

## COMISIA DE SPECIALITATE HEMATOLOGIE

### MĂSURI RECOMANDATE ÎN VEDEREA REDUCERII IMPACTULUI PANDEMIEI SARS-COV-2 ASUPRA PACIENȚILOR CU AFECȚIUNI HEMATO-ONCOLOGICE

SARS-CoV-2 este un betacoronavirus nou, identificat în China la sfârșitul anului 2019 și care provoacă o boală infecțioasă inflamatorie severă a tractului respirator (COVID-19). Receptorul pentru glicoproteina de suprafață a SARS-CoV este angiotensin convertaza 2 care este exprimată în multe organe, inclusiv la nivel de plămân, cord, rinichi și intestin. Legarea glicoproteinei de suprafață de ACE 2, scade expresia acesteia și activează sistemul renin-angiotensina, care promovează aderența și activarea plachetară, crescând riscul de embolie pulmonară, hipertensiune și fibroză. Accelerează de asemenea injuria cardiacă și renală prin creșterea nivelurilor locale de angiotensina II. Dincolo de afectarea căii clasice renin-angiotensina, deficiența de ACE2 la nivel intestinal se asociază cu malnutriția și inflamația colonică. În contextul patogenetic descris anterior, trebuie menționat că infecția cu SARS-CoV-2 poate determina limfopenie severă, prelungirea timpilor de coagulare, sindrom acut de detresă respiratorie cu potențial letal, diaree apoasă, afectare cardiacă și moarte subită.

Tabloul clinic poate varia de la o boală a- sau oligosimptomatică, la o boală asemănătoare gripei și pneumoniei virale primare. Manifestările clinice pot include:

- Manifestări de infecție de cai respiratorii superioare: coriza, tuse uscată, durere în gât, scurtarea respirației;
- Simptome de boală sistemică: febră, stare de rău general, mialgii;
- Manifestări de infecție de cai respiratorii inferioare - traheita, bronșita, pneumonie virală, aceasta din urmă caracterizată prin dispnee, scăderea saturației în oxigen, apariția de infiltrate pulmonare bilaterale "în sticlă mată" la examenul CT. Manifestările de infecție de cai respiratorii inferioare pot apărea precoce sau tardiv în evoluția bolii și pot progresa spre insuficiență respiratorie amenințătoare de viață datorită alterării masive a schimburilor de gaze;
- Insuficiență multiplă de organe, cu afectare renală și cardiacă, complicație amenințătoare de viață care a fost atribuită unui proces hiperinflamator similar limfohistiocitozei hemofagocitice;
- Suprainfecția bacteriană/fungică se poate asocia la pacienții imunodeprimați, cum sunt cei cu neoplazii hematologice (1).

Anumiți factori, cum ar fi vârsta înaintată și bolile preexistente (boli cardio-vasculare, HTA, diabet, boli respiratorii cronice, cancer) au fost asociați cu un prognostic mai rezervat și o rată de mortalitate crescută. Experiența din China, recent publicată [Liang și colab. Lancet Oncology 2020; 21: 335] arată că rata infecției cu COVID-19 este mai mare la pacienții cu cancer decât în populația generală (1% față de 0,29%). Alarmant este faptul că printre pacienții infectați, riscul de dezvoltare al complicațiilor respiratorii severe, care necesită îngrijiri de ATI a fost mai mare la bolnavii de cancer decât la celelalte persoane (39% vs. 8%,  $P = 0,0003$ ). Un criteriu prognostic important pentru riscul de a dezvolta complicații respiratorii severe a fost istoricul de chimioterapie sau chirurgie în lunile precedente (OR = 5,34,  $P = 0,0026$ ). De asemenea, rata de deteriorare respiratorie a fost mai rapidă la pacienții cu cancer: 13 vs. 43 zile, HR = 3,56, IC 95% [1,65-7,69]).

În concluzie: Pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare (de 4 până la 5 ori) de a dezvolta foarte rapid complicații respiratorii severe, inclusiv deces, îndeosebi dacă au suferit intervenții chirurgicale sau au primit chimioterapie în săptămânile precedente. Se poate aprecia că în prezent pacienții oncologici sunt la risc vital atât din cauza afecțiunii de fond cât și din cauza amenințării infectării COVID-19 („dublu pericol”). ***Pe de altă parte, în cazul pacienților care efectuează o terapie oncologică cu viza curativă, trebuie să avem în vedere și posibilitatea efectuării planului de tratament conform programelor, dacă***

***starea clinico-biologică a pacienților permite acest lucru, în unități care trebuie pastrate COVID - FREE.*** Orice întârziere în administrarea terapiei duce la scăderea șanselor de supraviețuire a pacienților, de aceea trebuie găsit un compromis rezonabil între riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și continuarea administrării terapiei oncologice. În condițiile adoptării stării de urgență, considerăm că pacienții oncologici sunt urgențe de ordinul II, conform art. 8 din anexa 2 a Decretului cu privire la Instituirea stării de urgență pe teritoriul României / 16 martie 2020, respectiv pacienți care « trebuie tratați în cadrul aceleiași internări (odată diagnosticați nu pot fi externati) ».

Conform ghidului clinic de management al pacienților oncologici pe perioada pandemiei cu coronavirus, publicat de către NHS pe 17 martie 2020, unii pacienți cu cancer prezintă risc crescut de a face forme severe de boală dacă se infectează cu SARS-CoV-2:

- Pacienți în curs de chimio-/radioterapie;
- Pacienți cu neoplazii hematologice: leucemii, limfoame, mielom, în orice stadiu de boală;
- Pacienți în curs de imunoterapie;
- Pacienți în curs de terapii care afectează sistemul imun: inhibitori de protein kinaze, PARP inhibitori;
- Pacienți care au avut un transplant de celule stem în ultimele 6 luni sau care se află în curs de tratament imunosupresor.

Managementul pacienților cu cancer, inclusiv neoplazii hematologice în cursul pandemiei cu SARS-CoV-2 pune o serie de probleme și provocări, care tin de:

- Limitarea accesului la serviciile de sănătate impuse de instituirea măsurilor pentru prevenirea răspândirii infecției cu SARS-CoV-2 pe teritoriul României (Decretul Președintelui României din 16 martie a.c. de instituire a stării de urgență pe teritoriul României, Ordinul Comandantului Acțiunii Secretar de stat, șef al Departamentului pentru Situații de Urgență nr. 74527/23.03.2020 privind instituirea unor măsuri necesare pentru limitarea răspândirii infecției cu virusul SARS-CoV-2 la nivelul unităților sanitare publice și private; desemnarea unor unități spitalicești pentru tratarea exclusivă a pacienților cu COVID-19);
- Riscurile legate de expunerea la SARS-CoV-2 și posibil imbolnavirea personalului medical din domeniul hemato-oncologiei;
- Resursele limitate de echipamente de protecție personală, aparatură medicală dedicată (ex.: ventilatoare), medicamente specifice, produse de sânge;
- Siguranța administrării tratamentelor oncologice, cu potențial toxic, ținând cont de interacțiunile medicamentoase cu medicamentele antivirale (există site-uri unde se vor studia interacțiunile medicamentoase dintre terapiile aprobate în tratamentul infecției SARS-CoV-2 și terapiile indicate în cadrul afecțiunilor hematologice), precum și potențialul de gravitate a evoluției infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu cancer.

**Potențialii factori de risc pentru evoluția severă a infecției la pacientul cu patologie hematologică pot fi imunodepresia severă, neutropenia severă prelungită, limfopenia severă. SARS-CoV-2 se asociază cu limfopenie, astfel limfopenia severă pre-existentă <200/mm<sup>3</sup> se poate dovedi în timp factor de risc pentru evoluția severă a COVID-19. De asemenea este posibil ca durata infecției să fie mai prelungită în cazul acestor pacienți, în comparație cu pacienții imunocompetenți (1).**

În aceste condiții este esențială definirea procedurilor care să asigure accesul pacienților la tratamente esențiale pentru evoluția bolii lor, ținând cont de gradul de urgență, stadiul bolii și potențialul curativ, precum și de asigurarea măsurilor de prevenție a infectării cu SARS-CoV-2 atât a pacienților cu boli hematologice cronice, cât și a personalului medical.

În acest sens, din punctul de vedere al Specialității Hematologie, LISTA cuprinzând urgențele medico-chirurgicale, precum și bolile infecto-contagioase din grupa A | Hotărâre 1186/2000 cuprinde următoarele

complicatii care pot aparea la un pacient cunoscut cu patologii hematologice si care s-ar putea constitui in internari in sectiile de hematologie non-COVID:

- anemiile severe, cu complicatii cardiovasculare;
- accidente toxice hematologice și viscerale, secundare tratamentelor cu citostatice;
- accidentele survenite după terapia de substitutie cu produse sanguine;
- criza de hemoliza acuta extra- și intravasculara;
- eritrocitoze asociate cu fenomene de sludge;
- gamapatiile monoclonale cu sindrom de hipervascozitate;
- sindroame hemoragice cu manifestări clinice ce pun în pericol viata;
- hipercalcemia asociata neoplaziilor hematologice;
- leucemia acuta în faza de evolutie initiala sau de recadere;
- leuceмиile cronice cu hiperleucocitoza și sindrom de leucostaza;
- limfoame maligne cu mase ganglionare compressive;
- sindromul febril asociat neoplaziei sau progresiei de boala exceptand complicatiile infectioase;
- sindromul de hiperuricemie asociat neoplaziei hematologice;
- tumorile maligne hematologice sangerande;
- trombocitozele complicate cu eritromelalgie și cu alte fenomene de constrictione a microcirculatiei.

Pe de alta parte, din Comunicatul publicat pe site-ul CNAS in legatura cu Ordinul Comandantului Actiunii Secretar de stat, sef al Departamentului pentru Situatii de Urgenta nr. 74527/23.03.2020 privind instituirea unor masuri necesare pentru limitarea raspandirii infectiei cu virusul SARS-CoV-2 la nivelul unitatilor sanitare publice și private, retinem urmatoarele:

In cadrul programelor nationale de sanatate curative exista afectiuni care nu reprezinta urgente, dar care necesita continuarea tratamentelor/investigatiilor. In cadrul Specialitatii Hematologie acestea sunt:

- chimioterapia și radioterapia pacientilor cu afectiuni oncologice;
- investigația PET-CT – necesară stabilirii conduitei terapeutice a bolnavilor cu afectiuni oncologice;
- tratamentul hemofiliei și talasemiei;
- tratamentul unor boli rare.

In cazul acestor afectiuni, medicii curanti decid care sunt situatiile in care se poate amana cu 14 zile efectuarea tratamentelor sau a investigatiilor care fac obiectul programelor nationale de sanatate curative și sunt furnizate în regim ambulatoriu sau spitalicesc de către unitățile sanitare publice și private. ***Decizia de întrerupere a curelor de chimioterapie și radioterapie aflate în curs ramane la latitudinea medicilor curanti, care vor lua decizia în functie de riscul de infectie cu virusul SARS-CoV-2 si beneficiile aduse bolnavului de continuarea administrarii terapiei oncologice.*** Totodata se continua acordarea medicamentelor specifice, prin intermediul structurilor ambulatorii ale spitalelor, pentru tratamentul în ambulatoriu al bolnavilor cu hemofilia, talasemie, unele boli rare, care se eliberează prin farmaciile cu circuit inchis apartinand unitatilor sanitare prin care se deruleaza aceste programe, pe baza de prescriptie medicala electronica on-line sau off-line. In situatia în care se suspenda complet activitatea structurilor ambulatorii, medicatia specifica poate fi acordata si pe o foaie de condica special intocmita in acest sens.

Ghidul clinic de management al pacientilor oncologici pe perioada pandemiei cu coronavirus, publicat de catre NHS pe 17 martie 2020 recomanda prioritizarea pacientilor cu indicatie de terapie sistematica antineoplazica în functie de:

- o Intentia curativa de o parte si pe de alta parte raportul risc-beneficiu asociat cu tratamentul;
- o Luarea in calcul a alternativelor de tratament si a regimurilor de chimioterapie mai putin intensive;
- o Cautarea metodelor alternative de monitorizare si urmarire in dinamica a acestor pacienti (telemedicina).

***Impartirea pacientilor pe grupe de risc si nivel de priorizare terapie:***

- **Nivel de prioritate 1** - terapie cu intentie curativa cu sansa de succes mai mare de 50%;

- **Nivel de prioritate 2** - terapie curativa cu sansa de succes de 15-50%;
- **Nivel de prioritate 3** - terapie non-curativa dar cu peste 50% sanse de a avea o speranta de viata >1 an;
- **Nivel de prioritate 4** - terapie curativa cu sanse mici de succes 0-15% sau terapie non-curativa cu o sansa intermediara de 15-50% a sperantei de viata de peste 1 an;
- **Nivel de prioritate 5** - terapie non-curativa cu o sansa inalta de peste 50% de paliatie/control tumoral temporar, dar cu o prelungire a vietii de sub 1 an;
- **Nivel de prioritate 6** - terapie non curativa cu sansa intermediara 15-50% de paliatie/control tumoral temporar si o prelungire a vietii de sub 1 an.

Ghidul Oficial francez recomanda tratamentul hematologic in aceasta perioada, in principal al pacientilor din nivelele de prioritizare 1-3, ceilalti pacienti putand fi indrumati catre departamente de medicina interna sau catre centrele de ingrijiri paliative Covid-Free sau catre ingrijire la domiciliu. (3)

### **Masuri generale recomandate:**

- Schimbarea tratamentelor intravenoase pe subcutanat sau oral atunci cand exista aceasta alternativa;
- Selectarea ritmurilor terapeutice care sunt mai scurte ca durata de administrare;
- Regimurile de imunoterapie care se administreaza la 2 sau 3 saptamani se vor administra la 4, respectiv 6 saptamani;
- Eliberarea de rețete la terapiile orale pe cel puțin 3 luni;
- Renuntarea la terapiile suportive, cum ar fi Acidul zoledronic, exceptand hipercalcemia;
- Amanarea flebotomiilor la pacientii cu eritrocitoza sau hemocromatoza; (2)
- Amanarea tratamentului de mentinere cu Rituximab in limfomul folicular; (2)
- Amanarea pacientilor care sunt in monitorizare pe termen lung;
- Datorita imunosupresiei prelungite, monitorizarii pe termen lung si necesitatilor crescute de servicii spitalicesti, majoritatea transplanturilor de maduva osoasa, in special allotransplanturi vor trebui amanate, exceptie fiind procedurile care reprezinta o urgenta de tratament; (2)
- Monitorizarea de laborator se poate face prin recoltare la domiciliu sau in teritoriu;
- De luat in calcul eliberarea retetelor de catre medicul de familie si livrarea comenzii direct acasa de catre farmacie;
- Minimizarea intalnirilor fata in fata medic pacient si evitarea aglomerarilor in salile de asteptare;
- Evitarea transmiterii virusului prin scurtarea timpului în sălile de așteptare si cabinete de consultatie:
  - Toti pacienții oncologici in salile de asteptare trebuie să poarte masti (unitatile sanitare trebuie sa puna la dispozitie aceste mijloace de protectie);
  - Pastrarea distantei de minim 2 metri între pacienti;
  - Programarea pacientilor la intervale de 20-30 min (acolo unde este posibil) și recoltarea analizelor se va face etapizat, pe ore, in asa fel încat sa nu existe simultan in sala de asteptare sau în zona de recoltare mai multi pacienti incat să fie compromisa distanta de siguranta de 2 m;
  - In cabinetul de consultatie, distanta dintre medic si pacient să fie de minim 2 m, iar timpul consultatiei sa fie scurtat la minimul necesar;
- Scurtarea duratei de stationare pentru pacientii spitalizati:
  - Recoltarea analizelor și transmiterea rezultatelor sa se faca prioritar si in cel mai scurt timp pentru toti pacientii oncologici, iar oricand este posibil să se apeleze la recoltarea hemoleucogramei si a altor analize la domiciliu;
  - Reducerea procedurilor birocratice excesive, asociate activitatii medicale, care impieteaza ca internarea si externarea pacientilor sa fie făcuăă operativ si in timpul cel mai scurt (avem în vedere simplificarea redactarii foilor de observatie, a scrisorilor medicale, adeverinte,

- formulare etc.). Sarcina birocratica excesiva conduce la incetinirea activitatii medicale in general si prelungirea timpului petrecut de pacienti in unitatile sanitare;
- Documentele de externare pot fi trimise/transmise prin mijloace electronice catre pacient si medicul de familie;
  - Respectarea indicatiilor de vaccinare anti-gripala si anti-pneumococica (1).
  - Nu se recomanda intreruperea terapiilor continue, cum ar fi inhibitorii de tirozin-kinaza bcr-abl, ibrutinib sau Ruxolitinib (datorita fenomenului de rebound) (1)

#### **A. Pacientul hemato-oncologic testat pozitiv COVID-19:**

- Sectiile de hematologie COVID-FREE nu trebuie sa primeasca sau sa acorde ingrijiri pacientilor infectati cu SARS-CoV-2;
- Tratamentul oncologic trebuie oprit, iar pacientii îndrumati catre centrele specializate de hematologie care ingrijesc pacientul pozitiv pentru COVID-19.

#### **B. Pacientul hemato-oncologic suspect clinic COVID-19:**

- Sectiile de hematologie nu trebuie sa primeasca pacienti cu simptome de infectie suspectată de COVID-19;
- Unitatile sanitare trebuie sa elaboreze protocoale prin care testarea pentru SARS-CoV-2 a tuturor pacientilor cu cancer care se prezinta cu manifestari de infectie de cai respiratorii sa se faca “la cerere“, atunci când solicitarea vine din partea medicului hematolog curant; iar unitatile sanitare trebuie sa dispuna de spatii de izolare a pacientului suspect;
- Se recomanda utilizarea tampoanelor/aspiratelor naso-faringiene, respectiv a aspiratelor din caile respiratorii inferioare, pentru pacientii cu manifestari de infectie de cai respiratorii inferioare; (1)
- Pacientii testati negativ vor putea continua tratamentul, iar cei pozitivi vor fi îndrumati către centrele specializate COVID-19.

### **Managementul pacientului hemato-oncologic confirmat pozitiv COVID-19:**

- Pacientii hemato-oncologici confirmati pozitiv vor fi spitalizati in servicii specializate COVID-19;
- Utilizarea factorilor de crestere granulocitari se va face cu respectarea ghidurilor in vigoare, tinand cont de faptul ca in perioada de regenerare acestia se asociaza cu risc de hiperinflamatie. De asemenea profilaxia cu antibiotice se va utiliza tinand cont de recomandarile ghidurilor si de rata infectiilor cu bacterii multirezistente; (1)
- Administrarea de Ig i.v. la pacienti cu nivel al IgG < 4 g/L datorat imunodeficiente secundare si infectii bacteriene recurente (conform EMA), beneficiul fiind legat de restaurarea raspunsului imun si prevenirea unei infectii bacteriene supra-adaugate; (1)
- Pentru diagnosticul infectiei de cai respiratorii inferioare, se recomanda examen CT, mai degraba decat Rx. In cazul infectiilor de cai respiratorii inferioare, se recomanda screening microbiologic pentru infectii bacteriene/fungice supra-adaugate; (1)
- Se va evita utilizarea steroizilor in doze mari pentru a evita imunosupresia profunda, prin scaderea dozei <1 mg/kgc/zi; (1)
- Tratamentul anti-viral se va administra tinand cont de protocolul de tratament al infectiei cu virusul SARS-CoV-2 aprobat de Ministerul Sanatatii si publicat in Monitorul Oficial nr. 253/27.03.2020;
- In cazurile severe de COVID-19, care indeplinesc criteriile de limfocitopenie hemofagocitica se va lua in considerare utilizarea Tocilizumab sau Ruxolitinib; (1)
- Produsele de sange sunt considerate sigure, tratamentul transfuzional se va administra conform indicatiilor generale, tinand cont de disponibilitatea limitata a produselor de sange; (1)

*O situatie particulara este reprezentata de pacientul cu **neutropenie febrila** survenita in urma administrarii tratamentului antineoplazic, care se prezinta la spital de la domiciliu.*

- *Pacientul va fi considerat ca suspect de infectie cu SARS-CoV-2, va fi izolat, iar pana la obtinerea testului de confirmare se va initia de urgenta tratamentul antibiotic conform ghidurilor de tratament al neutropeniei febrile.*
  - *In cazul confirmarii infectiei, pacientul va fi admis intr-un serviciu destinat tratamentului pacientilor cu SARS-CoV-2.*
- *In stabilirea indicatiei de terapii cu potential mielo- si imunosupresor sever, se va tine cont de raportul risc/beneficiu, respectiv posibilitatea tratarii complicatiilor tratamentului versus potentialul curativ si rata de proliferare rapida a bolii.*

**Aceste recomandari sunt asumate de catre Societatea Romana de Hematologie ([www.srh.org.ro](http://www.srh.org.ro)) si Societatea Romana de Transplant Medular**

#### Bibliografie:

1. Marie von Lilienfeld-Toal, et.al. Frequently asked questions regarding SARS-CoV2 in cancer patients: Recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases; on behalf of the EHA Scientific Working Group Infections in Hematology
2. John Willan, et. al. Care of hematology patients in a COVID 19 epidemic, doi: 10.1111/bjh.12620
3. The official french Guidelines to protect patients with cancer against SARS-Cov-2 infection – Benoit You, Alain Ravaud et al
4. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic - Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic - NHS guidelines (march 17<sup>th</sup>, 2020)