



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19 Hastalarında Destek Tedavi-2
(Anti-sitokin/Anti-inflamatuvar Tedavi, Koagülopati Yönetimi)

21 Nisan 2020



Tosilizumab ve Antiinflamatuvar Tedavi Önerileri

- Farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde
 - immün yanıtta farklılıklar
 - bazı hastalarda
 - hiperinflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS)
 - edinsel (sekonder) hemofagositik lenfohistiyositozis (sHLH)
- Sepsis hastalarında
 - MAS bulguları olan hastalar anti-sitokin tedaviden fayda görebilir
- COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde
 - sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın,
 - MAS tablosunun gelişebilir ve bu hastalarda anti-sitokin tedaviden yarar sağlayabilir



Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması

- Makrofaj Aktivasyonu Sendromu
 - COVID-19 hastalığı seyrinde gelişebilir
 - Sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamakta
- COVID-19 hastalarının
 - %10'unun kritik tabloda olabileceği ve
 - kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde
 - MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmekte
- MAS
 - yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyon
 - tanı konduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok güç
 - tanı doğrulanması, gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji konsültasyonu
 - tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi



Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması

- **Tedaviye rağmen**
 - devam eden dirençli ateş,
 - yüksek seyreden ya da artan CRP ve ferritin değerleri,
 - D-dimer yüksekliği,
 - lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler,
 - karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma,
 - hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder
- Laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde değişiklik olması önem taşır
- **Eşlik eden sekonder enfeksiyon olmamalı**
 - Kan ve diğer odak kültürleri alınmalı
 - Normal prokalsitonin değerleri



Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması

- Anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubu
 - doğru ve vaktinde tanımlanmalı
 - etkili ve güvenli bir tedavi planlanmalı
- Akılda tutulmalı !!!
 - COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtımsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de,
 - hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulguların gelişmeyebileceği ve
 - diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalı.



MAS Tedavisinde Tosilizumab-1

- **Tosilizumab**
 - COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiş
 - Az sayıda hasta açık çalışma verisine göre
- **Tosilizumab ve diğer IL-6 blokörleri ile IL-1 blokörü Anakinra**
 - Ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmakta



MAS Tedavisinde Tosilizumab-2

- MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında
 - 8 mg/ kg dozunda (en fazla 800 mg)
 - Hastadaki bulguların ciddiyetine göre
 - Tek seferde 400 mg ya da 800 mg IV
 - İlk doz 400 mg olarak yapıldığında,
 - klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak
 - 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı



MAS Tedavisinde Tosilizumab-3

- Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınan ancak halen MAS bulguları devam eden hastalarda
 - tekrar (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı
 - mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji konsültasyonu
 - alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmeli



MAS Tedavisinde Tosilizumab-4

- **Tosilizumab kontrendikasyonları**
 - Gebelik
 - Nötropeni ($< 500/mm^3$)
 - Aktif tüberküloz,
 - Aktif hepatit B veya C,
 - Allerji ve hipersensitivite
- **Kullanılan hastalar**
 - karaciğer fonksiyonları
 - trombosit sayısı
 - divertikülit öyküsü varsa gastrointestinal perforasyon açısından izlenmeli



Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

- Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden
 - aseptik koşullar altında
 - hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı çekilir
 - 200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml
- Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir.
- İnfüzyon torbasındaki son sıvı hacmi 100 ml olmalı.
- Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirmeden karıştırılır.
- İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.



Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip-1

- **Tosilizumab tedavisi sonrasında,**
 - Klinik etkiden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden,
 - akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalı
- **Tedaviye yanıt olduğunda**
 - ferritin değerlerinde düşme hızlı olmayabilir
 - bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemeli
- **Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede**
 - inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.)
 - hipoksi,
 - solunum yetmezliği,
 - şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalı



Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip-2

- Anti-sitokin tedavi alan hastalarda sekonder enfeksiyonlar !!!
 - inflamasyon göstergeleri baskılanmış olabilir
 - ateş,
 - CRP artışı,
 - lökosit artışı gibi
 - tanı için
 - kan ve diğer odak kültürleri
 - prokalsitonin



MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler-1

- Anakinra
 - Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti
 - Kineret 100 mg hazır enjektör
 - Tedavi de güvenli bir seçenek
 - Kısa yarı ömrü (4-6 saat)
 - İhtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları
 - Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre
 - günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan,
 - çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg iv uygulamaya kadar doz ayarlaması
 - Yanıt alınan hastalarda
 - günlük doz düşürülebilir
 - ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir.
- Doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, CRP akut faz yanıtını takipte güvenilir bir test



MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler-2

- **Kortikosteroidler**
 - mümkün olduğunca kaçınılmalı
 - ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılabilir
 - dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde
- **JAK inhibitörleri (ruksolitininib ve diğerleri)**
 - Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda
- **IVIg tedavisi**
 - Ig düzey takibi ile
 - IgA eksikliğinde kullanılmamalı
 - 2 g/kg/gün toplam 2 gün
- **Sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozuklukları ve DİK açısından**
 - yakın takip
 - tedavi planı



MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler-3

- **Sonuç olarak**
 - Tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler
 - sadece tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında
 - kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla
 - dikkatli bir şekilde kullanılabilir.
- **Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede**
 - Romatoloji ve/veya hematoloji konsültasyonu
- **Anti-sitokin tedaviler**
 - standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalı
 - tedavi alan hastalar
 - sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-1

- COVID-19 seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olaylar
 - Virusun ACE2'e bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ilişkili
 - Sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu)
 - Hareketsizlik/hastanede yatış ilişkili hastalarda gelişen staz ilişkili
- Koagulopati gelişen hastalarda ölüm daha sık
- Öneri
 - Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi
 - yaygın damar içi pıhtılaşması skorlaması ile (ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC))
 - 1-2 günde bir



COVID-19 seyrinde izlenmesi gerekli koagulopati belirteçleri

| Laboratuvar istemi | Anlamlı sonuç |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombosit | <100.000 /μl: (sepsis ve yüksek mortalite) <150.000/μl: (daha ağır seyir habercisi) |
| PT | 3 saniye uzama: (YBÜ endikasyon olasılığı olan hasta) |
| aPTT | 5 saniye uzama |
| Fibrinojen | <150mg/dl (ISHT' göre DIC tanısı, yüksek mortalite) |
| D-Dimer | x 4 artışı (yüksek riskli hasta) |



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-2

- COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalite belirgin azalıyor
 - antikoagulan etkisi yanısıra
 - inflamatuvar sitokinleri bağlaması,
 - nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi,
 - pozitif yüklü peptit C5a'ı nötralize etmesi
 - ve akut faz proteinlerini sekestre etmesi
- COVID-19 ilişkili koagülopati yönetiminde heparin başlanması
 - D-Dimer yükselmesi (eşik değer netleştirilmemiştir; x6 – 8 kat?)
 - ve/veya
 - SIC kriterinin > 4 olması durumunda
- Koagülopati, vireminin genellikle 7. gününde belirginleşiyor
- ARDS gelişmiş hastalarda
 - Plazma doku faktörü ↑↑↑
 - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ↑↑↑



Sepsisin yol açtığı koagülopati (SIC) tanısında diagnostik kriter

| | 0 puan | 1 puan | 2 puan |
|-------------------------------|--------|--------|--------|
| PT | < 1.2 | >1.3 | > 1.4 |
| Trombosit ($\times 10^9/L$) | >150 | <150 | <100 |
| Total SOFA (4 kriter) | 0 | 1 | >2 |

*Toplam puan >4 olması durumunda SIC tanısı konur



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-3

- Hareketsizlik/hastanede yatış nedenli gelişen staz ilişkili venöz tromboembolizm
 - Yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri kötü prognoz göstergesi
- COVID-19'lu hastalarda koagülopati izlem ve tedavisi
 - Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi
 - Tüm hastalara Heparin profilaksisi
- Antitrombin III eksikliği
 - 1/500 – 1/5000 sıklığında
 - henüz rutin tarama önerilmemiş
- İnflamasyon bulguları düzelene kadar heparin profilaksi devamı



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-4

- D–dimer $< 1000\text{ng/ml}$ olan hastalarda tromboz profilaksisi
 - CrCl $> 30\text{ml/dak}$
 - BMI $< 40\text{kg/m}^2$: Enoksaparin 40mg/gün sc
 - BMI $> 40\text{kg/m}^2$: Enoksaparin $40\text{mg } 2 \times 1 \text{ sc}$
 - CrCl $< 30\text{ml/dak}$
 - Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez.
 - Standart heparin $5000 \text{ U sc } 2 \times 1$ veya 3×1
 - veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-5

- **D-dimer > 1000ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar**
 - Enoksaparin: 0.5mg/kg 12 saatte bir sc
 - CrCl < 30ml/dak:
 - Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1
 - veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin
- **Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar**
 - > 90 gün: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz.
 - < 90 gün: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi-6

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kan sayımı | <p>Hgb <7gr/dl: 1 Ü eritrosit süspansiyonu</p> <p>Trombosit <20.000/μl: 1 aferez trombosit veya 2 4'lü havuz trombosit</p> |
| Pnömotik basınç uygulaması | <p>Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması yapılması faydalı olacaktır.</p> <p>Trombosit sayısı <30.000/μl olan hastalarda mekanik tromboprofilaksi önerilir.</p> |



Arteriyel Tromboembolik Olay Koruması Yönetimi

- Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagulan veya K vitamin antagonisti kullanılan hastalarda
 - Düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm
- Virüsün ACE2 ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAS yolağı aktifleşmekte
- RAS aktivasyonu
 - trombosit adezyonu ve agregasyonu geliştirmesi
 - teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski artar



Anti-inflamatuar ve antiaggregan olarak dipiridamol (DIP)

- DIP verilen birkaç hastada (150mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagulopati önlenmiş
- DIP
 - antiaggregan ve antinflamatuar etkisinin yanı sıra
 - fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da önleyerek antiviral etkisi
- Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjiyopatide
 - C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasında



DİK Tanısı için ISTH kriterleri

| | | |
|-----------------------------------------------|--------------------|---------|
| Trombosit x 10⁹/L | >100 | Puan 0 |
| | 50 - <100. | Puan +1 |
| | < 50 | Puan +2 |
| D- dimer /fibrin yıkım ürünleri artışı | Yok | Puan 0 |
| | Orta derece artışı | Puan +2 |
| | Şiddetli artışı | Puan +3 |
| PT uzamış | < 3 saniye | Puan 0 |
| | 3 - < 6 saniye | Puan +1 |
| | > 6 saniye | Puan +2 |
| Fibrinojeng/L | >1 | Puan 0 |
| | <1 | Puan +1 |

*Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7.günden itibaren



COVID-19'lu hastalarda DİK yönetimi-1

- Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça kanama olmayan hastalarda yapılmamalı
- DİK tanısı ile majör kanama varsa kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygun
- Majör kanama
 - kan basıncının $< 90\text{mm Hg}$
ve/veya
 - kalp tepe atımı > 110 /dakika olması



COVID-19'lu hastalarda DİK yönetimi-2

- Trombosit transfüzyonu
 - Trombositopeni $<50.000/\mu\text{l}$ olması halinde
 - 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1 havuz ünitesi
- Taze donmuş plazma
 - Kanama ve PT (3sn) ve/veya aPTT uzaması (5 sn) durumunda
 - 10 – 15ml/kg yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir
- Hipofibrinojenemi ($<150\text{mg/dl}$)
 - 4 ünite taze donmuş plazma
 - veya 1Ü/10kg kriyopresipitat,
 - veya 3-4gram fibrinojen
- Henüz kanıta dayalı olmayan yaklaşımlar
 - antithrombin,
 - rekombinant trombomodulin
 - ve hidrosiklorakine dayalı aşırı trombin oluşumunun hafifletilmesi



Antiviral ajanların kanamaya eğilimde rolü

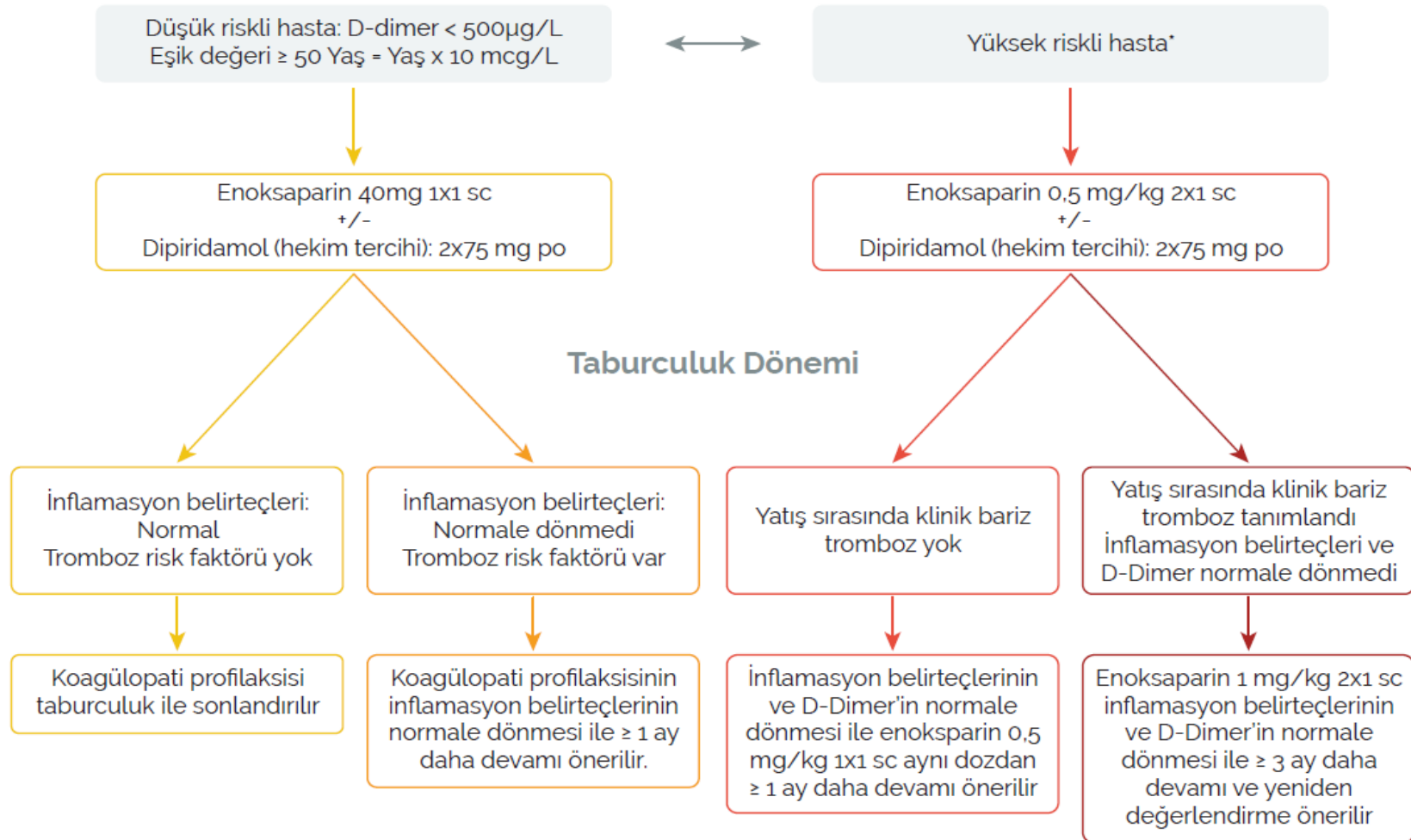
- Ribavirin
 - Warfarin dozunu etkiler.
- Lopinavir/ritonavir
 - CYP3A aracılı ilaçların (rivaroksaban ve apiksaban) birlikte kullanılması sırasında doz azaltılmalı veya birlikte kullanılmamalı
 - P2Y12 inhibitörleri üzerine CYP3A4 inhibisyonu aracılı etkili
 - Klopidoğrel ve prasugrel'in aktif metabolit serum düzeyi azalır
 - Ticagrelorun ise düzeyi artar



COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi Akış Şeması

COVID-19 KOAGÜLOPATİ TEDAVİSİ

Her hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin kontrendikasyon olmadığı sürece başlanmalıdır





COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi ve Sunumları;

Yeni bilgiler eklendikçe güncellenmekte olup
Sağlık Bakanlığı resmi web sayfasından yayınlanmaktadır.

<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>