



## EARLY EXPERIENCE WITH CONVALESCENT PLASMA AS IMMUNOTHERAPY FOR COVID-19 IN CHINA: KNOWN AND UNKNOWN

### COVID-19 TEDAVİSİNDE KONVELESAN PLAZMA İMMUNOTERAPİSİ İLE ERKEN DÖNEM ÇİN DENEYİMLERİ: BİLİNEN VE BİLİNMEYENLER

**ALINTI:** doi:10.1111/vox.12968

**YAZARLAR:** Chen, B. and Xia, R.

**ÖZETLEYEN:** F.Burcu BELEN APAK

#### GİRİŞ

COVID-19 salgını 2019 yılının son ayında ortaya çıktığından beri halen spesifik ilacı veya aşısı bulunmamaktadır. Aşı yokluğunda pasif immünoterapi olarak COVID-19 konvelesan plazma (KKP) tedavisinin kullanılmasını destekleyici klinik deneyim olmasına rağmen iyi tasarlanmış randomize klinik araştırma bulunmamaktadır. Ebola, SARS, pandemik influenza, MERS salgınlarında kullanılması nedeniyle KKP'nin COVID-19'da da etkin olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada Çin'de uygulan KKP tedavileri tartışılmıştır.

#### GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada, Pubmed, Embase ve Medline 8 Aralık 2019 ile 5 Mayıs 2020 tarihleri arasında 'konvelesan plazma ve COVID-19' için taranmıştır. Çin'de yapılmış olan klinik araştırma, vaka serisi, prospektif ve retrospektif kohort çalışmaları şeklindeki tüm çalışmalar dahil edilmiştir. Bu çalışmalardaki olgulardan klinik araştırmada olan 19 olgunun aynı zamanda klinik verileri de elde edilmiştir. Bu olguların dahil edilme kriterleri, nötralizan antikor titreleri, klinik cevapları (semptomatik düzelme, oksijen saturasyonunda düzelme, lenfopenide azalma ve CRP' de artma, mortalitede azalma gibi) kayıt edilmiştir.

## BULGULAR

Çin’de ilk KKP 1 Şubat 2020’de toplanmış, 9 Şubat 2020’de uygulanmıştır. Ülke KKP tedavisinin organizasyonu için Ulusal Sağlık Komisyonu oluşturarak immün plazmanın donasyonunun motive edilmesi, toplanmasının organize edilmesi için çaba harcamıştır. 5 Mayıs 2020 itibari ile Çin’de 2000 doz KKP toplanmış ve 700 COVID olgusuna uygulanmıştır. Hastaların çoğunda klinik bulgularda, yoğun bakım yatış süresinde ve mortalitede azalma görülmüştür.

Bu yazıda özellikle 3 büyük çalışmadan bahsedilmektedir. Bu çalışmalardaki olguların yaşları 30-78 arasında (toplam 19 olgu/11 erkek,8 kadın;10 çok ağır hasta, 9 kritik hasta),

hastalığın başından yatışa kadar geçen ortalama süre 4 gün, hastalığın başından KKP uygulamasına kadar geçen ortalama süre 19 gün olarak saptanmıştır. 7 olgunun altta yatan komorbid hastalığı bulunmakta ve 5 olguda ARDS (akut respiratuar distress sendromu) gelişmiştir. KKP tedavisi öncesi 12 olgu steroid, tüm olgular antiviral tedavi almışlardır. 12/19 olgu mekanik ventilasyon, 8 olgu nazal oksijen ihtiyacı geliştirmiştir. 19 olgunun hiçbirinde KKP tedavisi ile ciddi advers olay saptanmamıştır. 9/19 olgu KKP sonrası taburcu olabilmiş, 8 olguda ise klinik durumda iyiye gidış görülmüştür.

Ayrıca bu olgular, daha önceden verileri kayıt edilmiş ve KKP verilmemiş (KKP -) COVID-19 hasta grubuyla karşılaştırılmıştır. KKP alan ve almayan bu iki grup arasında, bazal bulgular açısından fark yok iken (yaş, cinsiyet, hastalık ağırlık derecesi)( $p>0.05$ ), klinik sonuçlarında belirgin fark saptanmıştır. KKP alan grupta; 9 olgu taburcu olmuş, 8 olguda belirgin iyiye gidış olmuş, 2 olgu stabil kalmış, ölüm gerçekleşmemiştir. KKP verilmeyen grupta 3 ölüm gerçekleşmiş, 6 hasta stabil kalmış, 1 hasta klinik iyileşme göstermiştir ( $p<0.001$ ). KKP infüzyonuyla, lenfopenide düzelme, inflamasyon göstergesi olarak CRP’de artış, oksijen saturasyonunda artış ve akciğer fonksiyonunda düzelme gerçekleşmiştir. Aşağıda KKP kullanım önerileri verilmiştir.

## **KKP Kullanım Önerileri (Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu):**

### **Plazma Toplanması ve Test Edilmesi:**

**KKP Vericileri:** Taburculuktan en az 2 hafta sonra, 18-55 yaş arası erkekler için  $\geq 50$  kg, kadınlar için  $\geq 45$ kg, son kan bağışından en az 14 gün sonra ve gerekli klinik değerlendirmeden sonra KKP bağışıcısı olabilirler.

**Toplama Yöntemi:** Plazmaferez ile her seansta 200-400 ml toplanır.

**Laboratuvar Testleri:** Rutin testlere ek olarak; 1.COVID-19 nükleik asit testi 2. Kalitatif COVID-19 spesifik IgG ve M (160 kat dilüsyon ile) veya kalitatif birleşik antikor testi (320 kat dilüsyon ile) yapılmalıdır. Mümkünse viral nötralize edici antikorlar tespit edilmelidir.

**Klinik Kullanım:** Ağır veya kritik viral nükleik asit testi pozitif olan ve kötüleşme eğiliminde olan COVID-19 olgularında kullanılır. Hastalık süresi 3 haftadan uzun süren hastalara önerilmez. Kontraendikasyonlar: 1. Plazma veya metilen mavisine karşı allerji öyküsü, 2. Otoimmün hastalık öyküsü, Ig A eksikliği. KKP dozu hastanın kilosu ve klinik durumuna göre ayarlanır. Genellikle 200-500 ml (4-5 ml/kg) önerilir. Aktiviteyi arttırmak için toplandığı gün infüze edilmesi önerilir.

## **TARTIŞMA ve SONUÇ**

Spesifik ilaç ve aşı olmadığı durumlarda KKP bir tedavi alternatifidir. Nötralize edici antikorların sitokin fırtınasını engelleyici olabileceği düşünülmemektedir. Mevcut klinik

araştırmalar homojen olmamaları, uygun kontrol grubu içermemeleri, randomize olmamaları nedeniyle zayıf kanıt sunmaktadır. KKP'nin tam etkisini değerlendirmek için de büyük randomize, çift kör kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine KKP'nin etkili olması için gerekli



nötralize antikor titresi de net değildir. KKP ile sadece minör yan etkiler rapor edilmiştir, TRALI ve TACO rapor edilmemiştir. KKP toplama zamanı da optimize edilmelidir.

KKP tedavisi COVID-19 tedavisinde ümit verici görünmekle beraber KKP toplama için optimum zaman aralığı, nötralizan antikor düzeyleri, patojen inaktivasyonu gibi konularda iyileştirme gerekmektedir.

