



IMPROVED CLINICAL SYMPTOMS AND MORTALITY ON SEVERE/CRITICAL COVID-19 PATIENTS UTILIZING CONVALESCENT PLASMA TRANSFUSION

CİDDİ/KRİTİK COVID-19 HASTALARINDA KONVELESAN PLAZMA KULLANIMIYLA İYİLEŞEN KLİNİK BELİRTİLER VE MORTALİTE

ALINTI: doi: 10.1182/blood.2020007079. PMID: 32573724; PMCID: PMC7414593.

YAZARLAR: Xinyi Xia, Kening Li, Lingxiang Wu, Zhihua Wang, Mengyan Zhu, Bin Huang, Jie Li, Ziyu Wang, Wei Wu, Min Wu, Wanlin Li, Lu Li, Yun Cai, Bakwatanisa Bosco, Aifang Zhong, Xiong Liu, Tangfeng Lv, Zhenhua Gan, Guang Chen, Yunhu Pan, Caidong Liu, Kai Zhang, Xiaoli Xu, Changjun Wang ve Qianghu Wang

ÖZETLEYEN: Dr. Sinan MERSİN

GİRİŞ

Korona virüs enfeksiyonu (COVID-19) için virüsü etkili bir şekilde ortadan kaldıracabilecek bir tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 immün plazma (CCP) tedavisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonları sonrası iyileşmiş bağışçılardan alınan plazmanın hastaya verilmesi ile uygulanır. CCP tedavisi kohortlarda veya randomize çift kör çalışmalarda kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, 4 Şubat- 30 Mart 2020 tarihleri arasında Wuhan Huoshenshan Hastanesi'nde standart tedavi alan 1.430 ve ABO uyumlu CCP alan 138 toplam 1.568 şiddetli COVID-19 hastasının verileri retrospektif değerlendirilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM

1.568 hastanın verileri değerlendirilmiş olup demografik ve klinik özellikleri ile tedaviye yanıtları kaydedilmiştir. Standart tedaviden farklı olarak CCP kolundaki her alıcı klinik durumuna ve vücut ağırlığına göre yaklaşık 200-1200 ml arası plazma almıştır. Tedavi süreleri, solunum desteği ihtiyaçları (Düşük-yüksek akım oksijen vb.) ve klinik takipleri kaydedilmiş olup bununla ilgili hastalık şiddetini ortaya koyan altı kategorili bir değerlendirme (SCSS) kullanılmıştır. Yanıt değerlendirmede başlıca yoğun bakım gereksinimi ve mortalite sıklığına bakılmıştır. Viral yük ise tanı anında ve tedavinin on dördüncü gününde nazofarengeal örnekleme ile alınan PCR örneği ve serum anti-SARS-Cov-2 antikor düzeyleri ile yapılmıştır. Bu örnekler ile eş zamanlı klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri de yapılmıştır.

SONUÇ-TARTIŞMA

Demografik ve klinik özelliklerine göre hastalar değerlendirildiğinde, standart tedavi kolundaki hastalar istatistiksel olarak daha genç (63-65 $p: 0,008$), daha seyrek olarak diyabetik (%22,3-15,2 $p: 0,04$) ve tanıda daha az dispneik (%20,3-10,5 $p: 0,001$) olan hastalar olarak izlenmiştir. Diğer veriler iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdir. Tedavi sonrası, SCSS skoruna göre CCP tedavi kolundaki hastalar daha ağır olmasına rağmen ($p:0,04$), mortalite (%4,1-2,2 $p: 0,001$) ve yoğun bakım yatışı (%5,1-2,4 $p:0,2$) bu grupta daha az izlenmiştir.

Viral yük değerlendirmesi yapıldığında, CCP tedavisinden sonraki 14 gün içinde, SARS-CoV-2 pozitif olan 25 hastadan 20'si (%80) negatif hale gelmiştir (Şekil A). Spike (S) ve reseptör bağlanma domaini (RBD) spesifik IgG seviyeleri tanı sonrası 3 gün içinde artmış, tedaviden sonra 3-7 gün içinde hafifçe azalmıştır. Nükleoprotein (N) spesifik antikor seviyeleri ise CCP tedavisinden sonra artmamıştır (Şekil B). Artan S/RBD spesifik IgG düzeyinin nötralizan olduğu daha önce gösterilmiş olup CCP tedavisi etkinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde ise lenfosit yüzdesinin CCP tedavisinden sonra 3 gün içinde önemli ölçüde arttığı ($p:0.0009$) ve 21 gün içinde nispeten yüksek bir seviyede korunduğu izlenmiştir. Bu sırada monosit ve nötrofil yüzdesi önemli ölçüde azalmıştır (Şekil C-E). Bunun dışında hastaların C-reaktif protein düzeyleri, radyolojik değerlendirmeleri (RI skoru) ve SCSS klinik değerlendirme skorlarının da belirgin gerilediği gözlenmiştir (Şekil F-H).

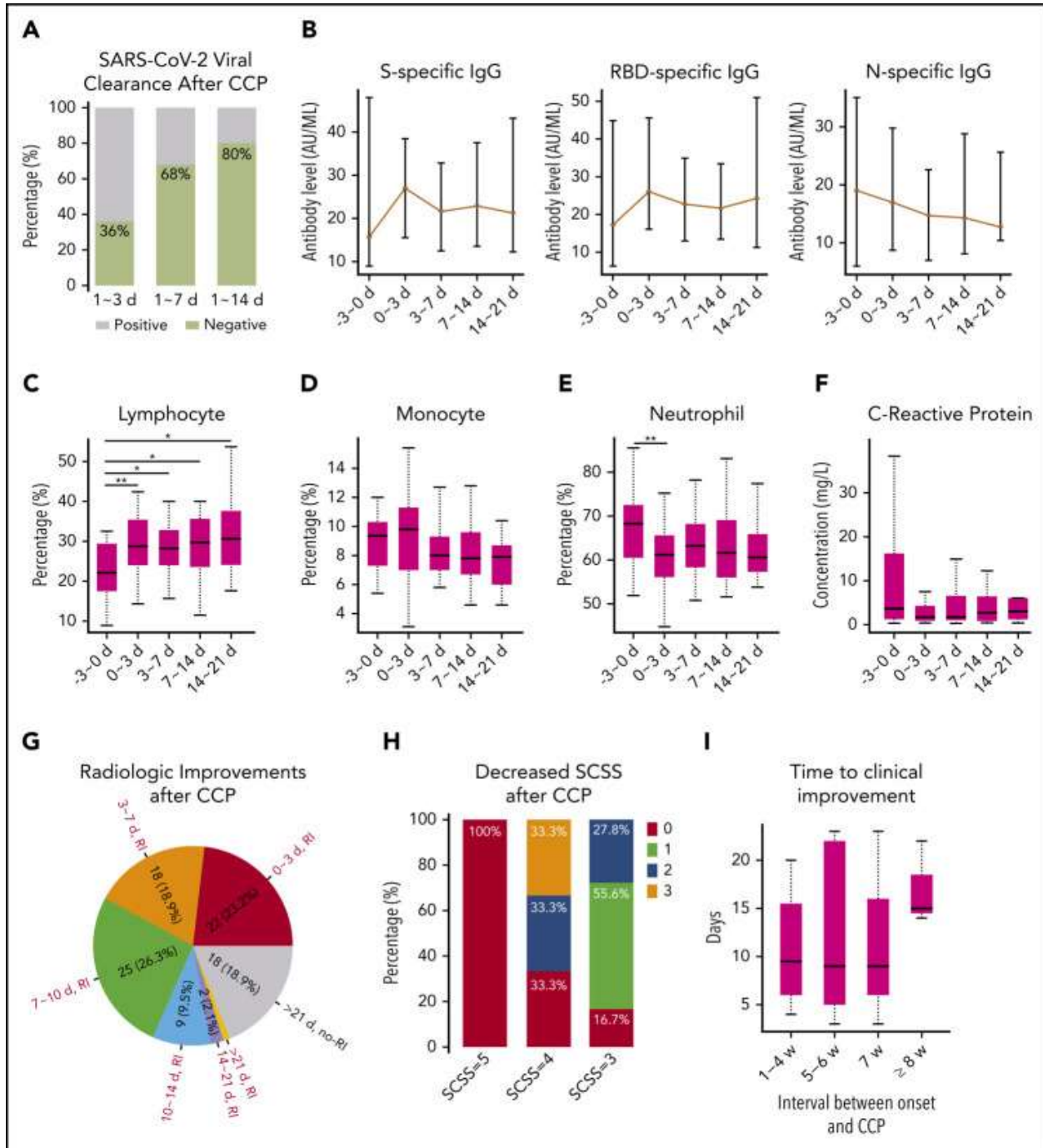
SCSS 'ye göre değerlendirmede; CCP tedavisine yanıt alınanlarda lenfosit yüzdesi daha yüksek (Tam yanıt %20,1, parsiyel yanıt %11,9 ve yanıtız %6,8; $p <0,001$); CRP seviyesi (Tam yanıt 5,2, parsiyel yanıt 25,9 ve yanıtız 73,1 mg/L; $p <0,01$), laktat dehidrojenaz (LDH), tip B-natriüretik peptit (BNP), üre nitrojen, prokalsitonin ve glikoz seviyeleri ise CCP tedavisine yanıt alınamayanlarda daha yüksek ($p <0,05$) izlenmiştir. Ayrıca yanıt verenlere verilen CCP tedavisindeki antikor düzeylerinin, orta düzeyde yanıt verenlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu veriler düşük tedavi yanıtının, düşük antikor titreli CCP tedavisi, ağır enflamatuar ve metabolik tablo ile ilişkili olduğunu göstermiştir. SCSS skoru tedaviden önce 5 olan hastalar tedaviden fayda görmemiş olup SCSS skoru sırasıyla 4 ve 3 olan hastalarda sonraki 7 gün içinde sırası ile %66,7 ve %83,4, çeşitli derecelerde klinik iyileşmeler göstermiştir. (Şekil H)

Bu sonuçlar Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile benzer olup kritik hastalarda CCP tedavisinin etkinliğinin az olduğunu göstermiştir.

SARS1 virüs tedavisinden edinilen deneyimler ve Liu' nun çalışması tanıdan sonraki üç haftalık süre aralığında CCP tedavisinin etkin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da tanı sonrası 1-4 hafta, 5-6 hafta, 7 hafta ve 8 haftadan fazla olmak üzere farklı tedavi başlangıç zamanındaki hastaların klinik iyileşmeleri değerlendirildiğinde iyileşmeye kadar geçen sürenin, 8 haftadan fazla olan grupta önemli ölçüde uzadığı görülmüştür (Şekil I). Diğer gruplarda ise klinik iyileşmeye kadar geçen medyan sürenin yaklaşık 10 gün olduğunu gösterilmiştir.

CCP tedavisinin güvenilirliği araştırıldığında bilirubin seviyesindeki azalma dışında biyokimyasal parametrelerde değişiklik izlenmemiştir. Sadece üç hastada minör alerjik reaksiyon izlenmiş olup majör alerjik reaksiyon görülmemiştir. TNF-a, IL-10 ve IL-6 gibi sitokin seviyeleri, CCP terapisinden önce ve sonra karşılaştırıldığında ise aynı seviyede kaldığını gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada CCP sonrası geniş bir grup değerlendirilmiştir. Tek merkezli olması, CCP tedavisindeki antikor titrelerinin her hastada bakılamamış olması ve az sayıda kritik hastaya sahip olması bu çalışmanın zayıf yanlarıdır. Yine de bu çalışma ile tanı sonrası özellikle iki haftaya kadar olan sürede başlanılan CCP tedavisinin hastalara fayda sağladığı gösterilmiştir. Ayrıntılı, özellikle kritik hastaların daha fazla olduğu geniş çalışmalar bu verileri iyileştirebilir.



Şekil 1. COVID-19 iyileşme plazma (CCP) tedavisinden sonra laboratuvar, radyolojik ve klinik değişiklikler