

EARLY HIGH-TITER PLASMA THERAPY TO PREVENT SEVERE COVID-19 IN OLDER ADULTS

YAŞLILARDA ŞİDDETLİ COVID-19'U ÖNLEMELİK İÇİN ERKEN-YÜKSEK TİTRE PLAZMA TEDAVİSİ

ALINTI: doi: 10.1056/NEJMoa2033700

YAZARLAR: Romina Libster, Gonzalo Pérez Marc, Diego Wappner, Silvina Coviello, Alejandra Bianchi, Virginia Braem, Ignacio Esteban, Mauricio T. Caballero, Cristian Wood, Mabel Berrueta, Aníbal Rondan, Gabriela Lescano, Pablo Cruz, Yvonne Ritou, Valeria Fernández Viña, Damián Álvarez Paggi, Sebastián Esperante, Adrián Ferreti, Gastón Ofman, Álvaro Ciganda, Rocío Rodriguez, JorgeLantos, Ricardo Valentini, Nicolás Itcovici, Alejandra Hintze, M. Laura Oyarvide, Candela Etchegaray, Alejandra Neira, Ivonne Name, Julieta Alfonso, Rocío López Castelo, Gisela Caruso, Sofía Rapelius, Fernando Alvez, Federico Etchenique, Federico Dimase, Darío Alvarez, Sofía S. Aranda, Clara Sánchez Yanotti, Julián De Luca, Sofía Jares Baglivo, Sofía Laudanno, Florencia Nowogrodzki, Ramiro Larrea, María Silveyra, Gabriel Leberzstein, Alejandra Debonis, Juan Molinos, Miguel González, Eduardo Perez, Nicolás Kreplak, Susana Pastor Argüello, Luz Gibbons, Fernando Althabe, Eduardo Bergel, and Fernando P. Polack.

ÖZETLEYEN: Uzm. Dr. Sinan MERSİN

GİRİŞ

COVID geçirmiş hastalardan alınan plazma tedavilerini içeren çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle erken dönemde verildiğinde daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalarda antikor titresinin etkinlik üzerine etkisi gösterilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, COVID tanısı alan yaşlı hastalara ilk 72 saatte verilen, yüksek antikor titreli plazma tedavisinin ağır bulguları engelleyip engellemediğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ-YÖNTEM

Arjantin'de 4 Haziran-25 Kasım 2020 arasında, belirtilen geriatri merkezlerinde, tanı kriterlerini karşılayan, 75 yaş üstü hastalar ile 65 yaş üstü en az bir belirtilen komorbiditesi

(Hipertansiyon, Tip 2 diabetes mellitus, obezite, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. COVID tanısı için PCR testi pozitifliği ile beraber ateş, terleme, nefes darlığı, öksürük ve koku alamama gibi bulgular değerlendirilmiştir. Tanı anında ciddi solunum yetmezliği olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınan hastalar, çift kör tasarım ile iki ayrı gruba alınmıştır. Tedavi grubundaki hastalara; COVID geçiren ve sonrasında antikor titreleri takip edilen hastalardan alınan 250 ml plazma (>1/1000 çözünürlükte anti-SARS-CoV-2 Spike IgG içeren) veya 250 ml serum fizyolojik uygun şekilde (tedavinin ne olduğu bilinmeyerek) tanı sonrası 72 saat içerisinde verilmiştir. Bu tedavi sonrası yan etkiler değerlendirilmiş ve infüzyon sonrası 24. saatte hastalardan antikor titresi bakılmak üzere plazma örnekleri alınmıştır. Hastalar 25 gün boyunca klinik bulguları ile birlikte takip edilmiş ve birincil sonlanım noktaları (Solunum sayısı>30, O₂ satürasyonu <%93 veya her ikisi) kayıt edilmiştir. Bunun dışındaki diğer ikincil sonlanım noktaları ise ağır solunum yetmezliği (invaziv veya non-invaziv %100 O₂ ihtiyacı), çoklu organ yetmezliği ve ölüm olarak kayıt edilmiştir.

Çalışma tasarımı sonrası hasta sayılarının azalması sebebi ile ilk başta planlanan hasta sayısına (210) ulaşamamış ve toplamda 160 hasta ile çalışma sonlandırılmıştır. Çalışma tasarlanırken plazma grubunda %40 rölatif risk azalması görülmesi beklenmiştir. Birincil sonlanım noktası analizi için Kaplan-Meier analizi yapılmış ve bunun dışında vericilerden alınan plazma örneklerindeki IgG seviyelerine göre sub-grup analizleri elde edilmiştir. Vericilerden alınan örneklerde 1:3200 ortanca IgG titresi belirlenmiş (%28'lik bir oran) ve plazma alıcıları bu değere göre iki grup altında değerlendirilmiştir.

SONUÇ-TARTIŞMA

Toplam 160 hastanın yarısı plazma tedavi koluna yarısı ise plasebo koluna alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plasebo grubunda hastaların ortalama yaşı (76,4 vs 77,9) ve erkek hasta oranı daha yüksek olarak dağılmıştır (%32-42). Hastaların tanı anındaki vitalleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Komorbiditeler değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında küçük farklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan ciddi solunum yetmezliği her iki grup arasında karşılaştırıldığında; plasebo grubunun %31'inde (25/80), plazma grubunun ise %16'sında (13/80) ciddi solunum yetmezliği izlenmiştir (p: 0,03). Rölatif risk oranı ise 0.52 olarak hesaplanmıştır (CI %95: 0,29-0,94 p: 0,03). Riskteki bu düşüş (%48) ile her 7 hastadan birinde ciddi solunum yetmezliği engellenebileceği hesaplanmıştır (CI: %95 4-50). Ayrıca plazma alan hastalarda ciddi solunum yetmezliği gelişme süresi daha uzun izlenmiştir (Ortalama: 9-15 p: 0,03) (Şekil – 1). İkincil sonlanım noktaları (Ağır solunum yetmezliği, organ yetmezliği ve ölüm) gruplar arasında kombine edilerek değerlendirildiğinde plasebo alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bir risk izlenmiştir (7-12 olay CI %95: 0,22-1,44).

Sub-grup analizinde plazma alan grupta anti-SARS-CoV-2 S IgG titre düzeyi belirgin yüksek olarak izlenmiştir (Log: 5,7 - 3,9). Fakat hastaların bu titre düzeyleri ve hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon izlenmemiştir. Yani yüksek IgG seviyesine sahip hastalarda daha hafif hastalık görülmemiştir. Fakat bunun aksine yüksek IgG'ye sahip vericilerinden (1:3200 oranında yüksek IgG) alınan plazmanın kullanıldığı hastalarda rölatif riskin %73 azaldığı görülmüştür (CI %95: 0,08 - 0,68). Bu oran düşük IgG vericilerinden alınan plazmanın kullanıldığı hastalarda %31 olarak izlenmiştir (Tablo – 1).

Bütün bu veriler değerlendirildiğinde yaşlı hastalarda özellikle yüksek IgG titresine sahip plazma tedavisinin erken dönemde kullanımının etkin olduğu izlenmektedir. 72 saat içerisinde başlanan bu tedaviyle solunum yetmezliği bulgularında yarıya yakın bir azalma izlenebilir. Uzun dönem etkinlik bu çalışmada incelenmemiş olsa bile yaşlı hastalarda plazma tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalara benzer şekilde, plazma tedavisinin solunum yetmezliği bulgularının daha geç ortaya çıkmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmanın diğer çalışmalardan farklı olan ve en dikkat edilmesi gereken noktası, Covid 19 enfeksiyonuna karşı yüksek titreli IgG içeren vericilerden alınacak plazma tedavisinin erken dönemde kullanılmasının riski %73 gibi ciddi bir oranda azalttığını göstermesidir. Bütün bu tedavilerin bir diğer olumlu yanı ise ucuz ve birçok merkezde uygulanabilir olmasıdır. Bunun ötesinde özellikle aşılardan alınacak olan ve çok daha yüksek IgG titresine sahip plazma tedavisinin (1:12800) etkinliğinin daha yüksek olabilme ihtimali bulunmaktadır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tablo -1: Verici IgG Titresine Göre Birincil Sonlanım Noktası Değerlendirmesi

Hasta Grubu	Ciddi Solunum Yetmezliği (%)	Rölatif Risk (CI %95)	Risk Azalımı
Plasebo	25/80 (31)	1,00	
Plazma tedavisi			
Yüksek titreli verici	3/36 (8)	0,27 (0,08-0,68)	%73,3
Düşük titreli verici	9/42 (21)	0,69 (0,34-1,31)	%31,4

Şekil – 1 Ciddi Solunum Yetmezliği Gelişim Süresi

