

## A RANDOMIZED TRIAL OF CONVALESCENT PLASMA IN COVID-19 SEVERE PNEUMONIA

### AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİNDE KONVALESAN PLAZMA KULLANIMI İLE İLGİLİ RANDOMİZE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

DOI: 10.1056/NEJMoa2031304

**Yazarlar:** V.A. Simonovich, L.D. BurgosPratx, P. Scibona, M.V. Beruto, M.G. Vallone, C. Vazquez, N. Savoy, D.H. Giunta, L.G. Perez, M.L. Sanchez, A.V. Gamarnik, D.S. Ojeda, D.M. Santoro, P.J. Camino, S. Antelo, K. Rainero, G.P. Vidiella, E.A. Miyazaki, W. Cornistein, O.A. Trabadelo, F.M. Ross, M. Spotti, G. Funtowicz, W.E. Scordo, M.H. Losso, I. Ferniot, P.E. Pardo, E. Rodriguez, P. Rucci, J. Pasquali, N.A. Fuentes, M. Esperatti, G.A. Speroni, E.C. Nannini, A. Matteaccio, H.G. Michelangelo, D. Follmann, H.C. Lane, and W.H. Belloso (Arjantin PlasmAr Çalışma Grubu)

**Özetleyen:** Dr. Özlem Tüfekçi

#### GİRİŞ:

Gözlemsel çalışmalar konvalesan plazmanın Covid-19'lu hastalarda güvenli olduğunu ve genel popülasyonda olmasa da bazı alt gruplarda mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Hali hazırda konvalesan plazma ABD'de ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma (PlasmAr çalışması), Covid-19'da konvalesan plazma etkisinin daha net bir şekilde belirlenmesi amacı ile, SARS-CoV-2 pnömonisi tedavisinde konvalesan plazmanın güvenliği ve etkinliğini değerlendirmek üzere planlanmıştır. Çalışmanın ana hipotezi; ağır SARS-CoV-2 pnömonisi olan hastalarda konvalesan plazma tedavisinin 30 gündeki klinik sonuçları iyileştirebileceği yönündedir.

#### GEREÇ VE YÖNTEMLER

PlasmAr; Arjantin'de 12 merkezin katıldığı, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak planlanmıştır. Katılımcılar 2:1 oranında konvalesan plazma ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. On sekiz yaşından büyük olup hastanede yatan; COVID-PCR pozitif ve radyolojik olarak pnömonisi olan; ileri yaşam desteği sağlanmaması konusunda daha önce verilmiş bir direktifi olmayan ve aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

- 1- İstirahatte oda havasında oksijen saturasyonunun %93 altında olması
- 2- Parsiyel oksijen basıncının fraksiyone inspire oksijen basıncına oranının ( $PaO_2 / FiO_2$ ) 300 mmHg üzerinde olması
- 3- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ya da modifiye SOFA skorlarının bazal durumdan 2 ya da daha fazla puan üzerinde olması

Çalışmaya dahil edilen hastalar, standart tedavi yanında 2:1 oranında tek doz konvalesan plazma ya da plasebo (normal salin solüsyonu) alacak şekilde randomize edilmiştir. Konvalesan plazma bir bağışçıda ya da 2-5 bağışçı içeren bağışçı havuzlarından oluşturulmuştur. Transfüzyon öncesinde tüm konvalesan plazma örneklerinden spesifik SARS-CoV-2 IgG antikoruna bakılmıştır. Tüm olgularda konvalesan plazmadaki toplam antikor titresi 1:800 üzeri olarak hedeflenmiştir.

#### Klinik Sonuçlar:

Birincil sonuçlar; plazma veya plasebo aldıktan sonraki 30. günde, hastaların klinik durumunun, DSÖ klinik ölçeğinden uyarlanmış 6 kategoriye göre değerlendirilmesiyle elde edilmiştir. Bunlar: 1-Ölüm, 2- İnvaziv solunum desteği, 3- Hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan hastalar, 4- Hastaneye yatan ancak oksijen ihtiyacı olmayan hastalar, 5- Tamamen eski fiziksel durumuna dönüş olmadan taburcu edilen hastalar, 6- Tamamen eski fiziksel durumuna dönüşü olup taburcu edilen hastalar olarak belirlenmiştir.

İkincil sonuçlar; hastaların klinik durumları yukarıdaki ölçeğe göre şu zamanlarda değerlendirilmesiyle oluşturulmuştur: hastaneden taburculuğuna, yoğun bakım ünitesinden taburculuğuna, üstteki ölçekte en az iki kategoride düzelmeye görülmesine, ölümüne ve tam iyileşmesine kadar geçen süre sonunda (gün olarak). Değerlendirmeler 7. ile 14. günlerde yapılmıştır.

#### SONUÇLAR

**Hastalar:** 28 Mayıs- Ağustos 2020 tarihleri arasında 12 merkezden, 333 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 228 hasta konvalesan plazma grubuna, 105 hasta da plasebo grubuna alınmıştır. Ortanca yaş 62 olup hastaların %67,6'sı erkek ve %64,9 hastada eşlik eden başka bir hastalık (kronik hastalık, obezite, sigara içme vb.) mevcuttu. Covid-19 semptomlarının başlangıcından çalışmaya dahil edilene kadar geçen ortalama süre 8 gün idi. Çalışmaya dahil edilmede kullanılan en sık klinik ciddiyet kriteri, oda havasında ölçülen satürasyonun %93 altında olması idi. Hastaların %90'dan fazlası çalışmaya dahil edildikleri sırada oksijen ve glukokortikoid tedavileri almaktaydı.

İnfüzyon yapılan konvalesan plazma hacmi ortalama 500 ml idi. Başlangıç antikor titresi ölçülebilen 215 hastada, ortalama titre 1:50 olarak saptanmış; % 46 hastada antikor saptanamamıştır. İnfüze edilen konvalesan plazma örneklerinde total IgG, nötralizan SARS CoV-2 antikorları bakılmıştır. Plazma havuzundaki total IgG ölçümünde ortalama değer 1:3200 olarak saptanmıştır.

**Birincil sonuçlar:** Otuz gün değerlendirmesinde; konvalesan plazma grubu ile plasebo grubu arasında daha önce belirtilen sıralı ölçeğe göre klinik sonuçların dağılımı açısından anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Cinsiyet, KOAH öyküsü, sigara kullanımına göre düzenleme yapıldığında da iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.7).

**İkincil sonuçlar:** Otuz günlük mortalite konvalesan plazma grubunda %10,96 (25/228 hasta), plasebo grubunda ise %11,43 (12/105 hasta) olarak saptanmıştır. Yedi ve 14. günlerde de her iki grup arasında sıralı ölçeğe göre klinik durum açısından bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma başlangıcından hastaneden taburcu oluncaya kadar geçen ortanca süre konvalesan plazma grubunda 13 gün, plasebo grubunda ise 12 gün olarak saptanmıştır. Çalışma süresince yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilasyon gerekliliği konvalesan plazma grubunda sırasıyla %53,9 ve %26,8, plasebo grubunda ise sırasıyla %60 ve %22,9 olarak bulunmuştur. İki grup arasında ölüme kadar ya da klinik iyileşmeye kadar geçen süre açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Her iki grup arasında 14. gün ferritin ve D-dimer seviyeleri açısından bir fark saptanmamıştır. Çalışma başlangıcında, her iki gruptaki toplam SARS-CoV-2 antikor titrelerinin ortanca değerleri aynı olmasına karşın; ikinci günde konvalesan plazma grubunda SARS-CoV-2 antikor titreleri plasebo grubuna göre daha yüksek izlenmiştir. Yedi ve 14. günlerde ise antikor titreleri arasında bir fark gözlenmemiştir.

Önceden belirlenmiş hasta alt gruplarında, yapılan değerlendirmelerde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Transfüzyon ilişkili istenmeyen olaylara bakıldığında; konvalesan plazma grubunda (%4,8) plasebo grubuna göre (%1,9) daha sık görülmüştür (OR:2.62, %95 CI: 0.57-12.04). Konvalesan plazma grubunda 5 hastada febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişirken plasebo grubunda herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir. İstenmeyen olaylar ya da ciddi istenmeyen olayların genel insidansında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

## TARTIŞMA

Ağır Covid-19 pnömonili hastalarda konvalesan plazma kullanımı plasebo grubuna göre herhangi bir klinik yarar sağlamamıştır. Bu çalışmada transfüze edilen konvalesan plazma ünitelerinin %95'ten fazlasında toplam SARS-CoV-2 antikor titresinin en az 1:800 olması ve infüze edilen miktarın da vücut ağırlığına göre verilmesi sağlanmıştır. Bu bulgu konvalesan plazmanın yararlı olduğunu iddia eden bir dizi randomize olmayan çalışmanın bulgularıyla çelişmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda konvalesan plazma kullanımının bazı hasta popülasyonlarında faydalı olabileceği belirtildiğinden bu çalışmada da bunların belirlenmesi amacı ile alt gruplar tanımlanmıştır. Ancak tanımlanan bu alt grupların hiçbirinde konvalesan plazma kullanımının birincil ya da ikincil sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisine rastlanmamıştır.



Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ağır Covid-19 pnömonisi olduğu için, yazarlar bu çalışmanın sonuçlarının diğer klinik gruplara (hafif-orta ya da hayatı tehdit eden ciddi Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar) uyarlanmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, ağır Covid-19 pnömonisi olan hastalarda standart tedavi yanında konvalesan plazma kullanımının plasebo ile kıyaslandığında mortaliteyi azaltmadığı ve 30 günlük klinik sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle de bu hastalarda konvalesan plazmanın rutin olarak kullanımının yeniden değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür.

