



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla stosowania preparatów
wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin)
w leczeniu COVID-19**

Rapid review

Wersja 1.0

Data ukończenia: 22.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Do przeglądu włączono 4 RCTs (Gharebaghi 2020, Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021), w których jako interwencje stosowano dożylnie preparaty immunoglobulin ludzkich. Do badań włączano pacjentów w stanie od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego.
- Wyniki w zakresie wpływu stosowania immunoglobulin ludzkich na ryzyko zgonu są niespójne. W randomizowanym badaniu Gharebaghi 2020 u pacjentów, u których zastosowano dożylnie preparaty immunoglobulin odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu względem pacjentów, u których zastosowano placebo (20 vs 40,8%). Wyniki badania Tabarasi 2020 wskazują natomiast na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności, jednak w grupie pacjentów stosujących immunoglobuliny odsetek zgonów był wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej (46,2 vs 43,08%).
- Trzy RCTs (Tabarasi 2020, Raman 2021, Sakoulas 2020) wykazały możliwy wpływ zastosowania dożylnych preparatów immunoglobulin ludzkich na skrócenie czasu pobytu pacjentów w szpitalu. W badaniu Raman 2021 stosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin ludzkich wpłynęło na skrócenie czasu mechanicznej wentylacji.
- Analizując wyniki badań należy wziąć pod uwagę występujące w nich ograniczenia, do których należą przede wszystkim: niewielka liczebność badanych grup pacjentów, ale również brak zaślepienia (3 RCTs), stosowanie różnego leczenia dodatkowego, zróżnicowany stan pacjentów w momencie włączania do badania, sposób analizy wyników (mITT).

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) stosowanych u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 14.04.2021 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 4 badania z randomizacją: Gharebaghi 2020, Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021. We wszystkich badaniach jako interwencje stosowano dożylnie preparaty immunoglobulin ludzkich. Skuteczność kliniczna została oceniona w zakresie ryzyka zgonu, długości pobytu w szpitalu, długości pobytu na OIT czy czasu mechanicznej wentylacji.

Wpływ immunoglobulin podawanych dożylnie na **ryzyko zgonu** był analizowany w dwóch badaniach, a uzyskane **wyniki są niespójne**. W badaniu Gharebaghi 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów w których stosowano dożylnie preparaty immunoglobulin ludzkich w porównaniu do placebo (6/30 (20%) vs 14/29 (48,3%); RR= 0,41 (95%CI: 0,19; 0,93), NNT=4), natomiast wyniki badania Tabarasi 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności – w grupie pacjentów stosujących immunoglobuliny odsetek zgonów był wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej (24/52 (46%) vs 14/32 (43%), RR= 1,04 (95%CI: 0,65; 1,73)).

Istotne statystycznie wyniki na korzyść stosowania dożylnych preparatów immunoglobulin ludzkich odnotowano w przypadku:

- długości pobytu pacjentów w szpitalu:
 - 8,5 (6–12) dni vs. 5,5 (4–8) dni (Tabarasi 2020); 7,72 ± 2,69 dni vs. 17,50 ± 5,01 dni (Raman 2021);
 - grupa pacjentów gradient A-a >200mm Hg: 11 (5; 22) dni vs. 19 (4; 30) dni (Sakoulas 2020, analiza post-hoc);
- skrócenia czasu pobytu na OIT: grupa pacjentów z gradientem A-a >200mm Hg: 2,5 (0; 16) vs. 12,5 (1; 29) (Sakoulas 2020);
- skrócenia czasu trwania wentylacji mechanicznej: 2,42 ± 0,9 vs. 4,47 ± 2,7 (Raman 2021);
- potrzeby zastosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów: grupa pacjentów z gradientem A-a >200mm Hg: 2/14 (14%) vs. 7/12 (58%); RR=0,25 (95%CI: 0,06; 0,96) (Sakoulas 2020).

Mimo, iż wszystkie badania włączone do przeglądu są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją, różnią się między sobą jakością. Dwa badania są badaniami pilotażowymi (Gharebaghi 2020, Sakoulas 2020), w trzech badaniach nie wprowadzono zaślepienia ani placebo (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021). Stosowano też różne leczenie dodatkowe oprócz IVlg w grupach badanych i kontrolnych. Autorzy badania Raman 2021 podkreślają, że immunoglobuliny były tylko dodatkowym leczeniem, dodanym do sprawdzonego już schematu farmakologicznego. Do badań włączano pacjentów w stanie od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego, co dodatkowo mogło wpłynąć na różnice w obserwowanych wynikach. Populacje pacjentów nie były zbyt duże, od 34 do 100 pacjentów w badaniu, a dodatkowo w analizie nie zawsze uwzględniano wyniki pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin nieswoistych, hiperimmunoglobulin) stosowanych u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE i CENTRAL (14.04.2021 r.). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabele 11-13).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z potwierdzeniem lub podejrzeniem COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Preparaty wytwarzane z osocza ludzkiego (immunoglobuliny nieswoiste, hiperimmunoglobuliny)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	Randomizowane badania eksperymentalne (RCT)

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 4 badania z randomizacją: Gharebaghi 2020, Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021.

W tabeli 4. zestawiono badania odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie badań odnalezionych w ramach przeglądu

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	Gharebaghi 2020	IVIg + SoC	flebogamma 5% DIF GRIFOLS - four vials of 5 mg daily for 3 days	Placebo + SoC	Śmiertelność szpitalna	C
2.	Sakoulas 2020	IVIg + methylpredni solone + SoC	IVIg 0.5 g/kg/d with methylpredni solone 40 mg 30 minutes before infusion for 3 days	SoC	Długość pobytu w szpitalu, długość pobytu na OIT, potrzeba wentylacji mechanicznej, parametry tlenowe, ciężkość stanu klinicznego	E
3.	Tabarasi 2020	IVIg + hydroxycchloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care	Intratect® (Biotest) 400 mg/kg, IV, daily for 3 days	hydroxycchloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care	Długość pobytu w szpitalu, długość pobytu na OIT, potrzeba przeniesienia na OIT, potrzeba wentylacji mechanicznej, śmiertelność, poprawa stanu zdrowia w ocenie radiologicznej	C
4.	Raman 2021	IVIg + SoC	IVIg 0.4 g/kg body weight for 5 days	SoC	Długość pobytu w szpitalu, długość pobytu na OIT, czas trwania wentylacji mechanicznej, czas do ustąpienia objawów (kaszel, gorączka), czas do poprawy parametrów tlenowych	C

W tabeli 5. zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych.

Tabela 5. Badania eksperymentalne – zestawienie punktów końcowych

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Długość pobytu na OIT	Czas trwania wentylacji mechanicznej	Potrzeba wentylacji mechanicznej
1.	Gharebaghi 2020	C	IVIg + SoC N= 30	Placebo + SoC N= 29	20% vs. 48.3% RR= 0.414 (0.185; 0.930)^				
2.	Sakoulas 2020	E	IVIg + Methylprednisolone + SoC N= 16	SoC N= 17	b.d.	Populacja ogólna	Populacja ogólna		Populacja ogólna
						Gradient A-a >200mm Hg 11 (5; 22) vs. 19 (4; 30) p= 0.013	Gradient A-a >200mm Hg 2.5 (0; 16) vs. 12.5 (1; 29) p= 0.006		Gradient A-a >200mm Hg 2/14 (14) vs. 7/12 (58) p = 0.038
						Gradient A-a <200mm Hg	Gradient A-a <200mm Hg		Gradient A-a <200mm Hg
3.	Tabarasi 2020	C	IVIg + hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care N= 52	Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care N= 32		8.5 (6–12) vs. 5.5 (4–8) p= 0.003			
4.	Raman 2021	C	IVIg + SoC N= 50	SoC N= 50	b.d.	7.72 ± 2.69 vs. 17.50 ± 5.01 p= 0.0001		2.42 ± 0.9 vs. 4.47 ± 2.7 p= 0.01	

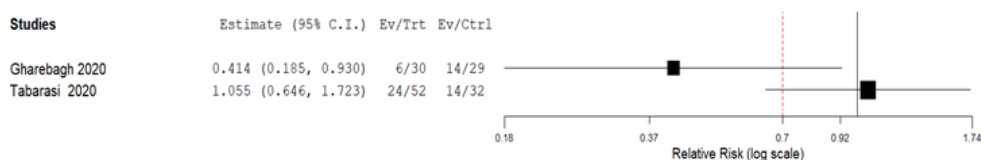
Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Do analizy włączono wyniki 2 badań z randomizacją, w których oceniano redukcję ryzyka zgonu po zastosowaniu dożylnym ludzkiej immunoglobuliny. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w jednym badaniu (Gharebaghi 2020) wskazując na zmniejszenie ryzyka zgonu o około 60%.

Z uwagi na heterogeniczność badań m.in. w zakresie rodzaju terapii stanowiących grupy kontrolne w badaniach (w tym terapii stosowanych w ramach opieki standardowej) kumulacja wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością.

Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – heparyna

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Gharebaghi 2020	6/30 (20)	14/29 (48,3)	RR= 0,41 (0,19; 0,93), NNT=4^	C
Tabarasi 2020	24/52 (46,2)	14/32 (43,8)	RR= 1,06 (0,65; 1,72)^	C



Rycina 1. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności

4. Wnioski

Wśród odnalezionych badań RCT oceniano różne punkty końcowe. Wpływ immunoglobulin podawanych dożylnie na **ryzyko zgonu** był analizowany w dwóch badaniach, a uzyskane **wyniki są niespójne**:

- Gharebaghi 2020 – wynik istotny statystycznie: w grupie badanej zmarło 20% pacjentów, a w kontrolnej 48,3%;
- Tabarasi 2020 – wynik nieistotny statystycznie: w grupie badanej zmarło 46,2% pacjentów, a w kontrolnej 43,8%.

Należy podkreślić, że badanie Gharebaghi 2020, w przeciwieństwie do Tabarasi 2020, było podwójnie zaślepione, a grupa kontrolna otrzymywała placebo. Dodatkowo w badaniu Tabarasi 2020 stosowano hydroksychlorochinę oraz lopinawir/ritonawir równolegle z IVIg, a do badania Gharebaghi 2020 włączono pacjentów, u których leczenie hydroksychlorochiną i lekami antywirusowymi nie przyniosło efektu.

Zaobserwowano i.s. wyniki w zakresie:

- skrócenia czasu pobytu w szpitalu: 8,5 dni vs. 5,5 dni (Tabarasi 2020) 7,72 dni vs. 17,50 dni (Raman 2021); grupa pacjentów gradient A-a >200mm Hg: 11 dni vs. 19 dni (Sakoulas 2020);
- skrócenia czasu pobytu na OIT: grupa pacjentów z gradientem A-a >200mm Hg: 2,5 vs. 12,5 dni (Sakoulas 2020);
- skrócenia czasu trwania wentylacji mechanicznej: 2,42 vs. 4,47 dni (Raman 2021);
- potrzeby zastosowania wentylacji mechanicznej: grupa pacjentów z gradientem A-a >200mm Hg: 2/14 (14%) vs. 7/12 (58%) (Sakoulas 2020).

Warto zwrócić uwagę na zależności między ciężkością stanu pacjentów a skutecznością leczenia, którą zaobserwowano w analizie *post-hoc* badania Sakoulas 2020. Wyniki w grupie pacjentów o gorszej wydolności oddechowej (gradient A-a >200mm), były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu do grupy kontrolnej. Zależności takiej nie zaobserwowano w podgrupie pacjentów o lepszych parametrach oddechowych (gradient A-a <200mm) oraz w populacji ogólnej. Interpretując uzyskane wyniki należy pamiętać o niewielkiej liczbie prób w badaniu (16 i 17 osób) i jeszcze mniejszej liczbie w ocenianych podgrupach (14 i 12 osób).

W innym badaniu (Tabarasi 2020) analizowano dodatkowo wpływ czasu podania IVIg na wyniki pacjentów. Im szybciej pacjenci otrzymali lek po przyjęciu do szpitala, tym krótszy był czas hospitalizacji (*Pearson correlation* = 0,62; $p < 0,001$) i pobytu na OIT (*Pearson correlation* = 0,72; $p = 0,01$).

Mimo, iż wszystkie badania włączone do przeglądu są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją, różnią się między sobą jakością. Dwa badania są badaniami pilotażowymi (Gharebaghi 2020, Sakoulas 2020), w trzech badaniach nie wprowadzono zaślepienia ani placebo (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021). Stosowano też różne leczenie dodatkowe oprócz IVIg w grupach badanych i kontrolnych. Autorzy badania Raman 2021 podkreślają, że immunoglobuliny były tylko dodatkowym leczeniem, dodanym do sprawdzonego już schematu farmakologicznego. Do badań włączano pacjentów w stanie od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego, co dodatkowo mogło wpłynąć na różnice w obserwowanych wynikach. Populacje pacjentów nie były zbyt duże, od 34 do 100 pacjentów w badaniu, a dodatkowo w analizie nie zawsze uwzględniano wyniki pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Gharebaghi 2020

Gharebaghi 2020						
The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial	N=59 Patients with severe COVID-19 infection who did not respond to initial treatments*		N _i = 30 IVIg (human) flebogamma 5% DIF GRIFOLS - four vials of 5 mg daily for 3 consecutive days + initial treatment	N _k = 29 Placebo + initial treatment	<ul style="list-style-type: none"> - Patients who died before 72h after the distribution of IVIg and placebos were excluded from the study due to an incomplete course of treatment. - It is a pilot study and thus included a relatively small sample size - There are no data about intermediate and long term effects. - Larger proportion of sample consisted of male patients and male sex is reported to be an independent predictor of mortality. 	
Randomization: 1:1	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age over 18 years • diagnosis of COVID-19 by RT-PCR and chest computed tomography scan • involvement of > than 30% of both lungs (HRCT) • satO₂ < 90% • lack of adequate response to initial treatment including at least both one antiviral and one chloroquine-class drug 					
Country: Iran	<u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pregnancy • coagulation disorders • history of hypersensitivity to IVIg • advanced heart failure • pulmonary fibrosis/history of lung surgery • presence of either sarcoidosis or tuberculosis 					
Duration of the study: 9.05.2020 – 9.06.2020						
	Age, years, median (IQR)		55.5 (45; 60)	56 (47; 66)		
	Sex male, n (%)		21 (70)	20 (68.9)		
	Hypertension, n (%)		7 (23.3)	6 (20.6)		
	Diabetes, n (%)		6 (20)	10 (34.4)		
	Chronic lung disease, n (%)		2 (6.6)	0 (0)		
	Duration of hospitalization (days), median (IQR)		9 (7; 13)	7 (6; 9)		
Results						
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
Event	Follow up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)	
in-hospital mortality, n/N (%)	-	6/30 (20)	14/29 (48.3)	RR= 0.414 (0.16; 0.93) [^] OR= 0.27 (0.08; 0.85) p= 0.025 adjusted OR= 0.003 (0.001; 0.82); p =0.042	NNT=4 (2; 40) [^]	
Author's conclusions: the administration of IVIg in patients with severe COVID-19 infection who did not respond to initial treatments could improve clinical outcomes and thus reduce mortality rates						

*Inadequate response to initial treatment was defined as the lack of improvement of dyspnea, fever, and hypoxemia (sat O₂ less than 90%), as well as the need for oxygenation to maintain satO₂ above 90% after 48 h of commencing treatment.

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Sakoulas 2020

Sakoulas 2020				
Intravenous Immunoglobulin Plus Methylprednisolone Mitigate Respiratory Morbidity in Coronavirus Disease 2019				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized open label controlled trial	N= 34 (randomized) (33 analyzed)	N _i = 16	N _k = 17	<ul style="list-style-type: none"> - No blinding - This was a pilot study with small population - This study was closed after the phase 3 study (Octagam 10% therapy in COVID-19 patients with severe disease; clinicaltrials.gov, NCT04400058) was open for enrolment. - If the subject progressed to mechanical ventilation, receipt of off-label agents and/or enrollment in other clinical trials was allowed. - Most of the results are from post-hoc analyse. - result are likely to have been selected - this study was performed in two hospitals in one U.S. city, resulting in a fairly homogenous population of younger Hispanic/Latino patients where results may not automatically translate to other patient settings. - the concomitant use of methylprednisolone therapy may have confounded the results. -
Randomization 1:1	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age over 18 years • COVID-19 infection confirmed by positive polymerase chain reaction testing • moderate-to-severe hypoxia (sPo₂ ≤ 96% on ≥ 4 L O₂ by nasal cannula) 	IV immunoglobulin 0.5 g/kg/d with methylprednisolone 40 mg 30 minutes before infusion for 3 days + SoC	SoC	
Country: USA	<u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • need for mechanical ventilation • enrollment in other clinical trials 			
	Mean age, years	54	54	
	Sex male, n (%)	10 (63)	10 (59)	
	Mean body mass index	32.8	34.8	
	Diabetes mellitus, n (%)	6 (38)	6 (35)	
	Hypertension, n (%)	4 (25)	7 (41)	
	Chronic kidney disease, n (%)	0 (0)	1 (6)	
	Coronary artery disease, n (%)	1 (6)	1 (6)	
	Congestive heart failure, n (%)	1 (6)	1 (6)	
	Asthma/chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	2 (12)	2 (12)	
	Immunocompromised, n (%)	1 (6)	0 (0)	
	Current smoker, n (%)	1 (6)	1 (6)	
	Other coronavirus disease 2019 therapies, n (%)			
	Remdesivir	8 (50)	9 (53)	
	Convalescent plasma	2 (12)	3 (18)	
	Glucocorticoids	16 (100)	10 (59)	

Sakoulas 2020						
Results						
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
Event	Follow up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)	
Length of ICU stay, days, median (range)	until hospital discharge	1 (0; 16)	9 (0; 45)	p= 0.08	-	
Length of hospital stay, days, median (range)		12 (6; 29)	17 (4; 60)	p= 0.48	-	
Require for mechanical ventilation, n/N (%)		2/16 (12,5)	7/17 (41,2)	RR= 0.304 (0.074; 1.250)^ p= 0.12	-	
Post Hoc Analysis						
Patients with A-a gradients* >200mm Hg	Progress to mechanical ventilation, n/N (%)	until hospital discharge	2/14 (14)	7/12 (58)	RR= 0.245 (0.062; 0.963)^ p = 0.038	NNT=3^
	Length of ICU stay, days, median (range)		2.5 (0; 16)	12.5 (1; 29)	p= 0.006	-
	Length of hospital stay, days, median (range)		11 (5; 22)	19 (4; 30)	p= 0.013	-
	improvement Pao2/Fio2, median (range)	7 days	+131 (+35; +330)	+44.5 (-115;+157)	p= 0.01	-
Patients with A-a gradients* < 200mm Hg	Progress to mechanical ventilation, n/N (%)	until hospital discharge	0/2	0/7	-	-
	Length of ICU stay, days, median (range)		0	0	-	-
	Length of hospital stay, days, range		3 - 8		-	-
	improvement Pao2/Fio2, median (range)	7 days			-	-
All patients, improvement Pao2/Fio2, median (range)	7 days	+153 (+35; +330)	+90 (-115; +280)	p= 0.057	-	
All subjects in the IVIG study arm tolerated IVIG 3 doses without any adverse events being reported to the clinical study team.						
Author's conclusions: this pilot study showed that IVIG 0.5 g/kg daily for 3 days with concomitant methylprednisolone 40 mg reduced progression of respiratory failure requiring mechanical ventilation, total length of hospital stay, and ICU length of stay, and improved oxygenation at 7 days in COVID-19 patients with a calculated or estimated A-a gradient of greater than 200 mm Hg (Pao2/Fio2 < 140 and Sao2 ≤ 92% on ≥ 6 L nasal cannula).						

* A-a gradients - alveolar-arterial gradients were calculated directly from arterial blood gas or estimated based on Sao2 and Fio2 measurement

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Tabarasi 2020

Tabarasi 2020				
Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized open label controlled trial Country: Iran Duration of the study: 07.2020 – 08.2020	N= 84 Severely ill patients with COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> age 18 – 65 years diagnosis of COVID-19 by RT-PCR and chest computed tomography scan Sever pneumonia: respiratory rates: ≥ 30 breaths/min, SpO₂ $\leq 93\%$, and PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> allergy reaction to IVIg with severe extravasation and anaphylactic shock mildly ill patients patients recovering and improving upon Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and supportive therapy pregnancy or breastfeeding 	N _i = 52 IVIg (Intratect® (Biotest)) at a dose of 400 mg/kg, IV, daily for 3 days + hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care Mean time from admission to administration IVIg was 3.84 days (SD= 3.35).	N _k = 32 hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and supportive care	<ul style="list-style-type: none"> No blinding and no placebo Short follow-up period The population of the study was small. Control group was much more smaller than intervention group. The potential benefits of IVIg monotherapy in the management of COVID-19 disease can not be excluded. Only the combination therapy of IVIg with hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir was not effective. Larger proportion of sample consisted of male patients and male sex is reported to be an independent predictor of mortality.
	Age, mean \pm SD	54.29 \pm 12.85	52.47 \pm 14.49	
	Sex male, n (%)	40 (76.92)	25 (78.12)	
	Smoking history, n (%)	1 (1.92)	0 (0)	
	Hypertension, n (%)	11 (21.15)	6 (18.75)	
	Ischemic heart disease, n (%)	3 (5.76)	2 (6.25)	
	Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	1 (1.92)	0 (0)	
	Malignancy, n (%)	0 (0)	1 (3.12)	
	Diabetes, n (%)	10 (19.23)	8 (25)	
	Chronic kidney disease, n (%)	3 (5.76)	1 (3.12)	
	Rheumatoid arthritis, n (%)	1 (1.92)	0 (0)	

Tabarasi 2020					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
The need for mechanical ventilation, n/N (%)	14	21/52 (40.4)	10/32 (31.3)	RR= 1.292 (0.702; 2.380) [^]	NNT= 11 [^]
The need for admission to the ICU, n/N (%)	14	39/52 (75)	27/32 (84.4)	RR= 0.889 (0.716; 1.104) [^]	NNT= 10.6 [^]
Mortality, n/N (%)	14	24/52 (46.2)	14/32 (43.8)	RR= 1.055 (0.646; 1.723) [^]	NNT= 41.7 [^]
More than 50% improvements in chest CT scan, n/N (%)	14	7/52 (13.4)	2/32 (6.3)	RR= 2.154 (0.477; 9.735) [^]	NNT= 14.1 [^]
Length of hospital stay, days, median (IQR)	14	8.5 (6–12)	5.5 (4–8)	p= 0.003	-
Length of ICU stay, days, median (IQR)	14	5 (3–7)	4 (2–7)	p= 0.72	-
Relationships between the time from admission to initiation of IVIg and the length of stay in the hospital (Pearson correlation)*		-	-	Pearson correlation = 0.62; p< 0.001	
Relationships between the time from admission to initiation of IVIg and the length of stay in ICU (Pearson correlation)*		-	-	Pearson correlation = 0.72; p= 0.01	
Author's conclusions: Findings did not support the use of IVIg in combination with hydroxychloroquine and lopinavir/ ritonavir in treatment of severe COVID-19 cases.					
*The sooner the IVIg was started, the shorter the length of hospital and ICU were.					
[^] own calculations					

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Raman 2021

Raman 2021				
A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients with Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Phase II, randomized open label multicenter controlled trial	N= 100 COVID-19 patients with moderate pneumonia	N _i = 50 (randomized) 47 (completed study)	N _c = 50 (randomized) 49 (completed study)	<ul style="list-style-type: none"> - Three patients had treatment interruption and study withdrawal because of adverse events. Those patients were not included in the results. - Follow-up of patients was not done after their hospital discharge. - Open-label design - Authors indicated the number of deaths as the end point, but did not report the results. One death was reported as an SAE in control group. - IVIG was an adjuvant therapy
Randomization 1:1	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age over 18 years • RT-PCR confirmed COVID-19 • moderate pneumonia defined as: body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ or PaO₂/ FiO₂ 100-300 mmHg or respiratory rate >24/min and oxygen saturation 90-93% on room air or lung involvement confirmed with chest X-ray <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Viral pneumonia with other viruses besides COVID-19 • Patients with IgA deficiency or history of anaphylaxis to immunoglobulin therapy • Patients with severe pneumonia • Patients on either immunoglobulin or hydroxychloroquine treatment • pregnant or lactating 	IVIG (0.4 g/kg body weight for 5 days) + SoC	SoC	
Country: India		SoC: Azithromycin; Lopinavir/ritonavir; Piperacillin + Tazobactam; Acetaminophen, Pantocid		
Duration of the study: 07.2020 – 09.2020				

Raman 2021					
	Age, mean ± SD		48.4 ± 11.6	49.0 ± 13.5	
	Sex male, n (%)		14 (28%)	19 (38%)	
	BMI		28.5 ± 4.5	26.7 ± 7.7	
	Hypertension, n (%)		18 (36%)	13 (26%)	
	Diabetes, n (%)		13 (26%)	14 (28%)	
	Obesity, n (%)		8 (16%)	8 (16%)	
Results					
Outcome				Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)	Intervention	Control	Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Number of Days of hospitalization, mean ± SD	28	7.72 ± 2.69 (n=47)	17.50 ± 5.01 (n=46)	p= 0.0001	-
Number of days for normalization of body Temp <37°C, mean ± SD	28	2.18 ± 1.87 (n=22)	5.45 ± 4.39 (n=11)	p= 0.005	-
Number of days for normalization of oxygen, mean ± SD	28	2.45 ± 1.63 (n=11)	4.75 ± 3.0 (n=12)	p= 0.03	-
Number of days for normal respiratory rate, mean ± SD	28	2.44 ± 1.81 (n=9)	5.45 ± 4.27 (n=12)	p= 0.06	-
Number of days for cessation of cough, mean ± SD	28	3.52 ± 1.16 (n=23)	6.67 ± 2.29 (n=16)	p= 0.0001	-
Number of Days on mechanical ventilation, mean ± SD	28	2.42 ± 0.9 (n=12)	4.47 ± 2.7 (n=19)	p= 0.01	-
Number of Days on ICU, mean ± SD	28	4.0 ± 1.4 (n=2)	5.0 ± 3.0 (n=3)	p= 0.69	-
Safety					
Adverse event, n	28	15	12	-	-
Serious adverse event, n	28	0	1	-	-
Author's conclusions: initiation of IVIG as adjuvant treatment for COVID-19 patients with moderate pneumonia in combination with standard care of treatment, can reduce the use of mechanical ventilation, shorten the hospital length of stay, promote the early recovery of patients, and improve the effective treatment of patients to achieve significant clinical efficacy.					

Strategia wyszukiwania

Tabela 11. Medline via pubmed

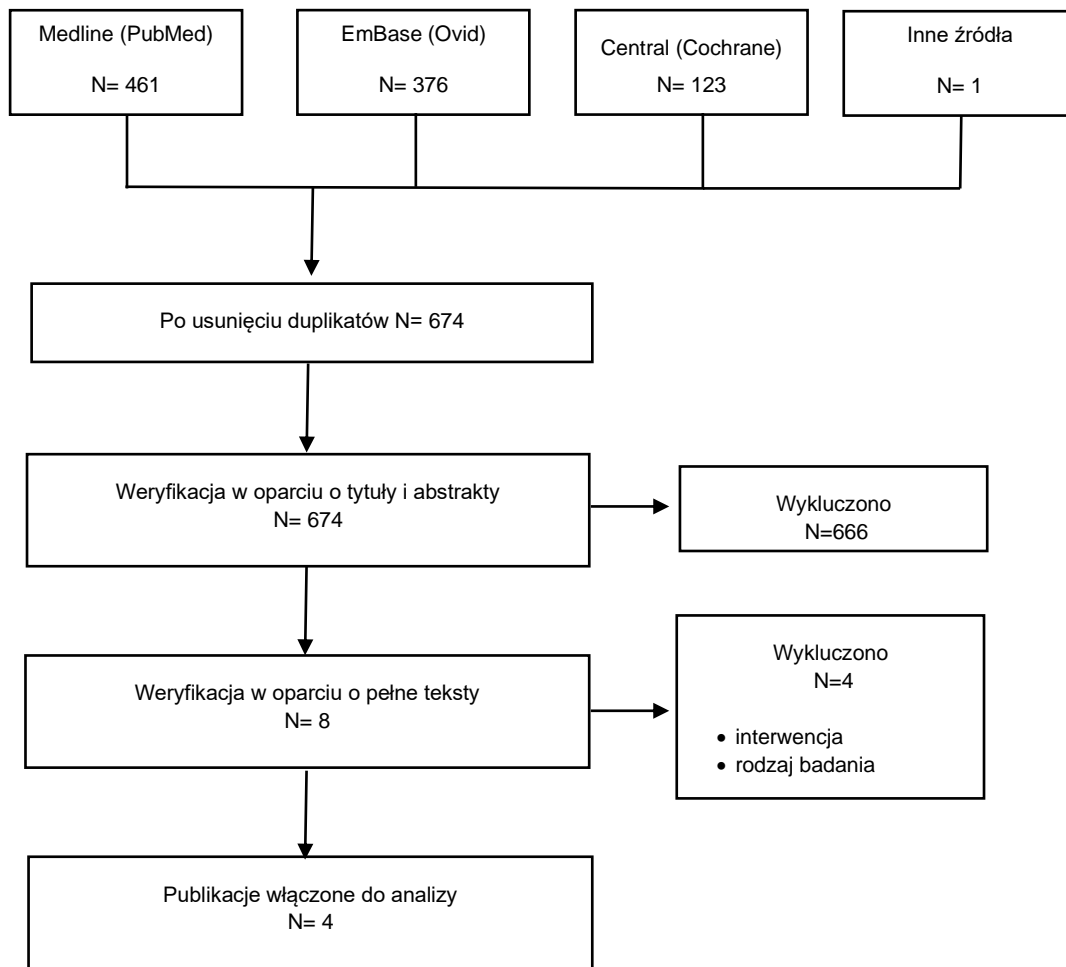
	Query	Results
#3	Search: (((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract]) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract]) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract]) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract]) OR (COVID19 virus[Title/Abstract]) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (((((((("Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]) OR (Intravenous Immunoglobuli*[Title/Abstract]) OR (Intravenous Antibod*[Title/Abstract]) OR (Intravenous Immune Globulin*[Title/Abstract]) OR (IV Immunoglobuli*[Title/Abstract]) OR (IVIg[Title/Abstract]) OR (immunoglobuli* gamma[Title/Abstract]) OR (Hyperimmune globuli*[Title/Abstract]) OR (Hyperimmune antibod*[Title/Abstract]) OR (H-Ig[Title/Abstract]))))))))))))))	461
#2	Search: (((((((("Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]) OR (Intravenous Immunoglobuli*[Title/Abstract]) OR (Intravenous Antibod*[Title/Abstract]) OR (Intravenous Immune Globulin*[Title/Abstract]) OR (IV Immunoglobuli*[Title/Abstract]) OR (IVIg[Title/Abstract]) OR (immunoglobuli* gamma[Title/Abstract]) OR (Hyperimmune globuli*[Title/Abstract]) OR (Hyperimmune antibod*[Title/Abstract]) OR (H-Ig[Title/Abstract]))))))))))	42,971
#1	Search: ((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract]) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract]) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract]) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract]) OR (COVID19 virus[Title/Abstract]) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract])))	114,871

Tabela 12. Embase via ovid

1	(COVID 19 or 2019-nCoV or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 virus or COVID19 virus or Wuhan seafood market pneumonia virus).ab,kw,ti.	113107
2	(Intravenous Immunoglobuli* or Intravenous Antibod* or Intravenous Immune Globulin* or IV Immunoglobuli* or IVIG or immunoglobuli* gamma or Hyperimmune globuli* or Hyperimmune antibod* or H-Ig).ab,kw,ti.	33962
3	1 and 2	376

Tabela 13. Central via cochrane

ID	Search	Hits
#1	(COVID 19):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4779
#2	(2019 nCoV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
#3	(Wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#4	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	726
#5	(SARS CoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1896
#6	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#7	(COVID 19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1310
#8	(coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	382
#9	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	4949
#11	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	862
#12	(Intravenous Immunoglobuli*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3055
#13	(Intravenous Antibod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5691
#14	(Intravenous Immune Globulin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	498
#15	(IV Immunoglobuli*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1191
#16	(IVIg):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1424
#17	(immunoglobuli* gamma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	768
#18	(Hyperimmune globuli*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	113
#19	(Hyperimmune antibod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
#20	(H I g):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1239
#21	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	9720
#22	#10 and #21	123



Rycina 2. Diagram selekcji badań, PRISMA