



CONVALESCENT PLASMA TRANSFUSION FOR THE TREATMENT OF COVID-19 SYSTEMATIC REVIEW

COVID-19 TEDAVİSİNDE İMMUN PLAZMA TRANSFÜZYONU: SİSTEMATİK İNCELEME

ALINTI: doi: 10.1002/jmv.25961

YAZARLAR: Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A.

ÖZETLEYEN: Dr. Aysu Değirmenci Döşkaya

GİRİŞ:

Koronavirüs 2019 (COVID-19) salgını, önemli insani sonuçları olan eşi görülmemiş bir küresel halk sağlığı krizine dönüşmüştür. SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19'un mevcut tedavisi, henüz onaylanmış bir tedavi ve/veya aşı olmadığı için genel destekleyici bakım ile sınırlandırılmıştır. Pasif bağışıklama tedavisi, 1890'lara kadar bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Özellikle büyük ölçekli salgınlarda, hastalığı geçiren kişilerden toplanan ve etkene karşı nötralizan antikor içeren immün plazma tedavisine ilgi artışı olmaktadır. FDA, COVID-19 pandemisinde, acil koşullar nedeniyle araştırma aşamasında olan Konvelesan Plazma Transfüzyonunun (CPT) klinik olumlu etki sağlayabileceği ile ilgili görüş bildirmiştir. Bu inceleme, bugüne kadar bildirilen yayınlara dayanarak COVID-19 hastalarında CPT'nin klinik etkinliğini değerlendirmek için yapılmıştır. PubMed, EMBASE ve Medline veri tabanlarında 12 Nisan 2020 tarihine kadarki tüm kayıtlar, belirlenen protokol uygunluk kriterlerine göre taranmış ve incelemeye COVID-19 hastalarında CPT uygulayan 5 çalışma dahil edilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM:

Protokol: Araştırma, sistematik incelemeler ve meta-analiz kılavuzları için tercih edilen raporlama kriterlerine uygun olarak yapılmış ancak konunun aciliyeti nedeniyle, protokolün tescili beklenmemiştir (PROSPERO Submission id number: 179739).

Uygunluk Kriterleri: Bilimsel dergilerde yayınlanan, COVID-19 hastalarında CPT bildiren klinik çalışmalar ve vaka serileri incelemeye dahil edilmiştir. Kullanılan arama motorlarına

“Konvelesan Plasma ve COVID-19” yazılarak araştırma yapılmıştır. İlk aşamada iki farklı araştırmacı birbirinden bağımsız olarak seçilen veri tabanlarında bu başlığı içeren tüm çalışmaların başlık ve özetlerini incelemiş, sonrasında seçilen çalışmalar tam metin olarak yeniden değerlendirilmiştir. İn vitro, hayvan çalışmaları vb. klinik öncesi denemeleri içeren çalışmalar incelemeye alınmamıştır. İnceleme sırasında klinik gidiş, hayatta kalma, viral yük, antikor titresi ve yan etkiler değerlendirilmiştir.

SONUÇ-TARTIŞMA:

İlk taramada 110 araştırma bulunmuş, tam metin değerlendirmeleri sonrası bu sayı 8'e düşmüştür. Daha ayrıntılı okuma ile makalelerden 5 tanesinin konuyla tam ilgili olduğu saptanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Bu beş çalışmayla ilgili yapıldığı ülke, hasta sayısı, CPT dozu, mortalite, transfüzyon sırasında hastanede kalış süresi, kritik bakım müdahaleleri, klinik sonuç, viral yük ve yan etkiler gibi ayrıntılı verilerin dökümü yapılmıştır. Sonuç olarak bu beş çalışmada CPT alan toplam 27 hasta verisi incelenmiştir.

Biri hariç (Güney Kore) tüm çalışmalar Çin'de yapılmıştır. Erkek hasta sayısının (n=15) kadın hasta sayısından (n=12) daha fazla olduğu görülmüştür. Hastaların yaş aralığı 28-75 arasında değişmektedir. CPT verilen bazı hastalarda KOAH/Bronşit, (n=2), kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık (n=1) ve hipertansiyon gibi komorbidite gözlenmiştir (n=7). Hipertansif hastalardan birinde mitral yetmezlik, diğerinde kronik böbrek yetmezliği mevcuttur. Ayrıca 63 yaşında bir kadın hasta Sjögren sendromu ile başvurmuştur. Kadın hastalardan biri de 35 hafta 2 günlük gebedir.

CPT, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde oldukça eski bir geçmişe sahiptir. 1915-1917 yılları arasında İspanyol gribi A (H1N1) salgını da dahil olmak üzere 2003'de SARS, 2009'da Pandemik İnfluenza A (H1N1), Kuş Gribi (H5N1), Ebola vb. gibi başka viral hastalıklarda da kullanılmıştır. Önceki çalışmalarda, CPT'nin enfeksiyonun akut fazında virüs üremesini sınırlayabildiği ve virüsü temizleyerek hastalığın hızlı iyileşmesi için faydalı olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Bu çalışmadan önceki derlemeler, daha önceki salgın tecrübelerine dayanarak CPT'nin kritik durumdaki COVID-19 hastalarında kullanılabileceğini belirtilmiştir.

Bu sistematik incelemede 27 hasta içeren 5 bilimsel çalışma değerlendirilmiştir. Çalışmaların tamamı CPT sonrası iyi sonuçlar bildirmiştir. Ancak hepsinde randomize olmayan

değerlendirmeler, kafa karıştırıcı katılımcı seçimleri, CPT dozu ve tedavi süresi için zayıf metodoloji gibi birtakım sıkıntılar mevcuttur. Bu heterojenlik nedeniyle bir meta-analiz yapılamamıştır. Bununla birlikte yapılan bu inceleme, CPT alan COVID-19'lu hastalarda literatürü özetleyen ilk derlemedir.

CPT Dozu: İncelenen yayınlardaki CPT dozlarının çok değişken olması nedeni ile COVID-19 hastalarında CPT'nin optimal dozu belirlenememiştir. Hayatta kalan 27 hastanın tamamı, semptomların başlamasının ve/veya hastane yatışlarının 6. günü ile 50. Günü arasında CPT almıştır.

CPT'ye ek olarak Antiviral, Antibakteriyel/Antifungal Tedavi Alma: İncelenen beş çalışmadaki 27 COVID-19 hastasının tamamı CPT dahil birden fazla antiviral ilaç almıştır. Ayrıca 10 hastaya koenfeksiyon nedeniyle antibakteriyel/antifungal ilaçlar da verilmiştir.

Yoğun Bakım Ünitesine Kabul, Mekanik Ventilasyon Ve Kalış Süresi: Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların (n=21) ve CPT sırasında mekanik ventilasyon uygulanan hastaların (n=14) çoğu kritik hasta olarak kabul edilmiştir. 7'si CPT sırasında ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan 17 hastada akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) bildirilmiştir. Yayınlarda kalış süresi belirtilmemiş olmakla birlikte hastaneden taburcu olma verileri mevcuttur.

CPT'den Sonra Viral Yük Ve Antikor Titre Seviyeleri: Çalışmaların tamamı, CPT'nin viral yükü önemli ölçüde azalttığını ve zamanla nötralize edici antikor seviyesini artırdığını bulmuştur. Viral yük azaldığı gibi 1. ve 30. günler arasında tamamen negatifleşmiştir. Chenguang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilen hastaların hem IgG hem de IgM titrelerinin CPT'den sonra 145 800'e kadar yükseldiğini göstermişlerdir.

Klinik Düzelme: CPT sonrası neredeyse tüm hastalarda vücut ısısı normalleşmesi, akciğer lezyonlarında değişen derecelerde gerileme, ARDS'nin çözülmesi gibi semptomlarda düzelme görülmüş ve hastalar CPT sonrası 1 ila 35 gün içinde ventilasyondan ayrılmıştır.

Sağ kalım: İncelemeye alınan beş çalışmanın tamamında, hastaların değişen dozlarda CPT alması sonrası hiçbir hastada ölüm görülmemiştir. Bunun yanında, yüksek sağ kalım yüzdesinin hastaların birden fazla başka ajanla (antiviral ilaçlar dahil) tedavisine mi yoksa CPT tedavisine mi ya da her ikisinin kombinasyonel/sinerjik etkisine mi bağlı olduğu net olarak belirlenememiştir.



Ciddi Yan Etkiler Ve Tedavi Komplikasyonları: CPT, incelenen çalışmalardaki hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hiçbir hastada ölüm görülmemiştir. Sadece bir hastada yüzde minimal düzeyde kırmızı nokta izlendiğini belirtilmiştir.

Sınırlamalar: Randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve konuyla ilgili literatürün az olması analizi sınırlamıştır. Bildirilen çalışmalar ağırlıklı olarak kontrol grubu olmayan vaka raporları ya da vaka serileri olduğu için orta ila yüksek ön yargı hatası riski söz konusu olabilir.

Sonuç olarak 27 hasta verisini içeren beş bağımsız çalışmadan elde edilen sınırlı klinik verilere dayanarak, antiviral/antimikrobiyal ilaçlara ek olarak Konvelesan Plasma Transfüzyonunun; güvenli, klinik semptomları iyileştiren ve mortaliteyi azaltması konusunda umut verici kanıtları olan etkili bir terapötik seçenek olabileceğini düşünülmektedir. Mevcut inceleme ile COVID-19 hastalarında CPT için optimal doz ve tedavi zamanı ile ilgili kesin bir sonuca varılamayacağından bu salgının üstesinden gelebilmek için acilen iyi tasarlanmış çok merkezli büyük bir klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

