



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców
stosowanego w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

22.09.2020 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Wyniki opublikowanych badań RCT wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść osocza jedynie w zakresie czasu do uzyskania ujemnego wyniku badania RT-PCR u pacjentów z niskim mianem przeciwciał neutralizujących w surowicy (Li 2020, Agarwal 2020).
- Wyniki badania Belcells 2020 (RCT), wskazują, że zastosowanie osocza ozdowieńców w początkowym stadium COVID-19 - w porównaniu z brakiem stosowania lub stosowaniem tylko w przypadku pogorszenia stanu pacjenta - nie przyniosło i.s. korzyści w zakresie śmiertelności, długości hospitalizacji i konieczności wentylacji mechanicznej;
- W badaniach eksperymentalnych bez randomizacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdowieńców w przypadku zmniejszenia odsetka osób wymagających intubacji, zmniejszenia śmiertelności w 30. dniu badania w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji **w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji** (Donato 2020) oraz zmniejszenia odsetka pacjentów, u których zaobserwowano pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego oraz zmniejszenia śmiertelności **w grupie pacjentów nie wymagających intubacji** (Liu 2020);
- W badaniach obserwacyjnych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdowieńców w przypadku zmniejszenia odsetka pacjentów z COVID-19 (Abolghasemi 2020) wymagających intubacji, skrócenia średniego czasu hospitalizacji (Abolghasemi 2020), czasu do wystąpienia poprawy klinicznej (Rasheed 2020) oraz całkowitego czasu trwania infekcji (Rasheed 2020);
- Odnalezione badania charakteryzowały się licznymi ograniczeniami metodycznymi – proces przydziału pacjentów do ramion badania generujący ryzyko błędu selekcji i różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, niewielkie liczebności grup badanych, rozbieżności w schematach podawania technologii badanej, tj. schemat pobierania i podawania osocza, czasu od wystąpienia objawów do podania osocza, a także miana przeciwciał w podawanym osoczu (w badaniach wahało się ono od $\geq 1:640$ do $\geq 1:10\ 000$);
- Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano wyłącznie w badaniach obserwacyjnych – odnotowując niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiły się odpowiednio u około 2% i <1% pacjentów), które obejmowały przede wszystkim ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc, ostre niepożądane reakcje poprzetoczeniowe i reakcje alergiczne. Odnotowywane zdarzenia niepożądane były zgodne z opisywanymi w przypadku transfuzji osocza w innych wskazaniach;
- Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o znamiennych korzyściach ze stosowania osocza ozdowieńców jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania wyników wysokiej jakości badań randomizowanych.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa osocza ozdrowieńców (ang. *convalescent plasma*, CP) stosowanego u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych i wtórnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2020 r., a następnie uaktualniono w dniu 18.09.2020 r.). Do ocenianych punktów końcowych w odnalezionych badaniach należały m.in. śmiertelność, występowanie działań niepożądanych, długość pobytu w szpitalu, czas do uzyskania ujemnego wyniku w badaniu RT-PCR. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 14 badań pierwotnych – 5 badań RCT (Avendaño-Solà 2020, Agarwal 2020, Balcells 2020, Gharbharan 2020, Li 2020), 2 badania eksperymentalne bez randomizacji (Donato 2020, Liu 2020), 7 badań obserwacyjnych (Abolghasemi 2020, Duan 2020, Rasheed 2020, Xia 2020, Joyner 2020c, Rogers 2020, Zeng 2020) oraz 1 badanie wtórne (przeгляд systematyczny z metaanalizą – Sarkar 2020).

W odnalezionych, w ramach przeglądu, badaniach RCT nie odnotowano istotnej różnicy w zakresie śmiertelności, w czasie do uzyskania poprawy klinicznej, w czasie hospitalizacji czy w czasie do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu pacjenta (Gharbharan 2020, Li 2020, Avendaño-Solà 2020, Agarwal 2020).

Istotną zmianę odnotowano w odniesieniu do liczby uzyskanych ujemnych wyników badania RT-PCR (Li 2020, Agarwal 2020). W badaniu Li 2020 w grupie pacjentów leczonych CP i.s. wyższy odsetek pacjentów uzyskał ujemny wynik badania PCR na obecność SARS-CoV-2 po 24 h (45% vs 15% $p=0,003$), 48 (68% vs 33%, $p=0,001$) i 72 h (87% vs 38%, $p<0,001$), a w badaniu Agarwal 2020 w 7 dniu obserwacji: 67,9% vs 54,6% ($p=0,01$).

W badaniu Agarwal 2020 ponadto odnotowano istotne statystycznie korzyści w ramieniu interwencji względem ramienia kontrolnego w zakresie ustąpienia objawów choroby: ustąpienia duszności: 76,5% vs 65,7% ($p=0,02$), oraz zmęczenia: 73,1% vs 60,1% ($p=0,02$) w 7 dniu obserwacji.

Wyniki badania Balcells 2020 (RCT), wskazują, że zastosowanie osocza ozdrowieńców w początkowym stadium COVID-19 - w porównaniu z brakiem stosowania lub stosowaniem tylko w przypadku pogorszenia stanu pacjenta - nie przyniosło i.s. korzyści w zakresie śmiertelności, długości hospitalizacji i konieczności wentylacji mechanicznej. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych również nie odnotowano i.s. różnic na korzyść ramienia interwencji.

W badaniach eksperymentalnych nierandomizowanych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców w przypadku:

- zmniejszenia odsetka osób wymagających intubacji w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji (15,6%) w porównaniu z oczekiwanym (30%), $p=0,038$ (Donato 2020);
- zmniejszenia śmiertelności w 30. dniu badania w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji: 13% vs. 34%, $RR= -0,215$ (-0,333; -0,097); $NNT=5$, $p=0,012$ (Donato 2020),
- zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów nie wymagających intubacji: $HR=0,19$ [95% CI: 0,05; 0,72], $p=0,015$ (Liu 2020),
- zmniejszenia odsetka pacjentów, u których zaobserwowano pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego: 18% vs 24,3%, $OR = 0,86$ [95% CI: 0,75; 0,98], $p=0,028$ (Liu 2020).

Z kolei w badaniach obserwacyjnych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców w przypadku:

- zmniejszenia odsetka pacjentów z COVID-19 wymagających intubacji: 7% vs 20,3%, $OR=0,29$ [95% CI: 0,12; 0,73], $p=0,006$ (Abolghasemi 2020),
- skrócenia średniego czasu hospitalizacji: $9,54 \pm 5,07$ dni vs $12,88 \pm 7,19$ dni, $p=0,002$ (Abolghasemi 2020),

- czasu do wystąpienia poprawy klinicznej $4,52 \pm 2,3$ dni vs $8,45 \pm 1,8$ dni, $p < 0,01$ (Rasheed 2020),
- całkowitego czasu trwania infekcji $19,3$ dnia $\pm 6,9$ vs. $23,42$ dnia $\pm 6,4$, $p < 0,05$ (Rasheed 2020).

Oceniając skuteczność przetoczenia osocza ozdowieńców w COVID-19, należy uwzględnić również rozbieżności w schematach podawania technologii badanej, tj. schemat pobierania i podawania osocza, czas od wystąpienia objawów do podania osocza, a także miano przeciwciał w podawanym osoczu (w badaniach wahało się ono od $\geq 1:640$ do $\geq 1:10\ 000$).

Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano wyłącznie w badaniach obserwacyjnych, odnotowując niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiły się odpowiednio u około 2% i <1% pacjentów), które obejmowały przede wszystkim ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc, ostre niepożądane reakcje poprzetoczeniowe i reakcje alergiczne. Odnotowywane zdarzenia niepożądane były zgodne z opisywanymi w przypadku transfuzji osocza w innych wskazaniach. Natomiast w żadnym z badań nie oceniano długoterminowych skutków wykorzystania osocza ozdowieńców na odpowiedź immunologiczną pacjentów, w tym na możliwość jej osłabienia i podatność na reinfekcje SARS-CoV-2.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania osocza ozdowieńców jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania wyników wysokiej jakości badań randomizowanych.

W chwili obecnej nie opublikowano wyników wysokiej jakości badań RCT, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa transfuzji osocza ozdowieńców w leczeniu COVID-19. Odnalezione badania charakteryzowały się licznymi ograniczeniami (proces przydziału pacjentów do ramion badania generujący ryzyko błędu selekcji i różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, niewielkie liczebności grup badanych, rozbieżności w schematach podawania technologii badanej).

W ramach raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR01) zidentyfikowano 85 trwających badań klinicznych z randomizacją, które mają zostać zakończone pomiędzy początkiem sierpnia 2020 a styczniem 2023, z czego większość – w drugiej połowie 2020 r. lub w pierwszej 2021 roku.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa osocza ozdrowieńców stosowanego 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 przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE i CENTRAL (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 – 21.04.2020 r.; aktualizacja przeprowadzona w dniu 16.08.2020 a następnie uzupełniona w dniu 18.09.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org, zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07–18.09.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 23–25).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla osocza ozdrowieńców.

| | Kryteria włączenia i wykluczenia |
|----------------------|---|
| Populacja | Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów) |
| Interwencja | Osocze ozdrowieńców |
| 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 | <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospective lub retrospective;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu. |

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, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców stosowanego w COVID-19.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej osocza ozdrowieńców w COVID-19:

- 14 badań pierwotnych:
 - 5 RCTs – Agarwal 2020, Avendaño-Solà 2020, Balcells 2020, Gharbharan 2020, Li 2020;
 - 2 badania eksperymentalne bez randomizacji – Donato 2020, Liu 2020;
 - 7 badań obserwacyjnych – Abolghasemi 2020, Duan 2020, Joyner 2020c, Rasheed 2020, Rogers 2020, Xia 2020, Zeng 2020;
- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą – Sarkar 2020.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono także raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR01), oceniający efektywność i bezpieczeństwo stosowania osocza ozdrowieńców w leczeniu COVID-19.

3.1. Badania pierwotne

W tabeli 4. zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonych przeglądów. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu. W opracowaniu nie uwzględniono trzech publikacji odnalezionych w ramach przeszukania baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 (przeprowadzonego w dniu 21.04.2020 r.) ze względu na wielkość i projekt badania – serie oraz opisy przypadków obejmujące niewielkie grupy pacjentów (poniżej 10 osób w badaniu).

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa osocza ozdrowieńców w COVID-19

| Lp. | Badanie | Ramię badane | | Ramię kontrolne | Rodzaje analizowanych punktów końcowych | Poziom wiarygodności |
|---------------------------|----------------------------------|--|--|---|---|----------------------|
| | | Interwencja | Dawka osocza | | | |
| Wersja 1.0 Zaleceń | | | | | | |
| 1. | Duan 2020¹ | CP | Jedna dawka 200 ml CP z mianem przeciwciał odpornościowych powyżej 1:640 | <i>nd</i> | Bezpieczeństwo transfuzji CP, poprawa objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych w ciągu 3 dni po transfuzji CP | E |
| 2. | Schen 2020² | CP | Dwie dawki osocza objętości wynoszącej po 200-250 ml (łącznie każdy pacjent otrzymał 400 ml osocza) ze stężeniem swoistych przeciwciał mierzonych metodą ELISA większym niż 1:1000. | <i>nd</i> | Zmiana temperatury ciała, ocena niewydolności narządów związanej z sepsą w skali SOFA, PAO2 / FIO2, zawartość wirusa, miano przeciwciał w surowicy, wyniki badania biochemicznego krwi, ARDS, stosowanie ECMO przed i po przetoczeniu osocza | F |
| 3. | Zhang 2020³ | HCQ + LPV/r + CP | Trzy dawki osocza – pierwsza dawka 200ml, druga dawka po 10 dniach 400ml, trzecia dawka po 11 dniach 300ml (łącznie pacjent otrzymał 900 ml osocza) | <i>nd</i> | Poprawa stanu klinicznego (wypis ze szpitala, przeniesienie z OIT), czas do uzyskania ujemnego wyniku badania rRT-PCR, zdarzenia niepożądane | F |
| 4. | Ahn 2020⁴ | HCQ + LPV/r + antybiotyko-terapia + CP | Pobrano 500 ml osocza od ozdrowiałego mężczyzny (21 dni bez COVID-19). Poziom przeciwciał anti-SARS-CoV-2 –stosunek gęstości optycznej (OD) dla IgG = 0,586 (wartość graniczna: 0,22). Osocze podawano w 2 dawkach, w 12-godzinnych odstępach (każda z dawek podawana przez 1 godzinę) | <i>nd</i> | Czas do uzyskania ujemnego wyniku testu rRT-PCR, czas do uzyskania poprawy stanu klinicznego | G |
| Aktualizacja | | | | | | |
| 1. | Balcells 2020⁵ | CP + SoC | 400ml (2 dawki x 200ml), poziom IgG \geq 1:400 (ELISA Euroimmun®), osocze mrożone | SoC + CP w przypadku, gdy spełnione zostały wcześniej określone kryteria pogorszenia czynności oddechowych (PaO2 / FiO2 <200) lub jeśli wymagalna była hospitalizacja z powodu objawów COVID-19 po ponad 7 dniach po włączeniu do badania | Złożony punkt końcowy obejmujący konieczność wentylacji mechanicznej, hospitalizację > 14 dni, śmierć, śmiertelność w 30 dniu, wystąpienie niewydolności oddechowej, czas konieczności stosowania wentylacji mechanicznej, HFNC, tlenoterapii, czas konieczności przebywania na OIT, czas hospitalizacji nasilenie dysfunkcji wielonarządowej (skala SOFA). | E |
| 2. | Agarwal 2020⁶ | CP + SoC | Dwie dawki 200 ml CP przetoczone w odstępie 24 godzin | SoC | Śmiertelność w 28. dniu, pogorszenie stanu (rozumiane jako spadek PaO2/FiO2 <100 mm Hg), złożony punkt końcowy, ustąpienie objawów choroby w 7 dniu obserwacji, uzyskanie ujemnego wyniku | E |

| Lp. | Badanie | Ramię badane | | Ramię kontrolne | Rodzaje analizowanych punktów końcowych | Poziom wiarygodności |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|----------------------|
| | | Interwencja | Dawka osocza | | | |
| | | | | | badania RT-PCR czy długość hospitalizacji oraz tlenoterapii. | |
| 3. | Avendaño-Solà 2020⁷ | CP + SoC | CP (250–300 ml) (CP musiało być podane natychmiast po randomizacji - dzień 1). | SoC | Odsetek pacjentów kategorii 5-7 w skali porządkowej COVID-19, średnia długość pobytu w szpitalu, śmiertelność, uzyskanie ujemnego wyniku testu RT-PCR, czas do poprawy stanu pacjenta, czas do wypisu pacjenta ze szpitala, czas do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu | E |
| 4. | Gharbharan 2020⁸ | CP + SoC | 300ml (tylko z mianem przeciwciał (PRNT50) min. 1:80) | SoC | Śmiertelność, poprawa stanu klinicznego, czas hospitalizacji | E |
| 5. | Li 2020⁹ | CP + SoC | 4-13 mL/kg mc. ok. 10 ml przez pierwsze 15 min, następnie ok. 100 ml przez 1 h (miano przeciwciał $\geq 1:640$) | SoC (m.in.: leczenie p/wirusowe, p/bakteryjne, GKS, HIG, zioła) | Poprawa stanu klinicznego, czas do uzyskania poprawy klinicznej, śmiertelność, wypis ze szpitala, uzyskanie ujemnego wyniku testu PCR | E |
| 6. | Abolghasemi 2020¹⁰ | CP + LPV/r + HCQ + leki p/zapalne | 500 ml (1 jedn.) w ciągu 4h, a przy braku poprawy po 24 h, kolejna dawka | LPV/r + HCQ + leki przeciwwzapalne | Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, długość pobytu w szpitalu, wypis ze szpitala ≤ 5 dni od hospitalizacji, intubacja | E |
| 7. | Donato 2020¹¹ | CP + HCQ / RMV / GKS / AZM | 500 ml płynnego, świeżego, napromieniowanego lub 400 ml świeżo mrożonego | HCQ / RMV / GKS / AZM | Przeżycie, śmiertelność, wskaźnik intubacji, ujemny wynik badania PCR w dniu +10 i +30, wypis ze szpitala po 30 dniach | E |
| 8. | Liu 2020¹² | CP | 2 jednostki (ok. 250 ml, czas infuzji: 1-2 h) | SoC | Wypis ze szpitala, śmiertelność, pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego | E |
| 9. | Rasheed 2020¹³ | CP | bd | SoC | Czas powrotu do zdrowia po chorobie, czas trwania zakażenia COVID-19, odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie, zdarzenia niepożądane, śmiertelność | E |
| 10. | Rogers 2020¹⁴ | CP+ SoC | 2 jednostki | SoC | Śmiertelność wewnątrzszpitalna, mediana czasu pobytu w szpitalu | E |
| 11. | Xia 2020¹⁵ | CP | bd | SoC | Wypis ze szpitala, śmiertelność, dalsza hospitalizacja | E |
| 12. | Zeng 2020¹⁶ | CP | 300 ml | brak CP w leczeniu | Śmiertelność, wystąpienie zdarzeń niepożądanych | E |
| 13. | Joyner 2020c¹⁷ | CP | 200ml-500 ml (nie określono minimalnego miana przeciwciał w osoczu, dawkami byli pacjenci, którzy zostali nie dawno wyleczeni z COVID-19) | nd | Ciężkie zdarzenia niepożądane, przetoczeniowe przeciążenie układu krążenia, ostre przetoczeniowe uszkodzenie płuc, ciężka reakcja alergiczna, śmiertelność po 4 h i 7 dniach | F |

ARB – antagonisty receptora angiotensyny II, AZM – azytromycyna, CP – osocze ozdrowieńców, CQ – chlorochina, FPV – fawipirawir, GKS – glikokortykosteroidy, HCQ – hydroksychlorochina, HIG – immunoglobulina ludzka, LPV/r – lopinawir/rytonawir, RMV – remdesiwir, SoC – opieka standardowa, TOC – tocilizumab,

3.1.1. Badania eksperymentalne z randomizacją

Balcells 2020

Balcells 2020 to jednośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne prowadzone w Chile, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wczesnej terapii osoczem w COVID-19. Do badania włączono 58 pacjentów, 28 w grupie badanej i 30 w grupie kontrolnej. W obu grupach stosowano terapię standardową. W grupie badanej podawano osocze ozdrowieńców, w grupie kontrolnej osocze podawano w przypadku pogorszenia funkcji oddechowych podczas hospitalizacji ($PaO_2/FiO_2 < 200$) lub w przypadku wydłużenia hospitalizacji z powodu objawów choroby powyżej 7 dni od momentu włączenia do badania ($n = 13$).

Charakterystyka wyjściowa populacji porównywanych ramion badania była zbliżona. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wyniósł 66 lat, ok. 50% uczestników stanowili mężczyźni.

Do badania włączano hospitalizowanych dorosłych pacjentów, u których upłynęło nie dłużej niż 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19, z zakażeniem potwierdzonym dodatnim wynikiem testu RT-PCR lub pacjenci oczekujący na wynik PCR, z wynikami badań obrazowych wskazujących na zapalenie płuc spowodowane COVID-19 i z potwierdzonym bliskim kontaktem z osobą zakażoną COVID-19. Ponadto kwalifikowano pacjentów, u których odnotowano wynik CALL ≥ 9 punktów w momencie rejestracji (przewiduje wysokie ryzyko progresji niewydolności oddechowej na podstawie wieku, chorób współistniejących, poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i poziomu limfocytów) oraz ze stanem sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) przed zakażeniem SARS-CoV-2 na poziomie 0-2.

W zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych analizie poddano złożony punkt końcowy obejmujący konieczność wentylacji mechanicznej, hospitalizację > 14 dni, śmierć. Jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano śmiertelność w 30 dniu, wystąpienie niewydolności oddechowej, czas konieczności stosowania wentylacji mechanicznej, HFNC, tlenoterapii, czas przebywania na OIT, czas hospitalizacji, nasilenie dysfunkcji wielonarządowej (skala SOFA).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii CP w początkowym stadium COVID-19 - w porównaniu z brakiem stosowania lub jej stosowaniem tylko w przypadku pogorszenia stanu pacjenta - nie przyniosło i.s. korzyści w zakresie śmiertelności, długości hospitalizacji ani konieczności wentylacji mechanicznej. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych również nie odnotowano i.s. różnic na korzyść ramienia interwencji.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- mała liczebność próby;
- brak zaślepienia;
- pacjenci po 7 dniach od wystąpienia objawów byli już w ciężkim stanie, co może wskazywać na agresywny przebieg choroby u pacjentów włączonych do badania;
- 13/30 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało CP ale na późniejszym etapie leczenia;
- nie określono miana przeciwciał neutralizujących w osoczu dawców;
- publikacja typu *pre-print*.

PLACID (Agarwal 2020)

Badanie PLACID to wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy typu *open-label*, przeprowadzone w Indiach. Celem badania było określenie skuteczności przetoczenia osocza ozdrowieńców w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym przebiegiem Covid-19.

464 pacjentów przydzielono do dwóch ramion (randomizacja 1:1) – 235 pacjentów do ramienia osocza ozdrowieńców oraz 229 pacjentów do ramienia kontrolnego. W obu ramionach badania stosowano opiekę standardową, która różniła się w zależności od ośrodka badawczego (leczenie przeciwwirusowe, antybiotyki o szerokim spektrum działania, leki immunomodulujące, leczenie wspomagające).

Charakterystyka wyjściowa populacji porównywanych ramion badania była zbliżona. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wyniósł 52 lata, ok. 75% uczestników stanowili mężczyźni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe to śmiertelność w 28. dniu obserwacji lub pogorszenie stanu pacjenta (rozumienie jako spadek PaO₂/FiO₂ <100 mm Hg) oraz złożony punkt końcowy. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. ustąpienie objawów choroby w 7 dniu obserwacji, uzyskanie ujemnego wyniku badania RT-PCR czy długość hospitalizacji oraz tlenoterapii.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców względem terapii standardowej odnotowano w zakresie:

- ustąpienia objawów choroby: duszności: 76,5% vs 65,7% (p=0,02), oraz zmęczenia: 73,1% vs 60,1% (p=0,02) w 7 dniu obserwacji,
- odsetka ujemnych wyników badania RT-PCR w 7 dniu obserwacji: 67,9% vs 54,6% (p=0,01).

W badaniu PLACID nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych – przetoczenie osocza ozdrowieńców u pacjentów z umiarkowanym przebiegiem choroby nie wiązało się z redukcją śmiertelności ani progresją przebiegu choroby do ciężkiego.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak informacji o liczbie pacjentów użytej do wyliczenia odsetków i przeprowadzenia analizy statystycznej;
- różnice w stosowanym leczeniu przeciwwirusowym – różnie definiowana opieka standardowa i stosowane leczenie skojarzone w grupie interwencji;
- brak informacji o stężeniu przeciwciał oraz postaci podawanego CP;
- różnice w stosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia w zależności od ośrodka;
- możliwość wystąpienia błędu selekcji ze względu na różnice geograficzne w przebiegu Covid-19 i możliwość grupowania pacjentów;
- publikacja typu *pre-print*.

Avendaño-Solà 2020

Avendaño-Solà 2020 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w Hiszpanii. Planowany był w nim udział 278 pacjentów przydzielonych 1:1 do grupy badanej oraz ramienia kontrolnego. Badanie zakończono przedwcześnie. Ostatecznie włączono do badania 81 pacjentów, 38 w grupie badanej i 43 w grupie kontrolnej. Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie, pacjentom w grupie badanej podawano dodatkowo 250–300 ml osocza ozdrowieńców.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu interwencji względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych tj.

- odsetek pacjentów w kategoriach 5, 6 lub 7 w porządkowej skali COVID-19 w dniu 15 (pierwszorzędowy punkt końcowy): 0/38 (0%) vs 6/43 (14%), p=0,03;
- śmiertelność: 0% vs 9,3%, p=0,95;
- uzyskanie ujemnego wyniku testu RT-PCR po 15 dniach: 17/38 (44,7%) vs 15/43 (34,9%), p=1,00;
- czas do poprawy stanu pacjenta: HR 0,94 [95% CI: 0,59; 1,50], p=0,7;
- czas do wypisu ze szpitala: HR 1,14 [95% CI: 0,71; 1,81], p=0,58;
- czas do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu pacjenta: HR=0,26 [95% CI: 0,06; 1,25], p=0,07.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak zaślepienia badania,
- przedwczesne zakończenie badania,
- brak protokołowania terapii standardowej;

- mniejsza niż oczekiwano grupa pacjentów co wyraźnie ogranicza identyfikację i analizę potencjalnych zmian w wielu punktach końcowych i podgrupach pacjentów oraz utrudnia wyciąganie ostatecznych wniosków dla populacji ogólnej.

Gharbharan 2020

Gharbharan 2020 to wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, w ramach którego porównano efektywność kliniczną osocza ozdrowieńców względem standardowej terapii u 86 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w Holandii. Badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na stwierdzenie u większości pacjentów przed podaniem osocza miana przeciwciał neutralizujących porównywalnego z mianem w osoczu dawców oraz przyjęte przez autorów założenie, że to przeciwciała neutralizujące a nie inne składniki osocza będą wywierały potencjalnie leczniczy wpływ.

Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1. Pierwsza z nich otrzymywała transfuzję 300 ml osocza ozdrowieńców oraz standardową opiekę, w grupie kontrolnej pacjentów leczono standardowo.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu interwencji względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych tj.

- śmiertelność: 6/43 (14%) vs 11/43 (26%) ($p=0,95$),
- poprawa kliniczna w 15. dobie obserwacji: 25/43 (58%) vs 25/43 (58%) ($p=0,58$),
- skrócenie czasu hospitalizacji (HR=0,88 [95% CI: 0,49; 1,60], $p=0,68$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- mała liczebność próby;
- większość biorących udział w badaniu pacjentów miała wysoki poziom przeciwciał w surowicy krwi już przed rozpoczęciem leczenia;
- przedwczesne zakończenie badania i krótki czas obserwacji (15 dni) nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do korzyści klinicznych podawania osocza ozdrowieńców;
- brak protokolowania standardowego leczenia, które było dozwolone w obu grupach (nieznany wpływ na wyniki),
- publikacja typu *pre-print*.

Li 2020

Badanie Li 2020 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w 7 ośrodkach medycznych w Wuhan. Wzięło w nim udział 103 pacjentów z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19 o ciężkim lub zagrażającym życiu przebiegu i o niskim mianie przeciwciał neutralizujących SARS CoV -2 w dniu włączenia do badania ($<1:640$). Badanie zostało zakończone przedwcześnie, planowano włączyć 200 pacjentów. Obserwacja pacjentów trwała 28 dni.

Grupa interwencji otrzymywała osocze ozdrowieńców, a w grupie kontrolnej pacjentów leczono standardowo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę kliniczną po 7, 14 i 28 dniach obserwacji. Poprawa kliniczna oceniana była w 6-stopniowej skali klinicznej (1 – wypis ze szpitala; 6 – zgon) i została zdefiniowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o ≥ 2 stopnie w stosunku do stanu wyjściowego lub wypis ze szpitala (jeśli nastąpił wcześniej).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: 28-dniową śmiertelność, czas do wypisu pacjenta ze szpitala, czas do wystąpienia ujemnego wyniku badania RT-PCR.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których uzyskano poprawę po 28 dniach (52% vs 43%, OR=1,20 [95% CI: 0,80; 1,81], p=0,37) – zarówno w grupie pacjentów z ciężkim (OR=1,34 [95% CI: 0,98; 1,83]), jak i zagrażającym życiu przebiegiem COVID-19 (OR 0,86 [95% CI: 0,33; 2,24]).

Jedynie w grupie pacjentów z ciężkimi objawami poprawa kliniczna po 14 dniach była obserwowana u istotnie wyższego odsetka pacjentów otrzymujących CP (61%) w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (27%) – OR=2,23 [95% CI: 1,05; 4,76], p=0,02.

Nie odnotowano i.s. różnicy w śmiertelności 28-dniowej (16% vs 24%; OR=0,65 [95% CI: 0,29; 1,46]; p=0,30) ani w czasie od rozpoczęcia leczenia do wypisu ze szpitala (51% vs 36% wypisywanych do 28 dnia obserwacji; OR=1,42 [95% CI: 0,90; 2,24]; p=0,13).

W grupie pacjentów leczonych CP i.s. wyższy odsetek pacjentów uzyskał ujemny wynik badania RT-PCR na obecność SARS-CoV-2 po 24 h (45% vs 15% p=0,003), 48 h (68% vs 33%, p=0,001) i 72 h (87% vs 38%, p<0,001).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- mała liczebność próby;
- badanie przedwcześnie zakończone;
- długi czas od wystąpienia objawów do randomizacji (mediana czasu: 30 dni) – efekt wcześniej stosowanego leczenia jako czynnik zakłócający;
- brak zaślepienia (ryzyko subiektywnej oceny stanu pacjenta);
- brak protokołowania standardowego leczenia, które było dozwolone w obu grupach (nieznany wpływ na wyniki) - SOC obejmowało leczenie przeciwwirusowe, leczenie przeciwbakteryjne, podawanie glikokortykosteroidów, ludzkim immunoglobulin, chińskich leczniczych produktów ziołowych i innych;
- krótki czas obserwacji, co może mieć wpływ na wyniki szczególnie w podgrupie pacjentów z przebiegiem zagrażającym życiu (pacjenci bardziej obciążeni, poprawa stanu zdrowia może wymagać dłuższego czasu);
- nierównomierne rozłożenie pacjentów do ramion badania względem czynników rokowniczych (zakłócających) – płeć, choroby współistniejące (choroby naczyń mózgowych, cukrzyca, nowotwory, choroby nerek) – nieskuteczność procesu randomizacji;
- wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością z uwagi na różnice w praktyce klinicznej jakie występują pomiędzy krajami lub szpitalami (np. w odniesieniu do standardowego leczenia, leczenia wspomagającego, wskazań do hospitalizacji, wskazań do intubacji);
- na wyniki badania może mieć wpływ wiele czynników, tj. jakość stosowanego osocza, czas jego podania oraz charakterystyka pacjentów włączonych do badania.

3.1.2. Badania eksperymentalne bez randomizacji

Donato 2020

W badaniu wzięło udział 47 hospitalizowanych dorosłych pacjentów z potwierdzonym w badaniu radiologicznym zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19, spośród których 32 nie wymagało wentylacji mechanicznej.

W grupie 32 pacjentów, którzy nie wymagali wentylacji mechanicznej, 24 (75%) pacjentów otrzymało 500 ml płynnego, świeżego, napromieniowanego osocza, a 8 (25%) – 400 ml świeżo mrożonego osocza. W grupie pacjentów wentylowanych mechanicznie (15 osób): 12 (80%) pacjentów otrzymało

500 ml płynnego, świeżego, napromieniowanego osocza, 3 pacjentów otrzymało świeżo mrożone osocze 200 ml, 1 pacjent – 400 ml.

Wyniki dotyczące przeżycia porównano z danymi pacjentów z rejestru o charakterystyce odpowiadającej grupom pacjentów z badania.

Analiza przeprowadzona w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji wykazała:

- i.s. niższy odsetek osób wymagających intubacji wynoszący 15,6% w porównaniu z oczekiwanym równym 30% ($p=0,038$);
- i.s. niższą śmiertelność w 30. dniu badania: 13% (4/32) vs. 34% (348/1023) w grupie kontrolnej, $RR= -0,215$ ($-0,333$; $-0,097$), $NNT=5$, $p=0,012$.

Odsetek ujemnych wyników badania RT-PCR wymazów z jamy nosowo-gardłowej w dniu +10 i +30 po leczeniu wynosił odpowiednio 42,9% (95% CI: 24%; 63%) i 78% (95% CI: 56%; 93%).

W grupie pacjentów wentylowanych mechanicznie nie uzyskano wyników i.s.:

- śmiertelność w dniu 30 wyniosła 46,7%, śmiertelność w grupie kontrolnej na podstawie danych instytucjonalnych wyniosła 68,5% ($OR=0,40$ [95% CI: 0,14; 1,14], $p=0,093$).
- odsetki ujemnych wyników badania PR-PCR wymazów z jamy nosowo-gardłowej w dniu +10 i +30 wynosiły 85,7% (95% CI: 42;100%; $n=7$) i 100% (95% CI: 63;100%; $n=8$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- grupa kontrolna oparta na danych z rejestru pacjentów uruchomionego przed rozpoczęciem badania (historyczna grupa kontrolna), wielokrotnie liczniejsza niż grupa badana (47 vs 1340);
- udział pacjentów we wczesnym stadium choroby, u których zakłada się, że interwencje przeciwwirusowe mają największy wpływ na przebieg choroby;
- mała populacja pacjentów;
- brak wyników kontroli w zakresie odsetka osób wymagających intubacji (w protokole badania przyjęto oczekiwaną wartość 30%),
- brak szczegółowych informacji na temat leczenia stosowanego w grupie kontrolnej.

Liu 2020

W badaniu wzięło udział 39 hospitalizowanych pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu przebiegiem COVID-19, u których przeprowadzono transfuzję osocza ozdowieńców, a wyniki porównano z dwiema dobranymi retrospektywnie grupami kontrolnymi (grupa 1 w stosunku 1:4 oraz grupa 2 w stosunku 1:2; metoda *propensity score matching*). Dopasowani pacjenci z grupy kontrolnej, którzy byli hospitalizowani w czasie przeprowadzania badania, zostali zidentyfikowani w elektronicznej bazie danych.

Na dzień 1 maja 2020 r. zmarło 12,8% pacjentów z grupy badanej w porównaniu do 24,4% z grupy kontrolnej 1 oraz 21,6% pacjentów z grupy kontrolnej 2.

Redukcja śmiertelności była:

- istotna statystycznie w grupie pacjentów nie wymagających intubacji ($HR=0,19$ [95% CI: 0,05; 0,72], $p=0,015$);
- nieistotna statystycznie w grupie pacjentów intubowanych ($HR=1,24$ [95% CI: 0,33; 4,76], $p=0,752$).

Wykazano i.s. zmniejszenie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego (18% vs 24,3%, $OR = 0,86$ [95% CI: 0,75; 0,98], $p=0,028$).

W ciągu 14 dni obserwacji pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego wystąpiło u 18% pacjentów z grupy badanej w porównaniu z 24,3% pacjentów z grup kontrolnych ($OR=0,86$ [95% CI: 0,75; 0,98], $p=0,028$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- retrospektywne dopasowanie grup kontrolnych;
- brak szczegółowej charakterystyki wejściowej pacjentów z grup kontrolnych;
- pacjenci w grupie badanej – wysoka heterogeniczność w odniesieniu do zapotrzebowania na tlen (ang. *oxygen needs*) w dniu przetoczenia oraz czasu trwania objawów;
- zbyt mała populacja dla wykazania różnic w analizie w podgrupach innych niż pacjenci zaintubowani vs nie zaintubowani;
- mała subpopulacja pacjentów zaintubowanych – brak możliwości wyciągnięcia wniosków;
- publikacja typu *pre-print*.

3.1.3. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

3.1.3.1. Z grupą kontrolną

Abolghasemi 2020

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym Abolghasemi 2020, przeprowadzonym z udziałem 189 pacjentów z COVID-19, oceniano skuteczność stosowania osocza ozdrowieńców. W grupie badanej otrzymującej CP (500 ml) znajdowało się 115 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej – 74. Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali dodatkowo standardowe leczenie przeciwwirusowe, tj. lopinawir/rytonawir, hydroksychlorochinę oraz leki przeciwzapalne.

Wynik istotny statystycznie uzyskano w zakresie:

- skrócenia pobytu w szpitalu, zarówno mierząc od początku pobytu ($9,54 \pm 5,07$ vs. $12,88 \pm 7,19$, $p=0,002$), jak i od chwili podania osocza ($6,25 \pm 4,33$ vs. $12,88 \pm 7,19$, $p<0,01$);
- zwiększenia odsetka pacjentów wypisanych ze szpitala w ciągu ≤ 5 dni od przyjęcia (28,1% vs. 8,9% w grupie kontrolnej, $p=0,01$);
- zwiększenia odsetka pacjentów niewymagających intubacji (93% vs. 80%, $p=0,006$).

Nie stwierdzono i.s. różnicy w zakresie śmiertelności (14,8% vs. 24,3%, $p=0,09$).

W badaniu nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- problematyczny dobór pacjentów do grupy kontrolnej związany z kwestiami etycznymi (do grupy kontrolnej włączano głównie pacjentów z Covid-19 o umiarkowanym przebiegu oraz takich, dla których brak było odpowiedniego dawcy CP w ciągu pierwszych 3 dni od przyjęcia);
- brak szczegółowych informacji o stosowanym leczeniu w grupach.

Rasheed 2020

W badaniu obserwacyjnym Rasheed 2020, przeprowadzonym z udziałem 49 pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym, oceniano skuteczność zastosowania CP (21 pacjentów) w porównaniu do standardowego leczenia (28 pacjentów) (brak szczegółowych danych na temat leczenia w grupie kontrolnej).

Przeprowadzona analiza wykazała:

- i.s. krótszy czas powrotu do zdrowia w grupie otrzymującej osocze w porównaniu z grupą kontrolną ($4,52$ dnia $\pm 2,3$ vs. $8,45$ dnia $\pm 1,8$, $p<0,01$);
- i.s. krótszy całkowity czas trwania infekcji w porównaniu z grupą kontrolną ($19,3$ dnia $\pm 6,9$ vs. $23,42$ dnia $\pm 6,4$, $p<0,05$);

Różnica w odsetku pacjentów wentylowanych mechanicznie (81% vs. 57%, $p > 0,05$) oraz w zakresie współczynnika śmiertelności (4,8% vs. 28,5%, $OR = 0,125$ [95% CI: 0,014; 1,09], $p = 0,08$) nie była istotna statystycznie.

U żadnego z pacjentów przyjmujących CP nie stwierdzono wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- mała liczebność populacji w badaniu;
- brak szczegółowych danych o zastosowanym leczeniu w grupie kontrolnej.

Rogers 2020

Badanie Rogers 2020 to obserwacyjne badanie, które odbyło się w Stanach Zjednoczonych. W ramach tego badania porównano wyniki pacjentów, którym podawano osocze do wyników pacjentów, którzy takiej terapii nie stosowali. W badaniu uczestniczyło 241 pacjentów (grupa badana: $n = 64$, grupa kontrolna: $n = 177$). W badaniu odnotowano, że wyższy odsetek pacjentów w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymywał w ramach terapii standardowej glikokortykosteroidy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania był wpływ leczenia osocze na śmiertelność wewnątrzszpitalną. Drugorzędowym punktem końcowym był wpływ leczenia osoczem na czas do wypisu ze szpitala.

W ramach analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na korzyść badanej interwencji ani w zakresie zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej (12.5% vs. 15.8%, $p = 0.52$) ani w zakresie czasu do wypisu ze szpitala (8 vs. 8 dni, $p = 0.76$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- ograniczenie zastosowania badania do innych regionów geograficznych,
- brak szczegółowego protokołowania leczenia standardowego,
- w grupie pacjentów otrzymujących osocze znacznie więcej pacjentów leczonych kortykosteroidami.

Xia 2020

Xia 2020 jest badaniem obserwacyjnym, w którym populacja obejmowała 1568 pacjentów z COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu, w tym 1430 pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie leczenie standardowe oraz 138 pacjentów, u których dodatkowo zastosowano osocze ozdrowieńców.

Analiza wykazała brak i.s. różnic w zakresie śmiertelności (2,2% vs 4,1% $OR = 0,52$ [95% CI: 0,16; 1,67], $p = 0,261$) oraz odsetka pacjentów przyjętych na OIT (2,4% vs 5,1% $OR = 0,42$ [95% CI: 0,13; 1,35], $p = 0,133$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak dokładnego opisu, czym jest terapia konwencjonalna zastosowana w grupie kontrolnej;
- brak szczegółowego opisu wyników.

Zheng 2020

Retrospektywne badanie obserwacyjne Zheng 2020 przeprowadzono w dwóch szpitalach o najwyższym stopniu referencyjności w prowincji Henan, Chiny. Sześciu pacjentom w stanie krytycznym z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 podano osocze ozdrowieńców (300 ml), grupę

kontrolną stanowiło 15 pacjentów dobranych pod względem stanu klinicznego i cech demograficznych, u których nie wykonano transfuzji. Mediana czasu od diagnozy do podania osocza wyniosła 21,5 dnia.

W badaniu oceniono uzyskanie ujemnego wyniku badania RT-PCR oraz śmiertelność. Trzy dni po transfuzji u wszystkich pacjentów z grupy badanej uzyskano negatywne wyniki na obecność SARS-CoV-2. Jednak śmiertelność w grupie badanej wyniosła 83% (5 osób z 6), a w grupie kontrolnej 93% (14 osób z 15), różnica w śmiertelności między grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,184$). Autorzy zaznaczają, że leczenie powinno być rozpoczęte wcześniej. W badaniu nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych po transfuzji.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- retrospektywny charakter badania,
- bardzo mała grupa pacjentów,
- późne podanie osocza.

Duan 2020

W badaniu Duan 2020 uwzględniono 20 pacjentów: 10 w grupie badanej, którzy otrzymywali od 200 do 500 ml osocza ozdrowieńców (4–5 ml/kg), oraz 10 – w grupie kontrolnej, nie otrzymujących osocza w ramach leczenia. Historyczna grupa kontrolna została utworzona przez losowy dobór 10 pacjentów z kohorty leczonych w tych samych szpitalach i dopasowanych pod względem wieku, płci i ciężkości chorób do 10 przypadków w tym badaniu.

Jako punkt końcowy uznano wynik leczenia rejestrowany w skali 4 stopniowej:

- zgon: 0 pacjentów w grupie badanej, 3 pacjentów w grupie kontrolnej;
- stabilny stan pacjenta: 0 pacjentów w grupie badanej, 6 pacjentów w grupie kontrolnej;
- poprawa stanu: u 7 pacjentów w grupie badanej, 1 w grupie kontrolnej;
- wypis ze szpitala: 3 pacjentów z grupy badanej, 0 z grupy kontrolnej.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- bardzo mała populacja pacjentów,
- historyczna grupa kontrolna.

3.1.3.2. Jednoramienne – rejestr pacjentów, analiza bezpieczeństwa

Joyner 2020c

Joyner 2020 to zainicjowane przez FDA ogólnokrajowe, wielośrodkowe badanie prowadzone w ramach „*Expanded Access Program*”, do którego włączano hospitalizowanych pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu przebiegiem COVID-19. Celem badania była analiza kluczowych wskaźników bezpieczeństwa po transfuzji osocza u 20 000 pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu COVID-19.

W ramach badania analizowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, poprzetoczeniowego przeciążenia układu krążenia, ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc, ciężkiej reakcji alergicznej oraz wskaźnik śmiertelności po 4 h i 7 dniach.

Częstość występowania wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w ciągu pierwszych 4 godzin po transfuzji wynosiła <1%, w tym śmiertelność z ich powodu 0,05% ($n=63$). Ze 141 zgłoszonych SAEs, odnotowano ostre niepożądane reakcje poprzetoczeniowe (TACO; $n=36$), ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI; $n=21$) i ciężkie alergiczne reakcje poprzetoczeniowe ($n=21$). Spośród 63 odnotowanych zgonów, 10 oceniono jako związane z transfuzją osocza.

W ciągu 7 dni od zakończenia transfuzji osocza odnotowano 1247 SAEs. Spośród nich odnotowano 113 powikłań zatorowo-zakrzepowych lub zakrzepowych, 457 incydentów utrwalonego niedociśnienia

oraz 677 zdarzeń kardiologicznych. Zdecydowana większość powikłań zatorowo-zakrzepowych lub zakrzepowych (n=75) i zdarzeń kardiologicznych (n=597) została uznana za niezwiązana z transfuzją osocza.

W ciągu pierwszych 7 dni po transfuzji osocza zaobserwowano łącznie 2592 zgonów. Ogólny współczynnik śmiertelności w ciągu 7 dni wyniósł 12,96% [95% CI 12,50- 13,44].

W zakresie śmiertelności 7-dniowej odnotowano wyższy odsetek:

- pacjentów przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej (OIT) w porównaniu z pacjentami nieprzyjętymi na OIT (15,6% vs 9,3%),
- pacjentów wentylowanych mechanicznie w porównaniu z pacjentami nie wymagającymi mechanicznej wentylacji (18,3% vs 9,9%)
- pacjentów ze wstrząsem septycznym lub dysfunkcją / niewydolnością wielonarządową vs bez wstrząsu septycznego lub dysfunkcji / niewydolności wielonarządowej (21,7% vs 11,5%).

Analiza wyników sugeruje, że transfuzja osocza ozdowieńców jest bezpieczna dla hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

3.1.4. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

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 i obserwacyjne z grupą kontrolną

| L.p. | Autor badania, rok / akronim | Poziom wiarygodności | Ramię badane, N | Ramię kontrolne, N | Zgon | Intubacja | Wypis ze szpitala | Ujemny wynik PCR | Poprawa stanu klinicznego / RTG | Pogorszenie stanu | Czas pobytu w szpitalu | Kategoria 5-7* |
|------|------------------------------|----------------------|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|------------------------|----------------|
| | | | | | | | | | | | | |
| 1. | Balcells 2020 | E | CP + SoC 28 | SoC 30 | | | | | | | | |
| 2. | Agarwal 2020 | E | CP + SoC 235 | SoC 229 | | | | 67,9% vs 54,6% p=0,01 | | | | |
| 3. | Avendaño-Solà 2020 | E | CP + SoC 38 | SoC 43 | | | | | | | | |
| 4. | Gharbharan 2020 | E | CP 43 | SoC 43 | | | | | | | | |
| 5. | Li 2020 | E | CP + SoC 52 | SoC 51 | SP / SZŻ | | SP / SZŻ | Po 24 h: OR=4,58 (95%CI:1,62;12,96) Po 48 h: OR=4,43 (95% CI:1,8; 10,92) Po 72h: OR=11,39 (95% CI: 3,91; 33,18) | W 14 dniu obserwacji: SP: OR=2,23 (95% CI: 1,05; 4,76) W 7/14/28 dniu obserwacji: ogółem | | | |
| 6. | Abolghasemi 2020 | E | CP + LPV/r + HCQ + leki p.zapalne 115 | LPV/r + HCQ + leki p.zapalne 74 | | p = 0,006 | ≤5 dni po przyjęciu: p= 0,01 | | | | p=0,002 | |
| 7. | Donato 2020 | E | CP + HCQ / RMV / GKS / AZM 47 | HCQ / RMV / GKS / AZM 1340 | Niewentylowani: RR= -0,215 (-0,333; -0,097) Wentylowani mechanicznie | Pacjenci niewentylowani: 15.6% (95% CI: 5.3%-32.8%) | Wentylowani mechanicznie (po 30 dniach): 46.7% (7/15) | Niewentylowani (dzień 10/dzień 30) 42.9% (95% CI: 24%; 63%) / 78% (95% CI: 56%; 63%); Wentylowani mech. (dzień 10/dzień 30): 85,7% (95% CI: 42; 100%) / 100% (95% CI: 63; 100%) | | | | |
| 8. | Liu 2020 | E | CP 39 | SoC 230 | Pacjenci nieintubowani: HR=0,19 (95% CI: 0,05; 0,72) Pacjenci zaintubowani | | | | | Pogorszenie stanu układu oddechowego: OR = 0,86 (95% CI: 0,75; 0,98); | | |
| 9. | Rasheed 2020 | E | CP 21 | SoC 28 | | | | Całkowity czas trwania zakażenia: p<0,05 | Czas powrotu do zdrowia: p<0,01 | | | |
| 10. | Rogers 2020 | E | CP + SoC 64 | SoC 177 | | | | | | | | |
| 11. | Xia 2020 | E | CP 138 | SoC 1430 | | | | | | Przyjęcie na OIT | | |
| 12. | Zeng 2020 | E | CP 6 | Brak CP 15 | | | | | | | | |
| 13. | Duan 2020 | E | CP 10 | Brak CP 10 | 0 vs. 3/10 | | 3/10 vs. 0 | | 7/10 vs. 1/10 | | | |

Tabela 6. Badania obserwacyjne jednoramienne – rejestr pacjentów, analiza bezpieczeństwa

| L.p. | Autor badania, rok | Poziom wiarygodności | Ramię badane, N | Zgon | | Działania niepożądane | | | |
|------|--------------------|----------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-----------------------|-------|-------|---------------------------|
| | | | | | | SAE | TACO | TRALI | Ciężka reakcja alergiczna |
| 1. | Joyner 2020c | F | CP, N=20000 | 0,05% (po 4h) | 12,96% (po 7 dniach) | <1% | 0,18% | 0,10% | 0,10% |

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Należy zwrócić uwagę, że w uwzględnionych w analizie badaniach ramię kontrolne stanowiła opieka standardowa (ang. *standard of care*) lub najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*), jednak w zależności od publikacji obejmowała ona zastosowanie innych substancji czynnych (m.in. hydroksychlorochinę, lopinawir/rytonawir, azytromycynę, remdesiwir) lub leczenia skojarzonego. Jednocześnie, nie we wszystkich badaniach określono jakie technologie medyczne były stosowane w grupie kontrolnej.

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania eksperymentalne

| Badanie | Ramię badane, n/N | Ramię kontrolne, n/N | Wynik, parametr względny (95% CI) | Poziom wiarygodności |
|--------------------|-------------------|----------------------|---|----------------------|
| Agarwal 2020 | 34/235 | 31/229 | RR = 0,009 (-0,054; 0,072) | E |
| Avendano-Sola 2020 | 0/38 | 4/43 | RR = -0,089 (-0,186; 0,007) | E |
| Balcells 2020 | 6/28 | 9/30 | RR = -0,086 (-0,309; 0,138) | E |
| Donato 2020 | Grupa 1 4/32* | 348/1023 | RR= -0,215 (-0,333; -0,097); NNT=5 | E |
| | Grupa 2 7/15* | 217/317 | RR= -0,218 (-0,475; 0,040) | |
| Gharbharan 2020 | 6/43 | 11/43 | RR= -0,116 (-0,283; 0,050) | E |
| Li 2020 | 8/52 | 12/51 | RR= -0,081 (-0,234; 0,071) | E |
| Liu 2020 | 5/39 | 38/156 | RR= -0,115 (-0,240; 0,009) | E |
| | 5/39 | 16/74 | RR= -0,088 (-0,229; 0,053) | |

*Grupa 1 (4/32) – pacjenci niewentylowani mechanicznie; Grupa 2 (7/15) – pacjenci wentylowani mechanicznie

Rycina 1. Przedstawienie wyników badań eksperymentalnych

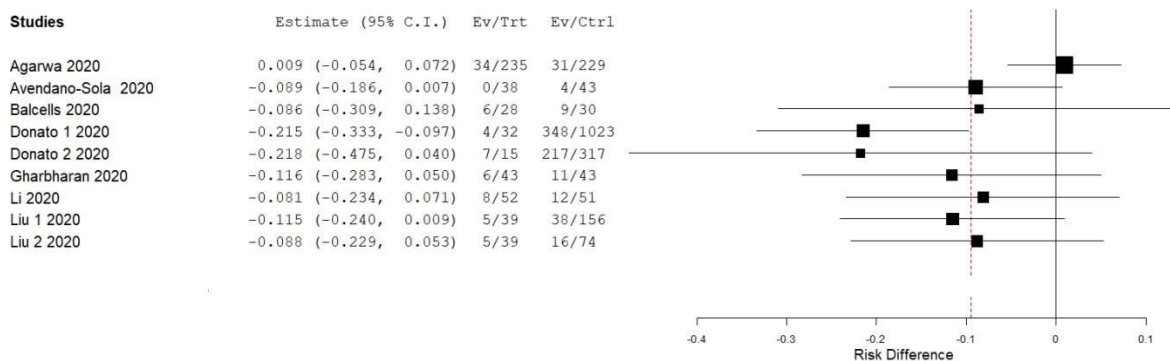
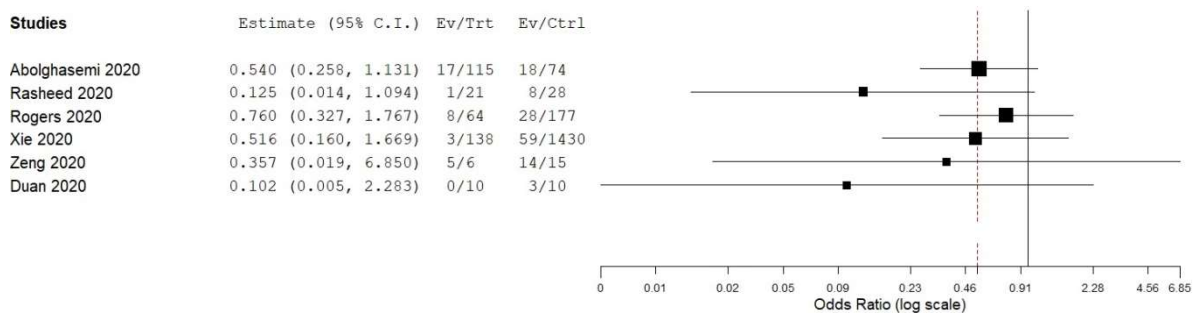


Tabela 8. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – badania obserwacyjne

| Badanie | Ramię badane, n/N | Ramię kontrolne, n/N | Wynik, parametr względny (95% CI) | Poziom wiarygodności |
|------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Abolghasemi 2020 | 17/115 | 18/74 | OR=0,540 (0,258; 1,131) | E |
| Rasheed 2020 | 1/21 | 8/28 | OR=0,125 (0,014; 1,094) | E |
| Rogers 2020 | 8/64 | 28/177 | OR = 0.760 (0.327; 1.767) | E |
| Xie 2020 | 3/138 | 59/1430 | OR=0,516 (0,160; 1,669) | E |
| Zeng 2020 | 5/6 | 14/15 | OR=0,357 (0,019; 6,850) | E |
| Duan 2020 | 0/10 | 3/10 | OR=0,102 (0,005; 2,283) | E |

Rycina 2. Przedstawienie wyników badań obserwacyjnych



3.2. Wyniki badań wtórnych

W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie wtórne, będące przeglądem systematycznym z metaanalizą (Sarkar 2020). Kryteria włączenia do ww. przeglądu spełniły RCTs (Gharbharan 2020, Li 2020) oraz badania obserwacyjne (Chen 2020, Duan 2020b, Joyner 2020a, Liu 2020, Zheng 2020). Należy zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do tego przeglądu spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT (Tabela 9).

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono także raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR01)¹⁸, oceniający efektywność i bezpieczeństwo stosowania osocza ozdowieńców w leczeniu COVID-19.

Zarówno publikacja Sarkar 2020, jak i raport monitorujący EUnetHTA wskazują na niską i bardzo niską jakość odnalezionych dowodów naukowych (zgodnie z kryteriami GRADE dla oceny dowodów).

Metaanaliza Sarkar 2020, do której włączono 2 RCTs i 5 badań kohortowych, wykazała, że stosowanie osocza ozdowieńców wiąże się z:

- redukcją śmiertelności (OR=0,44, [95% CI: 0,25; 0,77], $I^2=0$, $p=0,004$) – niska jakość dowodów,
- zwiększeniem liczby pacjentów, u których doszło do uzyskania ujemnych wyników badania PCR (OR=11,29, [95% CI: 4,9; 25,9], $I^2=0$, $p<0,0001$) – niska jakość dowodów.

Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie zwiększenia odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa kliniczna (OR 2,06, [95% CI: 0,8; 4,9], $I^2=44$).

W opracowaniu zwrócono uwagę na ryzyko wybiórczej selekcji badań (ang. *publication bias*) dla śmiertelności ze względu na małe badania z dużym efektem.

Wyniki przeglądu Sarkar 2020 wskazują, że istnieją niskiej jakości dowody na to, iż transfuzja osocza ozdowieńców wiąże się z około 2-krotną redukcją śmiertelności u pacjentów z COVID-19. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było jednak jednoznacznie wnioskowanie, czy korzystne wyniki były efektem terapii z wykorzystaniem osocza ozdowieńców, czy też wynikały z naturalnego przebiegu choroby lub ze stosowania terapii równoległych.

Autorzy raportu monitorującego EUnetHTA w ocenie skuteczności terapii uwzględnili wyłącznie 1 badanie RCT (Li 2020), wskazując, że jego wyniki nie wykazały istotnej różnicy w czasie osiągnięcia poprawy klinicznej, śmiertelności, liczbie wypisów ze szpitala lub długości hospitalizacji. Stwierdzono znamienne różnice w liczbie ujemnych wyników badania PCR w czasie 24, 48 i 72 godzin. W raporcie nie uwzględniono badań Agarwal 2020, Gharbharan 2020 ze względu na rodzaj publikacji – publikacja typu *pre-print*. W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie pięciu badań obserwacyjnych, stwierdzono, że zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiły się odpowiednio u około 2% i <1%.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanego badania wtórnego, a także raportu monitorującego EUnetHTA przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badania wtórnego włączonego do analizy, a także raportu monitorującego EUnetHTA

| Badanie | AOTMiT | Sarkar 2020 | EUnetHTA 2020 |
|--------------------|-----------------|-------------|---------------|
| Abolghasemi 2020 | + | – | + |
| Avendaño-Solà 2020 | + | – | – |
| Agarwal 2020 | + | – | – |
| Balcells 2020 | + | – | – |
| Bradfute 2020 | – [§] | – | + |
| Chen 2020 | – [*] | + | + |
| Duan 2020b | + | + | + |
| Donato 2020 | + | – | – |
| Faqihi 2020 | – [§] | – | + |
| Gharbharan 2020 | + | + | + |
| Hartman 2020 | – [§] | – | + |
| Hegerova 2020 | – [§] | – | + |
| Joyner 2020a | – ^{**} | + | + |
| Joyner 2020c | + | – | – |
| Li 2020 | + | + | + |
| Liu 2020 | + | + | + |
| Morath 202 | – [§] | + | + |
| Perotti 2020 | – [§] | – | + |
| Rasheed 2020 | + | – | – |
| Rogers 2020 | + | – | – |
| Salazar 2020 | – [§] | – | + |
| Xia 2020 | + | – | + |
| Zeng 2020 | + | + | – |

+ badanie włączone do przeglądu

– badanie niewłączone do przeglądu

* przegląd systematyczny bez metaanalizy

**badana populacja została uwzględniona w aktualizacji badania: Joyner 2020c

[§] badanie prospektywne jednoramienne

Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne bez metaanaliz zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

4. WNIOSKI

Na podstawie dowodów naukowych odnoszących się do innych wirusów można sądzić, że terapia osoczem ozdrowieńców (ang. *convalescent plasma therapy*, CPT) może odegrać istotną rolę w pandemii COVID-19. (CPT wykorzystywano wcześniej podczas innych epidemii, m.in. SARS, grypy A (H1N1), ptasiej grypy A (H5N1) i Eboli). Jednak wnioski płynące z analizy badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu są niejednoznaczne.

W badaniu z randomizacją Gharbharan 2020 nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu interwencji względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. śmiertelności, poprawy klinicznej pacjentów w 15. dobie obserwacji i skrócenia czasu pobytu w szpitalu. W badaniu Li 2020 nie odnotowano istotnej różnicy w śmiertelności 28-dniowej ani w czasie od rozpoczęcia leczenia do wypisu. Istotną zmianę odnotowano wyłącznie w odniesieniu do liczby uzyskanych ujemnych wyników badania RT-PCR. W grupie pacjentów leczonych CP i.s. wyższy odsetek pacjentów uzyskał ujemny wynik badania PCR na obecność SARS-CoV-2 po 24 h (45% vs 15% $p=0,003$), 48 (68% vs 33%, $p=0,001$) i 72 h (87% vs 38%, $p<0,001$). W badaniu Agarwal 2020 istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców względem terapii standardowej odnotowano w zakresie ustąpienia objawów choroby: ustąpienia duszności: 76,5% vs 65,7% ($p=0,02$), oraz zmęczenia: 73,1% vs 60,1% ($p=0,02$) w 7 dniu obserwacji oraz odsetka ujemnych wyników badania RT-PCR w 7 dniu obserwacji: 67,9% vs 54,6% ($p=0,01$). W badaniu Avedaño-Solà 2020 nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu interwencji względem ramienia kontrolnego w żadnym z analizowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów w kategoriach 5, 6 lub 7 w porządkowej skali COVID-19 w dniu 15, śmiertelności, uzyskania ujemnego wyniku testu RT-PCR, czasu do poprawy stanu pacjenta, czasu do wypisu ze szpitala, czasu do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu pacjenta. W badaniu Balcells 2020, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wczesnej terapii osoczem w COVID-19 przeprowadzona analiza wykazała, że wczesne zastosowanie terapii CP w początkowym stadium COVID-19 - w porównaniu z brakiem stosowania lub jej stosowaniem tylko w przypadku pogorszenia stanu pacjenta - nie przyniosło i.s. korzyści w zakresie śmiertelności, długości hospitalizacji ani konieczności wentylacji mechanicznej. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych również nie odnotowano i.s. różnic na korzyść ramienia interwencji.

W badaniach eksperymentalnych nierandomizowanych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców w przypadku zmniejszenia odsetka osób wymagających intubacji w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji (15,6%) w porównaniu z oczekiwanym (30%), $p=0,038$ (Donato 2020), zmniejszenia śmiertelności w 30. dniu badania w grupie pacjentów nie wymagających mechanicznej wentylacji –13% vs. 34%, $RR= -0,215 (-0,333; -0,097)$, $NNT=5$, $p=0,012$ (Donato 2020), zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów nie wymagających intubacji - $HR=0,19$ [95% CI: 0,05; 0,72], $p=0,015$ (Liu 2020), zmniejszenia odsetka pacjentów, u których zaobserwowano pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego – 18% vs 24,3%, $RR= -0,215 (-0,333; -0,097)$, $p=0,028$ (Liu 2020).

Z kolei w badaniach obserwacyjnych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców w przypadku zmniejszenia odsetka pacjentów z COVID-19 wymagających intubacji: 7% vs 20,3%, $OR=0,29$ [95% CI: 0,12; 0,73], $p=0,006$ (Abolghasemi 2020), skrócenia średniego czasu hospitalizacji: $9,54 \pm 5,07$ dni vs $12,88 \pm 7,19$ dni, $p=0,002$ (Abolghasemi 2020), czasu do wystąpienia poprawy klinicznej $4,52 \pm 2,3$ dni vs $8,45 \pm 1,8$ dni, $p<0,01$ (Rasheed 2020), całkowitego czasu trwania infekcji $19,3$ dnia $\pm 6,9$ vs. $23,42$ dnia $\pm 6,4$, $p<0,05$ (Rasheed 2020).

Zwrócić należy jednak uwagę, że chociaż transfuzje osocza niosą ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak reakcje alergiczne, ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc i przeciążenie układu krążenia, w odnalezionych publikacjach nie odnotowano zwiększonej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Główne ograniczenia opracowania to mała liczba badań z randomizacją (2 z 14), duże zróżnicowanie odnalezionych badań pod względem wielkości oraz ich niska jakość, brak ujednoczonego schematu pobierania i podawania osocza pomiędzy badaniami. Wnioskowanie o rzeczywistej skuteczności terapii CP utrudniają również projekty badań, w których oprócz osocza, stosowano u pacjentów dodatkowe leczenie antywirusowe. Dodatkowo, pacjenci w opisywanych badaniach różnili się pod względem

ciężkości stanu klinicznego, występowania chorób współistniejących oraz czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia leczenia. W badaniu Gharbharan 2020 autorzy zwracają uwagę na konieczność zbadania poziomu przeciwciał u pacjentów przed wykonaniem transfuzji osocza ozdrowieńców. Brak tej oceny jest według nich przyczyną rozbieżności w wynikach przeprowadzanych dotąd badań i powinien być uwzględniony przy projektowaniu następnych.

W chwili obecnej dowody na skuteczność osocza ozdrowieńców w COVID-19 są na bardzo wczesnym etapie i konieczne są dalsze badania o wyższej jakości. Należy zwrócić uwagę, że w ramach raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR01) zidentyfikowano 79 trwających badań klinicznych z randomizacją, które mają zostać zakończone pomiędzy początkiem sierpnia 2020 a styczniem 2023, z czego większość – w drugiej połowie 2020 r. lub w pierwszej – 2021 r.

ANEKS

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Balcells 2020

| Balcells 2020 | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial | | | | |
| Metodologia | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia |
| <p>Otwarte, jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Czas trwania badania: 10.05.2020 – 18.07.2018 Follow up: Do 17.08.2020</p> <p>Kraj: Chile Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa wczesnego podania CP w progresji COVID-19.</p> | <p>N= 58 Mediana czasu między wystąpieniem objawów a randomizacją wynosiła 6 dni (IQR 4-7).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci powyżej 18 roku życia; hospitalizacja, ≤ 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19 do włączenia do badania; zakażenie potwierdzone dodatnim wynikiem testu RT-PCR lub pacjenci oczekujący na wynik PCR, z wynikami badań obrazowych wskazujących na zapalenie płuc spowodowane COVID-19 i z potwierdzonym bliskim kontaktem z osobą zarażoną COVID-19; wynik CALL ≥ 9 punktów w momencie rejestracji (przewiduje wysokie ryzyko progresji niewydolności oddechowej na podstawie wieku, chorób współistniejących, poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i poziomu limfocytów); stan sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) przed zakażeniem SARS-CoV-2 na poziomie 0-2.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> PaO2/FiO2<200 lub potrzeba wentylacji mechanicznej podczas rejestracji; współistniejące zakażenie patogenami układu oddechowego podczas rejestracji; ciąża lub laktacja; znana nefropatia IgA lub niedobór IgA; wcześniejsze podanie immunoglobuliny lub osocza w ciągu ostatnich 60 dni; wcześniejsze ciężkie reakcje poprzetoczeniowe; pacjenci nie wyrażający zgody na resuscytację; udział w innym badaniu interwencyjnym COVID-19; pacjenci, którzy zgodnie z oceną badacza mieli jakikolwiek inne przeciwwskazania do udziału w badaniu.</p> | <p>Ni= 28 grupa wczesnego podania osocza</p> <p>Transfuzja osocza ozdrowieńców 400ml (2 dawki x 200ml), poziom IgG ≥ 1:400 (ELISA Euroimmun®), osocze mrożone</p> | <p>Nk= 30 grupa opóźnionego podania osocza</p> <p>13 pacjentów otrzymało osocze ozdrowieńców w momencie, kiedy spełniali wcześniej określone kryterium pogorszenia czynności oddechowych (PaO2 / FiO2 <200) lub jeśli wymagali hospitalizacji z powodu objawów COVID-19 po ponad 7 dniach po włączeniu do badania</p> | <ul style="list-style-type: none"> – mała liczebność próby – brak zaślepienia – pacjenci po 7 dniach od wystąpienia objawów byli już w ciężkim stanie, co może wskazywać na agresywny przebieg choroby u pacjentów włączonych do badania – nie określono miana przeciwciał neutralizujących w osoczu dawców – publikacja <i>pre-print</i> |
| | | W obu grupach na podstawie protokołów szpitalnych stosowano terapie standardową (antybiotyki, leki przeciwwirusowe, heparynę i immunomodulatory). | | |
| | | Farmakoterapia stosowana w trakcie hospitalizacji n (%) | | |
| | | glikokortykosteroidy | | |
| | | 16 (57,1) | 14 (46,7) | |
| | | tocilizumab | | |
| | | 1 (3,6) | 1 (3,3) | |
| | | hydroksychlorochina | | |
| | | 2 (7,14) | 5 (16,7) | |
| | | lopinawir/rytonawir | | |
| 1 (3,6) | 0 (0) | | | |
| Mężczyźni, % | 50 | 53,6 | 46,7 | |
| Wiek, lata, mediana (zakres) | 65,8 (27-92) | 64.3 (33-92) | 67.1 (27-91) | |
| Astma, n (%) | | 1 (3.6) | 2 (6.7) | |

| Wyniki | | | | | | |
|--|-----------------------|----------------|----------------|---|----------------------|------------------------|
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny (95% CI) | Parametr bezwzględny | Istotność statystyczna |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy*, n (%) | - | 9/28 (32.1) | 10/30 (33.3) | OR ₁ = 0.95 (0.32-2.84) OR ₂ = 0.67 (0.14-3.31) | - | p >0.99 |
| Konieczność wentylacji mechanicznej, n (%) | - | 5/28 (17.9) | 2/30 (6.7) | OR ₁ = 3.04 (0.54-17.2) OR ₂ = 2.98 (0.41-21.57) | - | p = 0,25 |
| Śmierć, n (%) | - | 5/28 (17.9) | 2/30 (6.7) | OR ₁ = 3.04 (0.54-17.2) OR ₂ = 4.22 (0.33-53.57) | - | p = 0,25 |
| Hospitalizacja >14 dni, n (%) | - | 6/28 (21.4) | 9/30 (30.0) | OR ₁ = 0.64 (0.19-2.1) OR ₂ = 0.51 (0.13-2.05) | - | p = 0,55 |
| Śmiertelność, n (%) | 30 | 5/28 (17.9) | 2/30 (6.7) | OR ₁ = 3.04 (0.54-17.2) OR ₂ = 4.22 (0.33-53.57) | - | p =0,25 |
| Wystąpienie niewydolności oddechowej n (%) | - | 13/28 (46.4) | 12/30 (40.0) | OR ₁ = 1.30 (0.46-3.68) OR ₂ = 1.46 (0.43 -4.66) | - | p = 0,79 |
| Całkowity czas konieczności stosowania wentylacji mechanicznej, dni, mediana (IQR) | - | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | IRR ₁ = 1.68 (0.30 -9.42) IRR ₂ = 4.78 (2.20 -10.40) | - | p = 0,23 |
| Całkowity czas konieczności stosowania HFNC, dni, mediana (IQR) | - | 0.0 (0.0-2.5) | 0.0 (0.0-2.0) | IRR ₁ = 0.70 (0.35-1.43) IRR ₂ = 0.65 (0.35 - 1.30) | - | p = 0,75 |
| Całkowity czas konieczności stosowania tlenoterapii, dni, mediana (IQR) | - | 6.0 (3.0-12.0) | 7.0 (2.0-16.0) | IRR ₁ = 0.90 (0.53-1.53) IRR ₂ = 1.07 (0.64 -1.78) | - | p = 0,95 |
| Całkowity czas konieczności przebywania na OIT, dni, mediana (IQR) | - | 2.5 (0.0-8.25) | 0.0 (0.0-8.5) | IRR ₁ = 0.69 (0.37-1.31) IRR ₂ = 0.68 (0.36-1.26) | - | p = 0,44 |
| Całkowity czas hospitalizacji, dni, mediana (IQR) | - | 9.0 (5.0-12.0) | 8.0 (5.5-23.0) | IRR ₁ = 0.78 (0.50-1.22) IRR ₂ = 0.86 (0.57-1.29) | - | p = 0,81 |
| Nasilenie dysfunkcji wielonarządowej (skala SOFA) | 3 | 2.0 (1.0-4.0) | 2.0 (1.0-3.0) | IRR ₁ = 1.18 (0.78 -1.79) IRR ₂ = 1.12 (0.84 -1.48) | - | p = 0,73 |
| | 7 | 2.0 (1.0-4.0) | 3.0 (1.0-4.0) | IRR ₁ = 1.29 (0.74-2.22) IRR ₂ = 0.98 (0.65 - 1.48) | - | p = 0,56 |
| Bezpieczeństwo | | | | | | |
| Gorączka, n (%) | - | 3 (7,3) | - | - | - | - |
| Wysypka, n (%) | - | 1 (2,4) | - | - | - | - |
| SAEs, n (%) | - | 3 (7,3) | - | - | - | - |

* śmierć, wentylacja mechaniczna i/lub hospitalizacja > 14 dni

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Agarwal 2020

| Agarwal 2020 | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial) | | | | |
| Metodologia | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia |
| <p>Badanie 2 fazy: – randomizowane – <i>open-label</i>; – wieloośrodkowe (n=39); – narodowe; – w grupach równoległych.</p> <p>Okres badania: 21.04.2020– 14.06.2020</p> <p>Kraj: Indie</p> <p>Czas obserwacji: 28 dni</p> <p>Cel: ocena skuteczności przetoczeń osocza ozdrowieńców w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym przebiegiem Covid-19</p> | <p>N=464</p> <p>Hospitalizowani, w stanie umiarkowanym chorzy pacjenci z COVID-19 (PaO₂ / FiO₂: 200-300 lub częstość oddechów > 24 / min i SpO₂ ≤ 93%).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥18 lat, – dodatni wynik badania RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2, – hospitalizowani z powodu Covid-19 o umiarkowanym przebiegu (PaO₂/FiO₂=200–300 mm/Hg lub częstość oddechów >24/min i SpO₂ ≤93% bez wspomaganie oddechu), – dobranie odpowiedniego dawcy osocza. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – ciąża lub karmienie piersią, nadwrażliwość na produkty krwiopochodne, schorzenia wykluczające przetoczenie produktów krwiopochodnych, uczestniczenie w innych badaniach klinicznych, bardzo ciężki przebieg choroby (PaO₂/FiO₂ <200 mm/Hg) lub wstrząs septyczny, wymagający podania leków wazopresyjnych w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego ≥65 mm Hg lub MAP <65 mm Hg. | <p>n=235</p> <p>CP + terapia standardowa</p> <p>Dwie dawki 200 ml CP przetoczone w odstępie 24 godzin</p> | <p>n=229</p> <p>terapia standardowa</p> | <ul style="list-style-type: none"> – różnice w stosowanym leczeniu przeciwwirusowym – różnie definiowana opieka standardowa i stosowanym leczeniu skojarzonym w grupie interwencji; – brak informacji o stężeniu przeciwciał oraz postaci podawanego CP; – różnice w stosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia w zależności od ośrodka; – możliwość wystąpienia błędów selekcji ze względu na różnice geograficzne w przebiegu Covid-19 i możliwość grupowania pacjentów; – brak informacji o liczbie pacjentów użytej do wyliczenia odsetków i przeprowadzenia analizy statystycznej; – publikacja typu <i>pre-print</i>. |
| | Mężczyźni, n (%) | 177 (75,3) | 177 (77,3) | |
| | Wiek, mediana (IQR): | 52 (42–60) | 52 (41–60) | |
| | Choroby współistniejące, n (%) | 167 (71,1) | 147 (64,2) | |
| | Cukrzyca, n (%) | 113 (48,1) | 87 (38,2) | |
| | Nadciśnienie, n (%) | 92 (39,1) | 81 (35,5) | |
| | Czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji, mediana (IQR) | 4 (3, 7) | 4 (3, 7) | |
| | Czas od wystąpienia objawów do włączenia do badania, mediana (IQR) | 8 (6, 11) | 8 (6, 11) | |
| | Wykrywalny poziom przeciwciał, n=418, n (%)* | 185 (86,1) | 163 (80,3) | |

| Wyniki – punkty końcowe pierwszorzędowe | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|------------------|--|----------------------|
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | | Kontrola | Parametr względny (95% CI) | Parametr bezwzględny |
| | | Wszyscy (n=235) | Pacjenci z Ab* (n=160) | | | |
| Śmiertelność, n (%) | 28 | 34 (14,5) | 22 (13,8) | 31 (13,5) | OR=1,05 (0,61–1,83) OR _{Ab} =0,93 (0,49–1,7) [§] | - |
| Progresja do stanu ciężkiego (PaO ₂ /FiO ₂ <100 mm/Hg), n (%) | 28 | 17 (7,2) | 11 (6,8) | 17 (7,4) | OR=1,04 (0,51–2,11) OR _{Ab} =0,91 (0,41–2,02) [§] | - |
| Złożony punkt końcowy, n (%) | 28 | 44 (18,7) | 27 (16,9) | 41 (17,9) | OR=1,09 (0,67–1,77) OR _{Ab} =0,91 (0,61–1,78) [§] | - |
| Wyniki – punkty końcowe drugorzędowe | | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja (n=235) | | Kontrola (n=229) | Parametr względny (95% CI) | Parametr bezwzględny |
| Ustąpienie duszności, n (%) | 7 | 140 (76,5) | | 119 (65,7) | p=0,02 | – |
| Ustąpienie gorączki, n (%) | 7 | 67 (98,5) | | 65 (91,5) | p=0,06 | – |
| Ustąpienie kaszlu, n (%) | 7 | 102 (79,7) | | 111 (75,5) | p=0,4 | – |
| Ustąpienie zmęczenia, n (%) | 7 | 114 (73,1) | | 92 (60,1) | p=0,02 | – |
| Zmiana FiO ₂ (w ujęciu bezwzględnym) | 3 | 5 (0,12) | | 3,7 (0,9) | p=0,04 | – |
| | 5 | 9 (3,17) | | 7 (0,14) | p=0,04 | – |
| | 7 | 11 (6,18) | | 9,5 (6,18) | p=0,48 | – |
| Ujemny wynik badania RT-PCR, n=350, n (%) | 3 | 82 (43,4%) | | 67 (36,2%) | p=0,15 | – |
| Ujemny wynik badania RT-PCR, n=374, n (%) | 7 | 121 (67,9%) | | 94 (54,6%) | p=0,01 | – |
| Całkowita długość pobytu w szpitalu, dni, mediana (IQR) | – | 14 (10,19) | | 13 (10,18) | p=0,51 | – |
| Całkowita długość wsparcia oddechowego, dni, mediana, IQR | – | 9 (6,13) | | 10 (6,13) | p=0,67 | – |

* W momencie randomizacji. Zakres wykrywalnego poziomu przeciwciał obejmował od 1:20 do 1:1280. Dane nie były dostępne dla wszystkich włączonych pacjentów.

§ Wynik dotyczący pacjentów, u których wykryto przeciwciała w momencie randomizacji.

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Avendaño-Solà 2020

| Avendaño-Solà 2020 | | | | | |
|---|--|--|---|---|----------------------|
| Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | |
| <p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne</p> <p>04.04.2020 – 10.07.2020</p> <p>Hiszpania</p> <p>Cel: ocena efektu terapeutycznego osocza u pacjentów z COVID-19</p> | <p>N = 81</p> <p>Pacjenci byli rejestrowani, po wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu; zbierano podstawowe dane kliniczne a następnie losowo przydzielano 1: 1 do grup badania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - laboratoryjnie potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 (RT-PCR), - objawy radiologiczne zapalenia płuc, - SpO2 ≤ 94%, - mniej niż 12 dni od czasu wystąpienia objawów klinicznych (kaszel, gorączka) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci poddawani inwazyjnej, nieinwazyjnej wentylacji oraz wysokoprzepływowej tlenoterapii. | <p>N = 38</p> <p>CP (250–300 ml)</p> <p>Standardowe leczenie</p> <p>CP musiało być podane natychmiast po randomizacji (dzień 1).</p> | <p>N = 43</p> <p>Standardowe leczenie</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Brak zaślepienia – Przedwczesne zakończenie badania. – Brak protokolowania opieki standardowej – Mniejsza niż oczekiwano grupa pacjentów co wyraźnie ogranicza identyfikację i analizę potencjalnych zmian w wielu punktach końcowych i podgrupach pacjentów oraz utrudnia wyciąganie ostatecznych wniosków dla populacji ogólnej. | |
| Wyniki | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny OR (95% CI) | Parametr bezwzględny |
| Odsetek pacjentów w kategorii 5-7* (%) | 15 | 0/38 (0) | 6/ 43 (14.0) | OR=0,08 (0-1,38)^, p=0,03 | - |
| Średnia długość pobytu w szpitalu, dni | 29 | 0/38 (0) | 7/43 (16.3) | OR=0,06 (0-1,15)^, p=0,01^ | - |
| Śmiertelność (%) | 15 oraz 29 | 0 | 9.3 | OR=0,11 (0,01-2,19)^, p = 0,12^ | - |
| Uzyskanie ujemnego wyniku testu RT-PCR n (%) | 15 | 17/38 (44.74) | 15/43 (34.9) | p=1,00 | - |
| Czas do poprawy stanu pacjenta | - | - | - | HR=0,94 (0,59 – 1,50), p = 0,7 | - |
| Czas do wypisu ze szpitala | - | - | - | HR=1,14 (0,71 – 1,81), p= 0,58 | - |
| Czas do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu | - | - | - | HR=0,26 (0,06 – 1,25), p = 0,07 | - |
| <p>* 1 - nie hospitalizowany, brak ograniczeń aktywności; 2 - nie hospitalizowany, ograniczenia aktywności; 3 - hospitalizowany, niewymagający podawania tlenu; 4, hospitalizowany, wymagający dodatkowpodawania tlenu; 5 - hospitalizowany, nie wymagający wentylacji mechanicznej lub wysokiego przepływu tlenu; 6 - hospitalizowany, wymagający mechanicznej wentylacji lub ECMO; 7 – śmierć; ^obliczenia własne Agencji</p> | | | | | |

Tabela 13. Opis metody i wyników badania Gharbharan 2020 – osocze ozdrowieńców

| Gharbharan 2020 | | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|---|----------------------|----|
| Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial | | | | | | |
| Metodologia | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | | |
| Randomizowane badanie kliniczne niezaślepione wieloośrodkowe Czas trwania badania: 8.04.2020 – 2.06.2020 Kraj: Holandia Cel: ocena skuteczności leczenia osoczem ozdrowieńców w zakresie śmiertelności z powodu COVID-19 wśród nowoprzyjętych do szpitala pacjentów | N = 86 Kryteria włączenia: Wiek powyżej 18 lat, Pozytywny wynik testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 w ciągu ostatnich 96 godzin Kryteria wyłączenia: niedobór IgA; wentylacja mechaniczna prowadzona ponad 96 godzin | Ni = 43 Transfuzja osocza ozdrowieńców (300ml) + standardowa opieka Stosowano tylko osocze, które miało potwierdzoną testem (PRNT) obecność przeciwciał anti-SARS-CoV-2, a ich miano (PRNT50) wynosiło minimum 1:80 | Nk=43 Standardowa opieka | <ul style="list-style-type: none"> - Większość pacjentów biorących udział w badaniu miało wysoki poziom przeciwciał w surowicy krwi już przed rozpoczęciem leczenia, - Przedwczesne zakończenie badania nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do korzyści klinicznych podawania osocza ozdrowieńców, - Brak protokołowania standardowego leczenia, które było dozwolone w obu grupach (nieznany wpływ na wyniki), - Nierównomierny rozkład pacjentów do ramion badania względem czynników predykcyjnych – cukrzyca, niedobory odporności, przewlekła choroba nerek, - Publikacja typu pre-print | | |
| | Mediana wieku: 70 lat (IQR 56-74 lat) | 61 | 63 | | | |
| | Mężczyźni, n (%): 62 (72%) | 29 (67) | 33 (77) | | | |
| | Choroby współistniejące, (%) | Cukrzyca | 30 | | | 19 |
| | | Nadciśnienie | 26 | | | 26 |
| | | Choroby serca | 21 | | | 26 |
| | | Choroby płuc | 28 | | | 26 |
| | | Nowotwór | 5 | | | 7 |
| | | Niedobór odporności | 5 | | | 14 |
| Przewlekła choroba nerek | 2 | 14 | | | | |
| Marskość wątroby | 2 | 0 | | | | |
| Wyniki | | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny (95% CI) / p | Parametr bezwzględny | |
| Śmiertelność, n (%) | 15 | 6 (14%) | 11 (26%) | OR=0,95 (0,20-4,67), p=0,95 | - | |
| Poprawa stanu według skali oceny ciężkości przebiegu COVID-19 WHO, n (%) | 15 | 25 (58%) | 25 (58%) | OR=1,3 (0,52-3,32) | - | |
| Skrócenie czasu pobytu w szpitalu | - | Brak wpływu | | HR=0,88 (0,49-1,6), p=0,68 | - | |

PRNT - osocze, które miało potwierdzoną testem obecność przeciwciał anti-SARS-CoV-2

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Li 2020 – osocze ozdrowieńców

| Li 2020 | | | | | | | |
|--|--|---|------|--|------|--|--|
| Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 | | | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | | Kontrola | | Ograniczenia | |
| | | SP | SZŻ | SP | SZŻ | | |
| <p>RCT, <i>open-label</i>, wieloośrodkowe (7 ośrodków w Chinach), analiza w podgrupach ze względu na stopień ciężkości choroby;</p> <p>Czas badania: 14.02.2020-01.04.2020 <i>Follow-up</i>: do 28.04.2020 Analiza <i>post hoc</i>^A</p> | <p>N=103 <u>Kryteria włączenia:</u> wiek: ≥18 lat, pacjenci hospitalizowani, COVID-19 potwierdzona testem PCR, dodatni wynik testu w ciągu 72 h przed randomizacją, zapalenie płuc potwierdzone w badaniu obrazowym, objawy odpowiadające poważnemu lub zagrażającemu życiu stadium COVID-19*; <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża lub karmienie piersią, alergia na immunoglobuliny, niedobór IgA, choroby współistniejące, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, oczekiwana długość życia <24 h, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, silny wstrząs septyczny, PaO₂/FiO₂ <100, ciężka zastoinowa niewydolność serca, wysokie miano przeciwciał IgG przeciwko białku S (≥1: 640), inne przeciwwskazania wskazane przez lekarza, udział w innych próbach klinicznych w ciągu 30 dni przed włączeniem</p> | <p>Ni=52 CP (Miano przeciwciał ≥1:640) 4-13 mL/kg mc. ok. 10 ml przez pierwsze 15 min, następnie ok. 100 ml przez 1 h (dopuszczalne zmiany w czasie infuzji w zależności od decyzji lekarza)</p> | | <p>Nk=51 BSC (m.in.: leczenie p/wirusowe, p/bakteryjne, steroidy, immunoglobuliny ludzkie, zioła)</p> | | <ul style="list-style-type: none"> - Mała liczebność próby, - Badanie przedwcześnie zakończone, - Długi czas od wystąpienia objawów do randomizacji (mediana czasu: 30 dni) – efekt wcześniej stosowanego leczenia jako czynnik zakłócający, - Brak zaślepienia (ryzyko subiektywnej oceny stanu pacjenta), - Brak protokołowania standardowego leczenia, które było dozwolone w obu grupach (nieznany wpływ na wyniki), - Krótki czas obserwacji, co może mieć wpływ na wyniki szczególnie w podgrupie SZŻ (pacjenci bardziej obciążeni, poprawa stanu zdrowia może wymagać dłuższego czasu), - Nierównomierne rozłożenie pacjentów do ramion badania względem czynników rokowniczych (zakłócających) – płeć, choroby współistniejące (choroby naczyń mózgowych, cukrzyca, nowotwory, choroby nerek), - Wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością z uwagi na różnice w praktyce klinicznej jakie występują pomiędzy krajami lub szpitalami (np. w odniesieniu do standardowego leczenia, leczenia wspomagającego, wskazań do hospitalizacji, wskazań do intubacji), - Na wyniki badania może mieć wpływ wielu czynników, tj. jakość stosowanego produktu osoczonego, czas jego podania oraz charakterystyka pacjentów włączonych do badania | |
| | Mediana wieku: 70 lat (IQR, 62-78 lat) | 70 lat (62-80) | | 69 lat (63-76) | | | |
| | Mężczyźni (%): 58,3 | 51,9 | | 64,7 | | | |
| | Stan pacjentów (n) | 23 | 29 | 22 | 29 | | |
| | Choroby współistniejące (%) | Nadciśnienie | 55,8 | | 52,9 | | |
| | | Choroby sercowo-naczyniowe | 26,9 | | 23,5 | | |
| | | Choroby naczyń mózgowych | 21,2 | | 13,7 | | |
| | | Cukrzyca | 17,3 | | 23,5 | | |
| Choroby wątroby | | 9,6 | | 9,8 | | | |
| Nowotwór | 5,8 | | 0 | | | | |
| Choroby nerek | 3,9 | | 7,8 | | | | |

| Li 2020 | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|
| Wyniki | | | | | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | | Kontrola | | Parametr względny (95% CI) | | Parametr bezwzględny (95% CI) | |
| | | SP | SZŻ | SP | SZŻ | SP | SZŻ | SP | SZŻ |
| Poprawa kliniczna** (%) | 7 | 9,6 | | 9,8 | | OR=0,98 (0,30; 3,19) | | | |
| | | 13 | 6,9 | 18,2 | 3,4 | OR=0,72 (0,18; 2,85) | OR=2,00 (0,19; 20,86) | | |
| | 14 | 32,7 | | 17,6 | | OR=1,85 (0,91; 3,77) | | | |
| | | 60,9 | 10,3 | 27,3 | 10,3 | OR=2,23 (1,05; 4,76) | OR=1,00 (0,22; 4,55) | NNT=3[^] | |
| | 28 | 51,9 | | 43,1 | | OR=1,20 (0,80; 1,81) | | | |
| | | 91,3 | 20,7 | 68,2 | 24,1 | OR=1,34 (0,98; 1,83) | OR=0,86 (0,33; 2,24) | | |
| Czas do uzyskania poprawy klinicznej, mediana (dni) | 28 | 28 | | bd | | HR=1,40 (0,79; 2,49) | | | |
| | | 13 | bd | 19 | bd | HR=2,15 (1,07; 4,32) | HR=0,88 (0,30; 2,63) | -4,94 (-9,33; -0,54)^{^^} | |
| | | 15,7 | | 24 | | OR=0,65 (0,29; 1,46) | | | |
| Śmiertelność (%) | 28 | 0 | 28,6 | 9,1 | 35,7 | OR=0,19 (0,01; 3,78) | OR=0,80 (0,37; 1,72) | | |
| Wypis ze szpitala (%) | | 51 | | 36 | | OR=1,42 (0,90; 2,24) | | | |
| | Uzyskanie ujemnego wyniku testu PCR (%) | 24 h | 44,7 | | 15 | | OR=4,58 (1,62; 12,96) | | |
| 33,3 | | | 53,8 | 11,8 | 17,4 | OR=3,75 (0,66; 21,20) | OR=5,54 (1,47; 20,86) | | |
| 48 h | | 68,1 | | 32,5 | | OR=4,43 (1,80; 10,92) | | | |
| | | 61,9 | 73,1 | 35,3 | 30,4 | OR=2,98 (0,79; 11,25) | OR=6,20 (1,79; 21,46) | | |
| 72 h | | 87,2 | | 37,5 | | OR=11,39 (3,91; 33,18) | | | |
| | | 90,5 | 84,6 | 41,2 | 34,8 | OR=13,57 (2,36; 77,95) | OR=10,31 (2,63; 40,50) | NNT=2[^] | NNT=2[^] |

Bezpieczeństwo: U 2 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z podaniem osocza: 1 pacjent z grupy SP - dreszcze i wysypka (objawy ustąpiły po zastosowaniu deksametazonu i prometazyny); oraz 1 pacjent z grupy SZŻ – skrócenie oddechu, sinica i ciężka duszność utrzymujące się do 6 h po przetoczeniu (po zastosowaniu m.in. deksametazonu oraz aminofiliny stan pacjenta po 2 h zaczął stopniowo się poprawiać).

SP – stan poważny; SZŻ – stan zagrażający życiu; bd – brak danych; *Poważne stadium COVID zdefiniowano jako: niewydolność oddechowa (≥ 30 oddechów/min), saturacja w stanie spoczynku $\leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$; Zagrażające życiu stadium COVID zdefiniowano jako: niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej, wstrząs lub inna niewydolność narządowa wymagająca monitorowania w ramach OIOM; **Definiowana jako wypis ze szpitala (prawidłowa temperatura ciała przez co najmniej 3 dni, poprawa w zakresie objawów ze strony układu oddechowego bez konieczności suplementacji tlenu oraz 2-krotnie ujemny wynik testu PCR) lub jako zmniejszenie o 2 punkty stopnia nasilenia choroby w skali 6-punktowej (6 pkt – zgon, 5 pkt – hospitalizacja + ECMO lub wentylacja mechaniczna, 4 pkt – hospitalizacja + wentylacja nieinwazyjna lub wysokoprzepływowa suplementacja tlenu, 3 pkt – hospitalizacja + suplementacja tlenu (inna niż wentylacja nieinwazyjna lub suplementacja wysokoprzepływowa), 2 pkt – hospitalizacja, bez suplementacji tlenu, 1 pkt – wypis ze szpitala; [^]Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego w 7. i 14. dniu; ^{^^} różnica bezwzględna

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Donato 2020 – osocze ozdrowieńców

| Donato 2020 | | | | | | |
|--|--|---|--|---|---|----------------------|
| Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis | | | | | | |
| Metodologia | Populacja | Grupa badana 1 | Grupa badana 2 | Kontrola | Ograniczenia | |
| Badanie eksperymentalne 15.04.2020 – 18.06.2020 Cel: Określenie wskaźnika intubacji, całkowitego przeżycia, ujemnego wyniku badania PCR i rozwoju endogennych przeciwciał u pacjentów z zapaleniem płuc COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców. | 47 hospitalizowanych dorosłych pacjentów: Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone zapalenie płuc spowodowane SARS-CoV-2 na podstawie oceny radiologicznej (cechy zapalenia płuc) i laboratoryjnej (RT-PCR). | Grupa nie wentylowana mechanicznie N = 32 24 (75%) pacjentów otrzymało 500 ml płynnego, świeżego napromieniowanego osocza, a 8 (25%) otrzymało 400 ml świeżo mrożonego osocza. Mediana dawki IgG1-4 w osoczu we wlewie wynosiła 27 537 ug/kg (IQR 21550-61408; n=23); 10/32 (31%) otrzymało osocze z mianami neutralizacji wirusa > 1:10 000 i 20/32 (62,5%) z mianami 1:1000-10 000. | Grupa wentylowana mechanicznie. N = 15 12 (80%) pacjentów otrzymało 500 ml płynnego świeżego napromieniowanego osocza, 3 pacjentów otrzymało świeżo mrożone osocze 200 ml lub 400 ml (1 pacjent). Mediana dawki IgG1-4 ug / kg w osoczu, podawanym we wlewie, wynosiła 38 260 (IQR 33, 3076-50 426; n=12); 5/15 (33,3%) otrzymało osocze o mianach neutralizujących > 1:10 000 i 9/15 (60%) o mianach 1:1000-10 000. | SoC kontrola instytucjonalna dla grupy 1 N=1023 dla grupy 2 N=317 Porównanie przeżycia z danymi instytucjonalnymi dla każdej grupy (brak szczegółowych informacji) | <ul style="list-style-type: none"> – Historyczna grupa kontrolna (brak randomizacji do grupy kontrolnej), – Uwzględnienie pacjentów we wczesnym stadium choroby, gdzie zakłada się, że interwencje przeciwwirusowe mają największy wpływ, – Brak szczegółowych informacji na temat leczenia stosowanego w grupie kontrolnej. | |
| Wyniki | | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Grupa badana 1 | Grupa badana 2 | Kontrola | Parametr względny OR (95% CI) / p | Parametr bezwzględny |
| Przeżycie, % | - | 87.5 (28/32; [95% CI:70,2%–96,4%]). | 53.3 (8/15) | Grupa 1: 675 (66%) Grupa 2: 100 (31,5%) | p=0,012 p=0,093 | |
| Śmiertelność, % | | 12.5 (4/32) | 46.7 (7/15; [95% CI:21,3%–73,4%]) | Grupa 1: 348 (34%) Grupa 2: 217 (68,5%) | Grupa 1: 0,28 (0,10; 0,80), p=0,012 Grupa 2: 0,40 (0,14; 1,14), p=0,093 | |
| Intubacja, % | | 15,6 (95% CI: 5,3%–32,8%) | - | 30* | p=0,038 | - |
| Ujemny wynik badania PCR wymazu z nosogardzieli lub wydzielin z tchawicy w dniu +10, % | | 42,9 (95% CI: 24%–63%; n=28) | 85,7 (95% CI: 42–100%; n=7) | - | - | - |
| Ujemny wynik badania PCR wymazu z nosogardzieli lub wydzielin z tchawicy w dniu +30, % | | 78 (95% CI: 56%–63%; n=23) | 100 (95% CI: 63–100%; n=8) | - | - | - |
| Wypis po 30 dniach | | - | - | 46,7 (7/15) | - | - |

*założenie w protokole badania

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Liu 2020b – osocze ozdrowieńców

| Liu 2020 | | | | | | | | |
|---|---|--|----------------|---------------|--|-----|----------------------|----|
| Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study | | | | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | | Ograniczenia | | | |
| | | | Grupa 1 (1:4) | Grupa 2 (1:2) | | | | |
| <p>Badanie eksperymentalne z dopasowanymi retrospektywnie grupami kontrolnymi (dopasowanie 1:4 / 1:2), Czas hospitalizacji: 24.03.2020–08.04.2020 Kraj: Stany Zjednoczone</p> | <p>39 pacjentów z COVID-19 Średni wiek: 55 (±13) lat mężczyźni: 64% otyłość (BMI≥30): 54% palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości): 18% W dniu przetoczenia: Tlenoterapia: 87% Wentylacja mechaniczna: 10% Pacjenci wentylowani mechanicznie 4 Pacjenci niewentylowani mechanicznie 35 Grupa kontrolna dopasowana retrospektywnie – pacjenci hospitalizowani w tym samym okresie (standaryzowana średnia różnica w odniesieniu do czynników predykcyjnych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną: <0,2).</p> | <p>Ni=39 osocze ozdrowieńców 2 jednostki CP (ok. 250 ml, czas infuzji: 1-2 h); Monitorowanie pod kątem wskazań do tlenoterapii: w 1, 7 i 14 dniu po przetoczeniu; W dniu przetoczenia: 69,2% - tlen o wysokim przepływie, 10,3% - wentylacja mechaniczna</p> | Nk1=156 BSC | Nk2=74 BSC | <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektywne dopasowanie grup kontrolnych; - Brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z grup kontrolnych; - Pacjenci w grupie badanej – wysoka heterogeniczność w odniesieniu do zapotrzebowania na tlen (ang. oxygen needs) w dniu przetoczenia oraz czasu trwania objawów; - Zbyt mała kohorta dla wykazania różnic w analizie w podgrupach innych niż pacjenci zaintubowani vs nie zaintubowani; - Mała subpopulacja pacjentów zaintubowanych (n=4) – brak możliwości wyciągnięcia wniosków; potrzeba dalszych badań; - Brak szczegółowo określonych kryteriów włączenia i wyłączenia do grup. | | | |
| | | | AZM (%) | 79 | | | 85 | 85 |
| | | | HCQ (%) | 92 | | | 95 | 93 |
| Wyniki | | | | | | | | |
| Punkt końcowy | Okres leczenia (dni) | Interwencja | Kontrola | | Parametr względny (95% CI) / p | | Parametr bezwzględny | |
| | | | 1:4 | 1:2 | 1:4 | 1:2 | | |
| Śmiertelność, % | Do 1.05.2020 | 12,8 | 24,4 | 21,6 | Subpopulacja pacjentów niezaintubowanych: HR=0,19 (0,05-0,72), p=0,015 | | - | |
| | | | | | Subpopulacja pacjentów zaintubowanych: HR=1,24 (0,33-4,67), p=0,752 | | - | |
| Pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego % | 14 | 18 | 24,3 | | OR=0,86 (0,75: 0,98)^, p=0,028 | | - | |

^ obliczenia własne Agencji

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Abolghasemi 2020

| Abolghasemi 2020 | | | | | |
|--|--|--|------------------|--|----------------------|
| Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | |
| Badanie prospektywne obserwacyjne Marzec - kwiecień 2020 | N=189 55% mężczyzn Cukrzyca – 23% pacjentów Nadciśnienie – 22% pacjentów <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci, którzy spełnili wszystkie poniższe kryteria, otrzymali osocze: 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Potwierdzone zakażenie COVID-19 w badaniu RT-qPCR i / lub zajęcie płuc potwierdzone w badaniu obrazowym klatki piersiowej (tomografia komputerowa); 3. Obecność objawów klinicznych choroby, takich jak duszność, częstość oddychania ≥ 20/min, gorączka i kaszel; 4. Hospitalizacja z wysyceniem krwi tlenem (SPO2) ≤ 93% w spoczynku w pomieszczeniu; 5. ≤7 dni od wystąpienia choroby; 6. Chęć udziału w badaniu i podpisanie formularza zgody. <u>Kryteria wyłączenia:</u> 1. Pacjenci intubowani lub pacjenci poddawani wentylacji mechanicznej. 2. Ciężka choroba wątroby lub nerek 3. Wstrząs septyczny 4. Decyzja lekarza, że leczenie osoczem ozdrowieńców nie leży w interesie pacjenta 5. Pacjenci z poprawiającymi się stanami klinicznymi, którzy spełniają kryteria wypisu ze szpitala (definiowane jako powrót do zdrowia, tj. powrót temperatury ciała, normalna saturacja i złagodzenie kaszlu). 6. Nadwrażliwość na osocze. | N=115 Osocze ozdrowieńców oraz SoC Pierwsze 500 ml (jedna jednostka) osocza podawano w ciągu 4 godzin, a jeśli pacjent nie wykazywał poprawy po 24 godzinach, na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, podawano kolejną jednostkę osocza | N=74 SoC | <ul style="list-style-type: none"> – Grupa kontrolna. Ze względów etycznych lekarze niechętnie pozbawiali pacjentów COVID-19 terapii osoczem ozdrowieńców w okresie rekonwalescencji. Pacjenci w grupie kontrolnej składali się głównie z pacjentów o łagodnym przebiegu lub takich, u których nie uzyskano zgodności osocza z grupą krwi w momencie przyjęcia do szpitala lub w ciągu następujących 3 dni. – Stosowanie innych schematów leczenia, w tym leków przeciwwirusowych, wraz z przetaczaniem osocza w okresie rekonwalescencji, co było nieuniknione. | |
| Wyniki | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas terapii (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny OR (95% CI) | Parametr bezwzględny |
| Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, % | - | 14,8 | 24,3 | 0,54 (0,26; 1,13), p=0,09 | - |
| Średnia długość pobytu w szpitalu, dni | | 9,54 ± 5,07 dni | 12,88 ± 7,19 dni | p=0,002 | - |
| Pacjenci wypisani ze szpitala ≤5 dni po przyjęciu, n (%) | | 27 (28,1%) | 5 (8,9%) | p=0,010 | - |
| Intubacja, n (%) | | 8 (7,0%) | 15 (20,3%) | 0,29 (0,12; 0,73), p=0,006 | - |

Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Rasheed 2020 – osocze ozdrowieńców

| Rasheed 2020 | | | | | |
|---|--|--|---|---|-----------------------------------|
| Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | |
| <p>Badanie prospektywne obserwacyjne</p> <p>Okres badania: 3.04.2020 – 1.06.2020</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa leczenia CP oraz ocena kliniczna i laboratoryjna poprawy po terapii CP w porównaniu z grupą kontrolną</p> | <p>N=49 Pacjenci w stanie krytycznym z COVID-19, wiek \geq 18 lat z dusznością i SpO2 poniżej 90% w stanie spoczynku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Występujące wcześniej alergie na osocze lub jego składniki; osoby których stan nie pozwala na transfuzje osocza; osoby w późnym stadium ARDS.</p> | <p>N = 21</p> <p>Osocze ozdrowieńców</p> | <p>N = 28</p> <p>Terapia konwencjonalna (brak danych o szczegółach)</p> | <p>- Mała populacja w badaniu; - Brak dokładnego opisu, czym jest terapia konwencjonalna zastosowana w grupie kontrolnej.</p> | |
| Wyniki | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas terapii (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny (95% CI) / p | Parametr bezwzględny NNT (95% CI) |
| Czas powrotu do zdrowia, dni | - | 4,52 \pm 2,3 | 8,45 \pm 1,8 | p<0,01 | - |
| Całkowity czas trwania zakażenia COVID-19, dni | - | 19,3 \pm 6,9 | 23,42 \pm 6,4 | p<0,05 | - |
| Odsetek pacjentów podłączonych do respiratorów, % | - | 81 | 57 | OR=3,19 (0,85-11,95), p>0,05 | - |
| Śmiertelność, n/N (%) | - | 1/21 (4,8) | 8/28 (28,5) | OR=0,12 (0,01-1,09) [^] RR=0,17 (0,02–1,23) [^] , p=0,08 [^] | 4,2 (2,3-20) [^] |
| Bezpieczeństwo terapii CP (działania niepożądane), n/N | - | 1/21 | 0/28 | | - |

[^] obliczenia własne Agencji

Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Rogers 2020 – osocze ozdrowieńców

| Rogers 2020 | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study | | | | | |
| Metodologia | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | |
| <p>Badanie obserwacyjne, <i>matched cohort</i> Czas trwania: 28 dni Kraj: USA Cel: wpływ CP na śmiertelność wewnątrzszpitalną oraz na czas do wypisu ze szpitala</p> | <p>N = 241 Pacjenci hospitalizowani z ciężką postacią COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> Grupa otrzymująca CP: pacjenci, którzy otrzymali CP przed 31 maja 2020 r., pacjenci kwalifikowali się do leczenia CP, jeśli spełniali również następujące kryteria włączenia: 1) początek objawów ≤ 10 dni przed przyjęciem do szpitala, 2) wymagający dodatkowego tlenu (ale nie wentylacji inwazyjnej), 3) brak dowodów na nadkrzepliwość (D-dimer > 1000 µg / l, kliniczne objawy zakrzepicy), 4) 2 dawki CP Grupa kontrolna: Wszyscy dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem testu molekularnego na obecność COVID-19 przyjęci do szpitala przed 31 maja 2020 r., którzy nie otrzymali CP; datkowe kryteria włączenia dla grupy kontrolnej obejmowały: 1) początek objawów ≤ 10 dni przed przyjęciem do szpitala, 2) przyjęcie do szpitala ≥ 48 godzin, 3) wymagany dodatkowy tlen (ale nie inwazyjna wentylacja) w ciągu 48 godzin hospitalizacji, 4) D-dimer oznaczony w ciągu 48 godzin hospitalizacji <1000 µg /L. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Grupa otrzymująca CP: przepisano 1 zamiast 2 dawek CP, brak zapotrzebowania na tlen w ciągu 48 godzin od przyjęcia, wypis ze szpitala w ciągu 48 godzin od przyjęcia, intubacja przed otrzymaniem CP.</p> | <p>Ni = 64 Osocze 2 jednostki + terapia standardowa (m.in. GKS, remdesiwir)</p> | <p>Nk = 177 Terapia standardowa (m.in. GKS, remdesiwir) /pacjenci, którzy nie otrzymali CP</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Brak szczegółowego protokołowania leczenia standardowego; - Grupa pacjentów otrzymujących osocze obejmowała znacznie więcej pacjentów leczonych korynkosteroidami. | |
| | Mężczyźni, n (%) | 37 (57,8%) | 95 (53,7%) | | |
| | Kobiety, n (%) | 27 (42,2%) | 82 (46,3%) | | |
| | Średnia wieku (IQR), lata: | 61 (47–70) | 61 (50–75) | | |
| | Leczenie skojarzone | Remdesivir (%): | 28,1 | 33,3 | |
| | | Kortykosteroidy(%): | 40,6 | 22,6 | |
| | Choroby współistniejące, n (%) | Zastoinowa niewydolność serca | 11 (17,2%) | 22 (12,4%) | |
| | | Zaburzenia rytmu serca | 8 (12,5%) | 34 (19,2%) | |
| | | Choroba zastawkowa | 2 (3,1%) | 6 (3,4%) | |
| | | Zaburzenia krążenia płucnego | 2 (3,1%) | 2 (1,1%) | |
| | | Zaburzenia naczyń obwodowych | 3 (4,7%) | 12 (6,8%) | |
| | | Nadciśnienie | 22 (34,4%) | 76 (42,9%) | |
| | | Inne zaburzenia neurologiczne | 6 (9,4%) | 23 (13,0%) | |
| | | Przewlekła choroba płuc | 8 (12,5%) | 28 (15,8%) | |
| Cukrzyca | | 16 (25,0%) | 41 (23,2%) | | |
| Niedoczynność tarczycy | | 2 (3,1%) | 13 (7,3%) | | |
| Niewydolność nerek | | 11 (17,2%) | 15 (8,5%) | | |
| Choroba wątroby | | 2 (3,1%) | 1 (0,6%) | | |
| Guz łity bez przerzutów | 1 (1,6%) | 10 (5,6%) | | | |

Rogers 2020

Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study

| | | | |
|---|-------|-------------|-------------|
| Koagulopatia | | 5 (7,8%) | 13 (7,3%) |
| Otyłość | | 26 (40,6%) | 69 (39,0%) |
| Utrata masy ciała | | 2 (3,1%) | 10 (5,6%) |
| Zaburzenia płynów i elektrolitów | | 17 (26,6%) | 57 (32,2%) |
| Niedokrwistość z utraty krwi | | 1 (1,6%) | 1 (0,6%) |
| Niedokrwistość z niedoboru | | 1 (1,6%) | 6 (3,4%) |
| Depresja | | 9 (14,1%) | 19 (10,7%) |
| Ważony wynik Elixhausera (van Walraven) | < 0 | 15 (23,4%) | 31 (17,5%) |
| | 0 | 15 (23,4%) | 45 (25,4%) |
| | 1 – 4 | 10 (15,6%) | 25 (14,1%) |
| | ≥ 5 | 24 (37,5%) | 76 (42,9%) |
| Podstawowe kryteria dotyczące tlenu | | | |
| Dodatkowy tlen o niskim przepływie | | 42 (65,6%) | 129 (72,9%) |
| NIPPV or HFNC | | 22 (34,4%) | 48 (27,1%) |
| Średni D-dimer (SD) - µg / l | | 367 (181) | 357 (196) |
| Średnie CRP (SD) – mg/L | | 125 (78,7) | 106 (75,8) |
| Średni poziom limfocytów obwodowych, % (SD) | | 13.8 (8,52) | 13.8 (7,60) |
| Średni klirens kreatyniny (SD) - ml / min | | 108 (64,3) | 98.6 (61,9) |
| Stosowanie kortykosteroidów | | 26 (40,6%) | 40 (22,6%) |
| Stosowanie hydroksychlorochiny | | 3 (4,7%) | 16 (9,0%) |
| Stosowanie remdesiviru | | 18 (28,1%) | 59 (33,3%) |
| Przyjęcie na OIT | | 27 (42,2%) | 58 (32,8%) |
| Wentylacja inwazyjna | | 7 (10,9%) | 21 (11,9%) |
| Mediana czasu od wystąpienia objawów do przyjęcia do szpitala (IQR) - dni | | 6 (3–7) | 5 (2–7) |
| Mediana czasu od wystąpienia objawów do podania CP (IQR) - dni | | 7 (5–9) | |

Wyniki

| Punkt końcowy | Czas obserwacji (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny (95% CI) | Parametr bezwzględny |
|--|-----------------------|-------------|-----------|-----------------------------------|----------------------|
| Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n (%) | 28 | 8 (12,5) | 28 (15,8) | HR = 0.93 (0.39 – 2.20), p= 0.52 | - |
| Mediana czasu pobytu w szpitalu (IQR), dni | | 8 (5–10,5) | 8 (5–13) | RR = 1.28 (0.91 – 1.81), p = 0.76 | - |

IQR, rozstęp międzykwartyłowy; SD, odchylenie standardowe; NIPPV, nieinwazyjna wentylacja; HFNC, kaniula donosowa o wysokim przepływie; OIOM, oddział intensywnej terapii;

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Xia 2020 – osocze ozdrowieńców

| Xia 2020 | | | | | |
|---|--|---|---|---|----------------------|
| Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | |
| <p>Badanie prospektywne obserwacyjne</p> <p>Okres badania: 4.02.2020 – 20.04.2020</p> <p>Okres badania: Od 04.03.2020</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia osoczem ozdrowieńców</p> | <p>N=1568</p> <p>Pacjenci w stanie krytycznym lub ciężkim COVID-19.</p> <p>Media wieku 63 lata (IQR 54-71)</p> <p>Mężczyźni: 50,8%</p> | <p>N = 138</p> <p>Osocze ozdrowieńców</p> | <p>N = 1430</p> <p>Terapia konwencjonalna (brak danych o szczegółach)</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Brak dokładnego opisu, czym jest terapia konwencjonalna zastosowana w grupie kontrolnej; – Brak pełnych danych dotyczących mian przeciwciał neutralizujących w podawanym osoczu; – Brak szczegółowo opisanych kryteriów włączenia i wyłączenia do grup. | |
| Wyniki | | | | | |
| Punkt końcowy | Czas terapii (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny RR (95% CI) / p | Parametr bezwzględny |
| Śmiertelność, n (%) | - | 3 (2,2) | 59 (4,1) | 0,52 (0,16, 1,67) [^] , p=0,261 [^] | - |
| Przyjęcie na OIT, n (%) | - | 3 (2,4) | 72 (5,1) | 0,42 (0,13, 1,35) [^] , p=0,133 [^] | - |

[^] obliczenia własne Agencji

Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Zheng 2020 – osocze ozdrowieńców

| Zheng 2020 | | | | | | | |
|---|--|----------------------------|---|---|--|----------------------|----------|
| Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients | | | | | | | |
| Metodyka | Populacja | | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | | |
| Retrospektywne badanie obserwacyjne n.d. - 01.04.2020 Cel: ocena efektu terapeutycznego zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów z COVID-19 w krytycznym stanie | N = 21 Pacjenci z COVID-19 w stanie krytycznym. | | N = 6 Osocze ozdrowieńców – średnia dawka 300 ml | N = 15 Brak osocza ozdrowieńców w leczeniu | – Bardzo mała populacja pacjentów; – Badanie retrospektywne; – Nieznane i nie wystandaryzowane miana przeciwciał w podawanym osoczu; – Brak szczegółowo opisanych kryteriów włączenia i wyłączenia. | | |
| | Mężczyźni | | 5 | 11 | | | |
| | Wiek | | 61,5 (31,5-77,8) | 73 (60-79) | | | |
| | Choroby współistniejące, n (%) | Cukrzyca | | 1 (16,7) | | | 5 (33,3) |
| | | Nadciśnienie | | 1 (16,7) | | | 3 (20) |
| | | Przewlekła choroba wątroby | | 0 (0) | | | 2 (13,3) |
| | | Choroby sercowo-naczyniowe | | 1 (16,7) | | | 0 (0) |
| | | Choroby układu oddechowego | | 0 (0) | | | 1 (6,7) |
| Przewlekła choroba nerek | | 0 (0) | 1 (6,7) | | | | |
| Wyniki | | | | | | | |
| Punkt końcowy | | Czas terapii (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny OR (95% CI) / p | Parametr bezwzględny | |
| Śmiertelność, n/N | | - | 5/6 | 14/15 | 0,36 (0,02, 6,85), p=0,184 | - | |
| Wystąpienie zdarzeń niepożądanych, n/N | | - | 0/6 | - | - | - | |

Tabela 22. Opis metodyki i wyników badania Duan 2020 – osocze ozdrowieńców

| Duan 2020 | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--------------------------------|----------------------|
| Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients | | | | | | |
| Metodyka | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia | | |
| <p>Badanie prospektywne obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną</p> <p>23.01.2020 – 19.02.2020</p> <p>Cel: ocena efektu terapeutycznego osocza ozdrowieńców u ciężko chorych pacjentów z COVID-19</p> | <p>N = 20</p> <p>Dorośli pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19, potwierdzonym badaniem RT-PCR</p> <p>Historyczna grupa kontrolna została utworzona przez losowy dobór 10 pacjentów z kohorty leczonych w tych samych szpitalach i dopasowanych pod względem wieku, płci i ciężkości chorób do 10 przypadków w tym badaniu.</p> | <p>N = 10</p> <p>Osocze ozdrowieńców</p> <p>Jedna dawka 200 ml CP z mianem przeciwciał odpornościowych powyżej 1:640</p> | <p>N = 10</p> <p>Brak osocza ozdrowieńców w leczeniu</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Bardzo mała populacja pacjentów; – Historyczna grupa kontrolna; – Brak szczegółowego protokołowania leczenia standardowego (wszyscy uczestnicy badania mieli stosowane leczenie przeciwwirusowe, niektórzy pacjenci otrzymywali leczenie glikokortykosteroidami). | | |
| | Wiek | 52.50 (45.00–59.50) | 53.00 (46.50–60.50) | | | |
| | Mężczyźni, n(%) Kobiety, n(%) | 6 (60) 4 (40) | 6 (60) 4 (40) | | | |
| | Choroby współistniejące, n(%) | 4 (40) | 6 (60) | | | |
| Wyniki | | | | | | |
| Punkt końcowy | | Czas terapii (dni) | Interwencja | Kontrola | Parametr względny (95% CI) / p | Parametr bezwzględny |
| Wynik leczenia | Śmiertelność, n/N (%) | - | 0/10 (0) | 3/10 (30) | p<0,001 | |
| | Stabilny stan pacjenta, n/N (%) | - | 0/10 (0) | 6/10 (60) | | |
| | Poprawa, n/N (%) | - | 7/10 (70) | 1/10 (10) | | |
| | Wypis ze szpitala, n/N (%) | - | 3/10 (30) | 0/10 (0) | | |

Tabela 23. Opis metodyki i wyników badania Joyner 2020c – osocze ozdrowieńców

| Joyner 2020c | | | | |
|---|--|--|-------------|--|
| Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients | | | | |
| Metodologia | Populacja | Interwencja | Kontrola | Ograniczenia |
| <p>Zainicjowany przez FDA program „Expanded Access Program”, narodowy, wieloośrodkowy, otwarty</p> <p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Czas trwania badania: 3.04.2020 – 11.06.2020</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Cel: analiza kluczowych wskaźników bezpieczeństwa po transfuzji osocza</p> | <p>N = 20 000</p> <p>Dorośli hospitalizowani z powodu ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów</u></p> <p>Wiek, n (%): 18-39 = 1,532 (7.7) 40-59 = 6,376 (31.9) 60-69 = 5,409 (27.0) 70-79 = 4,119 (20.6) >80 = 2,564 (12.8)</p> <p>Płeć, n (%): Kobiety: 7761 (38.8%) Mężczyźni: 12,165 (60.8%) Osoby interpłciowe i transpłciowe: 57 (0.3%) Nieokreślona: 17 (0,1%)</p> <p><u>Stan kliniczny:</u> Ciężki lub krytyczny stan w przebiegu COVID, n = 1914,237 (71.2%) Wysokie ryzyko rozwinięcia się ciężkiego lub krytycznego stanu w przebiegu COVID-19, n = 5763 (28.8%) Przyjęcie na oddział intensywnej terapii OIT, n: 11,560 (58.1%) Wentylacja mechaniczna, n: 6864 (35.6)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci przyjęci do szpitala Potwierdzone laboratoryjnie zarażenie wirusem SARS-CoV-2 Stan ciężki lub krytyczny, bądź wysokie ryzyko rozwinięcia takiego stanu w przebiegu COVID-19 >18 lat</p> | <p>N = 20 000</p> <p>Transfuzja osocza ozdrowieńców, w przybliżeniu od 200ml do 500ml</p> <p>Nie określono minimalnego miana przeciwciał w osoczu, dawcami byli pacjenci, którzy zostali nie dawno wyleczeni z COVID-19.</p> | <p>Brak</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Prowadzenie obserwacji w różnych ośrodkach, od małych szpitali gminnych na obszarach wiejskich, przez miejskie szpitale publiczne, po akademickie centra medyczne; - Szerokie kryteria włączenia, nie określone kryteria wyłączenia; - Brak grupy kontrolnej; - Nie określono minimalnego miana przeciwciał w osoczu; - Niejednakowe dawki osocza. |

| Joyner 2020c | | | | | |
|---|---|---------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------|
| Wyniki | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane SAE | Okres obserwacji | Zaraportowane | Związane z leczeniem* | Współczynnik zapadalności (95% CI) | Parametr bezwzględny |
| Wszystkie zaraportowane SAEs, n (%) | 4 h | 141 (<1) | - | - | - |
| Śmiertelność, n | 4 h | 63 | 10 | 0.05% (0.03-0.09) | - |
| Poprzetoczeniowe przeciężenie układu krążenia (TACO), n | 6 h | 36 | 36 | 0.18% (0.13-0.25) | - |
| Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI), n | 6 h | 21 | 21 | 0.10% (0.07-0.16) | - |
| Ciężka poprzetoczeniowa reakcja alergiczna, n | 4 h | 21 | 21 | 0.10% (0.07-0.16) | - |
| Wszystkie SAEs, n | 7 dni | 1247 | - | - | - |
| Powikłania zatorowo-zakrzepowe, n | 7 dni | 113 | 38 | 0.19% (0.14-0.26) | - |
| Utrzymujące się niedociśnienie, n | 7 dni | 457 | 54 | 0.27% (0.21-0.35) | - |
| Zdarzenia kardiologiczne, n | 7 dni | 677 | 80 | 0.40% (0.32-0.50) | - |
| Śmiertelność, n | 7 dni | 2592 | - | 12.96% (12.50-13.44) | - |
| | Pacjenci nie przyjęci na OIT (n=8323) | 772 | - | 9.28 (8.67-9.92) | - |
| | Pacjenci przyjęci na OIT (n=11,560) | 1806 | - | 15.62 (14.97-16.30) | - |
| | Brak wentylacji mechanicznej (n=12,147) | 1220 | - | 9.85 (9.34-10.38) | - |
| | Wentylacja mechaniczna (n=6864) | 1258 | - | 18.33 (17.43-19.26) | - |
| | Brak MOF ^a lub wstrząsu septycznego (n=17,081) | 1952 | - | 11.45 (10.98-11.94) | - |
| | MOF ^a lub wstrząs septyczny (n=2919) | 640 | - | 21.72 (20.27-23.24) | - |

* Ta kategoria poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) przedstawia łączną sumę zdarzeń niepożądanych które zostały określone jako: możliwe, prawdopodobnie lub definitywnie związane z transfuzją, na podstawie ustaleń ośrodka prowadzącego badanie.

^aMOF = niewydolność lub dysfunkcja wielonarządowa

Strategia wyszukiwania

Tabela 24. Medline via pubmed – wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

| Search number | Query | Results |
|---------------|--|---------|
| 3 | ((("Plasma"[Mesh]) OR (Plasma[Title/Abstract]))) AND (((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]))) | 604 |
| 2 | (("Plasma"[Mesh]) OR (Plasma[Title/Abstract])) | 893,742 |
| 1 | ((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])) | 40,320 |

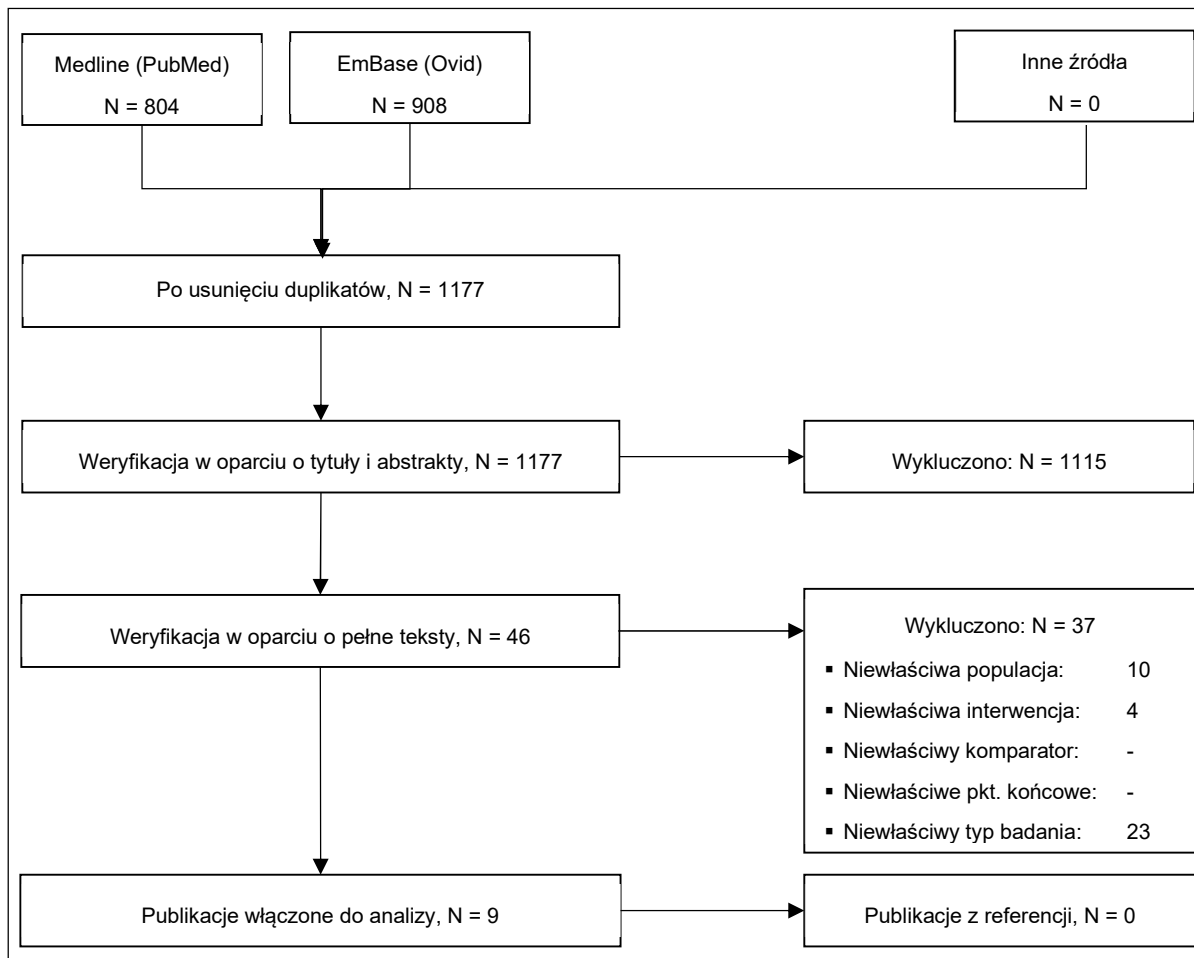
Tabela 25. Embase via ovid - wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

| | |
|--|---------|
| 1. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.ab,kw,ti. | 3676 |
| 2. 2019-nCoV.ab,kw,ti. | 986 |
| 3. Wuhan coronavirus.ab,kw,ti. | 22 |
| 4. SARS-CoV-2.ab,kw,ti. | 11986 |
| 5. 2019 novel coronavirus.ab,kw,ti. | 917 |
| 6. COVID-19 virus.ab,kw,ti. | 185 |
| 7. coronavirus disease 2019 virus.ab,kw,ti. | 2 |
| 8. COVID19 virus.ab,kw,ti. | 2 |
| 9. Wuhan seafood market pneumonia virus.ab,kw,ti. | 3 |
| 10. (COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti. | 36657 |
| 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 39591 |
| 12. exp plasma/ | 176415 |
| 13. plasma.ab,kw,ti. | 1104578 |
| 14. 12 or 13 | 1117260 |
| 15. 11 and 14 | 583 |

Tabela 26. Central via cochrane - wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

| ID | Search | Hits |
|-----|---|------|
| #1 | (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 230 |
| #2 | (Wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 84 |
| #3 | (2019 ncov):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 54 |
| #4 | (SARS CoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 429 |
| #5 | (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 71 |
| #6 | (COVID 19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 280 |
| #7 | (coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 103 |
| #8 | (COVID19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 23 |
| #9 | (Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #10 | (COVID-19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1040 |
| #11 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 1111 |

| | | |
|-----|--|-------|
| #12 | (plasma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 96915 |
| #13 | #11 and #12 | 92 |



Rycina 3. Diagram selekcji badań - wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

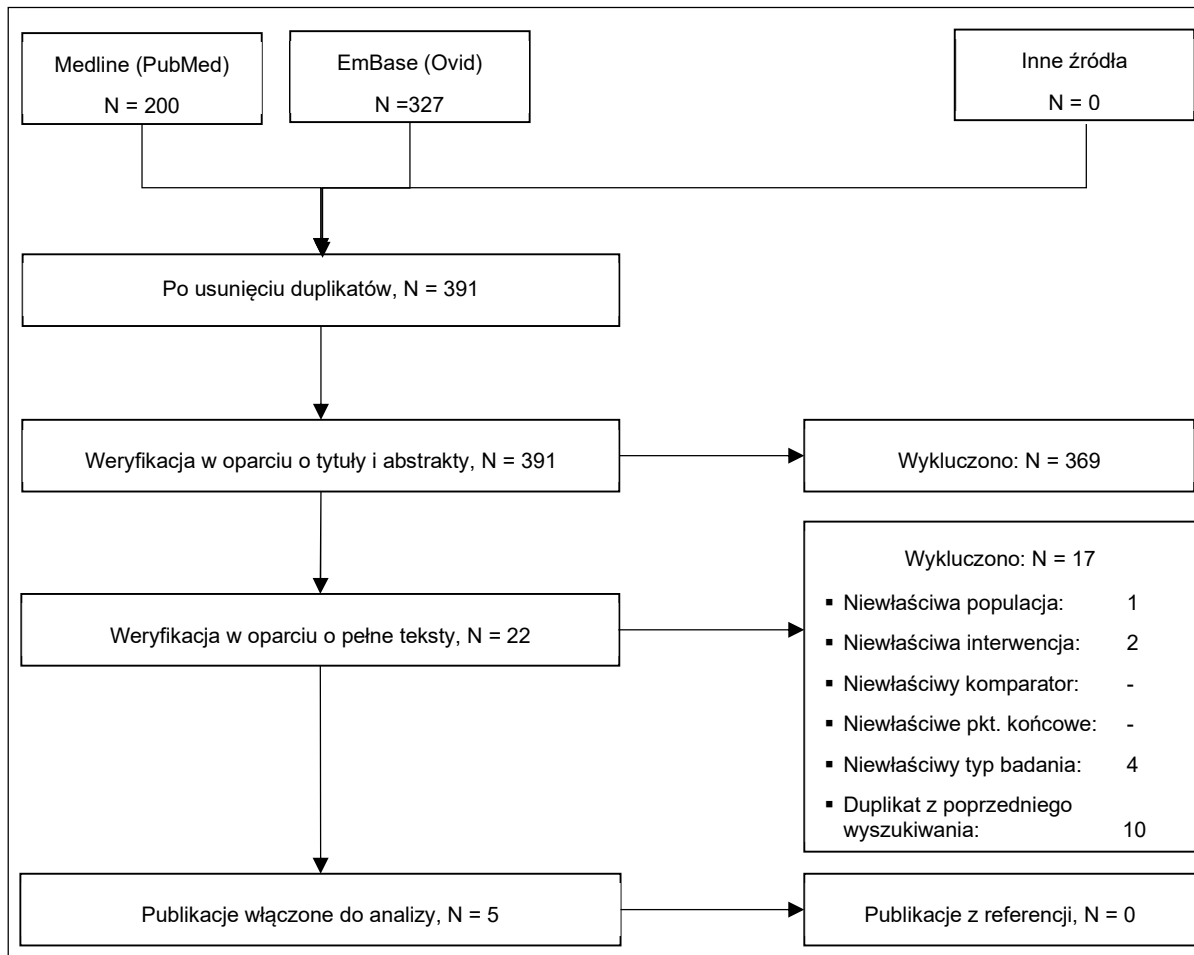
Tabela 27. Medline via pubmed – aktualizacja (16.08.2020 – 18.09.2020)

| Search number | Query | Results |
|---------------|---|---------|
| 1 | ((("Plasma"[Mesh] OR (Plasma[Title/Abstract]))) AND (((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 2020/08/16:2020/09/18[dp] | 200 |

Tabela 28. Embase via ovid – aktualizacja (16.08.2020 – 18.09.2020)

| | |
|--|-------|
| 1. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.ab,kw,ti. | 4809 |
| 2. 2019-nCoV.ab,kw,ti. | 1105 |
| 3. Wuhan coronavirus.ab,kw,ti. | 23 |
| 4. SARS-CoV-2.ab,kw,ti. | 15414 |
| 5. 2019 novel coronavirus.ab,kw,ti. | 1019 |
| 6. COVID-19 virus.ab,kw,ti. | 219 |
| 7. coronavirus disease 2019 virus.ab,kw,ti. | 2 |

| | |
|---|---------|
| 8. COVID19 virus.ab,kw,ti. | 2 |
| 9. Wuhan seafood market pneumonia virus.ab,kw,ti. | 3 |
| 10. (COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti. | 46157 |
| 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 49762 |
| 12. exp plasma/ | 176881 |
| 13. plasma.ab,kw,ti. | 1110711 |
| 14. 12 or 13 | 1123510 |
| 15. 11 and 14 | 788 |
| 16. limit 15 to dd=20200816-20200918 | 116 |
| 17. limit 15 to rd=20200816-20200918 | 212 |
| 18. 16 or 17 | 327 |



Rycina 3. Diagram selekcji badań – aktualizacja (16.08.2020 – 18.09.2020)

Tabela 29. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu

| Lp. | Publikacja | Powód wykluczenia |
|-----|---------------------------|--|
| 1. | Annamaria 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 2. | Chen 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 3. | Devasenapathy 2020 | Niewłaściwa populacja w przeglądzie |
| 4. | Hartman 2020b | Niewłaściwa populacja |
| 5. | Hegerova 2020 | Typ badania |
| 6. | Shen 2020 | Typ badania |
| 7. | Khamis 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 8. | Xu 2020 | Typ badania |
| 9. | Bradfute 2020 | Populacja – liczebność populacji <40 |
| 10. | Brown 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 11. | Wooding 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |

| | | |
|-----|----------------------------|---|
| 12. | Çinar 2020 | Typ badania |
| 13. | Hartman 2020a | Populacja – liczebność populacji <40 |
| 14. | Harvala 2020 | Niewłaściwa populacja |
| 15. | Joyner 2020 | Typ publikacji |
| 16. | Kamran 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 17. | Kim 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 18. | Li 2020 | Niewłaściwa populacja |
| 19. | Mansouabadi 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 20. | Ngo 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 21. | Olivares-Gazca 2020 | Populacja – liczebność populacji <40 |
| 22. | Piechotta 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 23. | Psaltopoulou 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 24. | Ragnesola 2020 | Niewłaściwa populacja |
| 25. | Rajendran 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 26. | Salazar 2020 | Populacja – liczebność populacji <40 |
| 27. | Santos 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 28. | Sharun 2020 | Typ publikacji |
| 29. | Sun 2020 | Niewłaściwa populacja |
| 30. | Tabibi 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 31. | Tobaiqy 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 32. | Enzmann 2020 | Niewłaściwa populacja |
| 33. | Erkut 2020 | Typ badania, badanie jednoramienne |
| 34. | Perotti 2020 | Typ badania, badanie jednoramienne |
| 35. | Hegerova 2020 | Typ publikacji |
| 36. | Maor 2020 | Typ badania, badanie jednoramienne |
| 37. | Valentini 2020 | Typ badania, badanie jednoramienne |
| 38. | Casadevall 2020 | Typ publikacji |
| 39. | Gucyetmez 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 40. | Khamis 2020 | Niewłaściwa interwencja |
| 41. | Rajendran_2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 42. | Rojas 2020 | Przegląd systematyczny bez metaanalizy |
| 43. | Wu 2020 | Niewłaściwa populacja < 40 pacjentów, badanie jednoramienne |
| 44. | Salazar 2020 | Typ publikacji – wyniki cząstkowe trwającego badania |
| 45. | Perotti 2020 | Typ badania |
| 46. | Rasheed 2020 | Typ badania |
| 47. | Enzmann 2020 | Typ badania |
| 48. | Erkurt 2020 | Typ badania |
| 49. | Joyner 2020a | Typ badania |
| 50. | Joyner 2020b | Typ badania |

Piśmiennictwo

- 1 Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., ... & Peng, C. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9490-9496.
- 2 Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Wei, J. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.
- 3 Zhang, B., Liu, S., Tan, T., Huang, W., Dong, Y., Chen, L., ... & Zou, Y. (2020). Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest*.
- 4 Ahn, J. Y., Sohn, Y., Lee, S. H., Cho, Y., Hyun, J. H., Baek, Y. J., ... & Roh, J. (2020). Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*, 35(14).
- 5 Balcells M.E., Rojas L., Le Corre N., Martínez-Valdebenito C. ... & Nervi B. (2020), Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial, medRxiv.
- 6 Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., Malhotra, P., ... & Khambholja, J. K. (2020). Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.20187252v2>
- 7 Avendano-Sola, C., Ramos-Martinez, A., Munez-Rubio, E., Ruiz-Antoran, B., de Molina, R. M., Torres, F., ... & Salcedo, I. (2020). Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v2.full>
- 8 Gharbharan, A., Jordans, C. C., GeurtsvanKessel, C., den Hollander, J. G., Karim, F., Mollema, F. P., ... & Hassing, R. J. (2020). Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MEDRxiv*.
- 9 Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., ... & Hu, C. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*.
- 10 Abolghasemi, H., Eshghi, P., Cheraghali, A. M., Fooladi, A. A. I., Moghaddam, F. B., Imanizadeh, S., ... & Einollahi, B. (2020). Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfusion and Apheresis Science*, 102875.
- 11 Donato, M., Park, S., Baker, M., Korngold, R., Morawski, A., Geng, X., ... & Zenreich, J. (2020). Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study. *medRxiv*.
- 12 Liu, S. T., Lin, H. M., Baine, I., Wajnberg, A., Gumprecht, J. P., Rahman, F., ... & Sanky, C. (2020). Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*.
- 13 Rasheed, A. M., Ftak, D. F., Hashim, H. A., Maulood, M. F., Kabah, K. K., Almusawi, Y. A., & Abdulmir, A. S. (2020). The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *medRxiv*.
- 14 Rogers, R., Shehadeh, F., Mylona, E., Rich, J., Neill, M., Touzard-Romo, F., ... & Sweeney, J. (2020). Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.18.20177402v1>
- 15 Xia, X., Li, K., Wu, L., Wang, Z., Zhu, M., Huang, B., ... & Li, W. (2020). Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 136(6), 755-759.
- 16 Zeng, Q. L., Yu, Z. J., Gou, J. J., Li, G. M., Ma, S. H., Zhang, G. F., ... & Li, C. (2020). Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. *The Journal of infectious diseases*, 222(1), 38-43.
- 17 Joyner, M. J., Bruno, K. A., Klassen, S. A., Kunze, K. L., Johnson, P. W., Lesser, E. R., ... & Shepherd, J. R. (2020, September). Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, No. 9, pp. 1888-1897). Elsevier.
- 18 EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR01) Authoring Team. Convalescent Plasma Treatment for the treatment of COVID-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. September. 60 pages. Report No.: RCR01. Available from: <https://www.eunetha.eu>