

BÖLÜM 10

İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA COVID-19

Çiğdem Erol, Özlem Kurt Azap

İmmünsüpresif hasta tanımı günümüzde oldukça geniştir. Kanser için kemoterapi alanlar, solid organ nakli hastaları, hematolojik malignitesi olanlar, romatolojik endikasyonlar nedeniyle biyolojik ajan kullananlar, HIV/AIDS hastaları ilk akla gelen gruplar olarak sıralanabilir. Pandeminin başlangıcında, COVID-19 hastalığında görülen sitokin fırtınasının immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülmeyebileceği veya daha hafif görüleceği; bu nedenle de hastalığın daha hafif seyredebileceğine ilişkin değerlendirmeler yapılmıştı. Bu konuda bilgi ve veri birikimi devam etmekte olup immünsüpresyonun ve altta yatan hastalıkların COVID-19'un seyrini ne oranda etkilediğine ilişkin değerlendirmeler de devam etmektedir. Bu yazıda solid organ nakli hastalarında ve kanser hastalarında görülen COVID-19 hastalığı üzerinde durulacaktır.

Solid Organ Nakli Hastalarında COVID-19

Solid organ nakli hastalarında görülen COVID-19 olgularına ilişkin veriler olgu sunumlarından ve olgu serilerinden elde edilmektedir. Çin, İspanya, Hollanda, Türkiye, İran ve ABD'den bildirilen yayınlar mevcuttur (1-18). Çin'den 17 Mart 2020 tarihinde, kalp nakli olgularında COVID-19'a ilişkin ilk kez yayımlanan olgu sunumunda, iki kalp nakli hastasındaki COVID-19'un seyrine ilişkin bilgiler paylaşılmıştır (1). Olguların her ikisinin de hastalık sonrası taburcu edildiği belirtilerek organ nakli hastalarının aldıkları immünsüpresif tedavinin COVID-19 seyrini nasıl etkileyeceğine ilişkin bilgilerin henüz netlik kazanmadığı belirtilmiştir (1). Aynı tarihlerde, böbrek nakli hastalarında COVID-19'un solunum yolu enfeksiyonuna ait bulgular dışında ishal vb. şekilde atipik seyredebileceği üzerinde durulmuştur (2). Böbrek nakli hastası olup COVID-19 geçiren yedi hastanın birinin eksitus olması nedeniyle de böbrek nakil programlarının bir süreliğine askıya alınabileceği görüşü bildirilmiştir (3). Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 olgularının dağılımı değerlendirildiğinde solid organ nakli olmayanlara göre erkek oranının ve yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir (4).

Türkiye'den pandeminin erken dönemlerinde bildirilen bir çalışmada COVID-19 hastalığının solid organ nakli hastalarında görülme sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (5). Böbrek nakli hastalarında ateşin normal popülasyona göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (6). Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, obezite ve kronik böbrek hastalığı sık görülen altta yatan hastalıklardır (4). Sık görülen yakınmalar ateş (%70), kuru öksürük (%59), nefes darlığı (%43), ishal; sık saptanan laboratuvar bulguları da lenfopeni ve CRP yüksekliği olarak bildirilmiştir. Mekanik ventilas-

yon ihtiyacı New York'tan bildirilen bir çalışmada %39; İran'dan bildirilen bir çalışmada %75'tir (6,7). Türkiye'den yayımlanan böbrek nakilli hafif seyreden bir olgu nedeniyle de organ nakli alıcılarına tarama amacıyla SARS CoV-2 PCR bakılması önerilmiştir (8).

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 tedavisi değişkenlik gösterse de birçok olguda immünsüpresif ilaçların dozu azaltılmıştır. Olguların yaklaşık %90'ında anti-metabolit ilaç kesilirken, %70'inde kalsinörin inhibitörleri kesilmiş veya dozu azaltılmıştır (4). Kortikosteroidlerin immünsüpresif protokolden çıkarılması gerektiğini önerenler de olmuştur (9). Siklosporinin daha önceki çalışmalarda koronavirüslere in vitro koşullarda etkili olduğunun gösterilmiş olması ve bir siklosporin analogu olan alisporivirin in vitro koşullarda SARS CoV-2 virüsünü inhibe ettiğinin gösterilmesi sonucu immünsüpresif olarak siklosporin alan solid organ nakli hastalarında sitokin fırtınasının engellenmesinin mümkün olabileceği belirtilmiş, ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (10). Tedaviler ülkeden ülkeye ve merkezden merkeze farklılık göstermektedir; hidrosiklorokin, tosilizumab, proteaz inhibitörleri ve intravenöz immünglobulin verilen tedaviler arasında yer almaktadır.

Solid organ nakli hastalarında mortalite %5-67 arasında değişmektedir (4). Böbrek nakli alıcılarında 3. haftada mortalite %28; New York'tan 90 solid organ nakil (karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, kalp-akciğer) alıcısının verilerinin yayımlandığı bir çalışmada mortalite %18 olarak saptanmıştır (6,11). ABD'den 50'den fazla merkezden 482 organ nakli hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 28 günlük mortalite % 20,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre mortalite, immünsüpresyonun derecesi ile değil yaş ve kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, obezite, lenfopeni ve radyolojik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur (12). ABD'den Nisan ayında yayımlanan bir çalışmada solid organ nakli hastalarında mortalite %27,8 olarak saptanmış ve COVID-19'un organ nakli hastalarında normal popülasyona göre daha ağır seyrettiği; tosilizumab gibi sitokin fırtınasını sınırlamaya yönelik ilaçların erken dönemde başlanması yararlı olabileceği belirtilmiştir (13). İspanya'dan yayımlanan bir çalışmada karaciğer nakil hastalarında görülen COVID-19'da mortalitenin normal popülasyondan daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre mikofenolat mofetil dozunun azaltılması veya kesilmesi COVID-19'un seyrini olumlu etkilerken immünsüpresiflerin tamamen kesilmesi önerilmemektedir (14). ABD'den yayımlanan bir çalışmada 400 kalp nakli olgusunun izlendiği merkezde 22 olguda COVID-19 saptandığı, %85'inde tedavi modifikasyonu yapıldığı ve COVID-19'un seyrinin normal popülasyona benzer olduğu bildirilmiştir (15). ABD'den 13 kalp nakli olgusuna ilişkin verilerin yayımlandığı makalede de başvuru sırasındaki yakınmaların normal popülasyonla benzer olduğu, inflamatuvar parametrelerin yüksek olmasının hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). ABD'den yayımlanan başka bir çalışmada ise 28 kalp nakli olgusunda mortalitenin %25 olduğu bildirilerek kalp nakli olgularında COVID-19'un ağır seyrettiği bildirilmiştir (17).

Bugüne kadar yayımlanan makalelerde farklı bulgular, görüşler ve yorumlar yer almakla birlikte COVID-19'un solid organ nakli olgularında daha ağır seyrettiği ve daha yüksek mortalite oranlarına yol açtığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. COVID-19 hastalığı

sırasında solid organ nakli hastalarında immünsüpresif tedavinin ve antiviral tedavinin nasıl yönlendirileceğine ilişkin bilgiler henüz netlik kazanmamıştır.

Organ nakline ilişkin olarak bu yazının konusu olmayan önemli bir konu da organ nakli sayılarındaki düşüştür. Bu konuya ilk dikkat çeken makalelerden birisi Nisan ayında yayımlanmıştır ve kadaverik nakil oranlarının ABD’de %51, İspanya’da %87, Fransa’da %91 oranında azaldığı bildirilmiştir (18).

Kanser Hastalarında COVID-19

COVID-19 hastalarına ilişkin ilk veriler Çin’den yayımlanmaya başladığında kanser olguları %0,9 gibi çok düşük oranlarda idi, ancak klinik seyrin normal popülasyona göre ağır olduğu (%30 karşın %16) ve mortalitenin daha yüksek olduğu (%5,6 karşın % 2,3) bildirilmiştir (19). İlerleyen günlerde COVID-19’un kanser hastalarındaki seyrine ilişkin birçok çalışma yayımlandı (20-29). Çin’den yayımlanan ilk makalelerde COVID-19 geçiren kanser hastalarının daha çok erkek olduğu ve daha yaşlı olduğu (ortanca yaş 52-69) ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi altta yatan hastalıkları olduğu bildirilmiştir (20,21). Hastalara ilişkin veriler incelendiğinde COVID-19’un Çin’de daha çok akciğer kanseri olan olgularda görülürken ABD’de meme ve prostat kanseri olan olgularda daha sık görüldüğü saptandı (4). Kanser hastalarında görülen belirti ve bulgular, kanser olmayan hastalardakine benzer idi; ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, ishal en sık görülen bulgular iken asemptomatik akciğer kanseri hastaları da bildirildi (4). Kanser Konsorsiyumu’nun ABD, Kanada ve İspanya’dan elde edilen 928 kanser hastasına ilişkin verileri paylaştığı makalede en sık meme (%21) ve prostat (%16) kanserinin görüldüğü bildirilmiştir. Olguların %22’sinde hematolojik malignite olduğu bildirilmiştir. COVID-19 tanısı alan kanser hastalarının %39’unun aktif kanser tedavisi almakta olduğu belirtilmiştir (22). Olguların %40’ı yatırılarak izlenmiş, %13’ü entübe edilmiş, olgu fatalite hızı %13 olarak bildirilmiştir (22). Birleşik Krallık’tan yayımlanan, COVID-19 tanısı alan 800 kanser hastasının izlendiği prospektif çalışmada olguların %52’sinin hafif seyrettiği ve mortalite oranının %23 olduğu bildirilmiştir. Kanser türlerinin dağılımı ve aktif tedavi alanların oranı benzer olmasına rağmen bu serideki hastaların %88’i hastanede yatırılarak izlenmiştir (23). Bu çalışmada mortalitenin, aktif sitotoksik tedavi veya kemoterapi-den çok yaş ve altta yatan hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (23). Çin’den yayımlanan bir çalışmada COVID-19 hastalığının kanser hastalarında, kanser olmayanlara göre daha ağır seyrettiği, örneğin 3.5 kat daha sık entübasyon ihtiyacı olduğu ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24, 25). Kanser hastalarının solunum yolu virüslerine karşı daha duyarlı oldukları bilinmektedir ve COVID-19 geliştiğinde karaciğer hasarı, ARDS, sepsis, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar da daha sık görülmektedir (21).

COVID-19 pandemisinde kanser hastalarının hastalığın bulaşmasından korunmak için daha çok tele-tıp yöntemiyle “uzaktan” değerlendirilmeleri de söz konusu olmuştur (26). COVID-19 pandemisinin giderek yaygınlaşması nedeniyle kanser tedavisinde gündeme gelen birçok gelişmenin hastanelerdeki koşullar nedeniyle uygulanamaz hale geldiği de bildirilmektedir (27). Yani kanser hastaları hem COVID-19 hastalığıyla hem de COVID-19’un yol açtığı farklı tanı/tedavi işleyişiyle karşı karşıya kalmaktadır. Kanser

hastaları, COVID-19 pandemisi sürecinde tedavide gecikme olup olamayacağına göre gruplandırılmakta ve kemoterapi zamanlamasına ilişkin önerilerde bulunmaktadır (28). Hastaneye başvuran hastalarda COVID-19'un bulaşmasını azaltmak için onkoloji merkezlerinde alınması gereken önlemler Sağlık Bakanlığı tarafından sıralanmıştır (29).

Pandemide kanser hastalarında cerrahi işlemlerin zamanlaması ve radyoterapiye ilişkin süreçlerin yönetilmesi konuları bu yazının kapsamı dışında olduğundan ele alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:496-7.
2. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 2020; 20:1875-8.
3. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020; 97:1076-82.
4. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa863.
5. Akdur A, Karakaya E, Ayvazoglu Soy EH, Alshalabi O, Kirnap M, Arslan H, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2020;18:270-4.
6. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020; 382:2475-7.
7. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Sanei Taheri M. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol* 2020; 78:281-6.
8. Arpali E, Akyollu B, Yelken B, Tekin S, Turkmen A, Kocak B. Case report: A kidney transplant patient with mild COVID-19. *Transpl Infect Dis* 2020; 22:e13296.
9. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2020; 40:517-24.
10. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Blomberg Jensen M. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant* 2020; 10.1111/ajt.16250.
11. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020; 20:1800-8.
12. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1097.
13. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, Juan RS, Gonzalez E, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020; 20:1849-58.
14. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, MuñozSerrano A, Graus J, Nuño J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2020; S0168-8278(20)30521-3.

15. Singhvi A, Barghash M, Lala-Trindade A, Mitter SS, Parikh A, Oliveros E, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:894-903.
16. Ketcham SW, Adie SK, Malliett A, Abdul-Aziz A, Bitar A, Grafton G, et al. Coronavirus disease-2019 in heart transplant recipients in southeastern Michigan: a case series. *J Card Fail* 2020; 26:457-61.
17. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020; e202159.
18. Rodrigo E, Miñambres E, Gutiérrez-Baños JL, Valero R, Belmar L, Ruiz JC. COVID-19-related collapse of transplantation systems: A heterogeneous recovery? *Am J Transplant* 2020;10.1111/ajt.16125.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.2648.
21. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25972.
22. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, Shete S, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-18.
23. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):534]. *Lancet* 2020; 395:1919-26.
24. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multi-centre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:893-903.
25. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep* 2020; 22:53.
26. Leung MST, Lin SG, Chow J, Harky A. COVID-19 and Oncology: Service transformation during pandemic. *Cancer Med* 2020; 10.1002/cam4.3384.
27. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150:102972.
28. Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *Am J Clin Oncol* 2020; 43:452-5.
29. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66319/kanser-hastalari-tani-ve-tedavi-merkezlerinde-alinmasi-gereken-enfeksiyon-kontrol-onlemleri.html>