

COVID 19 PANDEMİSİ VE PNH HASTA YÖNETİMİ

Asu Fergün Yılmaz, Fahri Şahin

Genel bilgiler:

Coronavirüsler, tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerinde çubuksu çıkıntılar taşıdıkları için bu ailedeki virüslere Türkçe 'taç' anlamına gelen 'corona' sözcüğünden türetilerek Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Coronavirüsler hem insan hem de hayvanlar için önemli patojenlerdir.

İnsanlarda coronavirüslerin neden olduğu hastalıklar basit soğuk algınlığından akut solunum yetmezliği de dahil olmak üzere oldukça geniş bir spektruma sahiptir. Solunum semptomlarına ek olarak coronavirüsler, insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara da neden olabilmektedir.

Yeni tip coronavirüsün neden olduğu enfeksiyon vakaları ilk olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde, Aralık 2019'da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde bildirilmeye başlanmıştır. Ardından etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış ve SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Hastalık ise COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Dünya genelinde 100'ün üzerinde ülkede iki milyonun üzerinde olgu bildirilmiştir. Türkiye'deki ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020 de saptanmıştır.

Özellikle altta yatan ek hastalıkları (diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi) olan kişilerde hastalığın daha ciddi seyrettiği ve morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İnfluenza salgınlarından elde edilen veriler ışığında immunsupresif hastalar Covid 19 salgınında da potansiyel risk grubunu oluşturmaktadırlar. Benzer şekilde, Paroksizmal nokturnal hemoglobunuri (PNH) hastalarımız da özellikle eculizumab tedavisi altında immunsupresif olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle PNH hastalarının Covid 19 enfeksiyonu ve komplikasyonları açısından risk grubunu oluşturduğu ön görülmektedir. PNH hastalığının çok nadir olması nedeni ile Covid 19 pandemisinde PNH hastalarının takip, tedavi ve yönetimi ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle PNH hastalarının Covid 19 salgını sırasındaki yönetimi uzman görüşlerine dayanır.

Genel önlemler:

Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen izolasyon ve sosyal mesafe kuralları PNH hastaları için de geçerlidir. Bu bağlamda PNH hastalarının gerekli olmadıkça evden çıkmamaları için gerekli bilgilendirmenin yapılması önerilir. Ancak ateş ve solunum semptomları olması durumunda takip edildikleri hematoloji kliniklerine bilgi vererek sağlık kuruluşlarına gelmeleri önerilir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 'Kanser Hastaları Tanı ve Tedavi Merkezlerinde Alınması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri' kılavuzunda bahsedilen öneriler PNH hastaları için de geçerli olmalıdır. Bu önlemler doğrultusunda gerekli durumlarda hasta ve yakınlarının sağlık merkezine

maske takarak gelmeleri önerilmelidir. Hasta ve yakınları, ayaktan kemoterapi üniteleri, klinik ve poliklinik başvurusu öncesinde COVID-19 belirtileri açısından sorgulanmalıdır. PNH hastalarının takip ve tedavisinde görevli sağlık çalışanları ise kemoterapi ve/veya radyoterapi ünitelerinde görevli sağlık çalışanları gibi Covid servislerinde görevlendirilmemelidir. Sağlık çalışanları, COVID-19 belirtileri ve temas öyküsü açısından her gün sorgulanmalıdır. İmmünsüpresif hastaya bakım veren sağlık personelinin kendilerinde ve ailelerinde, COVID-19 enfeksiyon belirti ve bulgularının izlenmesi ve saptanması durumunda gerekli önlemler alınarak Sağlık Bakanlığı Rehberine uygun olarak hareket edilmelidir. Böylelikle PNH hastalarının sağlık merkezlerinde mümkün olduğunca Covid 19 enfeksiyonundan izole edilerek tedavi edilmesi amaçlanmaktadır.

PNH hastalarında tedavi:

Covid 19 pandemisi süresince aktif tedavi alması gereken malignite hastalarında ve romatolojik hastalarda kemoterapi, immunoterapi, radyoterapinin ve immunsüpresif tedavilerin gerekçesiz olarak durdurulmasını öngören kesin veriler ve öneriler bulunmamaktadır. Her ne kadar PNH hastalarının takip ve tedavisi ile ilgili literatürde yeterli veri ve çalışma olmasa da immunsüpresif tedavi alan romatoloji hastalarından ve aktif kemoradyoterapi ve immunoterapi olan kanser hastalarından elde edilen veriler PNH hastalarının takip ve tedavisine de ışık tutabilir. Tüm hematolojik hastalarda olduğu gibi PNH hastalarında da tüm tetkiklerin, hastane başvuru sayılarının ve hastanede kalış sürelerinin azaltılması sağlanmalıdır. Hastaların hastanedeki mobilizasyonlarını ve sağlık personeli ile iletişimlerini minimuma indirecek tüm koşulların sağlanması planlanmalıdır.

PNH hastalarında tedavi önerileri:

1. Eculizumab tedavisi:

a. Eculizumab tedavisi alan hastalar:

- Kompleman sisteminin inhibisyonuna neden olan Eculizumab tedavisinin şu ana kadar covid 19 enfeksiyonu riskini arttırdığına ve/veya komplikasyon riskini yükselttiğine dair literatürde veri mevcut değildir.
- Bu nedenle eculizumab tedavisi alan hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmemektedir.
- Eculizumab tedavisi alan hastalarda covid 19 enfeksiyonu büyük olasılıkla artmış hemolize neden olacaktır. Enfeksiyon sırasında artmış hemolizin tedavisi tam olarak dokümente edilmemiş olsa da hastanın klinik durumu ve hemolizin şiddeti göz önüne alınarak enfeksiyon sırasında eculizumab dozunun arttırılması ve/ veya eculizumab tedavi aralığının kısaltılması düşünülebilir.

b. Eculizumab tedavisi almayan hastalar:

- Tedavi endikasyonu olmayan hastalarda koruyucu önlemler dışında ek öneri bulunmamaktadır.

- Eculizumab tedavisi almayan ve Covid 19 enfeksiyonu geçiren hastalarla ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Ancak PNH hastalarında enfeksiyon sırasında kompleman sisteminin aktive olduğu bilinmektedir. Covid 19 enfeksiyonu geçiren hastalar artmış hemoliz ve tromboz riski açısından yakın takip edilmelidir. Hasta özelinde hemolizi kontrol altına alınamayan PNH vakalarında eculizumab tedavisinin başlanması düşünülebilir.

2. Destek tedavisi:

a. Hastaneye başvuru sayısını en aza indirmek için

- Kan ve kan komponenti transfüzyon sınırı:
 - Hemoglobin sınırı: 7 gr/dl
 - Trombosit sınırı: 10.000-20.000 / μ l olarak kabul edilebilir.
- Nötropenik (nötrofil<500/ μ l) olan vakalarda G-CSF tedavisi düşünülebilir

b. Covid 19 enfeksiyonu olan PNH vakalarında hem covid 19 hem de PNH hastalığı nedeni ile artmış tromboz riski mevcuttur. Bu hastalar tromboz gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. PNH hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kontraendikasyonu olmayan vakalarda başlanmalıdır.

3. Allojeneik kemik iliği nakli: Eculizumab tedavisinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte, allojeneik kemik iliği naklinin PNH hastalarının tedavisindeki yeri oldukça azalmıştır. Pandemi döneminde, ciddi aplastik anemi ile birlikte olmayan ve acil nakil ihtiyacı olmayan vakalarda allojeneik kök hücre naklinin ertelenmesi önerilir. Bunun yanında ciddi aplastik anemi nedeni ile acil kemik iliği nakli endikasyonu olan PNH hastalarında allojeneik kök hücre nakli planlanabilir. Nakil öncesinde hem hastanın hem de vericinin covid 19 enfeksiyonu açısından sorgulanması ve gerekli testlerin yapılarak negatif sonuç elde edildikten sonra nakil hazırlığına başlanması uygun olur.

Faydanılan kaynaklar:

1. Sağlık Bakanlığı Covid 19 Rehberi (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf)
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. Eur Respir J. 2020;2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020

4. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):214-224. doi:10.1093/cid/cit725
5. Sağlık Bakanlığı 'Kanser Hastaları Tanı ve Tedavi Merkezlerinde Alınması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri' (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19>)
6. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-668. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424
7. Aakash Desai, Sonali Sachdeva, Tarang Parekh, and Rupak Desai COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Global Oncology* 2020 :6, 557-559
8. COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH . Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf
9. Yin, S., Huang, M., Li, D. et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
10. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C. and Iba, T. (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14810