

THE FEASIBILITY OF CONVALESCENT PLASMA THERAPY IN SEVERE COVID-19 PATIENTS: A PILOT STUDY

AĞIR COVID-19 HASTALARINDA KONVALESAN PLAZMA TEDAVİSİNİN UYGULANABİLİRLİĞİ: PİLOT ÇALIŞMA

ALINTI: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>

ÖZETLEYEN: Dr. Aslıhan SEZGİN

GİRİŞ

2019 yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) için onaylanmış spesifik antiviral ajan bulunmamaktadır. COVID-19'da konvalesan plazma (KP) ürünlerinin potansiyel klinik faydası ve oluşturduğu risk belirsizliğini koruduğundan, KP tedavisinin uygulanabilirliğini araştırmak için, 10 ağır COVID-19 hastasında bu pilot çalışma gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM

23 Ocak- 19 Şubat 2020 arasında 3 hastaneden 10 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Ara Kılavuzu (30), Çin Ulusal COVID-19 Tanı ve Tedavi Komisyonu Kılavuzuna (31) göre ağır COVID-19 tanısı konulan hastalar çalışmaya alınmış ve RT PCR ile konfirme edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, hastaların 18 yaşından büyük olması ve bu kriterlerden birinin bulunması durumudur. 1) Solunum sıkıntısı: solunum sayısının ≥ 30 /dk olması 2) Dinlenme durumunda oksijen saturasyonunun < 93 olması 3) Parsiyel oksijen basıncı (PaO_2)/Oksijen Konsantrasyonu (FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg: 0.133 kPa) olmasıdır. Dahil edilmeme kriterleri: 1) Plazma veya bileşenlerine (sodyum sitrat) alerji öyküsü 2) KP tedavisine uygun olmayan ciddi organ fonksiyon bozukluğu gibi genel durumlardır.

KP bağışçılarının; iyileşmiş olma kriterleri: 1) Üç günden uzun süredir normal vücut sıcaklığı, 2) Solunum semptomlarının düzelmesi, 3) İki ardışık balgam örneğinde RT-PCR ile bakılan SARS-COV-2'nin negatif sonuçlanmasıdır (bir gün örnekleme intervali). Donör plazması, hastalık başlangıcından 3 hafta ve taburculuktan 4 gün sonra toplanmıştır. Her donörden yazılı bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Aferez işlemi, Baxter CS 3000 hücre ayırıcısı kullanılarak ve ortalama yaşı 42 (32.5-49) olan 40 donörde yapılmıştır. Her bir donörden yaş ve ağırlığa göre ABO uyumlu 400-600 ml plazma örneği toplanmış, her örnek 200 ml olarak bölünerek herhangi

bir deterjan veya ısı ile muamele edilmeden 4°C'de depolanmıştır. Daha sonra KP 30 dakika plazma inaktivasyonu ile (metilen mavisi ve ışık ile) muamele edilmiştir.

Hastaların tümü yoğun bakımda antiviral ve destek tedavi almıştır. Hastaların bir kısmına durumuna göre antibiyotik, antifungal ve glukokortikoid verilmiştir. DSÖ kan transfüzyon protokolüne göre hastalara bir doz nötralizasyon aktivitesi >1:640 olan 200 mL inaktive KP verilmiştir.

KP transfüzyonunun güvenliği ve KP transfüzyondan sonraki 3 gün içinde klinik semptomları, laboratuvar sonuçları ve komplikasyonları kaydedilmiştir. Serumda SARS-CoV-2 RNA düzeyleri 2-3 gün aralarla takip edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) 3-5 gün aralarla tekrarlanmıştır. Klinik bulgularda düzelme vücut sıcaklığının ve oksijen satürasyonunun normale dönmesi, dispnenin düzelmesi olarak kabul edilmiştir. Radyolojik düzelme akciğer lezyonlarında değişik derecelerde düzelme olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ

KP bağışçı örneklerinin 39'u en az 1: 160 ile yüksek antikor titresi göstermiştir.

Çalışmaya ortalama yaş 52.5 (IQR, 45.0-59.5 yıl) olan 10 hasta (6 erkek, 4 kadın) dahil edilmiştir (Tablo 1). Semptomların başlangıcından hospitalizasyon ve KP transfüzyonuna kadar geçen süre sırasıyla 6 (IQR, 2.5- 8.5) gün ve 16.5 (IQR, 11.0- 19.3) gün idi. En sık semptomlar ateş (7 hasta), öksürük (8 hasta), nefes darlığı (8 hasta) iken balgam (5 hasta), göğüs ağrısı (2 hasta), diyare (2 hasta), bulantı ve kusma (2 hasta), baş ağrısı (1 hasta) ve boğaz ağrısı (1 hasta) diğer semptomlardı. Dört hastada kardiovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık ve esansiyel hipertansiyon dahil olmak üzere kronik hastalık mevcuttu. Dokuz hasta arbidol monoterapisi veya remdesevir (çalışmaya dahil edilmeyen 1 hasta) veya ribavirin ya da peramivir ile kombinasyon tedavisi almış, bir hastaya ribavirin monoterapisi verilmiştir (Tablo 2). Antibakteriyel ve antifungal tedavi eş zamanlı enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmıştır. Altı hastaya intravenöz metil prednizolon (günde 20 mg) verilmiştir.

İzlenen değişiklikler tablo haline getirildi. KP transfüzyonundan sonraki 1-4 gün içinde tüm hastalarda semptomlarda düzelme görülmüştür. 3 gün içinde oksihemoglobin satürasyonundaki artışla birlikte klinik semptomlar önemli ölçüde iyileşmiştir. Artan lenfosit

sayıları ($0,65 \times 10^9/L$ 'ye karşı $0,76 \times 10^9/L$) ve azalmış C-reaktif protein ($55,98 \text{ mg/L}$ 'ye karşılık $18,13 \text{ mg/L}$) dahil olmak üzere transfüzyon öncesi ile karşılaştırıldığında birçok parametre iyileşme eğilimi göstermiştir. Radyolojik incelemeler, 7 gün içinde akciğer lezyonlarının değişen derecelerde emildiğini göstermiştir. Hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiştir. KP tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri ile nötralizan antikor (NA) titreleri karşılaştırmaları makalede tablo olarak verilmiştir (Tablo3- Tablo4).

KP transfüzyonundan sonra, bir hasta dışında (hasta 2) nötralize edici antikor seviyesi beş vakada hızla 1: 640'a yükselirken, diğer dört vakanın yüksek titrede (1: 640) korunmuştur. Viral yük, daha önce viremi olan yedi hastada transfüzyondan sonra tespit edilememiştir. Bu sonuçlar serum SARS-CoV-2 üzerinde KP'nin nötralizan etkisini desteklemektedir.

Aynı merkezde tedavi edilmiş rastgele seçilen yaş, cinsiyet ve hastalık ciddiyeti uyumlu 10 hastadan kontrol grubu oluşturulmuştur. KP grubunda 3 hasta taburcu olmuş ve 7 hasta için klinik düzelme belirgin ve taburculuğa hazırken kontrol grubunda 3 hastada ölüm, 6 hastada stabil durum ve bir hastada düzelme görülmüştür ($p < 0.001$).

İzlenen Değişiklikler	KP Öncesi	KP Sonrası
Bilgisayarlı Tomografi	<ul style="list-style-type: none">• Tüm hastalarda bilateral buzlu cam manzarası ve/veya• Akciğerlerde subplevral ve bronkovasküler dağılım gösteren parankimal konsolidasyon• 7 hastada çoklu lob tutulumu• 4 hastada interlobar septal kalınlaşma	<ul style="list-style-type: none">• Hastaların BT görüntülerinde değişik derecelerde düzelme

Semtomlarda	<ul style="list-style-type: none"> 3 hastada mekanik ventilatör (MV) desteği, 3 hastada yüksek akım ve 2 hastada konvansiyonel düşük akım nazal oksijen (O₂) desteği 	<ul style="list-style-type: none"> MV desteğindeki 2 hasta yüksek akım O₂ desteğine alındı, 1 hasta yüksek akım O₂ desteğinden ayrıldı. Bir hastada devamlı düşük doz O₂ aralıklı destek olarak devam edildi.
Prognoz Göstergeleri	<ul style="list-style-type: none"> Lenfopeni transfüzyon sonrası her gün düzelmeye eğilimi gösterdi (ortalama $0.65 \times 10^9/L$'ye kıyasla $0.76 \times 10^9/L$). İnflamatuvar parametreler (CRP) ve/veya karaciğer fonksiyonlarında (ALT, AST) KP sonrasında düzelmeye gözlemlendi. Birinci hastadaki artış dışında total bilirubinde değişim olmadı. SaO₂ düzeyinde artış (ortalama %93.0'a kıyasla %96.0) saptandı. (akciğer fonksiyonlarındaki düzelmeye göstergesi olabilir.) 	
Nötralle Edici Antikor Seviyesi	<ul style="list-style-type: none"> 1 hastada değişiklik olmadı (hasta 2) 5 vakada hızla 1: 640'a yükseldi, 4 vakanın yüksek titrede (1: 640) korundu. 	
SARS-CoV-2 RNA Düzeyi	<ul style="list-style-type: none"> 7 hastada pozitif 3 hastada negatif 	<ul style="list-style-type: none"> 3 hastada 2. günde, 3 hastada 3.günde, 1 hastada 6.günde ölçülemeyecek düzeye düştü.

TARTIŞMA:

KP'nın 200 ml'lik tek dozu iyi tolere edilmiştir. Semptomlarda 3 gün içinde belirgin düzelmeye vireminin hızlı nötralizasyonu eşlik etmiştir. Çalışmamızda tüm hastalarda SARS-CoV-2 RNA'ı negatifleşmiştir; klinik bulgular karaciğer fonksiyonları ve CRP' de düzelmeye olmuş, lenfosit sayıları yükselmiştir. Çalışmamızdaki 9 ve 10.hastada olduğu gibi, akciğer lezyonlarının düzelmesinin klinik bulgulardan yavaş olduğunu belirtmek gerekmektedir. KP tedavinin anahtar noktası NA titresidir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV için spesifik NA titresinin 4.ayda giderek azaldığı ve 36.ayda ölçülemeyecek düzeye indiği, MERS-CoV için IgG seroreaktivitesinin çok düşük (%2.7) olduğu ve antikor titresinin 3 ayda hızla düştüğü göstermiştir. Bunların sonucunda yeni iyileşen hastalardan alınan plazmanın daha etkili olacağını öne sürülmektedir. Çalışmamızda NA titresini 1: 640 olan donörler uygun kabul edilmiştir.



Önceki çalışmalarla uyumlu olarak 14.günden önce plazma transfüzyonu yapılan 3 hastada hızla yanıt alınmıştır. SARS-CoV-2 viremisinin dinamikleri belirsiz kaldığından en uygun transfüzyon zamanının belirlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada ciddi yan etki gözlenmemiştir. Plazma transfüzyonundaki risklerden biri potansiyel patojenin geçişidir. Bu çalışmada rezidüel virüs inaktivasyonu ve nötralizan antikor aktivitesini korumak için ultraviyole C'den daha etkili olduğu bilinen metilen mavi fotokimya yöntemi kullanılmıştır (25). Transfüzyon öncesi spesifik virüs tespit edilmemiştir.

Çalışmanın bazı sınırlamaları olmuştur. Öncelikle, KP transfüzyonu dışında hastalar diğer standart tedavileri almıştır. Tedavi etkinliği kesin olmamakla birlikte tüm hastalara antiviral tedavi verilmiştir. Bu sebeple, antiviral tedavinin iyileşmeye katkısı veya KP ile olası sinerjistik etki ekarte edilmemiştir. Ek olarak, hastaların bir kısmı glukokortikoid tedavisi almıştır, bu tedavi immün yanıt ile etkileşebilir ve viral klirensi geciktirebilir. Semptomların başlangıcından KP transfüzyonuna kadar geçen ortalama süre 16.5 gün idi (11.0-19.3 gün). Hastalığın doğal gidişi sırasında vireminin kinetikleri belirsiz olsa da, KP tedavisi ile SARS-CoV-2 RNA'sındaki azalma, uygun NA titresi ve tedavi şeması daha iyi belirlenmelidir. Sitokinlerin tedavi sırasındaki dinamik değişiklikleri araştırılmamıştır. Yine de çalışmanın ümit verici sonuçları daha büyük bir hasta kohortunda randomize kontrollü bir çalışmayı desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu pilot çalışma KP tedavisinin COVID-19 hastalarında potansiyel terapötik etkisini ve düşük riskini göstermiştir. Yüksek NA titreli bir doz KP viral yükü hızla düşürebilir ve klinik sonuçlarda düzelmeye eğilimi oluşturur. Uygun doz ve tedavi zamanlaması daha büyük çalışmalarla araştırılmalıdır.