

12. COVID-19’da konvalesan (immün) plazma tedavisi

Prof. Dr. Nalan Adıgüzel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, nlnadiguzel@gmail.com

Doç. Dr. Begüm Ergan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, begumergan@hotmail.com

Dünya genelinde, SARS-CoV-2 pandemisi ile karşı karşıya kalınması sonrası etkili tedavi ve korunma ajanlarını bulmak için kapsamlı çabalar sarfedilmiş ve edilmektedir. Tedavi modalitelerinden biri; iyileşen hastalardan alınan antikordan zengin plazmanın işleminden geçirildikten sonra hasta kişilere verilmesi, pasif bir immünizasyon olan konvalesan plazma tedavisidir. Burada nötralizan antikolar anahtar faktör olup virüsü bağlayarak hücrelere girmesini engeller, immün sistemi regüle ederek immün hücrelerin fagositozunu ve virüs klirensini sağlayarak viremi süresini kısaltırlar. Pasif antikor transferinin tarihi, antimikrobiyal ajanlar keşfedilmeden önceki dönemde, bakteriyel toksinlere karşı korunmak için antikor kullanıldığı 1890’lı yıllara dayanmaktadır^[1]. O yıllardan bugüne, iyileşen hastalardan elde edilen konvalesan plazma çeşitli enfeksiyon patojenlerine karşı yüzyıllardır bir tedavi modalitesi olarak kullanılmış olup özellikle viral enfeksiyonlarda değişen derecelerde klinik etkinlik elde edilmiştir^[2,3]. Geçmişte elde edilen deneyimlere dayanarak, SARS-CoV-2 pandemisinde, uzman düzeyinde COVID-19 ile enfekte hastaların tedavisinde konvalesan plazma kullanımı önerilmiş, potansiyel klinik fayda sağlayacağı ifade edilmiştir^[4-6]. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) “Kan Mevzuat Düzenleyicileri Sürveyans Ağı” tarafından 28 Ocak 2020 tarihinde yayımlanan Mevcut Durum Bildirgesi’nde, daha önce MERS salgınında uygulandığı gibi, aşı ve/veya etkin anti-viral ilaçlara ulaşılamadığında, immün plazma, serum veya immünglobulin konsantrelerinin SARS-CoV-2 virüsü için de kullanılabileceği belirtilmiştir^[7]. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

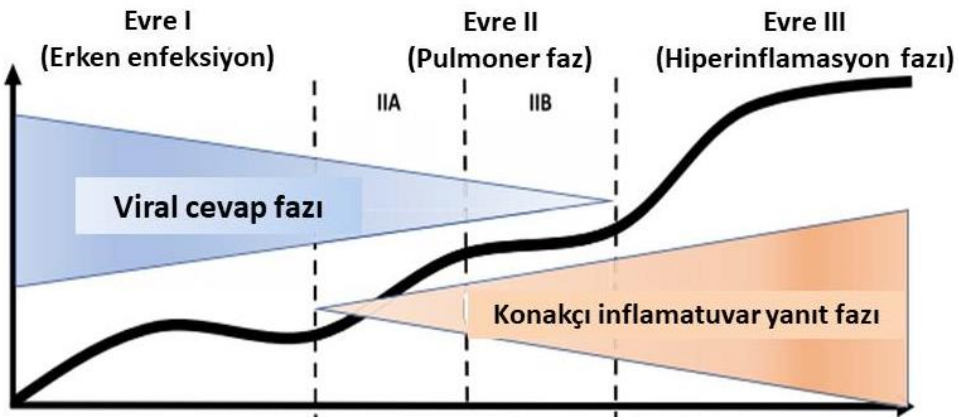
Mart 2020 itibariyle ülkemizde COVID-19 ile enfekte hastaların tespit edilmesi sonrası Nisan 2020’de Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından ‘COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanımı rehberi’ yayınlamış^[8] ve bu rehber Ekim 2020 tarihinde tekrar güncellenmiştir^[9].

Konvalesan plazma ne zaman, hangi hastalara verilmelidir?

Konvalesan plazmanın kabul edilen etki mekanizması virüs klirensi olması nedeni ile semptomların başladığı viremi fazında, erken verilmesi önerilmektedir (Resim 12.1). Hollanda’da 86 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma erken sonlandırılmış, çünkü çalışmaya alınan, median semptom süresi 10 gün olan hastaların %79’unda median 1:160 titresinde nötralizan antikor tespit edilmiş ve tedavi kolunda mortalite, hastane yatış günü ve hastalık ciddiyeti açısından fark saptanmamıştır. Yazarlar,

hastaneye yatan hastalar nötralizan antikorları oluştu ise konvalesan plazmadan ekstra fayda görmez, dolayısıyla hastane öncesinde hastalık progresyon riski yüksek hastalara konvalesan plazma vermek daha faydalı olabilir önerisinde bulunmuşlardır^[10]. Bir kohort çalışmada ise, retrospektif olarak 20 hasta kontrol ile eşleştirildiğinde, hastane yatışının 7. gününden önce konvalesan plazma alan hastalarda mortalite %0 saptanmış, kontrol grubunda %10 bulunmuş ve yazarlar erken verilmesini önermişlerdir^[11]. Preklinik bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte hamsterlere erken konvalesan plazma verildiğinde koruyucu etki saptanmış, yüksek nötralizan antikor titresi olduğunda antiviral etki daha iyi olmuş, dolayısıyla erken viremik fazda, hastanın kendi antikorları gelişmeden verilmesi durumunda konvalesan plazmanın daha etkili olacağı vurgulanmıştır^[12].

Resim.12.1 Covid-19 hastalık evreleri



Hastalık erken enfeksiyon (evre 1) fazından pulmoner faza (evre 2A, 2B) geçtiğinde viremi azalır, konakçı immünitesi gelişmektedir (Resim 12.1). Konvalesan plazmanın etkisinin evre 2A'da, evre 2B'den daha fazla olması beklenmektedir.

Ülkemizde, Nisan 2020 tarihinde yayınlanan rehberde; COVID-19 tanısı olan hastalarda tercihen semptomların başlamasından sonra 7-14 gün aralığında COVID-19 immün plazmanın kullanılması önerilmekte^[8] iken, Ekim 2020 tarihinde güncellenen rehberde; COVID-19 tanısı olan hastalarda semptomların başlamasından sonra **en geç 7 gün içerisinde** kullanılması önerilmektedir^[9].

Yine güncellenen rehberin önerisi; konvalesan plazmanın tanıdan hemen sonra ve entübasyon gerekmeden önce kullanıldığı durumlarda hayatta kalma yararı olmakta ve hastalığın ilerlemesi riskinde azalma sağlamaktadır. İleri düzey pnömoni bulguları olan, oksijen ihtiyacı artan ve 5 lt/dk'dan oksijen alırken saturasyonu %90 altında olan hastalarda etkinlik ve güvenlik için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hastalık seyrinde daha sonraki geç dönemlerde ve çoklu organ yetmezliği ile entübe edilmiş kişilerde konvalesan plazma kullanılması; muhtemelen zaten antikor gelişmiş olması ve konak tepkilerine bağlı önemli organ hasarı nedeniyle zarar verebilmektedir^[9]. Sitokin fırtınasının (tedaviye

rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgular) ön plana çıktığı semptomlar başladıktan sonra, güncellenen rehberde **bu tedavi yönteminin kullanılması önerilmemektedir** ^[9].

Bununla birlikte, 24 Kasım 2020 tarihinde New England Journal of Medicine (NEJM) dergisinde yayınlanan V.A. Simonovich ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, covid-19 pnömoni tanısı ile çalışmaya alınan hastalarda ortalama semptom süresi 8 (5-10) gün olup konvalesan plazma verilen grup ile plasebo arasında klinik düzelme, mortalite ve yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da benzer oranda yoğun bakım ünitesine nakil ve invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gerçekleşmiştir. Yalnız çalışmaya alınan hastalar her iki grupta da hipoksemik olup %90 oranında oksijen tedavisi almaktadırlar. Diğer taraftan subgrup analizinde 39 hastaya semptom başlangıcından itibaren 72 saat içinde konvalesan plazma transfüze edilmiş, fakat bu grupta da anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak standart tedavide konvalesan plazmanın yerinin tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir ^[13]. Bugün için konvalesan plazmanın tedavideki yeri ve zamanlaması henüz tartışmalı olup daha fazla randomize kontrollü çalışma sonuçlarının izlenmesi gerekmektedir. Tablo 12.1'de günümüzdeki T.C. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri yer almaktadır. Öte yandan NEJM de yayınlanan çalışma sonrası plazma tedavisi lehine öneri yapmak için kanıt düzeyleri azalmakta ve kullanım yararı gösterilememektedir.

Konvalesan plazma temas sonrası profilaktik verilmeli mi?

Konvalesan plazmanın, profilaktik olarak kullanımı ile ilgili bir veri ve öneri henüz mevcut değildir.

Konvalesan plazma komplikasyon ve hastane yatışını engellemek için hafif semptomu olan hastaya verilmeli mi?

Çalışmalar plazma tedavisinin erken verilmesini, poliklinik takibinde klinik olarak (yaş, komorbidite) ya da laboratuvar bulguları takibi (CRP, LDH gibi) ile klinik progresyon olasılığı olan hastalarda erken uygulanmasını önermektedir ^[10].

Konvalesan plazma hastaneye yatırılan orta şiddette hastalığı olanlara yoğun bakıma gidişi engellemek için verilmeli mi?

Hastaneye yatan orta şiddette hastalarda ya da yoğun bakımda ciddi hastalarda antikorlar gelişmiş olabilir, antikor testleri yapılarak konvalesan plazma verilmesi planlanabilir ^[10].

Tablo 12.1. Ekim 2020 T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre konvalesan plazma endikasyonları ^[9];

Hastanın semptomlarının başlamasından sonra geçen sürenin **7 günü aşmamış olması** ve

- a. 60 yaş üzerinde olması veya
- b. 18-60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) bulunması veya
- c. 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması / bağışık sistemini baskılayan hastalığı bulunması;
- d. Pnömoni bulgularının olmaması,
- e. Yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi önerilmektedir.

Tüm konvalesan plazmalar standart mı?

Konvalesan plazma, küratif etkisini koruyucu antikorların virüsü kalıcı ve etkili bloke etmesi ile gösterir. Bu da antikorların nötralizan aktivitesi ile ilintilidir. Bir çalışmada, MERS enfekte hastalarda, 1:80 titre ile 1:40 titre karşılaştırıldığında 1:80 titrenin daha kuvvetli immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir ^[14]. Konvalesan plazmanın etkili olması için optimum nötralizan antikor titresine sahip olması, dolayısıyla transfüzyon öncesi ölçümü yapılması önerilmektedir ^[14].

Konvalesan plazma transfüzyonunun komplikasyonu var mıdır?

Konvalesan plazma transfüzyonu sonrası “antibody-dependent enhancement (ADE)” olarak adlandırılan, çeşitli mekanizmalar ile virüsün hücre içine girişine ve replikasyonuna neden olan antikor ilişkili bir tablo gelişebilir, hastalık tablosunda şiddetlenme görülebilir. Bu durum, MERS enfeksiyon modellerinde tanımlanmıştır^[15,16]. Teorik olarak ADE, SARS-CoV-2’ ye özel nötralizan antikor bakılmadan transfüze edilen konvalesan plazmalarda COVID-19 enfeksiyon şiddetlenmesine neden olabilir. Dahası, pasif antikor transfüzyonu alıcının humoral immünitesinin baskılanmasına ve hastanın enfeksiyona yatkın hale gelmesine neden olabilir ^[17].

Nadir de olsa kan ürünü transfüzyonuna bağlı enfeksiyonlar görülebilir. Yine nonenfeksiyöz komplikasyonlardan, transfüzyon ilintili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilintili dispne, transfüzyona bağlı volüm yüklenmesi ve ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir^[18].

Kaynaklar

1. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:695–703.
2. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:44–6.
3. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90.
4. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Apr 1;130(4):1545-1548.
5. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1561-1562.
6. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Jun 1;130(6):2757-2765.
7. WHO Blood Regulators Network (BRN), “Interim Position Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.” <http://www.transfusion.ru/2020/04-03-3.pdf>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, Nisan 2020, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, Ekim 2020, <https://shgm.saglik.gov.tr/TR,62362/kan-ve-kan-urunleri-dairesi-baskanligi.html>
10. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv doi.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.
11. Hegerova L, Gooley T, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with Covid-19 case series. *Blood.* 2020 Aug 6;136(6):759-762.
12. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 14;117(28):16587-16595.
13. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
14. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single-centre experience. *Antivir Therapy.* 2018;23(7):617–22.

15. Tirado SM, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol.* 2003;16:69–86.
16. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol.* 2020;94.
17. Uhr JW, Baumann JB. Antibody formation. I. The suppression of antibody formation by passively administered antibody. *J Exp Med.* 1961;113:935–57.
18. Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfus Med Rev.* 2020 Jul 34(3):145–150.