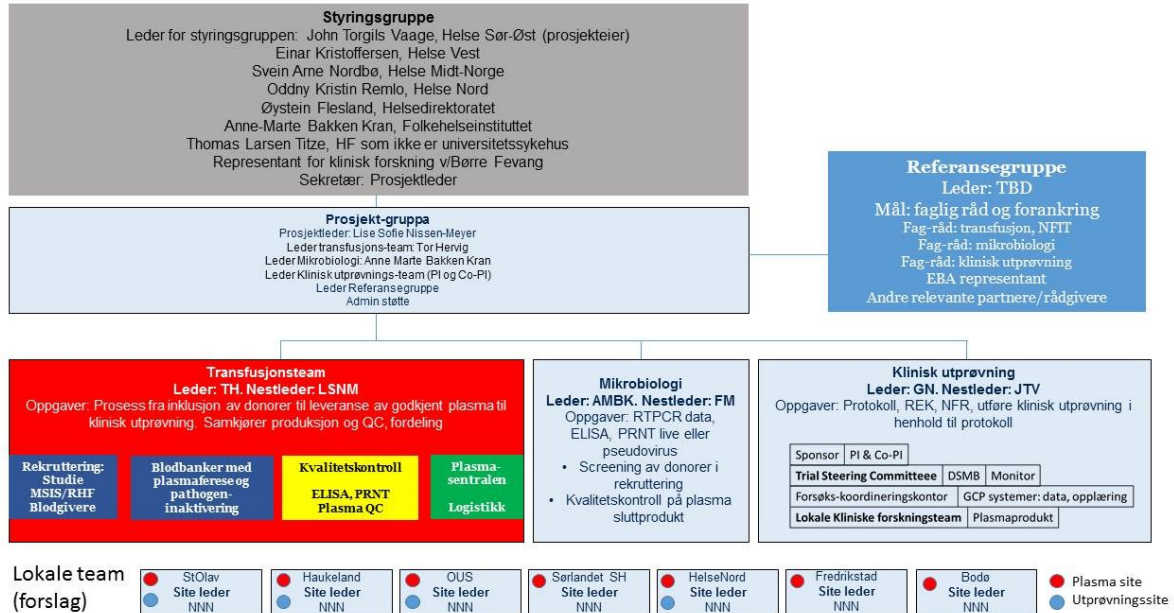
Ved en rekke ledende sentre over hele verden (Mayo, Johns Hopkins, Sorbonne, Ulm mfl.) igangsettes nå forskjellige varianter av kliniske studier for å avklare effekt og sikkerhet ved behandling med rekonvalesensplasma. Flere lands helsemyndigheter (bl.a i USA, Italia og Sverige) tillater også bruk utenfor studiesammenheng, mot at man rapporterer inn data før og etter transfusjon slik at effekt kan analyseres senere (<https://ccpp19.org/>). European Blood Alliance (EBA) har nylig gitt retningslinjer for hvordan tilsvarende behandlingstilbud bør organiseres i Europa ([https://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organ/covid-19\\_en](https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/covid-19_en)).

### *Prosjektet NORPLASMA COVID-19*

Norske blodbanker har i samarbeid med HDIR tatt initiativ til et landsomfattende prosjekt som nå ledes fra Oslo universitetssykehus, for identifikasjon av blodgivere og/eller rekonvalesenter etter

COVID-19, framstilling av plasma som inneholder beskyttende antistoffer mot SARS-CoV-2 og design av studier for å undersøke om slik behandling er sikker og effektiv gitt til risikopasienter tidlig i forløpet.

## Prosjektorganisasjon



### 1. Produksjon av rekonvalesensplasma fra blodgivere/rekonvalesenter som danner beskyttende antistoffer

Blodbankene har dannet en nasjonal faggruppe med representanter fra de største blodbankene og alle regioner, som i samarbeid med HDIR har utarbeidet retningslinjer for hvordan rekonvalesensplasma skal samles og distribueres (vedlegg: «Info til blodbanker...» og «Brev fra HDIR...»). Godkjenning av rekonvalesensplasma som blodprodukt er gjort etter anbefaling fra EU-myndighetene, som også tilrår innsamling av ekstra prøver fra givere for senere analyser av antistoffer (vedlegg: «An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion»). Disse prøvene vil vi samle i en forskningsbiobank, se nedenfor.

Hver blodbank deler informasjon til blodgivere som har gjennomgått COVID-19 på sine hjemmesider, samme informasjon deles også aktivt på sosiale medier. Blodgivere eller potensielle blodgivere som ønsker å bidra bes henvende seg til nærmeste blodbank for mer informasjon om studien og eventuell deltakelse.

I forbindelse med screeningundersøkelse av blodgivere som planlegges gjennomført fra desember/januar vil blodgivere med positiv antistofftest i screeningprosjektet kunne bli invitert til å delta i denne studien.

Blodbanker som deltar vurderer om blodgiverne oppfyller de alminnelige krav til blodgivning.

Ettersom pasientbehandling med rekonvalesentplasma er å anse som utprøvende behandling, må blodgiverne samtykke til at deres helseopplysninger omkring COVID-19-sykdom, plasma og

ledsagende ekstra blodprøver kan brukes til forskning. Ved å signere vedlagte samtykkeskriv «NORPLASMA samtykkeskjema» samtykker de til at plasmagiving og ledsagende prøver kan inngå i en spesifikk forskningsbiobank som opprettes for å studere immunologiske og virologiske markører for SARS-CoV-2, herunder antistoffer.

Det er også ønskelig å ta ekstra prøver av giverne til en generell forskningsbiobank. Blodgiverne blir derfor også forespurt om å gi et bredt samtykke til en generell forskningsbiobank (REK nr 135924 COVID-19 ved OUS, evt tilsvarende REK-godkjent biobank ved andre universitetssykehus).

Faggruppene og styringsgruppen for prosjektet samarbeider om biobanking i henhold til samarbeidsavtaler og biobankavtaler som er under utarbeidelse.

Etter at giverne har avsluttet en serie med plasmatappinger og ekstra blodprøver, går de tilbake til vanlig blodgivning. Vi ønsker å fortsette med å måle antistoffer og samle blodprøver til biobank hos de som har samtykket til studien, ved videre blodgivinger i inntil 2 år, for å lære mer om antistoffresponsen og immuniteten etter gjennomgått infeksjon. Dersom noen blir smittet på ny i perioden vil det gi verdifull informasjon om immunitet. Måling av antistoffer er også aktuelt etter **eventuell**-vaksinering, for å bedømme respons og varighet av immunitet etter vaksine av personer som har vært syke.

[Antistoffmålingene fra vaksinerte deltakere i denne studien vil bli brukt som kontrollmateriale fra friske personer i sammenligning med data fra andre grupper, f.eks. pasienter med redusert immunforsvar.](#)

## *2. Utvikling av antistofftester som korrelerer med nøytralisasjonstester og måler mulig virus-bekjempende effekt*

Avd. for mikrobiologi og avd. for immunologi og transfusjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus samarbeider med Folkehelseinstituttet og andre mikrobiologiske avdelinger ved norske sykehus om å utvikle antistofftester som korrelerer med virus nøytralisasjonstester, som er under utvikling og har gitt lovende resultater ved St. Olavs Hospital. Slik antistofftesting med flere metoder vil bli brukt til å identifisere hvilke blodgivere som egner seg som plasmagivere. Som beskrevet må det gjøres antistofftesting ved hver plasmatapping for å kontrollere at antistoffene i plasmaproduktet fremdeles har virusnøytraliserende egenskaper, og ved analyse i ettertid er det viktig å kunne relatere antistoffstyrke/egenskaper til effekt på pasientene som har fått produktene.

Plasma som ikke inneholder tilstrekkelig mengde virusbekjempende antistoff vil komme til nytte på lik linje med annet plasma som doneres i blodbanken, til framstilling av viktige blodprodukter og legemidler.

## *3. Gjennomføring av kliniske studier NORPLASMA COVID-19 del 2*

Plasmaprodukter framstilt fra blodgivere i prosjektet som inneholder antistoffer med virusbekjempende egenskaper, vil bli brukt til pasientbehandling i 2 kliniske studier for å fastslå

effekt og sikkerhet av behandling med rekonvalesensplasma. Disse vil bli søkt REK om separat godkjenning snarlig og er bare kort skissert her til informasjon.

*a. NORPLASMA PLEIE/FEBER: Randomisert, kontrollert observasjonsstudie (Fase 2a) for å utrede effekt og sikkerhet av behandling med rekonvalesensplasma til pasienter med COVID-19 ved sykehjem/feberklinikker*

I samarbeid med sykehjemsetaten/primærhelsetjenesten i aktuelle kommuner vil vi etablere transfusjonsteam som kan evaluere pasientene i henhold til studieprotokoll før og etter transfusjon, samt utføre selve transfusjonen. Pasientene som fyller inklusjonskriteriene må gi informert samtykke til å delta, eller pårørende/verge kan gi samtykke dersom pasienten ikke er samtykkekompetent. Pasientene randomiseres til å motta rekonvalesensplasma eller standard støttebehandling. Primært endepunkt er Covid-19-relatert mortalitet ved 28 dager, andre endepunkter innbefatter sykdomsvarighet og antistofftitre, samt klinisk skåring av sykdomsbyrde.

*b. NORPLASMA MONITOR: ~~Randomisert, prospektiv~~ monitoreringsstudie for bruk av COVID-19 rekonvalesensplasma til behandling av pasienter i Norge*

I et samarbeid mellom landets blodbanker og kontaktpersoner ved helseforetak og aktuelle kommuneoverleger, informeres de behandlende legene om muligheten for å delta i studien.

Pasienter som får behandling med rekonvalesensplasma og fyller inklusjonskriteriene og gir får informasjon om studien og må avgi informert samtykke til å delta, randomiseres til å motta en eller to enheter COVID-19 rekonvalesensplasma. Pasient- og produktdata og resultater av labprøver innhentes før, under og etter transfusjon, samt 2 og 5 dager etter og ved utskrivelse.

### Referanser

Casadevall A, Pirofski L-a. The convalescent sera option for containing COVID-19. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130(4).

Drosten C et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.

Duan K et al, Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. PNAS April 6, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>

Mair-Jenkins J et al, The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. The Journal of Infectious Disease 2015;211:80–90.

Shen C et al, Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.4783

*Vedlegg*

An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion

Brev fra HDIR om innsamling, testing og bruk av rekonvalesensplasma

Info til blodbanker fra nasjonal faggruppe