



**X. İSTANBUL
DAHİLİYE KLİNİKLERİ
BULUŞMASI**

**14 - 17 Kasım 2020
ONLINE KONGRE**



COVID-19 ve İmmün Plazma Kullanımı



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Dr.Ali Hakan Kaya

14.11.2020

COVID-19; Epidemiyoloji

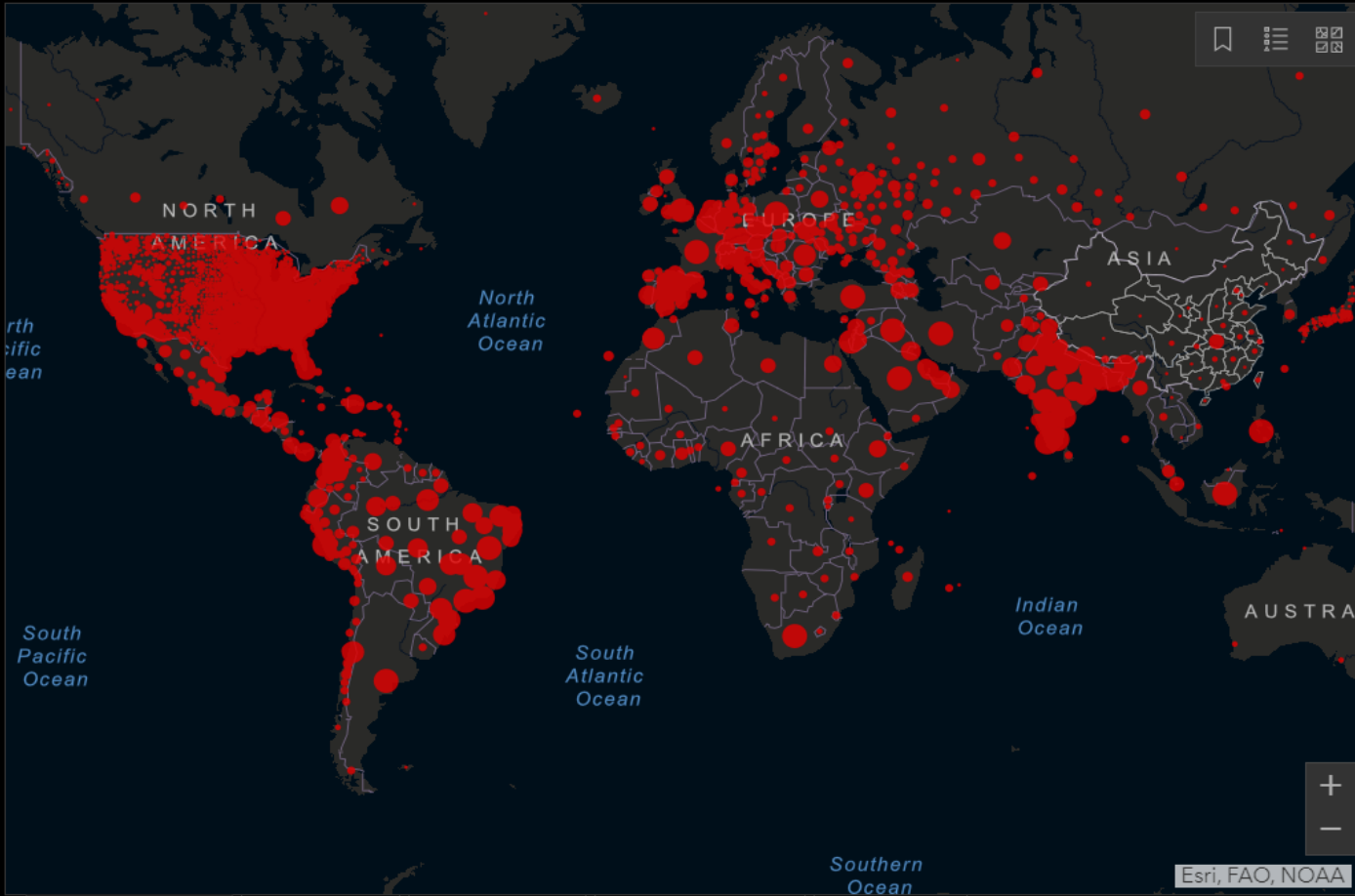
- **31 Aralık 2019;** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirimi
- **7 Ocak 2020;** etkenin tanımlandı
- **13 Ocak 2020;** İlk importe vaka; Tayland (ilk yurt dışı öyküsü vakası)
- **31 Ocak 2020;** DSÖ tarafından, yeni koronavirüs enfeksiyonu (COVID-19) uluslararası tehdit olarak deklare edildi
- **11 Mart 2020;** DSÖ pandemi ilanı

46.182.839

9.127.402	US
8.184.082	India
5.535.605	Brazil
1.624.648	Russia
1.412.709	France
1.185.678	Spain
1.166.924	Argentina
1.073.809	Colombia
1.014.800	United Kingdom
924.962	Mexico
900.180	Peru
725.452	South Africa
679.430	Italy

Admin0 Admin1 Admin2

Last Updated at (M/D/YYYY)
11/1/2020 4:24 ÖS



Cumulative Cases	Active Cases	Incidence Rate	Case-Fatality Ratio	Testing Rate
------------------	--------------	----------------	---------------------	--------------

190

countries/regions

Lead by JHU CSSE. Technical Support: Esri Living Atlas team and JHU APL. Financial Support: JHU, NSF, Bloomberg Philanthropies and Stavros Niarchos Foundation. Resource support: Slack, Github

1.197.026

36.826 deaths
Global

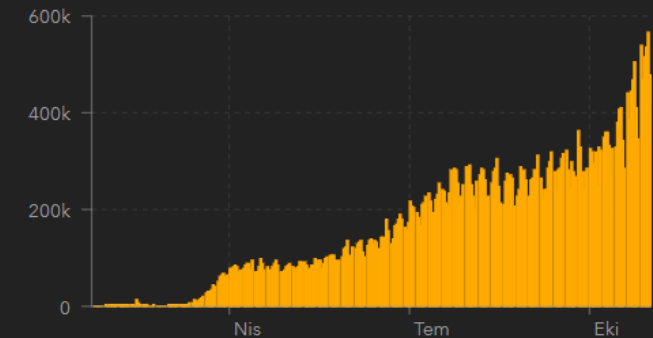
Global Deaths

Deaths, Recovered

16.350 deaths, 37.127 recovered
New Jersey US

0.004 1 1

US Deaths, Recov...



Daily Cases

COVID-19; Türkiye (31-10-2020)

TÜRKİYE COVID-19 HASTA TABLOSU

31 EKİM 2020



BUGÜN	BU HAFTA	TOPLAM
TEST SAYISI	HASTALARDA ZATÜRRE ORANI	TEST SAYISI
124.109	%5.0	14.001.814
HASTA SAYISI	YATAK DOLULUK ORANI	HASTA SAYISI
2.213	%50.8	375.367
VEFAT SAYISI	ERİŞKİN YOĞUN BAKIM DOLULUK ORANI	VEFAT SAYISI
75	%67.1	10.252
İYİLEŞEN HASTA SAYISI	VENTİLATÖR DOLULUK ORANI	AĞIR HASTA SAYISI
1.506	9 SAAT	2.075
	FİLYASYON ORANI	İYİLEŞEN HASTA SAYISI
	%99.7	323.971

COVID-19; Tedavi rehberi – Sağlık Bakanlığı

Tablo 1. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet VE / VEYA Favipiravir ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün 5 gün

Tablo 2. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan* veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri**

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet VE / VEYA Favipiravir ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün 5 gün

Ayaktan
izlenecek hasta
kriterleri

- * a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı < 24, SpO₂ > 93 oda havasında)
- b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
- ** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum dakika sayısı <24, oda havasında SpO₂ > %93 olan,
- b. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya veya CRP 10 x Normal değer in üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
- c. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni (<%50 tutulum) bulgusu olan hasta

COVID-19; Tedavi rehberi – Sağlık Bakanlığı

Tablo 3. Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5-10 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün

Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5-10 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün

COVID-19' da öne çıkan tedaviler

➤ Viral inhibisyon amacıyla kullanılan ilaçlar

- ✓ Klorokin / Hidroksiklorokin
- ✓ Lopinavir-ritonavir
- ✓ Umifenovir (Arbidol)
- ✓ Favipiravir
- ✓ Remdesivir
- ✓ Ribavirin
- ✓ Oseltamivir

➤ Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar

- ✓ Kortikosteroidler
- ✓ Antisitokin ve immünomodülatör ilaçlar: tosilizumab
- ✓ İmmün plazma tedavisi

➤ Diğer ilaçlar

- ✓ Koagülasyon Tedavisi: DMAH, ASA
- ✓ Profilaktik antibiyotik: kinolonlar
- ✓ Yüksek doz C vit
- ✓ Yüksek doz D vit
- ✓ IVIG
- ✓ Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi
- ✓

COVID-19' da öne çıkan tedaviler

- ✓ **Deksametazon ve metilprednizolon:** Genel yaklaşım hipoksemi ile giden yaygın akciğer tutulumu olan hastalarda
- ✓ **Hidroksiklorokin:** Tedavi algoritmalarında geri planda (FDA öneriden çıkardı)
- ✓ **Favipiravir:** Yapılan çalışmalarda etkinliği tartışmalı fakat halen en yaygın kullanılan antiviral ajan
- ✓ **Lopinavir/Ritonavir:** Gebelerde ve GFR<30 olanlarda tercihler arasında
- ✓ **Remdesivir:** Yapılan çalışmalar ile rehberlerde öncelik sıralamasına girmiştir
- ✓ **Tocilizumab:** ARDS ye giden hastalarda sitokin fırtınasını engellemek için
- ✓ **Konvelans-immun Plasma:** Pasif antikora dayalı bağışıklık
- ✓ **Monoklonal antikorlar:** COVID-19 spike proteinini hedefleyerek ve viral hücre girişini engelleme
- ✓ Kolşisin,

COVID-19' da öne çıkan sınıflar

- ✓ **Deksametazon ve metilprednisolon:** Akciğer tutulumu olan hastalarda aşım hipoksemi ile giden yaygın
- ✓ **Hidroksiklorokvin ve klorokvin:** Ön planda geri planda (FDA öneriden çıkardı)
- ✓ **Favipiravir:** Etkinliği tartışmalı fakat halen en yaygın kullanılan ilaçtır
- ✓ **COVID-19'un tedavisine en uygun ilaçlar:**
 - **Doksizolin:** Belirsizdir
 - **Çalışmalarda deksametazon ve remdesivir:** Ön planda
- ✓ **Plazma ve immün plazma:** Pasif antikora dayalı bağışıklık
- ✓ **Monoklonal antikolar:** COVID-19 spike proteinini hedefleyerek ve viral hücre girişini engelleme

COVID-19' da öne çıkan tedaviler

✓ **Deksametazon ve metil**

akciğer tutulumu ol

✓ **Hidroksiklorok**

✓ **Favipirav**

kulla

✓ **COVID-19'un tedavisine en uygun yaklaşım**

➤ belirsizdir

➤ Çalışmalarda deksametazon ve remdesivir daha

➤ ön planda

✓ **Convalescent-immun Plasma:** Pas

✓ **Monoklonal antikolar:** COVID-1

girişini engelleme

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

akciğer tutulumu ol

IDSA ve FDA;
immun plazma

Riskli hastalarda ve
çalışma bazında

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma

✕Search

Advanced Create alert Create RSSUser Guide

Save Email Send toSorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 4,155 results

✕Search

Advanced Create alert Create RSSUser Guide

Save Email Send toSorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 120 results

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma

✓ İmmün Plasma nedir?

- 'Pasif immunizasyon tedavisi' veya 'pasif bağışıklık transferi' olarak tanımlanabilir
- Tarihsel olarak Pasif immunizasyon tedavisi; 1890'larda bakteriyel toksinlere karşı spesifik antikorların koruyucu olabileceği tezi ile başlamıştır
 - 1891 yılında difteri olan bir çocuğa uygulanmış ve başarılı olmuştur
- İmmün plazma kullanımı,
 - ✓ 2009-2010 H1N1 influenza virüsü salgını,
 - ✓ 2003 SARS-CoV-1 salgını ve
 - ✓ 2012 MERS-CoV salgınında uygulanmıştır

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma

✓ *İmmun Plasma nedir?*

- ✓ İyileşen kişilerden elde edilen antikor içeren plazmanın hastalara uygulanmasıdır
- ✓ DSÖ “Kan Mevzuat Düzenleyicileri Sürveyans Ağı” tarafından 28 Ocak 2020 tarihinde kullanılabileceği belirtilmiştir
- ✓ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 24 Mart 2020 tarihinde “COVID-19 Konvansiyonel Plazma Araştırması - Acil Durum” bildirgesi ile bir tavsiye kararı yayımlamıştır

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma

✓ İmmun Plasma nedir?

- ✓ COVID-19 virüsünde bulunan öncelikli spike protein (S)'e olmak üzere az oranda nükleokapsid protein (N)' e karşı gelişen antikolar oluşur
- ✓ Virüs bulaş kişilerde 1. haftada anti-S ve anti-M IgM antikorları oluşur. 3. haftadan sonra ise IgG antikoları oluşmaya başlar
- ✓ Bu IgG tipi antikorların içeriği belli titre üzerinde pozitifleşmiş iyileşen kişilerden alınan plazma kullanılır
- ✓ Mekanizma: Virüs bulaşan kişilere verilen immün plazmada bulunan antikorlar, virüse bağlanarak hücrelere viral girişi, fagositoz ve hücresel toksisite yolu ile virülansın azalmasına katkıda bulunabilir
- ✓ Erken dönem plazma uygulamaları bu mekanizma ile daha etkin olabileceği düşünülebilir

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma

- ✓ Hangi donörden alınan plazma antikorları daha yüksek olur?
- ✓ Bu konu 126 COVID-19 geçirmiş hastada medyan 43. günde bakılarak araştırılmış
 - ✓ Erkek cinsiyet
 - ✓ Orta ileri yaş kişiler (>40 taş)
 - ✓ Hastalığın şiddeti orta-ileri olan yatarak tedavi gereksinimi olan olgular
- ✓ Bu donörlerde antikor titresi yaklaşık 3-4 ay kadar yüksek seyretmektedir
- ✓ Kabaca 1 donör 2 hafta ara ile bağışçı olabilir

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma

- ✓ Plazma antikor düzeyi ne kadar olmalı

- ✓ 1/80 ve 1/160 titre kabul edilebilir eşik değer

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma Çalışmaları

➤ COVID-19 tedavisinde immün plazma (CCP) ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar (RCT)
(DOS: semptomların süresi. nAb: nötrlemez antikorlar)

Ülke	Vaka sayısı	Tarih aralığı	Referans
Çin	103	14/02/2020 – 01/04/2020	Li, Zhang et al. 2020
Hollanda	86	08/04/2020 – 08/06/2020	Gharbharan, Jordans et al. 2020
Hindistan	464	22/04/2020 – 04/07/2020	Agarwal, Mukherjee et al. 2020
İspanya	81	04/04/2020 – 10/07/2020	Avendaño-Sola, Ramos Martínez et al. 2020)
Şili	58	10/05/2020 – 18/07/2020	Balcells, Rojas et al. 2020
İran	189	01/03/2020 – 01/04/2020	Abolghassemi, Eshghi et al. 2020

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Çin çalışması – n:103

[JAMA](#). 2020 Aug 4; 324(5): 1–11.

Published online 2020 Jun 3. doi: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044)

PMCID: PMC7270883

PMID: [32492084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492084/)

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19
A Randomized Clinical Trial

- İzlem süresi: 28 gün
- Ciddi hastalık ve entübasyon gereksinimi olan hastalar
- Uygulama medyan 30. gün
- Antikor titresi 1/80

148 Participants assessed for eligibility

45 Excluded

26 Did not meet eligibility criteria

17 Had titer $\geq 1:640$ for S protein receptor-binding domain-specific IgG antibody

7 Had negative PCR results

1 Had severe CHF

1 Was in an antiviral trial within the last 30 days

12 Excluded for other reasons

7 Refused participation

103 Patients randomized

Medyan yaş: 70

Medyan yaş: 69

52 Randomized to receive convalescent plasma

52 Received intervention as randomized

23 With severe COVID-19 disease

29 With life-threatening COVID-19 disease

51 Randomized to control (standard treatment)

51 Received standard treatment as randomized

22 With severe COVID-19 disease

29 With life-threatening COVID-19 disease

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Çin çalışması – n:103

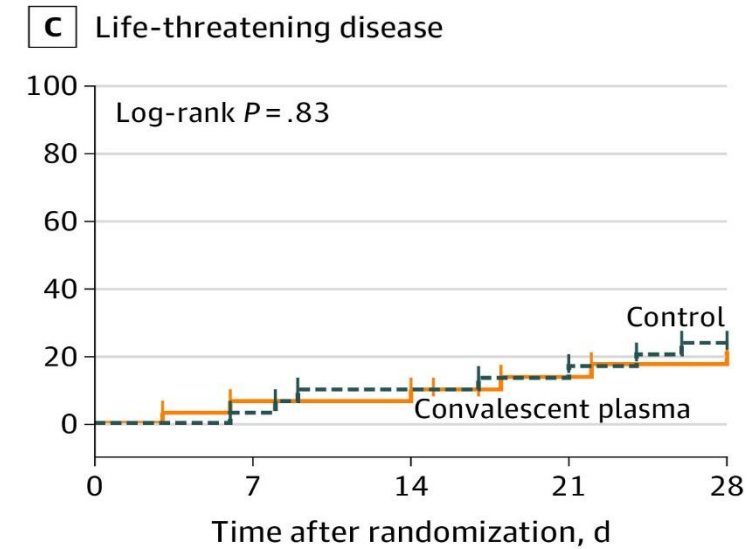
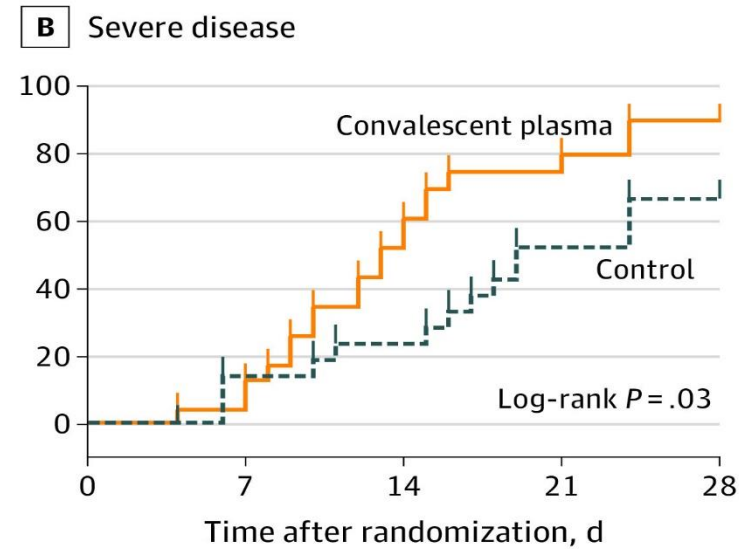
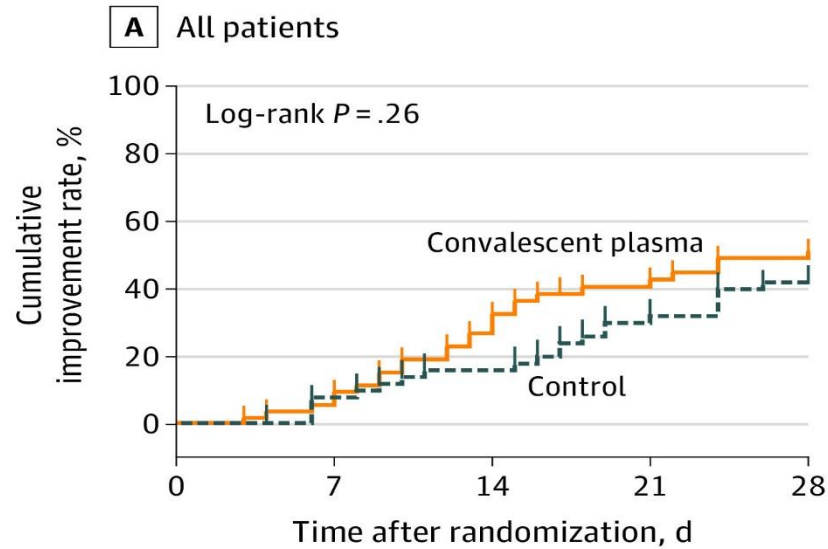
[JAMA](#). 2020 Aug 4; 324(5): 1–11.

Published online 2020 Jun 3. doi: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044)

PMCID: PMC7270883

PMID: [32492084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492084/)

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial



No. at risk					
Control	51	46	42	35	29
Convalescent plasma	52	49	38	28	24

22	18	16	10	7
23	22	11	5	2

29	28	26	25	22
29	27	27	23	22

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

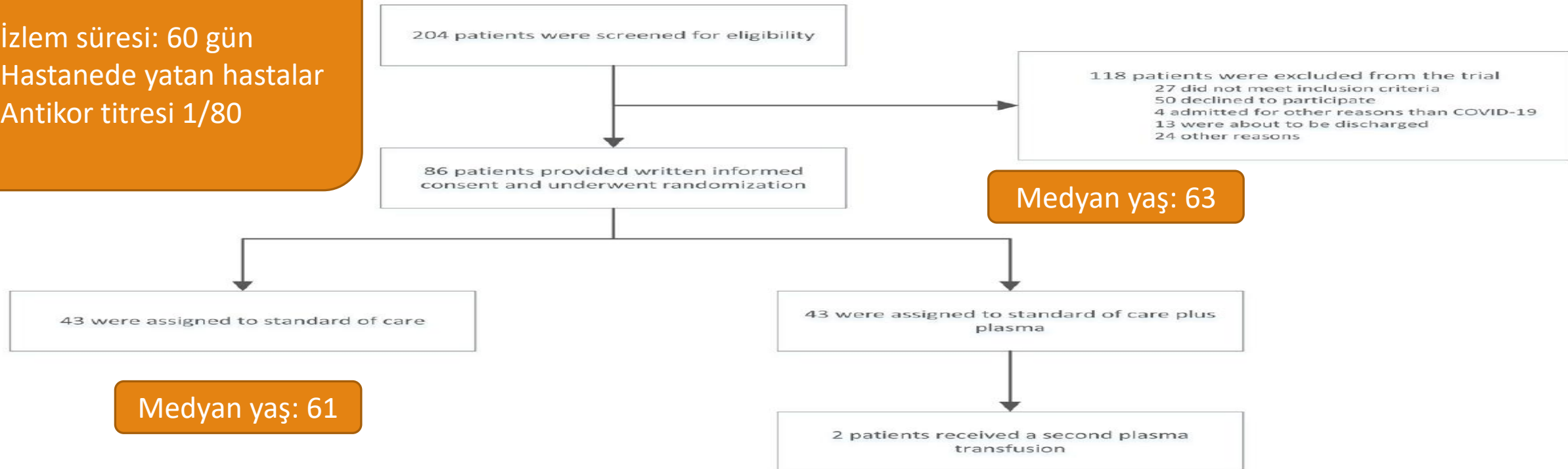
Hollanda çalışması – n:86

Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial

Arvind Gharbharan, Carlijn C.E. Jordans, Corine GeurtsvanKessel, Jan G. den Hollander, Faiz Karim, Femke P.N. Mollema, Janneke E. Stalenhoef, Anton Dofferhoff, Inge Ludwig, Ad Koster, Robert-Jan Hassing, Jeannet C. Bos, Geert R. van Pottelberge, Imro N. Vlasveld, Heidi S.M. Ammerlaan, Elena Segarceanu, Jelle Miedema, Menno van der Eerden, Grigorios Papageorgiou, Peter te Broekhorst, Francis H. Swaneveld, Peter D. Katsikis, Yvonne Mueller,  Nisreen M.A. Okba, Marion P.G. Koopmans,  Bart L. Haagmans, Casper Rokx,  Bart Rijnders

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>

- İzlem süresi: 60 gün
- Hastanede yatan hastalar
- Antikor titresi 1/80



COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma Çalışmaları

Hollanda çalışması – n:86

Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial

Arvind Gharbharan, Carlijn C.E. Jordans, Corine GeurtsvanKessel, Jan G. den Hollander, Faiz Karim, Femke P.N. Mollema, Janneke E. Stalenhoef, Anton Dofferhoff, Inge Ludwig, Ad Koster, Robert-Jan Hassing, Jeannet C. Bos, Geert R. van Pottelberge, Imro N. Vlasveld, Heidi S.M. Ammerlaan, Elena Segarceanu, Jelle Miedema, Menno van der Eerden, Grigorios Papageorgiou, Peter te Broekhorst, Francis H. Swaneveld, Peter D. Katsikis, Yvonne Mueller,  Nisreen M.A. Okba, Marion P.G. Koopmans,  Bart L. Haagmans, Casper Rokx,  Bart Rijnders

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>

	Mortalite	Hastanede kalış süresi	15. Gün hastalık şiddeti
Standart tedavi / Standart tedavi + plasma tedavisi	p = 0.95	p = 0.68	p = 0.58

➤ Özellikle ilerlemiş hastalığa sahip olmayan semptomların başlangıç döneminde olan hastalarda daha etkin

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Hindistan çalışması – n:464

BMJ. 2020; 371: m3939.

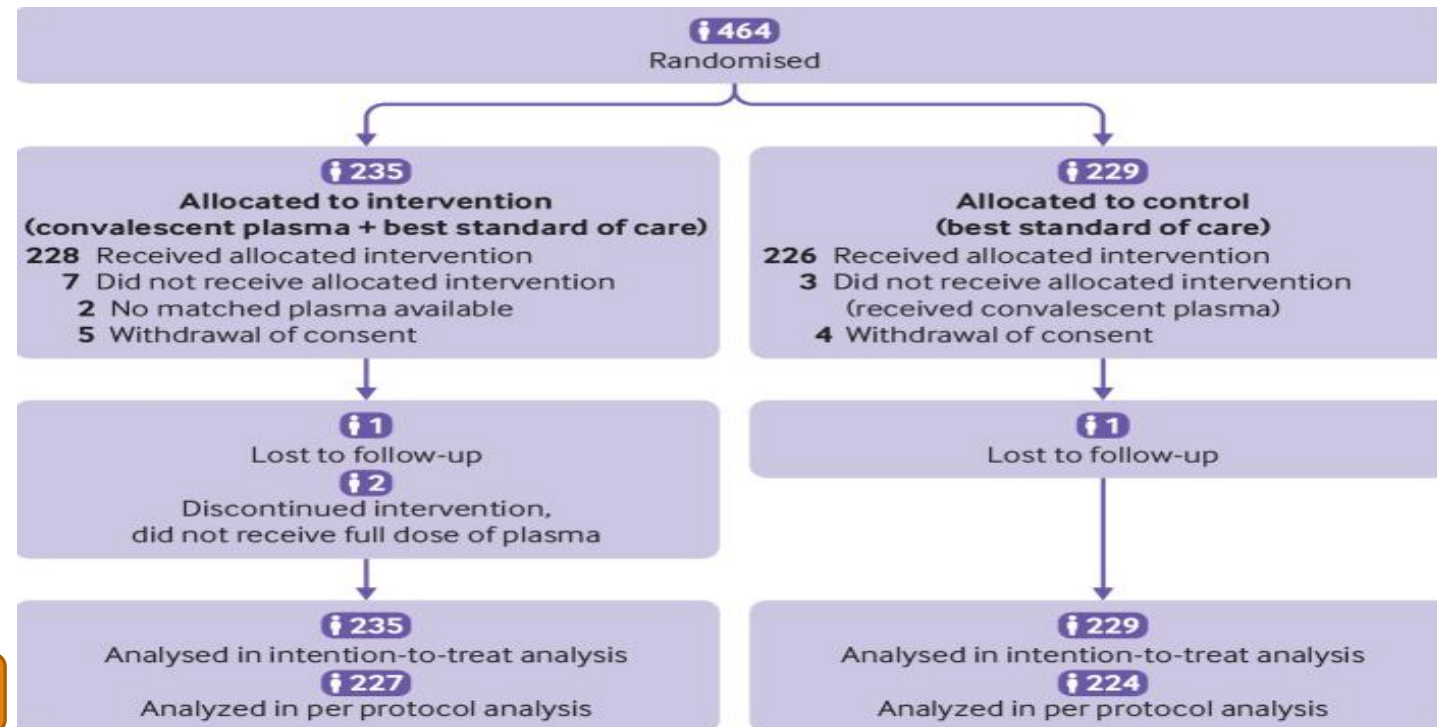
Published online 2020 Oct 23. doi: [10.1136/bmj.m3939](https://doi.org/10.1136/bmj.m3939)

PMCID: PMC7578662

PMID: [33093056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093056/)

Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)

- İzlem süresi: 28 gün
- Orta düzey akciğer tutulumu olan hastalar dahil edilmiş
- Antikor titresi ölçülmemiş



Medyan yaş: 52

Medyan yaş: 52

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Hindistan çalışması – n:464

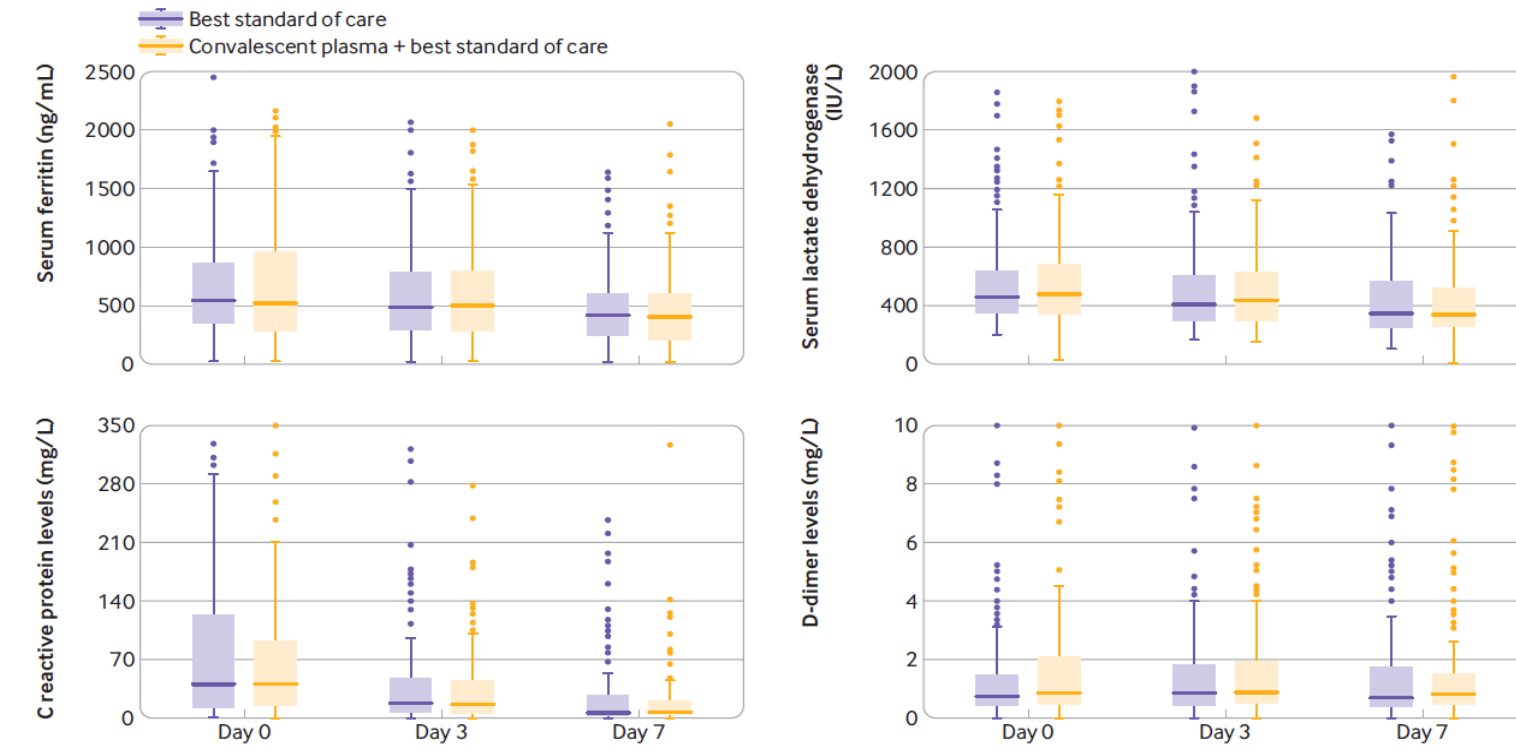
BMJ. 2020; 371: m3939.

Published online 2020 Oct 23. doi: [10.1136/bmj.m3939](https://doi.org/10.1136/bmj.m3939)

PMCID: PMC7578662

PMID: [33093056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093056/)

Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)



➤ plazma kullanımı,

- ✓ Semptomlarda iyileşme: etkili
- ✓ 7. günde PCR test negatifliği: etkili
- ✓ 28 günlük mortalitede: etkisi yok
- ✓ Ciddi hastalığa ilerlemede: etkisi yok

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

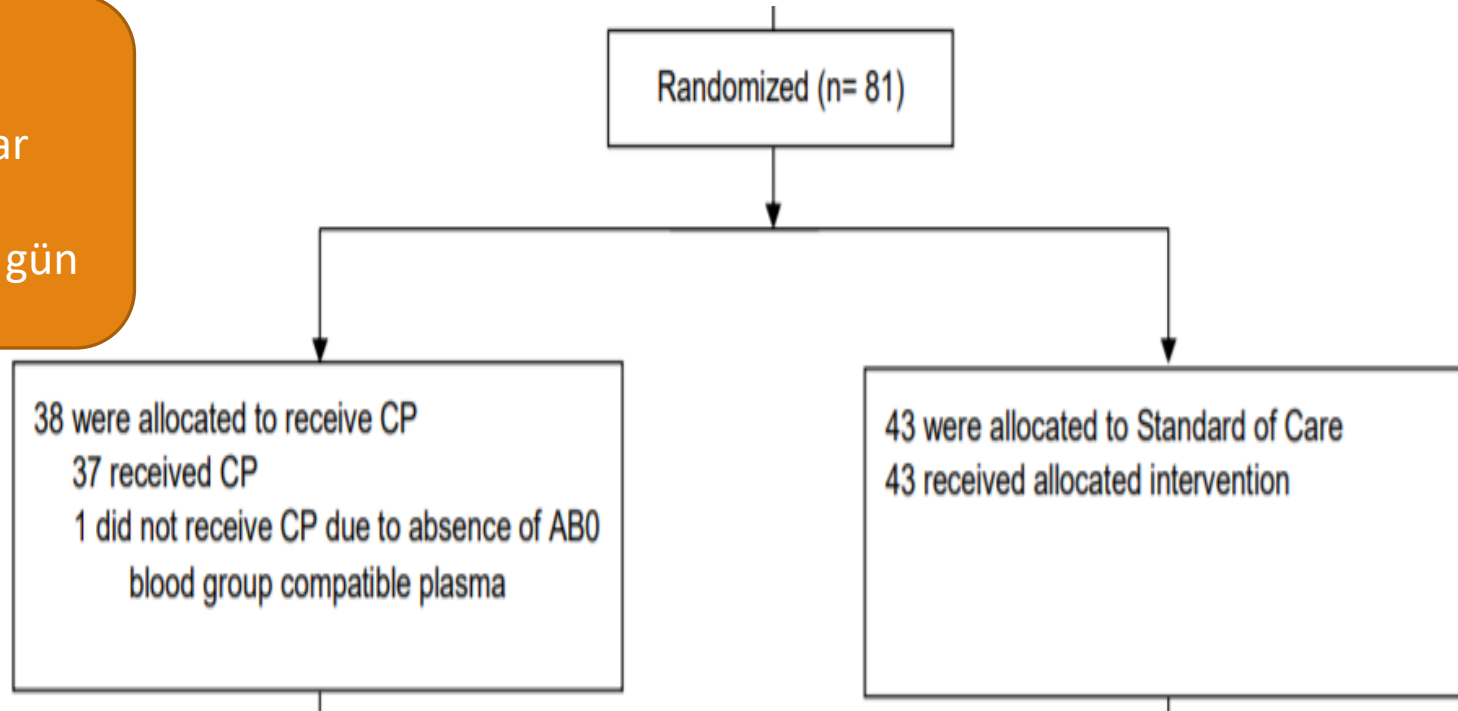
İspanya çalışması – n:81

- İzlem süresi: 30 gün
- Orta düzey akciğer tutulumu olan hastalar dahil edilmiş
- Uygulama medyan 8. gün
- Antikor titresi 1/80

Medyan yaş: 59

Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial

Cristina Avendano-Sola, Antonio Ramos-Martinez, Elena Munez-Rubio, Belen Ruiz-Antoran, Rosa Malo de Molina, Ferran Torres, Ana Fernandez-Cruz, Alejandro Callejas-Diaz, Jorge Calderon, Concepcion Payares-Herrera, Isabel Salcedo, Irene Romera, Jaime Lora-Tamayo, Mikel Mancheno-Losa, Maria Liz Paciello, Carolina Villegas, Vicente Estrada, Isabel Saez-Serrano, Maria Lourdes Porras-Leal, Maria del Castillo Jarilla-Fernandez, Jose Ramon Pano-Pardo, Jose Antonio Moreno-Chulilla, Itziar Arrieta-Aldea, Alba Bosch, Moncef Belhassen-Garcia, Olga Lopez-Villar, Ascension Ramos-Garrido, Lydia Blanco, Maria Elena Madrigal, Enric Contreras, Eduard Muniz-Diaz, Jose Maria Domingo-Morera, Inmaculada Casas-Flecha, Mayte Perez-Olmeda, Javier Garcia-Perez, Jose Alcamí, Jose Luis Bueno, Rafael F Duarte
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>



Medyan yaş: 59

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

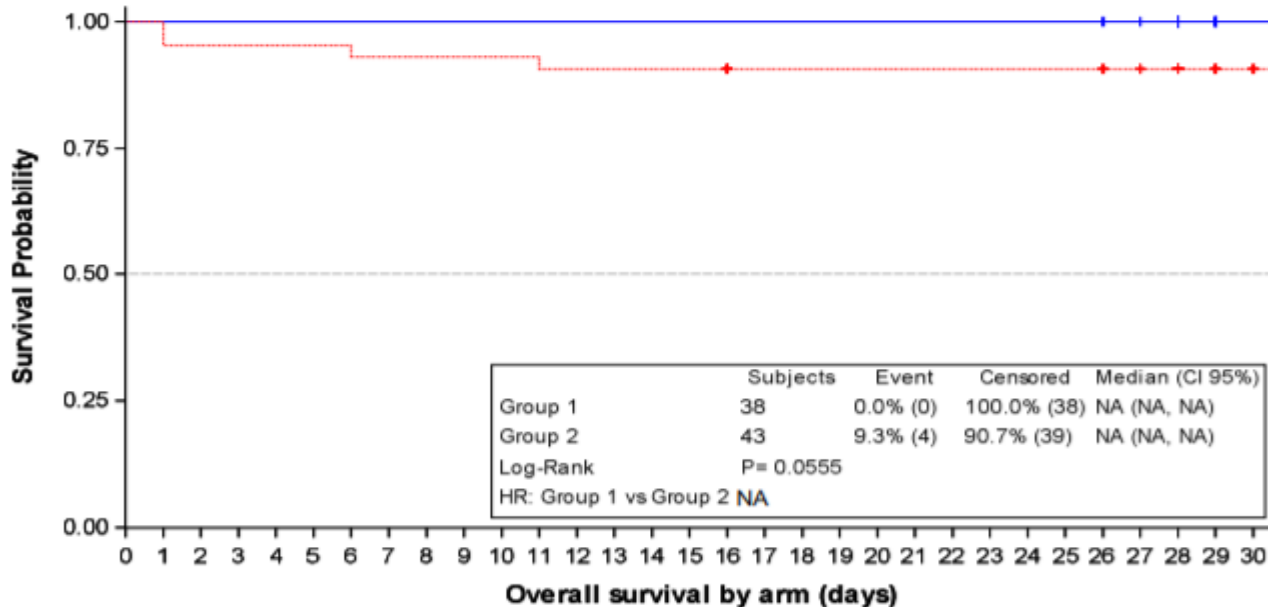
İspanya çalışması – n:81

Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial

Cristina Avendano-Sola, Antonio Ramos-Martinez, Elena Munez-Rubio, Belen Ruiz-Antoran, Rosa Malo de Molina, Ferran Torres, Ana Fernandez-Cruz, Alejandro Callejas-Diaz, Jorge Calderon, Concepcion Payares-Herrera, Isabel Salcedo, Irene Romera, Jaime Lora-Tamayo, Mikel Mancheno-Losa, Maria Liz Paciello, Carolina Villegas, Vicente Estrada, Isabel Saez-Serrano, Maria Lourdes Porras-Leal, Maria del Castillo Jarilla-Fernandez, Jose Ramon Pano-Pardo, Jose Antonio Moreno-Chulilla, Itziar Arrieta-Aldea, Alba Bosch, Moncef Belhassen-Garcia, Olga Lopez-Villar, Ascension Ramos-Garrido, Lydia Blanco, Maria Elena Madrigal, Enric Contreras, Eduard Muniz-Diaz, Jose Maria Domingo-Morera, Inmaculada Casas-Flecha, Mayte Perez-Olmeda, Javier Garcia-Perez, Jose Alcamí, Jose Luis Bueno, Rafael F Duarte
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>

Overall survival by arm

+ Censored — Group 1 - - - Group 2



- Plasma verilen grupta 28 günlük dönemde mortalite %0
- Standart tedavi grubunda ise mortalite %9,3

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Şili çalışması – n:58

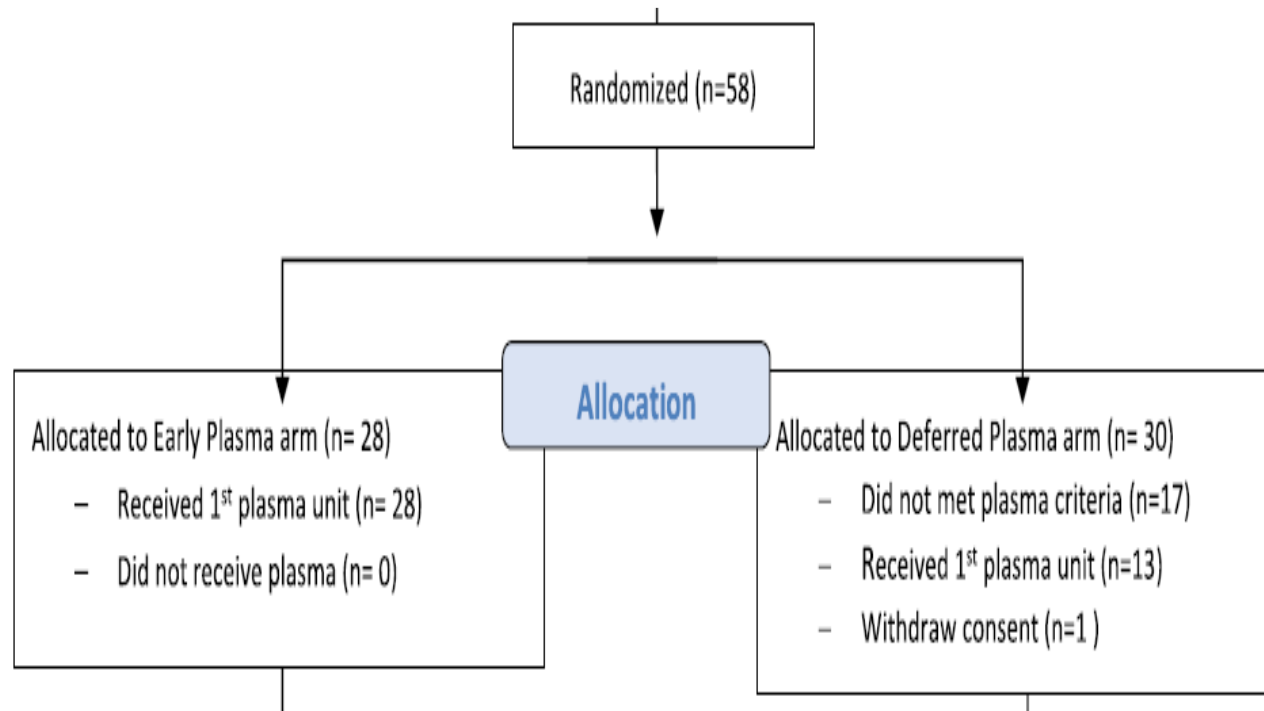
Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial

María Elvira Balcells, Luis Rojas, Nicole Le Corre, Constanza Martínez-Valdebenito, María Elena Ceballos, Marcela Ferrés, Mayling Chang, Cecilia Vizcaya, Sebastián Mondaca, Álvaro Huete, Ricardo Castro, Mauricio Sarmiento, Luis Villarroel, Alejandra Pizarro, Patricio Ross, Jaime Santander, Bárbara Lara, Marcela Ferrada, Sergio Vargas-Salas, Carolina Beltrán-Pavez, Ricardo Soto-Rifo, Fernando Valiente-Echeverría, Christian Caglevic, Mauricio Mahave, Carolina Selman, Raimundo Gazitúa, José Luis Briones, Franz Villarroel-Espindola, Carlos Balmaceda, Manuel A. Espinoza, Jaime Pereira, Bruno Nervi

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196212>

Erken dönem ve ilerlemiş hastalıkla immün plasma tedavisi etkililiği karşılaştırılmış

Medyan yaş: 65



izlem süresi: 30 gün

Medyan yaş: 65

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Şili çalışması – n:58

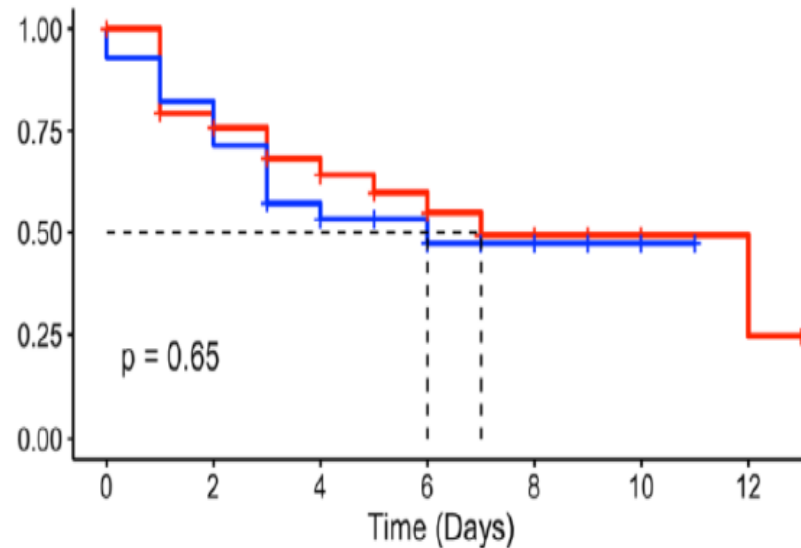
Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial

María Elvira Balcells, Luis Rojas, Nicole Le Corre, Constanza Martínez-Valdebenito, María Elena Ceballos, Marcela Ferrés, Mayling Chang, Cecilia Vizcaya, Sebastián Mondaca, Álvaro Huete, Ricardo Castro, Mauricio Sarmiento, Luis Villarroel, Alejandra Pizarro, Patricio Ross, Jaime Santander, Bárbara Lara, Marcela Ferrada, Sergio Vargas-Salas, Carolina Beltrán-Pavez, Ricardo Soto-Rifo, Fernando Valiente-Echeverría, Christian Caglevic, Mauricio Mahave, Carolina Selman, Raimundo Gazitúa, José Luis Briones, Franz Villarroel-Espindola, Carlos Balmaceda, Manuel A. Espinoza, Jaime Pereira, Bruno Nervi

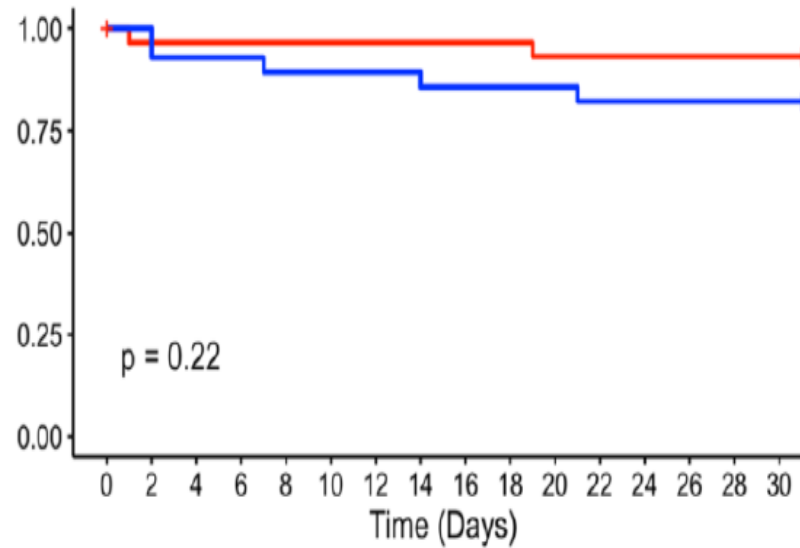
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196212>

2a) Respiratory Failure onset

Intervention + Deferred Plasma + Early Plasma



2b) Overall Survival



Sonuç:

- COVID-19'un ileri evresi yerine erken evrelerinde immün plasma kullanımı
- mortalite, hastanede kalış süresi veya mekanik ventilasyon gereksinimi açısından fayda sağlamadı

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

İran çalışması – n:189

[Transfus Apher Sci. 2020 Jul 15 : 102875.](#)
doi: [10.1016/j.transci.2020.102875](#) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC7362821
PMID: [32694043](#)

Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study

[Hassan Abolghasemi,^a](#) [Peyman Eshghi,^b](#) [Abdol Majid Cheraghali,^{c,*}](#) [Abbas Ali Imani Fooladi,^a](#)
[Farzaneh Bolouki Moghaddam,^d](#) [Sina Imanizadeh,^d](#) [Matin Moeini Maleki,^d](#) [Mohammad Ranjkesh,^d](#)

Orta düzey akciğer
tutulumu olan yatan
hastalar dahil edilmiş

İzlem süresi: 30 gün

Medyan yaş: 54

Patient groups

Plasma (n=115) Control (n=74)

Medyan yaş: 56

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma Çalışmaları

İran çalışması – n:189

[Transfus Apher Sci. 2020 Jul 15 : 102875.](#)
doi: [10.1016/j.transci.2020.102875](#) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC7362821

PMID: [32694043](#)

Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study

[Hassan Abolghasemi,^a](#) [Peyman Eshghi,^b](#) [Abdol Majid Cheraghali,^{c,*}](#) [Abbas Ali Imani Fooladi,^a](#)
[Farzaneh Bolouki Moghaddam,^d](#) [Sina Imanizadeh,^d](#) [Matin Moeini Maleki,^d](#) [Mohammad Ranjkesh,^d](#)

Outcome		Patient groups		p-value
		Plasma (n = 115)	Control (n = 74)	
All-cause mortality	Died, (n; %)	17 (14.8 %)	18 (24.3 %)	0.09
	Alive, (n; %)	98 (85.2 %)	56 (75.7 %)	
Length of stay, day ¹	Mean ± SD	9.54 ± 5.07	12.88 ± 7.19	0.002
	Range	2–24	2–32	
Length of stay, day ²	Mean ± SD	6.25 ± 4.33	12.88 ± 7.19	0.000
	Range	0–20	2–32	
Patients discharged from hospital ≤5 days post admission	n (%)	27 (28.1 %)	5 (8.9 %)	0.010
Intubation	No, (n; %)	107 (93 %)	59 (79.7 %)	0.006
	Yes, (n; %)	8 (7.0 %)	15 (20.3 %)	

- ✓ COVID-19 ile enfekte hastalarda immün plazması tedavisi klinik olarak güvenli ve etkin bir tedavidir
- ✓ İmmün plazma tedavisi uygulanan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla sağkalım, hastanede kalış süresi ve entübasyon ihtiyacı üzerine etkilidir

COVID-19 tedavisinde İmmun Plasma Çalışmaları

➤ COVID-19 tedavisinde immün plazma (CCP) ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar (RCT)
(DOS: semptomların süresi. nAb: nötrlemez antikorlar)

Ülke	Vaka sayısı	Hasta grubu	ETKİNLİK
Çin	103	İlerlemiş hastalığa sahip olgular	Nötr
Hollanda	86	Orta düzey hastalığa sahip olgular	Nötr (erken hastalık döneminde etkili olabilir)
Hindistan	464	Orta düzey hastalığa sahip olgular	Nötr
İspanya	81	Orta düzey hastalığa sahip olgular	Etkili
Şili	58	Erken dönem ve ilerlemiş hastalıkla karşılaştırma	Nötr
İran	189	Orta düzey hastalığa sahip olgular	Etkili

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

Plazma tedavisinin erken dönem uygulama sonuçları

935 matched patients

341 transfused

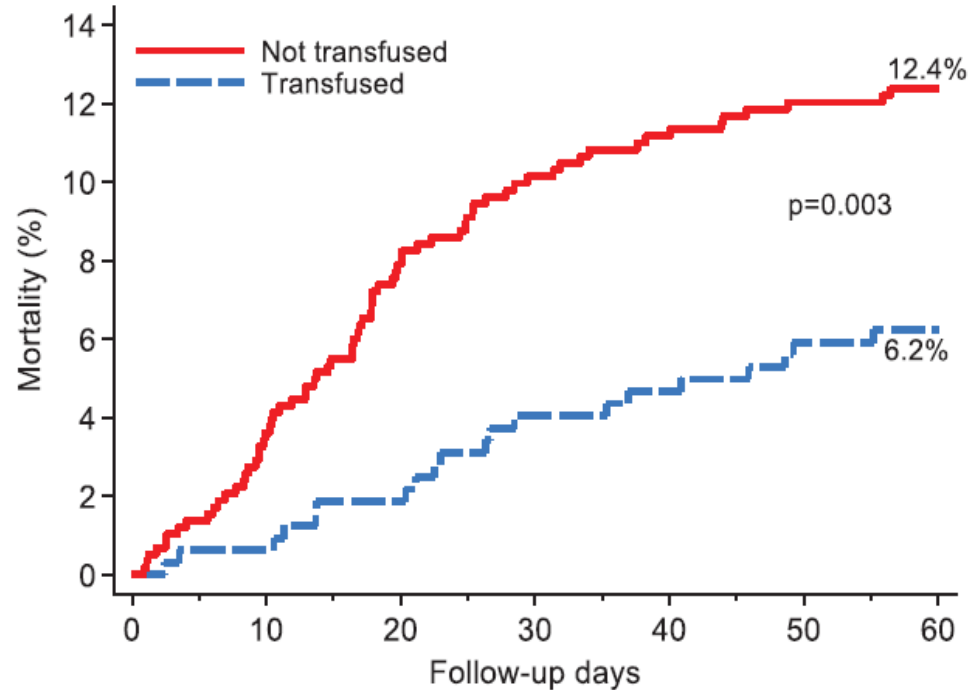
594 not transfused

Rastgele hastalar alınmış (hafif-orta-şiddetli hastalık) (%10 ağır hastalık)

Yatış sonrası ilk 48 saatte plazma verilmiş

> Am J Pathol. 2020 Nov 3;S0002-9440(20)30489-2. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.008. Online ahead of print.

Significantly decreased mortality in a large cohort of COVID-19 patients transfused early with convalescent plasma containing high titer anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG



Sonuç:

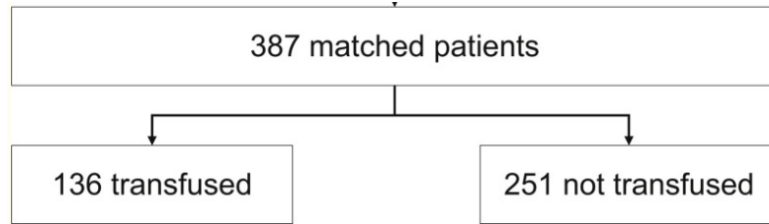
➤ 60. gün mortalite plazma tedavisi alan hastalarda daha düşük (p:0,003)

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

> [Am J Pathol.](#) 2020 Nov;190(11):2290-2303. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11.

Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality

Plazma tedavisinin erken dönem uygulama sonuçları



Şiddetli hastalık olanlar çalışmaya alınmış

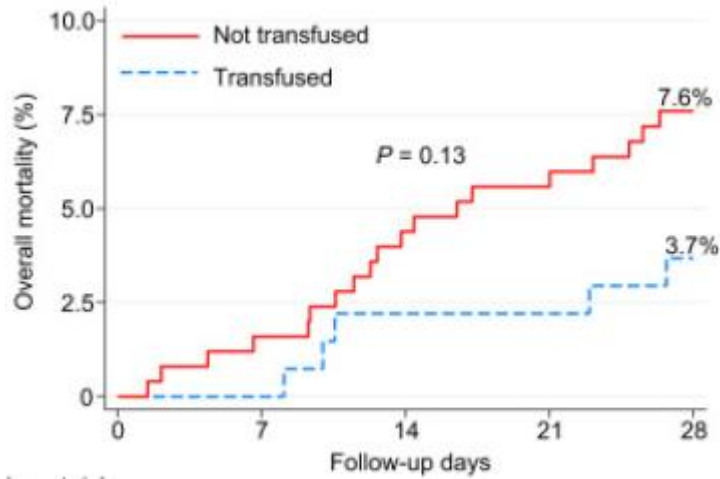
Yatış sonrası ilk 72 saat ile >72 saat sonrası plazma uygulama sonuçları karşılaştırılmış

COVID-19 tedavisinde İmmün Plasma Çalışmaları

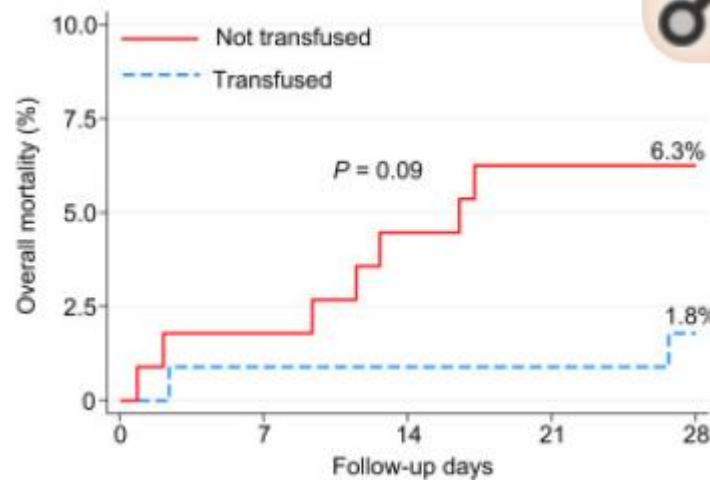
Plazma tedavisinin erken dönem uygulama sonuçları

➤ Am J Pathol. 2020 Nov;190(11):2290-2303. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11.

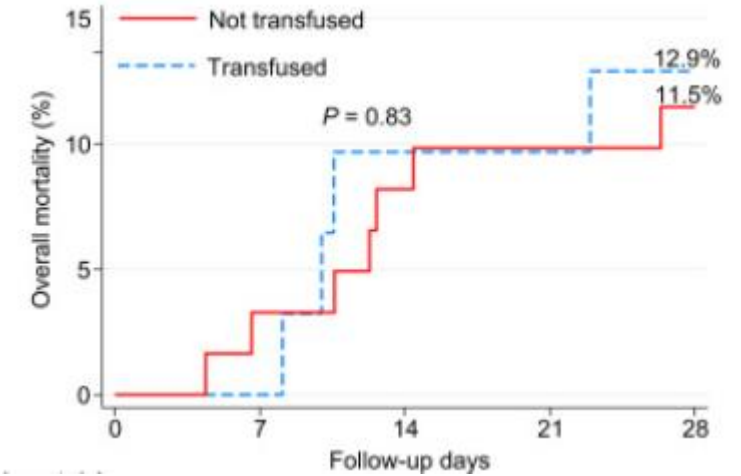
Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality



Tüm hastalar



İlk 72 saat uygulama



>72 saat sonra uygulama



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

Sürüm 5

Ekim 2020/ANKARA



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

KULLANIM ENDİKASYONLARI

4.1. Bilimsel Veriler Işığında COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Klinik Kullanım Endikasyonları:

Hastanın, semptomların başlamasından sonra geçen sürenin **7 günü aşmamış olması** ve

- 60 yaş üzerinde olması veya
- 18-60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) bulunması veya
- 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması / bağışık sistemini baskılayan hastalığı bulunması;
- Pnömoni bulgularının olmaması,
- Yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi¹⁹.

Not: Çocuklar ve gebelerde, etkinlik ve güvenlik için, immün plazma tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

- ✓ Serum IgA düzeyi bakılarak normal olduğunun dokümente edilmesi gerekmektedir
- ✓ IgA eksikliği olan hastalara bu tedavi uygulanamaz
- ✓ Profilaktik olarak kullanımı ile ilgili bir veri ve öneri henüz mevcut değildir



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

UYGULAMA

Erişkin bir hasta için önerilen minimum doz 200 mililitrelik COVID-19 immün plazma ünitesinden 24-48 saat ara ile günde 1 ünite olmak üzere, 1-2 doz olup gerekli görülürse maksimum 3 doz (600 mililitre) şeklindedir. Tedavi ile ilgili güncel veriler 200 mililitrelik tek dozun etkili olabileceğini göstermektedir. Hastaya verilecek toplam doz ile ilgili karar hastayı takip eden hekimler tarafından, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına bakılarak verilecektir. Bu uygulamanın bilimsel temeli, kardiyopulmoner açıdan stabil olmayan bu hasta grubunda volüm yüklenmesini engellemektir ^(12,16).

Hastaya verilecek olan COVID-19 immün plazma ile hastanın ABO kan grubu uyumlu olmalıdır (AB kan grubu plazma transfüzyonunda genel vericidir). Rh kan grubu göz ardı edilebilir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

BAĞIŞÇI OLMA KRİTERLERİ

2.1 COVID-19 Virüs Enfeksiyonuna Yakalanmış ve Sonrasında İyileşmiş Bireylerin Bağışçı Olabilme Kriterleri:

1. COVID-19 enfeksiyonu tanısının, laboratuvar test (nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış PCR test pozitifliği ya da serolojik olarak SARS-CoV-2 antikorlarına ait test pozitifliği) sonuçlarına göre alınmış olması ve
2. Klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmenin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması ve
3. Nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılmış en az 2 adet PCR test sonucu negatifliğinin (testlerden birisi son 48 saat içerisinde yapılmış olmalı) olması gerekmektedir.
4. Klinik iyileşmenin üzerinden 28 gün geçti ise PCR test negatifliği şartı aranmaz.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

AFEREZ BAĞIŞI İÇİN GENEL ŞARTLAR

2.2 Aferez Bağışı için Genel Şartlar:

1. Kan Bağışçısı Sorgulama Formu, Kan Bağışçısı Kayıt Formu, Aferez Bağışçısı Bilgilendirmiş Onam Formu, COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Ek Sorgulama Formu (Ek-1) ve COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Ek Bilgilendirme ve Onam Formu'nun (Ek-2) birlikte doldurulması ve kısa fizik muayene ile değerlendirilmesi gerekmektedir.
2. Bağışçı adaylarında, mikrobiyolojik tarama testlerinin (serolojik olarak HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2 ve anti-sifiliz Ab testleri) ve yapılabiliyorsa HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA Nükleik Asit Amplifikasyon Tarama (NAT) testlerinin çalışılması gerekmektedir.
3. İmmün plazma bağışçıları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlardan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçı olabilmeleri için HLA antikorları açısından taramaları ve negatif olduklarının gösterilmesi gerekmektedir ⁽¹²⁻¹⁴⁾.
4. COVID-19 İmmün Plazma bağışçıların antikor tarama (İndirekt Coombs) test sonucu negatif olmalıdır.
5. İmmün plazma bağışı en erken iyileşmenin üzerinden en az 14 gün geçtikten sonra başlar ve en fazla 3 (üç) aylık süre içerisinde yapılabilir. İlk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilerek, en az 10 gün ara ile bir ay içerisinde en fazla 3 kez olmak kaydıyla 3 ay içerisinde toplam 8 kez yapılabilir. Bir bağışçıdan bir ay içerisinde en fazla 1800 ml plazma toplanabilir ^(1,14,15).



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı

COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ

ÜRÜN HAZIRLANMASI

3. COVID-19 İMMÜN PLAZMA BAĞIŞÇILARI VE ÜRÜNE UYGULANACAK İŞLEMLER

1. Ulusal mevzuata uygun rutin olarak yapılan mikrobiyolojik tarama (HBV, HCV, HIV ve Sifiliz) testlerinin sonucu negatif olmalıdır. ⁽¹²⁻¹⁴⁾.
2. Toplanan immün plazma örneklerinden serolojik yöntemlerle çalışılan anti-SARS-CoV-2 antikor test sonucun pozitif/reaktif olmalıdır.
3. Teknik imkanlar olarak verdiği takdirde;
 - a) Nötralizan anti-SARS-CoV-2 titreleri 1:80 ve üzeri olanlardan immün plazma bağışı kabul edilecektir (test yapılabilir hale gelene kadar bağışçıdan alınacak olan serum/plazma numuneleri daha sonra antikor titre tayini çalışılmak üzere -80°C'de dondurularak saklanmalıdır).
 - b) Transfüzyon güvenliğini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek adına alınan plazmaların "Patojen İnaktivasyonu"na tabi tutulması önerilmektedir. ^(9,12,14).
4. Plazma bağışı için aferez yöntemi seçilmelidir. Bağışçılardan bu kapsamda antikoagülan solüsyon miktarı göz ardı edilerek 200 ila 600 ml plazma toplanabilir. 200 ml'nin

üzerinde bileşen toplanması halinde bileşenler, 200 ml'lik bölünmüş bileşen olarak ayrı ayrı etiketlenmelidir. Takip edilebilirlik açısından alınan plazma bileşenleri, ISBT kodlama sistemi kullanılarak, Türk Kızılay'dan provizyon alınarak etiketlenmiş (COVID-19 İmmün Plazma) olmalı ve izlenebilirlik açısından ulusal mevzuata uygun olarak şahit numuneler saklanmalıdır.

5. COVID-19 immün plazma, dondurulmadan kullanılacak ise ısıtılmalıdır.

Dondurma işlemi aferez işleminin tamamlanmasından sonra "Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Standartlar" rehberine uygun olarak yapılmalıdır.

SONUÇ



- ✓ İmmün plazmanın kullanımının etkin bir tedavi yöntemi olduğunu kanıtlayan **kısıtlı sayıdaki çalışma** mevcut
- ✓ İmmün plazma; Erken dönem kullanılması durumunda mortalite ve hastalık progresyonu üzerine etkin olabilir
- ✓ Hastalık seyrinde daha sonraki geç dönemlerde ve çoklu organ yetmezliği ile entübe edilmiş kişilerde etkisi kısıtlı olacaktır
- ✓ Sitokin fırtınasının ön plana çıktığı semptomlar başladıktan sonra, **bu tedavi yönteminin kullanılması önerilmemektedir**
- ✓ Etkinlik-maliyet-ulaşılabilirlik açısından tercih edilmelidir

