

ТЖ-ЕС-КХ-73/10.01.2025

ДО
ПРОФ. АСЕНА СЕРБЕЗОВА
МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Относно: Писмо с изх. № 61-00-6/ 06.01.2022 г.

УВАЖАЕМА ПРОФ. СЕРБЕЗОВА,

Данните от последните две вълни на COVID-19 инфекцията са обобщени от Scientific Working Group Infection in Hematology of the European Hematology Association (EHA) като са анализирани 3801 случая, включващи пациенти с лимфопролиферативни заболявания (главно non-Hodgkin lymphoma, n=1084; множествен миелом, n=684 и хронична лимфоцитна левкемия, n=474), както и миелолиферативни заболявания (остра миелоидна левкемия, n=497; миелодиспластични синдроми, n=279). Тежко/ критично протичане на COVID-19 инфекция е установена в 63.8% от пациентите (n=2425). От тези пациенти, 2778 (73.1%) са били хоспитализирани като 689 (18.1%) от тях са приети в КАИЛ (ICUs). Наблюдавани са 1185 (31.2%) смъртни случаи. При направения анализ на леталитета се установява, че COVID-19 инфекцията е водеща причина за леталитета при 688 случая (58.1%), прогресиране на хематологичната неоплазия - при 173 (14.6%) и комбинация от двете причини - при 155 (13.1%) пациенти. Най-висок процент смъртност се отчита при острата миелоидна левкемия (199/497, 40%) и миелодиспластичните синдроми с висок риск (118/279, 42.3%).

Проучванията доказват, че по-висок процент на смъртност от COVID-19 се наблюдава при пациенти с онкохематологични заболявания, отколкото при тези със солидни тумори - 50% vs. 26.1%.

Special Considerations in Adults Children With Cancer (Last Updated: October 19, 2021) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/cancer/>

Препоръките за лечение на COVID-19 при пациенти с малигнени заболявания са същите като тези за общата популация. (Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19).

1. Терапевтично поведение при пациенти на активна специфична противотуморна терапия (химиотерапия, имунотерапия, таргетна, др.), позитивни за COVID-19:

- Времето на отлагане на лечението зависи от клиничната тежест на COVID-19 инфекцията (умерена, тежка, асимптоматична), вида и стадия на болестта, риска от рецидив/ прогресия, възрастта на пациента и придружаващите заболявания, типа и интензитета на лечението, страничните реакции, терапевтичната стратегия.
- Противотуморната терапия се отлага до пълното възстановяване на пациента, минимум 20 дни от първите оплаквания.
- Асимптомни пациенти: отлага се минимум за 10 дни от деня на положителния RT-PCR тест за COVID-19 инфекция.
- Лекарите, лекуващи пациенти с COVID-19 инфекция трябва да консултират с хематолог необходимостта от терапия за злокачественото заболяване. Решението за лечение на онкохематологичното заболяване се обсъжда индивидуално за всеки конкретен случай.

2. Контрол на потенциални лекарствени взаимодействия:

- Терапия за COVID-19, която може да причини удължаване на QT интервала - с повишено внимание при лечение с венетоклакс, гилтеритиниб или тирозинкиназен инхибитор
- Дексаметазонът е слаб до умерен индуктор на цитохром P450 (CYP) 3A4 – да се съобразят взаимодействията с различни субстрати на CYP3A4.
- NCCN препоръчва много внимателна употреба на G-CSF за пациенти с малигненни заболявания и остра COVID-19 инфекция, които нямат бактериални или гъбични инфекции. Обяснение - да се избегне хипотетичният риск от повишаване нивата на възпалителни цитокини и белодробно възпаление. Вторични инфекции (напр. инвазивна белодробна аспергилоза) са докладвани при критично болни пациенти с COVID-19.

3. Препоръки за практически подход при ваксинация на пациенти с онкохематологични заболявания:

- **Новодиагностицирани случаи** - при възможност ваксинирането трябва да завърши най-малко 2 седмици преди началото на антигуморната терапия. Ако двете дози не могат да се реализират – трябва да има поне първа доза най-малко две седмици преди началото на лечението. Втората доза трябва да се постави 4-5 дни преди следващия цикъл на лечение.
- **Пациенти на активна терапия** – ваксината трябва да се постави 4-5 дни преди следващия цикъл на лечение с цел страничните реакции от ваксината да не се насложат върху ефекта от системната химиотерапия.

- **В-клетъчна терапия** - Anti CD20, anti CD19, anti CD22 антитела или ВТК инхибитори (Ibrutinib, Zabrutinib):
 - Ако терапията е с малка продължителност (ограничен брой цикли), ваксинацията трябва да се отложи за 3 месеца след приключването на anti В-клетъчната терапия предвид намалената способност за изграждане на имунитет срещу COVID-19.
 - Ако лечението е част от поддържащата терапия - ваксината трябва да се постави 4 седмици след последната доза.
 - Пациенти, получаващи ВТК инхибитори могат да е ваксинират по всяко време.
- **Т-клетъчна терапия** - ваксинацията трябва да се отложи за 3 месеца след приключването на терапия предвид намалената способност за изграждане на имунитет срещу COVID-19.

СПЕЦИФИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

<https://www.hematology.org/covid-19>

Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

При COVID-19 инфекция позитивни пациенти се препоръчва отлагане на системното лечение - може да се приложи интратекална терапия, ако са налице симптоми от ЦНС. При пациенти след COVID инфекции терапията се възобновява приблизително 14 дни след отзвучаване на симптомите (вкл. и при поддържаща терапия). PCR тестовете за COVID може да бъдат позитивни в продължение на седмици след инфекцията с COVID, но ограниченият опит потвърждава, че е безопасно да се възобнови лечението след напълно отзвучаване на симптомите.

Миелопролиферативни неоплазии (MPN)

Повишеният риск от тромботични инциденти при COVID-19 може да бъде съществен проблем за пациентите с MPN поради риск от свързани със заболяването тромботични и/или хеморагични усложнения. Пациенти с MPN, получаващи антикоагуланти за превенция на венозен тромбоемболизъм или предсърдно мъждене, трябва да продължат лечението или да преминат към LMWH/хепарин в зависимост от лекарствените взаимодействия ([see COVID-19 and VTE/Anticoagulation FAQ](#)). При пациенти с MPN, които имат артериална тромбоза преди COVID-19 или перкутанна коронарна интервенция (в рамките на ≤ 3 месеца), се препоръчва да не се прекъсват анти тромботичните лекарства.

Циторедуктивна терапия (хидроксиурейя, анагрелид) - без необходимост да се коригира емпирично при инфекция с COVID-19.

Ефектът на JAK инхибиторите върху COVID-19 инфекцията е неизвестен. Руксолитиниб е предложен като възможна терапия за цитокинова буря при пациенти, които са критично болни от COVID-19. Данните от първоначалния европейски опит с COVID-19 (Barbui et. Al. Leukemia in press 2020) категорично показват, че спирането на руксолитиниб в условията на инфекция с COVID-19 трябва да се избягва – може да се обмисли само редукция на дозата. Рязкото спиране на медикамента може да провокира влошаване на цитокиновата реакция от миелофиброзата, както и от инфекцията с COVID-19.

Миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии (МДС/МППН)

Пациентите могат да развият левкемоидни реакции и цитокинова буря в присъствието на инфекция, което води до хипоксемия, хемодинамична нестабилност и фатален изход. При МДС/МППН с левкоцитоза може да се обмисли циторедукция с хидроксиурей, но това трябва да бъде балансирано спрямо риска от цитопения.

Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

В случаи на тежък COVID-19 прекъсването на тирозинкиназните инхибитори (TKI) трябва да се обсъжда за всеки отделен случай. Пациенти със сърдечно-белодробна токсичност от TKI, които развиват инфекция с COVID-19, трябва да ги спрат, докато инфекцията и нежеланите реакции не бъдат разрешени. Няма известни лекарствени взаимодействия ако ремдесивир се прилага едновременно с TKI.

Остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Препоръчва се отлагане на лечението, ако е възможно за пациенти с положителен тест за COVID-19. Прилагането на химиотерапия при известна инфекция с COVID-19 е свързано с много висок риск. При необходимост – преценка за биосубституция.

Болест на Ходжкин (БХ)

Поради риск от белодробна токсичност, приложението на блеомицин може да бъде сериозен проблем по време на пандемията - стратегиите за намаляване на риска от блеомицин-индуциран пневмонит трябва да бъдат приоритетни във всички стадии на заболяването и за всички възрастовите групи. Не е известно дали лечението с PD1 инхибитори увеличава риска от усложнения от SARS-CoV-2 при пациенти с БХ.

Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

За амбулаторни пациенти с леки симптоми - терапията не се променя.

Решението относно промяна на лечението при пациенти с по-тежки симптоми на COVID-19 зависи от агресивността на ХЛЛ, вкл. анамнеза за чести инфекции от една страна и теоретичният риск от по-тежки COVID-19 усложнения, от друга. Понастоящем няма достатъчно доказателства, които да определят различен подход за

конкретни класове таргетни лекарства за ХЛЛ, като решенията относно провеждането или продължаването на лечението се вземат за всеки конкретен случай.

Има общо съгласие за спиране на приложението на моноклонални антитела при пациенти с ХЛЛ и COVID-19.

Наскоро публикувани доклади предполагат възможна полза от ВТК инхибитори (ибрутиниб и акалбрутиниб) в условията на тежка инфекция с COVID-19. Въпреки че са необходими доказателствени контролирани проучвания, препоръката е терапията с тях да продължи при такива пациенти. Препоръчва се и лечението с венетоклак при пациенти с ХЛЛ и диагноза COVID-19 да продължи. Същото се отнася и за лечението с венозни имуноглобулини при редуция на техния брой (напр. на всеки 6-8 седмици), насочени към ниво на IgG от 400-500 mg/dl.

Трябва да се подчертае, че при COVID-19(+) пациенти клиничните и рентгенографски данни могат да се припокриват с медикаментозно-индуциран пневмонит (при терапия с РІЗК инхибитори) или свързани опортюнистични инфекции (PJP, CMV пневмония).

Апластична анемия (AA)

Има ограничени данни за протичането на AA и COVID-19. AA може да се установи в хода на инфекция с COVID-19 или пациентите да се инфектират в периода на тежка имуносупресия след терапия с антиtimoцитен глобулин (ATG) и циклоспорин (CSA). Имуносупресията може да е предпоставка за по-висок риск от тежка COVID-19 инфекция, но може да бъде и полезна в определен аспект. Сериозна вирусна инфекция като COVID-19 може да се окаже причина за индуциране на тежка цитопения при пациенти с продължаващо заболяване или ремисия.

В заключение: Лекарите, които лекуват онкохематологични пациенти с COVID-19 инфекция трябва задължително да консултират с хематолог необходимостта и спецификата на терапията за злокачественото заболяване. Решението за лечение на онкохематологичното заболяване се обсъжда при всеки конкретен случай.

Становището е подкрепено с мнозинство от членовете на ЕС.

ПРОФ. Д-Р Ж. ГРУДЕВА-ПОПОВА, ДМ

О КЛИНИЧНА ХЕМАТОЛОГИЯ