

**Protokol pre podanie COVID-19
rekonvalescentnej plazmy CCP (COVID-
19 Convalescent Plasma) pacientom
s depléciou B-lymfocytov**

Obsah

| | |
|---|----------|
| Autorský kolektív, recenzenti..... | 3 |
| Úvod a východiská..... | 3 |
| Ciele | 3 |
| Indikácie..... | 4 |
| Kontraindikácie..... | 4 |
| Intervencia (Liek)..... | 4 |
| Plán podávania | 5 |
| Sprievodná terapia | 5 |
| Priebeh liečby..... | 5 |
| Monitoring | 6 |
| Očakávaný výstup | 7 |
| Literatúra..... | 7 |

Autorský kolektív, recenzenti

Autorský kolektív:

- doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM

Recenzenti:

- MUDr. Jana Rosochová
- prof. MUDr. Pavol Jarčuška
- prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.
- MUDr. Alexander Wild
- Dr. h. c. prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc.

Úvod a východiská

Použitie liekov na depléciu B-lymfocytov (najmä monoklonové protilátky proti CD20, napríklad rituximab) predstavujú v súčasnosti štandard v terapii B- bunkových hematologických malignít a autoimunitných ochorení. Ich použitie zvýšilo počet úspešne liečených a vyliečených pacientov; vedľajším efektom je predĺžená deplécia B- lymfocytov a z toho prameniace poškodenie imunitnej odpovede a produkcie neutralizačných protilátok proti patogénom.

Pacienti s hematologickými malignitami sú najohrozenejšou skupinou onkologických pacientov s najvyššou mierou komplikácií a mortality spojených s COVID-19. Navyše, pacienti s B- bunkovou depléciou/lymfopéniou majú protrahovaný priebeh infekcie, často s recidívami a dlhodobo vylučujú vírus (aj >100 dní).

Pasívna imunoterapia je známy spôsob liečby niektorých infekcií, substitúcia imunoglobulínov je známy koncept, podobne aj podávanie rekonvalescentnej plazmy – t.j. plazmy darcov, ktorí prekonali infekciu a vytvorili špecifické protilátky (proti COVID-19). Teoretický predpoklad účinku a bezpečnosti bol potvrdený aj v klinickej praxi v skupine pacientov s depléciou B-lymfocytov po liečbe anti-CD20 monoklonovými protilátkami, vrátane efektu klinického zlepšenia, záchrany života, skrátenia hospitalizácie a pobytu na JIS a potreby UPV. Výsledky podávania plazmy neboli presvedčivé vo veľkých komparatívnych štúdiách, kde však práve uvedené skupiny pacientov neboli vôbec alebo len marginálne zaradené. V rámci liečebných možností ochorenia COVID-19 a pri nejestvujúcej kauzálnej liečbe je možné uvažovať o rekonvalescentnej plazme ako o jednej z alternatív najmä v tejto skupine pacientov.

Vzhľadom na možnosť prípravy plazmy od darcov po prekonaní infekcie, s možnosťou kvantifikácie protilátok v prípravku sme presvedčení o potrebe a zmysluplnosti tohto transfúzneho lieku pre uvedenú špecifickú skupinu pacientov.

Ciele

Primárny cieľ:

Posúdiť čas od podania rekonvalescentnej plazmy do zlepšenia (hodnotenú podľa WHO klasifikácie) alebo do prepustenia u vysoko rizikových pacientov s infekciou SARS-CoV-2, ktorí vyžadujú hospitalizáciu.

Sekundárne ciele:

1. Posúdenie celkového prežívania a po 28, 56 a 84 dňoch od podania RP
2. Stanovenie vírusového klirensu SARS-CoV-2 (hodnotenie vírusovej nálože a pozitivity PCR testom) a tvorby antivírusových protilátok
3. Posúdenie závislosti od oxygenoterapie
4. Posúdenie podielu pacientov, ktorí vyžadovali intenzivistickú starostlivosť (HFO, UPV, pobyt na JIS/OAIM)
5. Hodnotenie klinického stavu pacienta (horúčky, kašeľ, dyspnoe)
6. Hodnotenie potreby rehospitalizácií

Indikácie

1. Hospitalizovaný pacient s dokázanou symptomatickou infekciou SARS-CoV-2 (PCR test, typické klinické príznaky) s progredujúcou alebo rekurentnou infekciou na štandardnej liečbe **plus**
2. Deplécia B- lymfocytov spôsobená primárnym alebo sekundárnym imunodeficitom (súčasná alebo nedávna /6-12 mesiacov/ liečba monoklonovými protilátkami proti B-lymfocytom) **alebo**
3. Klinicky aktívna proťahovaná forma COVID-19 infekcie definovaná pretrvávaním klinických prejavov viac ako 2 týždne s opakovaným dôkazom pretrvávania COVID-19 PCR vyšetrením pri súčasne dokázanej poruche primárnej alebo sekundárnej humorálnej imunity resp. pri lymfopénii $<0,8 \times G/L$

Kontraindikácie

1. Demencia, psychiatrické alebo kognitívne choroby
2. Kontraindikácia transfúzie, vážna alergická reakcia na podanie plazmy v anamnéze
3. Agamaglobulinémia IgA
4. Potrebné zváženie rizík a prínosu pre konkrétneho pacienta indikujúcim lekárom

Intervencia (Liek)

- CCP alebo COVID-19 rekonvalescentná plazma, je transfúzny liek, ktorý sa získava štandardným spôsobom z odberov celej krvi alebo aferézou od pacientov/darcov, ktorí sa zotavili z infekcie COVID-19 a súhlasili s darovaním . CCP obsahuje protilátky proti koronavírusu SARS-CoV-2. Množstvo protilátok (anti-SARS-CoV-2 IgG) sa stanovuje v produkte pri výrobe.
- Obsahuje stabilizačný roztok citrátu sodného.
- Spôsob podania: Intravenózne
- Podmienky skladovania: pri teplote: $\leq -30^\circ C$
- Maximálna doba skladovania: 2 roky
- Známe nežiaduce reakcie po podaní COVID-19 rekonvalescentnej plazmy

- Podľa predchádzajúcich dostupných štúdií neboli po podaní COVID-19 rekonvalescentnej plazmy pozorované závažné nežiadúce reakcie alebo závažné nežiaduce udalosti iné alebo vo zvýšenej frekvencii ako pri podaní ľudskej plazmy pri iných – klasických indikáciách.
 - Objemové preťaženie pri vysokej rýchlosti infúzie a pri vysokom objeme plazmy (TACO; Transfusion associated circulatory overload), najmä u pacientov so srdcovými rizikovými faktormi, s rizikom srdcového zlyhania a pľúcneho edému.
 - Intoxikácia citrátom pri vysokej rýchlosti infúzie a pri vysokom objeme plazmy najmä pri zlyhaní pečene, pri šoku, acidóze, hypotermii .
 - Alergické reakcie, v zriedkavých prípadoch anafylaktický šok.
- Zriedkavé:
 - Riziko infekcií prenášaných transfúziou: baktérie, vírusy (HIV, HCV, HBV, CMV a ďalšie).
 - Akútne poškodenie pľúc spojené s transfúziou (TRALI; transfusion associated lung injury).
 - Všetky nežiadúce reakcie a udalosti zistené u príjemcov CCP sa musia zdokumentovať, riešiť a hlásiť ŠUKL v súlade s platnou legislatívou MZ SR.

Plán podávania

Podávanie Covid-19 rekonvalescentnej plazmy (CCP) sa musí realizovať v súlade s platnou legislatívou a metodickými pokynmi pre klinické použitie transfúzných liekov. Infúzie rekonvalescentnej plazmy sa zvyčajne podávajú dva dni za sebou: 1. deň a 2. deň po jednej transfúznej jednotke rekonvalescentnej plazmy denne. Objem jednej transfúznej jednotky rekonvalescentnej plazmy je 200 - 270ml. Jednotky zmrazenej rekonvalescentnej plazmy sa pred podaním rozmrazia pri 37°C. Používa sa výhradne kompatibilná plazma s ABO krvnou skupinou príjemcu. Plazma sa podáva s rýchlosťou 80-100 ml za hodinu, maximálne však do štyroch hodín. Plazma je aplikovaná cez štandardnú transfúznú súpravu s veľkosťou pórov 170-230 um.

Sprievodná terapia

Počas podávania rekonvalescentnej plazmy nie je kontraindikovaná žiadna liečba zameraná na zmenu imunitnej odpovede alebo vírusovej replikácie. Pacienti teda môžu dostávať tieto lieky alebo ich kombinácie. Bude monitorovaná liečba ako sú kortikosteroidy, virostatiká, ATB, protizápalové lieky, antikoagulanciá.

Priebeh liečby

Zaznamenajú sa všetky nežiaduce udalosti spojené s transfúziou plazmy, podľa CTCAE klasifikácie.

Pri výskyte nežiadúcich účinkov je možné pokračovať v podávaní plazmy po úprave do < 2. stupňa podľa CTCAE

Závažné alergické reakcie alebo anafylaktický šok alebo závažné nežiaduce účinky sú dôvodom ku okamžitému definitívnemu ukončeniu podávania plazmy, nepodáva sa ani 2. dávka plazmy.

Monitoring

Pred a po podaní rekonvalescentnej plazmy: krvný tlak, pulz, saturácia O₂ pulzným oxymetrom.

Rozpis ostatných sledovaných parametrov je uvedený v Tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1 Schéma monitorovaných laboratórnych a klinických parametrov

| Parameter | D<1 | D1 | D3 | D7 | D14 | D28 | D56 | D84 | Dx | Dx | Dx | Dx | |
|---|-----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|--|
| KO+diff | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |
| HKV | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |
| D-Dimér | X | X | | X | | X | | X | | | | | |
| ATIII | X | | | | | | | | | | | | |
| Biochémia C | X | X | | | X | X | X | X | | | | | |
| Biochémia Z | X | X | | | | | | | | | | | |
| mineralogram | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |
| CRP a PCT | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |
| IL6 | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |
| Feritín | X | X | | | X | | X | | | | | | |
| Ig kvant | X | | | | | X | X | X | | | | | |
| Moč CH+S | X | | | X | | | | | | | | | |
| Troponín | X | X | | | | | | | | | | | |
| CK | X | X | | | | | | | | | | | |
| NT pro BNP | X | X | | | | | | | | | | | |
| serológia | X | | | | | | | | | | | | |
| EKG | X | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19 PCR | X | | | X | X | * | * | * | | | | | |
| anti SARS-COV-2 (Ig)# | X | X | | | X | X | X | X | | | | | |
| Hodnotenie klinického stavu (podľa WHO škály) | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Klinicky relevantný nález | X | X | | X | X | X | X | X | | | | | |

Vysvetlivky:

Bioch; biochémia, CK; kreatinínkináza, EKG; elektrokardiogram, IL 6; interleukín 6, KO+diff; krvný obraz s diferenciálom, moč CH+S; moč chemicky a sediment,

Bioch C: Kr, KM, urea, albumíny, glukóza, bilirubín, ALP, GMT, AST, ALT, LDH,

Bioch Z: Kr, KM, glukóza, bilirubín, ALP, AST, LDH,

Mineralogram: natrium, kálium, chloridy, fosfor, magnézium

Serológia: anti HIV, anti HCV, BWR, HBsAg, anti HBc

Ig kvant.: IgG, IgM, IgA

Dx: deň vyšetrenia mimo uvedených dní

V rámci sledovania sa zapíšu reálne dni, kedy boli vyšetrenia realizované

*v prípade pretrvávajúcej pozitivity alebo suspektnej reinfekcie/reaktivácie
#pred každým podaním plazmy a 24 hod po jej podaní

Príloha č. 1 WHO škála pre hodnotenie klinického zlepšenia pri ochorení COVID-19

| <i>Patient State</i> | <i>Descriptor</i> | <i>Score</i> |
|--|--|--------------|
| <i>Uninfected</i> | No clinical or virological evidence of infection | 0 |
| <i>Ambulatory</i> | No limitation of activities | 1 |
| | Limitation of activities | 2 |
| <i>Hospitalized Mild disease</i> | Hospitalized, no oxygen therapy | 3 |
| | Oxygen by mask or nasal prongs | 4 |
| <i>Hospitalized Severe disease</i> | Non-invasive ventilation of high-flow oxygen | 5 |
| | Intubation and mechanical ventilation | 6 |
| | Ventilation + additional organ support – pressors, RRT, ECMO | 7 |
| <i>Dead</i> | Death | 8 |

<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>

Očakávaný výstup

- Safety a efficacy report po prvých 15 pacientoch (interim analýza)
- Dľa interim analýzy vypracovanie odporúčania

Literatúra

1. Maïke Janssen, et al. A Randomized Open label Phase-II Clinical Trial with or without Infusion of Plasma from Subjects after Convalescence of SARSCoV-2 Infection in High-Risk Patients with Confirmed Severe SARS-CoV-2 Disease (RECOVER): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* (2020) 21:828. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04735-y>
2. Joyner M, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. 2020:2020.05.12.20099879
3. Tepasse PR, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol*. 2020;190(2):185-188
4. Hueso T et al. Convalescent plasma therapy for B- cell depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020, 136 (20):2290-2295
5. Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e154-e156.
6. Honjo K., et al. Convalescent plasma-mediated resolution of COVID-19 in a patient with humoral immunodeficiency. *Cell Reports Medicine* 2021, 100164, January 19. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100164>