



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1

Data ukończenia 26.03.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (22.09.2020)	<ul style="list-style-type: none"> • -
WERSJA 1.1 (26.03.2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w wyniku przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania 09.03.2021; ekstrakcję badań zamieszczono w Aneksie 2): <ul style="list-style-type: none"> ○ RCTs: Balcells 2021, Libster 2021, AlQahtani 2020, Bajpai 2020, Ray 2020, Simonovich 2020, RECOVERY (Horby 2021) Dokument został uzupełniony o analizę wyników zaktualizowanego raportu EUnetHTA dot. osocza ozdrowieńców (wersja 7.0, luty 2021 r.) ○ Przegląd systematyczny z metaanalizą Klassen 2021 (obejmujący największą liczbę badań pierwotnych) oraz badania obserwacyjne, w ramach których uwzględniono analizę wyników w zależności od czasu podania osocza oraz miana przeciwciał (niskie/wysokie): Ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2021, Hegerova 2020, Salazar E 2021. ○ W dokumencie dodano 4 badania RCTs do zestawienia w zakresie redukcji ryzyka zgonu (Tabela 7) oraz 4 badania obserwacyjne (Tabela 8), przeprowadzono kumulację wyników dla śmiertelności. • Przeprowadzono kumulację wyników dla śmiertelności z podziałem na: badania RCTs (podanie osocza ≤7 dni, ≤3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał); badania obserwacyjne włączone do przeglądu Klassen 2021 (podanie osocza ≤3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał).

KLUCZOWE INFORMACJE

Aktualizacja Przeglądu – wersja 1.1 (26.03.2021 r.)

- Wyniki opublikowanych badań RCTs (w tym badania RECOVERY obejmującego największą populację chorych) nie potwierdzają wpływu osocza ozdrowieńców na zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów z COVID-19. Uzyskane wyniki w ramach metaanalizy wskazują na brak istotności, natomiast należy zwrócić uwagę na wysoką heterogeniczność wyników w poszczególnych badaniach, w zależności od publikacji wynik ryzyka względnego osiągał wartości od 0,125 do 3,14. Również należy podkreślić występowanie szerokich przedziałów ufności wyników w poszczególnych badaniach wskazujące na wysoki brak precyzji wyników.
- Wyniki badania RCT Libster 2021 wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców podanym w ciągu 72 godzin od wystąpienia łagodnych objawów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. W badaniu wykazano w zakresie tego punktu końcowego silną zależność efektu od dawki wskazując, iż w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z poziomem przeciwciał powyżej mediany (1:3200) doszło do redukcji ryzyka względnego o 73,3% a w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z niższym poziomem o 31,4%.
- W badaniu RCT Bajpai 2020 odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w poprawie stanu klinicznego (redukcja częstości oddechów na minutę, poprawa saturacji, poprawa wyników w skali SOFA) u pacjentów leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą, której podawano świeżo mrożone osocze od dawców bez COVID-19.
- Wyniki metaanalizy Klassen 2021, obejmującej wyniki zarówno RCTs, jak i badań obserwacyjnych wskazują na 42% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku pacjentów przyjmujących osocze ozdrowieńców w porównaniu z pacjentami bez transfuzji (z metaanalizy wykluczono badanie Agarwal 2020, z uwagi na przyjmowanie osocza o niskim mianie przeciwciał (poniżej 1:80) u około 70% pacjentów w badaniu).
- Wyniki metaanaliz AOTMiT dla porównania ryzyka zgonu w grupach badanych względem grup kontrolnych: **kumulacja wyników RCTs wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic** (bez względu na czas podania osocza i miano przeciwciał); kumulacja wyników badań obserwacyjnych: **podanie osocza <3 dni - zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej osocze o około 57%, podanie osocza o wysokim mianie przeciwciał - zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej osocze o około 60%.**

Przegląd – wersja 1.0 (22.09.2020 r.)

- 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 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 badaniach eksperymentalnych bez randomizacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców 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 ozdrowieńców 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 znamienych korzyściach ze stosowania osocza ozdrowieńców jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania wyników wysokiej jakości badań randomizowanych.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa osocza ozdrowieńców (CP) stosowanego u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej przeprowadzonym na rzecz wersji 1.0 Przeglądu, z dnia 29.09.2020 r., jak również badań pierwotnych zidentyfikowanych na rzecz aktualizacji Przeglądu – wersja 1.1. Należy przy tym zaznaczyć, że kryteria włączenia do przeglądu aktualizacyjnego dla osocza ozdrowieńców zawężono do badań eksperymentalnych z grupą kontrolną. Do przeglądu włączono 22 badania pierwotne (13 RCTs, 2 badania eksperymentalne bez randomizacji, 7 badań obserwacyjnych), z czego 7 badań RCTs zidentyfikowano w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1). Ponadto opracowanie uzupełniono o analizę wyników badania wtórnego Klassen 2021, stanowiącego przegląd systematyczny z metaanalizą wyników zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych. Przeprowadzono kumulację wyników dla śmiertelności z podziałem na: badania RCTs (podanie osocza ≤ 7 dni, ≤ 3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał); badania obserwacyjne włączone do przeglądu Klassen 2021: Ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2021, Hegerova 2020, Salazar E 2021 (podanie osocza ≤ 3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał).

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.

W badaniu Libster 2021 wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców podanym w ciągu 72 godzin od wystąpienia łagodnych objawów w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (13/80 (16%) pacjentów vs 25/80 (31%) pacjentów; RR=0.52 (0.29; 0.94)). W badaniu obserwowano, że w przypadku punktu końcowego pogorszenie przebiegu choroby do ciężkiego wykazano silną zależność efektu od dawki wskazując, iż w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z poziomem przeciwciał powyżej mediany (1:3200) doszło do redukcji ryzyka względnego o 73,3% (NNT = 4 [3–11]). W przypadku pacjentów otrzymujących osocze z niższym poziomem przeciwciał redukcja ryzyka względnego wynosiła 31,4%.

W badaniu Bajpai 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę w poprawie stanu klinicznego (redukcja częstości oddechów na minutę, poprawa saturacji, zmniejszenie wyników w skali SOFA) u pacjentów leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą, której podawano świeżo mrożone osocze od dawców bez COVID-19.

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 Belcells 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:

- wpływu osocza na zmniejszenie śmiertelności pacjentów na OIT: (85 (25,5%) vs 120 (33,2%) OR=0.69 (0.50; 0.96)) (Budhiraja 2021)
- zmniejszenia 28 dniowej śmiertelności w analizie wszystkich pacjentów włączonych do badania: 221 (25,5%) vs 1010 (38,0%) OR=0.59 (0.47-0.66) (Salazar M 2020)
- skróceniem czasu pobytu pacjentów na OIT: 12 (7-18) dni vs 10 (4-17) dni; p<0,001. (Salazar M 2020)
- zmniejszenia zapotrzebowania na mechaniczną wentylację pacjentów: 438 (49,3%) vs 488 (55%) p= 0,02 (Altuntas 2020)
- 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 ±5,07 dni vs 12,88 ±7,19 dni, p=0,002 (Abolghasemi 2020),
- czasu do wystąpienia poprawy klinicznej 4,52 ±2,3 dni vs 8,45 ±1,8 dni, p<0,01 (Rasheed 2020),
- całkowitego czasu trwania infekcji 19,3 dnia ±6,9 vs. 23,42 dnia ±6,4, p<0,05 (Rasheed 2020).

Wyniki metaanalizy w badaniu wtórnym Klassen 2021, obejmującej wyniki zarówno RCTs, jak i badań obserwacyjnych wskazują na 42% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku pacjentów przyjmujących osocze ozdrowieńców w porównaniu z pacjentami bez transfuzji 42% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi standardowe leczenie (20% vs 28%; OR=0,58, [95% CI 0,47–0,71], p <0,001, I² = 53%). Z metaanalizy wykluczono badanie Agarwal 2020, z uwagi na przyjmowanie osocza o niskim mianie przeciwciał (poniżej 1:80) u około 70% pacjentów w badaniu).

Oceniając skuteczność przetoczenia osocza ozdrowieńców 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 ≥1:640 do ≥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 ozdrowieńców na odpowiedź immunologiczną pacjentów, w tym na możliwość jej osłabienia i podatność na reinfekcje SARS-CoV-2.

Odnalezione badania charakteryzowały się licznymi ograniczeniami (proces przydziału pacjentów do ramion badania generujący ryzyko błędów 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) 116 toczących się badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów z COVID-19.

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 44, Tabela 45, Tabela 46).

W ramach aktualizacji Przegląd (wersja 1.1) uzupełniono o analizę RCTs włączonych do raportu EUnetHTA (Project ID: RCR 01) z lutego 2021 roku (wersja 7.0) oraz RCTs zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE i CENTRAL na okres 01.02.2021-10.03.2021.

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	wersja 1.0 (22.09.2020 r.) <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne;• 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. wersja 1.1 (26.03.2021 r.) <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;• Przeglądy systematyczne z metaanalizami, obejmujące zarówno RCTs, jak i badania obserwacyjne

Ponadto opracowanie uzupełniono o analizę wyników badania wtórnego Klassen 2021, stanowiącego przegląd systematyczny z metaanalizą wyników zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych. Analiza włączonych do przeglądu badań obserwacyjnych wskazuje, że największy wpływ na wyniki

metaanalizy Klassen 2021 dla ryzyka zgonu miały dane z badań Altuntas 2020, Budhiraja 2021, Salazar M 2020. Z uwagi na powyższe, w dokumencie uwzględniono szczegółową analizę metodyki i wyników ww. badań.

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.

Do wersji 1.0 przeglądu włączono następujące doniesienia naukowe:

- 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.

W wyniku aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 26.03.2021 r.) zidentyfikowano następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej osocza ozdrowieńców w COVID-19:

- 7 RCTs: AlQahtani 2020, Bajpai 2020, Balcells 2021, Libster 2021, Ray 2020, Simonovich 2020, RECOVERY (Horby 2021).

Uwzględniono również najnowszą wersję raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR 01), w ramach którego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania osocza ozdrowieńców w COVID-19 (luty 2021, wersja 7.0).

Ponadto opracowanie uzupełniono o analizę wyników badania wtórnego Klassen 2021, stanowiącego przegląd systematyczny z metaanalizą wyników zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych a także badań obserwacyjnych, w ramach których uwzględniono analizę wyników w zależności od czasu podania osocza oraz miana przeciwciał (nisie/wysokie): Ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2021, Hegerova 2020, Salazar E 2021

Badania pierwotne

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

Tabela 4. Zestawienie 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 Przeglądu (22.09.2020)						
1.	Balcells 2020¹	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 (PaO ₂ / FiO ₂ <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 2020²	CP + SoC	Dwie dawki 200 ml CP przetoczone w odstępie 24 godzin	SoC	Śmiertelność w 28. dniu, pogorszenie stanu (rozumiane jako spadek PaO ₂ /FiO ₂ <100 mm Hg), złożony punkt końcowy, ustąpienie objawów choroby w 7 dniu obserwacji, uzyskanie ujemnego wyniku badania RT-PCR czy długość hospitalizacji oraz tlenoterapii.	E
3.	Avendaño-Solà 2020³	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 2020⁴	CP + SoC	300ml (tylko z mianem przeciwciał (PRNT50) min. 1:80)	SoC	Śmiertelność, poprawa stanu klinicznego, czas hospitalizacji	E
5.	Li 2020⁵	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 2020⁶	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 przeciwpalne	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, długość pobytu w szpitalu, wypis ze szpitala \leq 5 dni od hospitalizacji, intubacja	E
7.	Donato 2020⁷	CP + HCQ / RMV / GKS / AZM	500 ml płynnego, świeżego, napromienionanego 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

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka osocza			
8.	Liu 2020 ⁸	CP	2 jednostki (ok. 250 ml, czas infuzji: 1-2 h)	SoC	Wypis ze szpitala, śmiertelność, pogorszenie oceny funkcji układu oddechowego	E
9.	Rasheed 2020 ⁹	CP	bd	SoC	Czas powrotu do zdrowia po chorobie, czas trwania zakażenia COVID-19, odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie, zdarzenia niepożądane, śmiertelność	E
10.	Rogers 2020 ¹⁰	CP+ SoC	2 jednostki	SoC	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, mediana czasu pobytu w szpitalu	E
11.	Xia 2020 ¹¹	CP	bd	SoC	Wypis ze szpitala, śmiertelność, dalsza hospitalizacja	E
12.	Zeng 2020 ¹²	CP	300 ml	brak CP w leczeniu	Śmiertelność, wystąpienie zdarzeń niepożądanych	E
13.	Joyner 2020c ¹³	CP	200ml-500 ml (nie określono minimalnego miana przeciwciał w osoczu, dawcami 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
14.	Duan 2020 ¹⁴	CP	Jedna dawka 200 ml CP z mianem przeciwciał odpornościowych powyżej 1:640	nd	Bezpieczeństwo transfuzji CP, poprawa objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych w ciągu 3 dni po transfuzji CP	E
Wersja 1.1 Przeglądu (15.03.2021)						
15.	Balcells 2021 ¹⁵	CP podane po przyjęciu +SoC	2 jednostki 200 ml, podane w odstępie 24 h W obu grupach miano przeciwciał \geq 1:400	CP odroczone do czasu pogorszenia stanu zdrowia +SoC	Śmiertelność, potrzeba mechanicznej wentylacji, czas hospitalizacji, pogorszenie stanu klinicznego, wynik w skali SOFA	C
16.	Libster 2021 ¹⁶	CP	250 ml osocza Miano przeciwciał $>$ 1:1000	Placebo	Wystąpienie ciężkiej niewydolności oddechowej, konieczność wentylacji, śmiertelność, przyjęcie na OIT, pogorszenie stanu klinicznego	C
17.	AlQahtani 2020 ¹⁷	CP	2x 200 ml osocza	SoC	Konieczność wentylacji, czas trwania wentylacji	E
18.	Bajpai 2020 ¹⁸	CP + SoC	500 ml osocza w 2 dawkach	Świeżo mrożone osocze dawców bez COVID-19 + SoC	Mechaniczna wentylacja, poprawa stanu klinicznego, czas pobytu na OIT, śmiertelność	E
19.	Ray 2020 ¹⁹	CP + SoC	200 ml osocza w 2 dawkach	SoC	Przeżycie, czas pobytu w szpitalu	C
20.	Simonovich 2020 ²⁰	CP+SoC	10- 15 ml/kg w dawce of 5- 10 ml/kg/h; mediana miano przeciwciał 1:3200	Placebo + SoC	Śmiertelność, mechaniczna wentylacja, wymaganie podawania tlenu, stan pacjenta w czasie wypisu ze szpitala, czas do wypisu ze szpitala, czas pobytu na OIT, czas do wystąpienia potrzeby mechanicznej wentylacji, poprawa stanu klinicznego	B

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka osocza			
21.	RECOVERY ²¹	CP +SoC	2 jednostki: 275ml ± 75ml Miano przeciwciał: ≥1:100	SoC	28 dniowa śmiertelność, czas wypisu ze szpitala, wymagana inwazyjna oraz nieinwazyjna wentylacja, terapia zastępcza nerek,	C
Badania obserwacyjne włączone do opracowania						
22.	ah Yoon 2021 ²²	CP	Dawka: 1 dawka, 200ml Miano przeciwciał: >1:1000	Brak CP	Śmiertelność, poprawa stanu klinicznego, wsparcie tlenowe	E
23.	Alsharidah 2020 ²³	CP + SoC	Dawka: 1 lub 2 dawki po 200-400ml Miano przeciwciał: >1.1	SoC	Śmiertelność, poprawa stanu klinicznego, parametry tlenowe	E
24.	Hegerova 2020 ²⁴	CP + SoC	b.d	SoC	Śmiertelność, wypis ze szpitala, długość hospitalizacji, potrzeba wentylacji mechanicznej, poprawa stanu klinicznego	E
25.	Salazar E 2021 ²⁵	CP + SoC	Dawka: 1 lub 2 dawki po ok. 300ml Miano przeciwciał: ≥1:1350 oraz <1:1350	SoC	Śmiertelność, długość pobytu w szpitalu, długość pobytu na OIT, potrzeba/długość wentylacji mechanicznej, potrzeba/ długość wsparcia tlenowego, poprawa kliniczna, rodzaj tlenoterapii, wskaźniki biochemiczne	E

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

Aktualizacja przeglądu (wersja 1.1, 26.03.2021 r.)

Do badania RECOVERY włączono 11558 pacjentów z COVID-19; 5795 pacjentów otrzymywało osocze ozdrowieńców, 5763 standardową opiekę. **W przypadku żadnego punktu końcowego tj. 28-dniowa śmiertelność, potrzeba zastosowania wentylacji, wypis ze szpitala, nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.**

Przeprowadzono analizę w podgrupach dla ryzyka zgonu w 28 dni od randomizacji m.in. ze względu na: wiek, płeć, czas od wystąpienia objawów (≤ 7 , > 7), wsparcie oddechowe w momencie włączenia do badania (brak wspomaganie tlenem, tlenoterapia, wentylacja mechaniczna), przyjmowanie kortykosteroidów, wynik testu na obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania dla wszystkich analizowanych subpopulacji. W ramach analizy podgrup (Tabela 43, Aneks 2) obserwowano, że chociaż śmiertelność 28-dniowa była wyższa wśród pacjentów, którzy byli seronegatywni w momencie włączenia do badania, to wpływ podania osocza na śmiertelność 28-dniową był porównywalny w obu grupach (wśród pacjentów serododatnich - 19% vs 18%; RR=1,05; [95% CI: 0,93; 1,19], wśród pacjentów seronegatywnych - 32% vs 34%, RR=0,94 [95% CI: 0,84; 1,06]). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania dla złożonego punktu końcowego w postaci konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu w subpopulacji chorych wyjściowo bez mechanicznego wspomaganie oddechowego (28% vs 29%, RR=0,99 [95%CI: 0,93; 1,05], $p=0,79$). W odniesieniu do obu punktów końcowych (czyli inwazyjna wentylacja mechaniczna i śmierć) stwierdzano pewien stopień niejednorodności w odniesieniu do wyniku testu serologicznego na SARS-CoV-2, z nieznacznie bardziej korzystnym wynikiem leczenia z użyciem osocza ozdrowieńców wśród pacjentów seroujemnych niż serododatnich (różnica nieznamienista statystycznie). Wyniki były zgodne we wszystkich wstępnie określonych podgrupach pacjentów.

W randomizowanym, niezaślepionym badaniu klinicznym drugiej fazy (Balcells 2021) oceniano efekty szybkiego lub opóźnionego podania osocza ozdrowieńców pacjentom hospitalizowanym z powodu COVID-19. Do badania włączono 58 dorosłych, którzy nie wymagali wentylacji mechanicznej ale mieli duże ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, a objawy wystąpiły u nich do 7 dni przed przystąpieniem do badania. W grupie pierwszej osocze (**miano przeciwciał IgG $\geq 1:400$**) podano wszystkim pacjentom w momencie włączenia do badania, a w grupie drugiej jedynie w przypadku pogorszenia stanu zdrowia (13 osób z 30; mediana czasu podania osocza wyniosła 3 dni od włączenia do badania). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były: złożony punkt końcowy (śmierć, konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej i/lub hospitalizacja powyżej 14 dni), śmierć, potrzeba zastosowania wentylacji mechanicznej, hospitalizacja powyżej 14 dni. Jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano: trzydziestodniową śmiertelność, progresję choroby prowadzącą do niewydolności oddechowej, liczbę dni kiedy pacjent wymagał wentylacji mechanicznej, HFNC lub podawania tlenu, liczbę dni kiedy pacjent wymagał intensywnej opieki medycznej oraz liczbę dni hospitalizacji, wynik SOFA po 3 i 7 dniach. **Nie uzyskano istotności statystycznej w żadnym z analizowanych punktów końcowych.** Odnotowano niewiele zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, po podaniu osocza.

Do badania Libster 2021 włączono 160 starszych pacjentów z COVID-19 (mediana wieku w grupie osocza 76.4 ± 8.7 , mediana wieku w grupie kontrolnej 77.9 ± 8.4), 80 przyjmowało osocze ozdrowieńców (miano przeciwciał $< 1:1000$), 80 placebo. Osocze zostało podane w ciągu 72 godzin od wystąpienia łagodnych objawów. **Wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (13/80 (16%) pacjentów vs 25/80 (31%) pacjentów; RR=0.52 (0.29; 0.94)).** W przypadku innych punktów końcowych (np. liczba pacjentów wymagająca mechanicznej wentylacji, przyjęcie na OIT, ryzyko wystąpienia zgonu, pogorszenie stanu klinicznego) **nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.** W badaniu obserwowano, że w przypadku punktu końcowego pogorszenie przebiegu choroby do ciężkiego wykazano silną zależność efektu od dawki wskazując, iż w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z poziomem przeciwciał

powyżej mediany (1:3200) doszło do redukcji ryzyka względnego o 73,3% (NNT = 4 [3–11]). W przypadku pacjentów otrzymujących osocze z niższym poziomem przeciwciał redukcja ryzyka względnego wynosiła 31,4%.

Do badania AlQahtani 220 włączono 40 pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, których podzielono na dwie grupy: 20 pacjentów w grupie interwencji przyjmowało osocze ozdrowieńców oraz standardową opiekę, 20 w grupie kontrolnej leczonych było w standardowy sposób. Punktami końcowymi badania był wymóg zastosowania mechanicznej lub niemechanicznej wentylacji oraz czas jej trwania. **W przypadku żadnego z nich nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.** Analiza podgrup pacjentów, u których przeprowadzono wczesne (do 3 dni od hospitalizacji) oraz późne przetoczenie osocza ozdrowieńców, wykazała, że 30% (n = 4) pacjentów, którym podano osocze w krótkim czasie od przyjęcia, wymagało wentylacji mechanicznej. Wentylacji mechanicznej nie wymagał żaden z pacjentów, którym osocze podano po upływie 3 dni od hospitalizacji. Wymagało jej 6 (30%) pacjentów z grupy kontrolnej.

Do badania Bajpai 2020 włączono 29 pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, 14 z nich leczono osoczem ozdrowieńców, 15 pacjentów przyjmowało świeżo mrożone osocze. Wszyscy pacjenci byli dodatkowo leczeni w sposób standardowy. **W przypadku punktów końcowych tj: zastosowanie mechanicznej wentylacji, średni pobyt na OIT czy wpływu sposobu leczenia na ryzyko śmierci nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Odnotowano istotną statystycznie różnicę w poprawie stanu klinicznego** (redukcja częstości oddechów na minutę, poprawa saturacji, zmniejszenie wyników w skali SOFA) u pacjentów leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą, której podawano świeżo mrożone osocze od losowych dawców. W ramach analizy podgrup obserwowano, że w podgrupie pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej, 11 z 14 pacjentów z grupy interwencji oraz 14 z 15 pacjentów z grupy kontrolnej nie wymagało wentylacji po upływie 7 dni. Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,258).

Do badania Simonovich 2020 włączono 333 pacjentów, 228 otrzymało osocze ozdrowieńców (mediana miana przeciwciał 1:3200), 105 placebo. Oceniano wpływ wyboru leczenia na ryzyko wystąpienia zgonu, potrzebę zastosowania mechanicznej wentylacji, potrzebę zastosowania tlenoterapii, stan pacjenta w trakcie wypisu ze szpitala, czas do wypisu, czas pobytu na OIT. **W czasie 30 dniowej obserwacji nie uzyskano wyników istotnych statystycznie w żadnym z ocenianych punktów końcowych.**

Do badania Ray 2020 włączono 80 pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, w grupie interwencji (40 pacjentów) zastosowano osocze ozdrowieńców, w grupie kontrolnej standardową opiekę. Badano wpływ sposobu leczenia na ryzyko wystąpienia zgonu oraz długość pobytu pacjentów w szpitalu. **Nie uzyskano wyników istotnych statystycznie w żadnym z punktów końcowych.** W badaniu wykazano, że u pacjentów w wieku < 67 lat, którym podano osocze, rzadziej dochodziło do zgonów (HR = 0,2915 [95% CI 0,088–0,97], p = 0,044 w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnie statystycznie lepsze wyniki odnotowano w tej grupie również dla czasu hospitalizacji (15 vs 21 dni, p = 0,023). W przypadku podgrupy pacjentów w wieku ≥ 67 lat nie stwierdzono istotnych różnic w tym zakresie.

Wyniki te nie znajdują potwierdzenia w analizie w podgrupach przeprowadzonej w badaniu Simonovich 2020. W szczególności, wykazano, iż osocze wiąże się z istotnie gorszymi wynikami (wg 7-punktowej skali WHO) w podgrupie pacjentów w wieku < 65 lat, jednak analiza pozostałych podgrup nie wykazała i.s. różnic.

Wersja 1.0 Przeglądu (22.09.2020)

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

(PaO₂/FiO₂ <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 \geq 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 wieloośrodkowe, 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 ozdowieńców 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 ozdowieńców.

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 (pierszorzędowy 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 protokołowania 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 ozdrowieńców, 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

Aktualizacja przeglądu (wersja 1.1, 26.03.2021 r.)

Ah Yoon 2021

W obserwacyjnym badaniu ah Yoon 2021 analizowano wpływ szybkiego podania (<72h) osocza ozdrowieńców o mianie przeciwciał >1:1000, na śmiertelność i wyniki kliniczne pacjentów z COVID-19 w porównaniu do dobrze do nich grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie dla ogólnej populacji (N=146). Wykazano jednak zmniejszenie śmiertelności (8,8% vs. 29,4%; OR=0,23; (0,05–0,95); p=0,04) i potrzeby wsparcia tlenowego wśród pacjentów poniżej 65 r.ż.. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych.

Alsharidah 2021

To badanie obserwacyjne w, którym oceniano skuteczność osocza ozdrowieńców podanego w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala, na leczenie pacjentów z średniozaawansowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19 (N=368). Zaobserwowano i.s. krótszy czas do osiągnięcia poprawy klinicznej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, szczególnie w subpopulacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Wykazano również zmniejszenie 30-dniowej śmiertelności w grupie pacjentów otrzymujących osocze ozdrowieńców (17,8% vs 38,8%, OR=0,32; (0,18; 0,58); p=0,001). U nikogo w grupie badanej nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Hegerova 2020

W badaniu Hegerova 2020, opisano wyniki 20 osób w stanie ciężkim i krytycznym w związku z przebiegiem COVID-19, które otrzymały transfuzje osocza ozdrowieńców, w porównaniu do takiej samej wielkości dobranej grupy kontrolnej. W obu grupach zaobserwowano podobną poprawę stanu klinicznego i odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala. W grupie badanej odnotowano mniej zgonów po 7 i 14 dniach obserwacji (10% vs 25% oraz 10% vs 30%). Autorzy nie przedstawili analizy statystycznej wyników. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych po transfuzji.

Salazar E 2021

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Salazar E 2021 (typu *Propensity score matching*) oceniono skuteczność stosowania osocza ozdrowieńców u osób z ciężkim przebiegiem COVID-19. Wszyscy pacjenci (341 osób w grupie badanej i 594 w grupie kontrolnej) otrzymywali standardową opiekę, pacjenci z grupy badanej otrzymali dodatkowo jedną lub dwie jednostki osocza ozdrowieńców. Analiza 60-dniowej śmiertelności wykazała istotnie statystycznie niższą śmiertelność w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, dla osocza o najwyższym mianie przeciwciał ($\geq 1:1350$). Dla osocza o niższym mianie przeciwciał wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki różniły się też zależnie od czasu w jakim podano CP. Pacjenci, którzy otrzymali osocze o najwyższym mianie przeciwciał w ciągu 72 od hospitalizacji mieli i.s. niższą śmiertelność (5,7% vs. 10,7%, p=0,03), różnica ta była jeszcze wyraźniejsza w przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie w ciągu 44 godzin (3,9% vs. 12,3%, p=0,004).

W analizie pozostałych punktów końcowych uwzględniono osoby, którym podano osocze o mianie przeciwciał $\geq 1:1350$ (321 badanych). Zaobserwowano na korzyść interwencji zmniejszenie śmiertelności po 28 i 60 dniach, spadek liczby zgonów w dniach 7, 14, 28 i 60, oraz większą poprawę kliniczną we wszystkich mierzonych punktach czasowych. Jednak pacjenci z grupy kontrolnej wymagali krótszego czasu stosowania wentylacji mechanicznej i rzadziej wymagali wspomaganie oddechu tlenoterapią, oraz zaobserwowano u nich szybszy spadek stężenia CRP. Wpływ na obserwowane wyniki ma czas podania osocza ozdrowieńców, autorzy ustalili, że najlepszym punktem odcięcia dla analizy będzie czas podania osocza do 44 godzin od przyjęcia do szpitala. Dla tej grupy pacjentów (152

badanych), również zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności po 28 i 60 dniach oraz spadek liczby zgonów w dniach 14 i 60 i większą poprawę kliniczną w dniach 14, 28 i 60 w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak więcej pacjentów wymagało wsparcia tlenowego.

Analiza bezpieczeństwa nie była rozbudowana i wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały rzadko (2%), a SAE wystąpiły jedynie u 2 osób (0,6%).

Wersja 1.0 Przeglądu (22.09.2020)

3.1.3.1. Z grupą kontrolną

Abolghasemi 2020

W wielośrodkowym 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 ±5,07 vs. 12,88 ±7,19, p=0,002), jak i od chwili podania osocza (6,25 ±4,33 vs. 12,88 ±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 ±2,3 vs. 8,45 dnia ±1,8, p<0,01);
- i.s. krótszy całkowity czas trwania infekcji w porównaniu z grupą kontrolną (19,3 dnia ±6,9 vs. 23,42 dnia ±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 wiarygodność i	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon/Przeżycie	Intubacja	Wypis ze szpitala	Ujemny wynik PCR	Poprawa stanu klinicznego / RTG	Pogorszenie stanu	Czas pobytu w szpitalu	Kategoria 5-7*
Badania eksperymentalne z grupą kontrolną												
<i>Przegląd v.1.0 (16.09.2020)</i>												
RCT's												
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			
Badania eksperymentalne bez randomizacji												
6.	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%)				
7.	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);		
Badania obserwacyjne												
8.	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	
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			

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodność i	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon/Przeżycie	Intubacja	Wypis ze szpitala	Ujemny wynik PCR	Poprawa stanu klinicznego / RTG	Pogorszenie stanu	Czas pobytu w szpitalu	Kategoria 5-7*
Przegląd v.1.1 (26.03.2021)												
RCT's												
14.	Balcells 2021	C	CP podane po przyjęciu + SoC 28	CP odroczone do czasu pogorszenia stanu zdrowia +SoC 30								
15.	Libster 2021	C	CP 80	Placebo 80						Ciężka choroba układu oddechowego n/N (%) w 15 dniu: 13/80 (16) vs 25/80 (31) ^RR=0.52 (0.29; 0.94) ^NNT=7 (4; 50)		
16.	AlQahtani 2020	E	CP 20	SoC 20								
17.	Bajpai 2020	E	CP + SoC 14	Świeżo mrożone osocze od dawców bez COVID-19 + SoC 15					Redukcja częstości oddechów na minutę -14.5 (-18.7, -13) vs -10 (-14,-9) Poprawa saturacji 10 (8.2, 11) vs 7.5 (4.7, 9.3) Zmniejszenie wyniku SOFA -5 (-6.5,-4.0) vs -3 (-5.3, -2.7)			
18.	Ray 2020	C	CP+SoC 40	SoC 43								
19.	Simonovich 2020	B	CP+SoC 228	Placebo+SoC 105								
20.	RECOVERY	C	CP+SoC 5795	SoC 5763								
Badania obserwacyjne												
21.	ah Yoon 2021 ²⁶	E	CP	Brak CP								
22.	Alsharidah 2020 ²⁷	E	CP + SoC	SoC	17,8% vs 38,8%, OR=0.32; (0,18; 0,58); p=0,001							
23.	Hegerova 2020 ²⁸	E	CP + SoC	SoC								
24.	Salazar E 2021 ²⁹	E	CP + SoC	SoC	6/152 vs 33/269 OR=0.294 (0.120; 0.719)							

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%

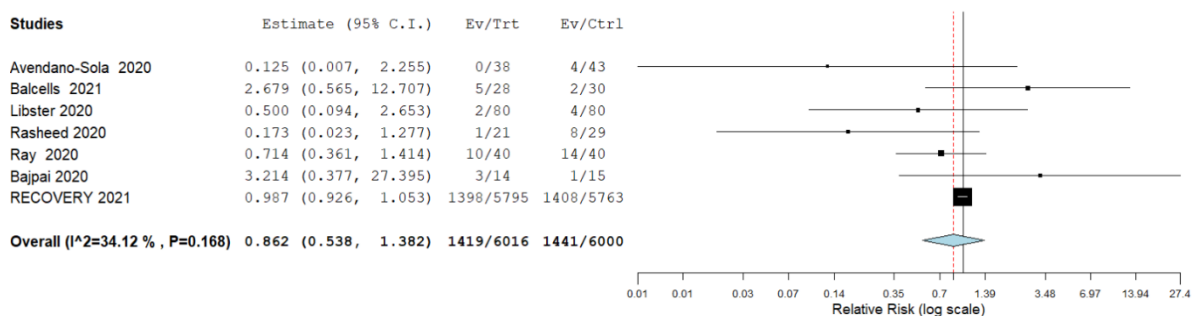
Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

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.

Dodatkowo przeprowadzono kumulację wyników dla śmiertelności z podziałem na: badania RCTs (podanie osocza ≤ 7 dni oraz ≤ 3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał); badania obserwacyjne (≤ 3 dni, osocze o wysokim mianie przeciwciał)

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania RCT, podanie osocza <7 dni

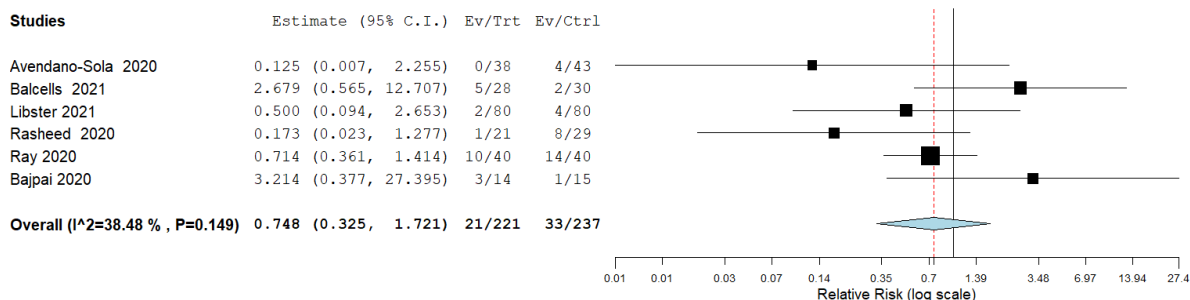
Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Avendano-Sola 2020	0/38	4/43	RR=0.125 (0.007; 2.255)	E
Balcells 2021	5/28	2/30	RR=2.679 (0.565; 12.707)	C
Libster 2021	2/80	4/80	RR=0.500 (0.094; 2.653)	C
Rasheed 2020	1/21	8/29	RR=0.173 (0.023; 1.277)	E
Ray 2020	10/40	14/40	RR=0.714 (0.361; 1.414)	C
Bajpai 2020	3/14	1/15	RR=3.214 (0.377; 27.395)	E
RECOVERY	1398/5795	1408/5763	RR=0.987 (0.926; 1.053)	C



Rycina 1. Metaanaliza badań RCT w zakresie śmiertelności, podanie osocza <7 dni

Tabela 8. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania RCT, podanie osocza <3 dni

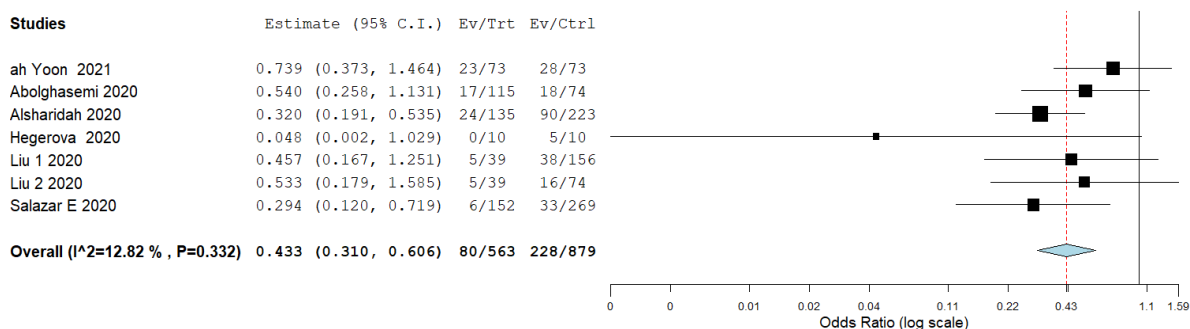
Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Avendano-Sola 2020	0/38	4/43	RR=0.125 (0.007; 2.255)	E
Balcells 2021	5/28	2/30	RR=2.679 (0.565; 12.707)	C
Libster 2021	2/80	4/80	RR=0.500 (0.094; 2.653)	C
Rasheed 2020	1/21	8/29	RR=0.173 (0.023; 1.277)	E
Ray 2020	10/40	14/40	RR=0.714 (0.361; 1.414)	C
Bajpai 2020	3/14	1/15	RR=3.214 (0.377; 27.395)	E



Rycina 2. Metaanaliza badań RCT w zakresie śmiertelności, podanie osocza <3 dni

Tabela 9. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania obserwacyjne, podanie osocza <3 dni (ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2020, Salazar E 2021), Me 2 dni (Hegerova 2020, range 1-4.3), M 4 dni (Liu 2020, range 0-7d)

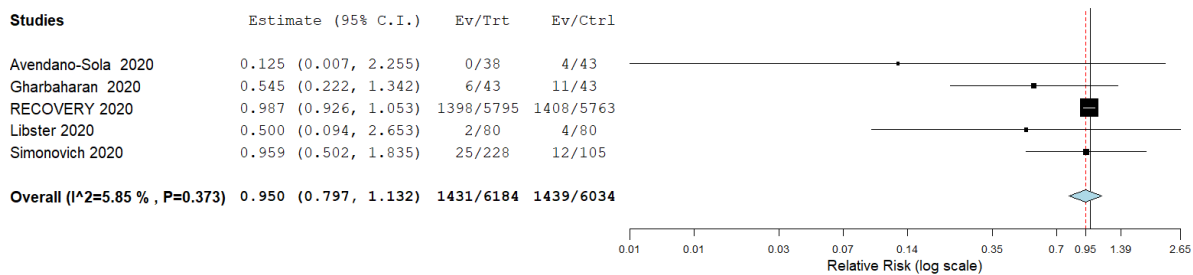
Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
ah Yoon 2021	23/73	28/73	OR=0.739 (0.373; 1.464)	E
Abolghasemi 2020	17/115	18/74	OR=0.540 (0.258; 1.131)	E
Alsharidah 2020	24/135	90/223	OR=0.320 (0.191; 0.535)	E
Hegerova 2020	0/10	5/10	OR= 0.048 (0.002; 1.029)	E
Liu 2020	5/39	38/156	OR=0.457 (0.167; 1.251)	E
	5/39	16/74	OR=0.533 (0.179; 1.585)	E
Salazar E 2020	6/152	33/269	OR=0.294 (0.120; 0.719)	E



Rycina 3. Metaanaliza badań obserwacyjnych w zakresie śmiertelności, podanie osocza <3 dni (ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2020, Salazar E 2021), Me 2 dni (Hegerova 2020, range 1-4.3), M 4 dni (Liu 2020, range 0-7d)

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania RCT, podanie osocza o wysokim mianie przeciwciał

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Avendano-Sola 2020	0/38	4/43	RR=0.125 (0.007; 2.255)	E
Gharbaharan 2020	6/43	11/43	RR=0.545 (0.222; 1.342)	E
Libster 2021	2/80	4/80	RR=0.500 (0.094; 2.653)	C
RECOVERY	1398/5795	1408/5763	RR=0.987 (0.926; 1.053)	C
Simonovich 2020	25/228	12/105	RR=0.959 (0.502; 1.835)	B

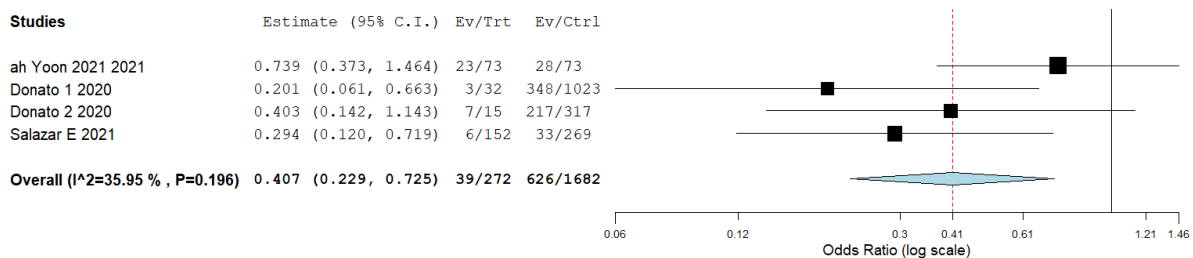


Rycina 4. Metaanaliza badań RCT w zakresie śmiertelności, podanie osocza o wysokim mianie przeciwciał

Tabela 11. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności - badania obserwacyjne, podanie osocza o wysokim mianie przeciwciał

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
ah Yoon 2021	23/73	28/73	OR=0.739 (0.373; 1.464)	E
Donato 2020	Grupa 1 4/32*	348/1023	OR=0.201 (0.061; 0.663)	E
	Grupa 2 7/15*	217/317	OR=0.403 (0.142; 1.143)	E
Salazar E 2020	6/152	33/269	OR=0.294 (0.120; 0.719)	E

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



Rycina 5. Metaanaliza badań obserwacyjnych w zakresie śmiertelności, podanie osocza o wysokim mianie przeciwciał

Tabela 12. Zestawienie danych dotyczących wpływu podania osocza na śmiertelność w zależności od czasu podania oraz miana przeciwciał wraz z komentarzami prof. dr hab. P. Radziwona – badania RCTs

	Agarwal 2020	Avendano-Sola 2020	Balcells 2021	Gharbaharan 2020	Horby 2021 (RECOVERY)	Li 2020	Libster 2021	Ray 2020	Rasheed 2020	Simonovich 2020
N	N=464	N=81	N=58	N=86	N=11558	N=103	N=160	N=80	N=49	N=333
Outcome	28-day mortality	15-day and 29-day mortality	30-day mortality	15-day mortality	28-day mortality	28-day mortality	25-day mortality	30-day mortality	30-day mortality	30-day mortality
Time to transfusion	ND	CP had to be administered immediately after randomization (day 1)	Early group- all group received the first plasma unit <u>at enrolment</u> Deferred group – <u>median time of 3 days from enrolment</u>	ND	≤7 days >7 days	ND	<72H	the first transfusion being on the day of enrolment (day 1)	<72h	ND
Antibody titre	63.6% of the donors had a NAb titre of more than 1:20 with a median (IQR) titre of 1:40 (1:30,1:80) .	titers of neutralizing antibodies above 1:80 were used in trial patients	anti-SARS-CoV-2 (S1) IgG titer ≥ 1:400.	≥1:80 PRNT50titer(3), median(IQR) Donors selected for ConvP 640 (320-1280)	neutralising antibody titres ≥1:100	≥1:640	≥1:3200	1.5 for the ratio optical density	donors with IgG index equal or more than 1.25 were selected	> 1:800 (median 1:3200)
Komentarz	Niskie miano; nieznan czas przetoczenia od wystąpienia objawów	Miano z przewagą wysokiego; czas przetoczenia 6-9 dni od wystąpienia objawów. Badanie przerwano w ramieniu bez osocza – w grupie z osoczem 0 zgonów, 0 progresji choroby. 49,4% pacjentów miało przeciwciała anty-SARS-CoV-2	Miano niskie	Miano wysokie. 79% pacjentów miało przeciwciała.	Miano wysokie. Wczesne podanie ≤7 z korzyścią dla pacjenta vs późne podanie. Większa korzyść u pacjentów bez przeciwciał vs z przeciwciałami w dniu przetoczenia CCP.	Miano niskie	Miano wysokie. 72 godz. Od wystąpienia objawów !	Miano niesprecyzowane	Miano niesprecyzowane	Miano wysokie Włączenie 5-10 dni od wystąpienia objawów. 54% pacjentów miało przeciwciała.

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących wpływu podania osocza na śmiertelność w zależności od czasu podania oraz miana przeciwciał wraz z komentarzami prof. dr hab. P. Radziwona – badania obserwacyjne

	ah Yoon 2021	Abolghasemi 2020	Alsharidah 2020	Altuntas 2020	Budhiraja 2020	Donato 2020	Hegerova 2020	Liu 2020	Moniuszko-Malinowska 2020	Ormani 2020	Rogers 2020	Salazar E 2021
N	146	189	368	1776	694	1387	40	269	78	80	241	935
Outcome	28-day mortality	All-cause mortality	30-day mortality	Case fatality rate	28-day mortality	30-day mortality	7- and 14-day mortality	Mortality <i>follow-up time 11 days (1 - 28d) plasma group;</i>	30-day mortality	28-day mortality	28-day mortality	28-day and 60-day mortality
Time to transfusion	≤ 3 days hospitalization or 3-7 days since symptoms onset	less than 3 days of hospital admission	within 24h of hospital admission	≤5 days; 6–10 days; 11–15 days; 16–20 days; >20 days since symptom onset/ diagnosis	ND	ND	median 2 days since hospital admission; ≤ 7 days; >7 days	median 4 days since admission	≤7 days; >7 days since symptom onset	≤7 days since ICU admission	ND	≤44h; ≤72h; >72h since admission
Antibody titre	> 1:1000 spike protein	titer index higher than 1.1 (semi-quantitative ELISA and Rapid Strip Test)	ND	ND	DiaSorin kit: 15–80 AU/ml and >80 AU/ml; Ortho Vitros kit: 5–13 S/CO and >13 S/CO	>1:10,000; 1:1000-10,000	ND	≥1:320	ND	ND	antibody index: < 1.4 to ≥5	< 1:1350 and ≥1:1350
Komentarz	<i>Wysokie miano. Wczesne podanie osocza.</i>	<i>Brak szczegółów</i>	<i>Brak szczegółów</i>	<i>Chorzy w stanie ciężkim i krytycznym</i>	<i>Niskie i wysokie miano. Chorzy w stanie średnim i ciężkim wymagający tlenoterapii.</i>	<i>Wysokie miano</i>	<i>Brak szczegółów.</i>	<i>Miano niskie i wysokie. Korzyść większa przy przetoczeniu CCP do 7 dnia od wystąpienia objawów oraz pacjentów w lżejszym stanie (nie zaintubowanych)</i>	<i>Brak szczegółów.</i>	<i>Brak miana. Pacjenci w ciężkim stanie wymagający mechanicznej wentylacji.</i>	<i>Brak szczegółów</i>	<i>Wysokie miano. Większe korzyści odnieśli chorzy otrzymujący osocze z wyższym mianem w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala.</i>

3.2. Wyniki badań wtórnych

Opis badań wtórnych włączonych do wersji 1.0 Przeglądu (16.09.2020) zamieszczono w aneksie.

W ramach raportu monitorującego EUnetHTA z 15.02.2021 roku (wersja 7.0) do analizy włączono 9 badań RCT (Li 20201, Gharbharan 20202, Avendano-Sola 20203, Libster 20204, Bajpai 20205, AlQahtani 20206, Agarwal 20207, Simonovich 20208, Ray 20209) oraz 21 prospektywnych badań obserwacyjnych (Abolghasemi 202010, Duan 202011, Enzmann 202012, Joyner 2020a13, Xia202014, Bradfute 202015, Chen 202016, Faqih 202017, Hartman 202018, Hegerova 202019, Joyner 2020b20, Liu 202021, Morath 202022, Perotti 202023, Salazar 2020a, Pai25, Salazar 2020b, Al Hashmi 202027, Alsharidah 202028, Dai 202029, Moniuszko-Malinowska 202030).

Wśród badań RCT, w czterech nie osiągnięto zakładanej liczebności populacji badanej (Li 20201, Gharbharan 20202, Avendano-Sola 20203, Libster 20204). W badaniach tych nie uzyskano istotności statystycznej w punktach końcowych takich jak śmiertelność, czas do uzyskania poprawy klinicznej, uzyskanie ujemnego wyniku testu na SARS-CoV-2, odsetek osób wypisanych ze szpitala czy czas hospitalizacji. Kolejne dwa randomizowane badania (Bajpai 20205, AlQahtani 20206), zostały zaprojektowane jako badania pilotażowe i miały małą liczebność (poniżej 50 pacjentów). Autorzy raportu EUnetHTA ocenili wszystkie te badania jako obciążone wysokim lub średnim ryzykiem błędu systematycznego. Kolejne trzy badania (Agarwal 20207, Simonovich 20208, Ray 20209) charakteryzowały się dużą liczebnością badanych grup i zostały ocenione jako obciążone średnim lub niskim ryzykiem błędu systematycznego. Jednak żadna z tych prób klinicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych punktów końcowych. Autorzy raportu zebrali oceniane w badaniach punkty końcowe i większość z nich ocenili jako oparte na dowodach niskiej lub bardzo niskiej jakości. Średniej jakości dowody naukowe zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: śmiertelność u pacjentów z umiarkowanie ciężkim przebiegiem choroby, uzyskanie ujemnego wyniku testu na SARS-CoV-2 w populacji ogólnej i u pacjentów z umiarkowanie ciężkim przebiegiem choroby, progresja choroby oraz liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Jednak wyniki dla żadnego z tych punktów końcowych nie były istotne statystycznie. Jako dowody naukowe wysokiej jakości oceniono dane z badania Simonovich 2020 dotyczące czasu hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (*follow up* 28dni), jednak i w tym przypadku nie osiągnięto istotności statystycznej (HR 0.94; CI 95%: 0.48 to 1.82)). Liczba pacjentów, u których wystąpiły SAE również nie różniła się i.s. między badanymi grupami, a zgromadzone w tym zakresie dowody naukowe oceniono jako wysokiej jakości. Warto zaznaczyć, że autorzy przeglądu zidentyfikowali 116 toczących się badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów z COVID-19.

Na podstawie badań obserwacyjnych oceniano wyłącznie bezpieczeństwo interwencji. Badanie te znacznie różniły się wielkością populacji, aż 14 z nich zostało ocenione jako obciążone krytycznie dużym ryzykiem błędu systematycznego, sześć jako obciążone dużym i jedno średnim ryzykiem. Rzadko podawano w nich ogólną częstość występowania AEs. W dużych badaniach częstość występowania AEs związanych z transfuzją oraz SAEs była na poziomie od 1% do 2%. Zależnie od badania, śmierć określona jako SAE, występowała od 0% do 31%. W największym badaniu śmiertelność wśród pacjentów otrzymujących osocze ozdrowieńców wynosiła 10,4% po 7 dniach, a po 30 dniach – 24,4%.

Autorzy przeglądu stwierdzają, że na podstawie zebranych dowodów i w związku ze zróżnicowanymi wynikami badań, ciężko wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania osocza ozdrowieńców w leczeniu COVID-19. Jednak tocząca się obecnie duża liczba randomizowanych badań klinicznych, daje nadzieję na uzyskanie dobrej jakości dowodów naukowych w najbliższej przyszłości.

Wyniki badania wtórnego Klassen 2021

1. Cel

Celem przeglądu Klassen 2021 jest określenie wpływu zastosowania osocza ozdrowieńców na śmiertelność pacjentów z COVID-19.

2. Metodyka

Wyszukiwanie obejmowało bazy PubMed i MEDLINE (daty objęte wyszukiwaniem: 1.01.2020–16.01.2021).

Do przeglądu włączono badania RCT, badania kliniczno-kontrolne (*matched-control trials*), badania odpowiedzi na dawkę, opisy przypadków oraz serie przypadków, w których oceniano wpływ stosowania osocza ozdrowieńców na ryzyko śmierci chorych z COVID-19, opublikowane w bazach *pre-print* oraz w recenzowanych czasopismach.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia *Risk of Bias Cochrane* w przypadku badań RCT oraz za pomocą Newcastle-Ottawa Scale w przypadku badań kliniczno-kontrolnych i badań odpowiedzi na dawkę. Serie i opisy przypadków zostały ocenione z wykorzystaniem kryteriów opracowanych w ramach Mayo Clinic Evidence-Based Practice Research Program.

3. Charakterystyka włączonych badań

Do przeglądu włączono **128 badań (10 RCT, 20 kliniczno-kontrolnych, 2 badania odpowiedzi na dawkę, 96 opisów przypadków lub serii przypadków)**, w których uczestniczyło łącznie 35 055 pacjentów z 31 krajów, przy czym 20 000 (57%) wszystkich pacjentów opisanych zostało w jednym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w USA (Joyner 2020).

Ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do śmiertelności zostało ocenione jako niskie do umiarkowanego w przypadku randomizowanych badań klinicznych oraz niskie do umiarkowanego w przypadku badań typu *matched-control* (ocena badań wahała się od 5 do 9 pkt w skali Newcastle-Ottawa).

Należy przy tym zwrócić uwagę, iż opublikowane w suplemencie tabele z całościową oceną ryzyka błędu systematycznego włączonych badań również wskazują na niskie i umiarkowane ryzyko błędu zarówno w przypadku badań RCT, jak i badań typu *matched control*, jednak ocena ta nie pokrywa się z oceną analityków Agencji, którzy wskazują, iż część z badań charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego ze względu na liczne ograniczenia metodologiczne, w szczególności nieprawidłowości w ocenie punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa.

Badana populacja

We wszystkich badaniach populacja obejmowała pacjentów z rozpoznaniem COVID-19 (nie wskazano badań, będących podstawą diagnozy), przy czym **w większości byli to hospitalizowani pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby**. Wiek pacjentów w badaniach wahał się od 4 do 100 lat, a w większość badanych stanowili mężczyźni (odsetek mężczyzn wahał się od 0% do 100%).

W zależności od badania odsetek pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej wahał się od 0% do 100%.

Czas do rozpoczęcia leczenia

We włączonych badaniach czas do podania osocza wahał się od **1 do ok. 90 dni od rozpoznania lub wystąpienia objawów**.

Interwencja

W przeglądzie nie opisano poziomów przeciwciał w podawanym osoczu w poszczególnych badaniach. W większości badań pacjenci mogli otrzymywać jednocześnie leczenie skojarzone i eksperymentalne takie jak leki antywirusowe, sterydy, chlorochinę czy hydroksychlorochinę.

Follow-up

W opisanych badaniach czas obserwacji po leczeniu wahał się od 2 do 118 dni.

4. Wyniki

RCTs

W metaanalizie 10 RCT nie stwierdzono związku między terapią osoczem ozdrowieńców a śmiertelnością (OR = 0,76 [95% CI 0,54–1,09], p = 0,14, I² = 7%).

Gdy analizy przeprowadzono na danych z 9 RCT z wyłączeniem badania Agarwal 2020, które stanowiło główne źródło heterogeniczności w metaanalizie ($\Delta I^2 = 7\%$), chorzy leczeni z zastosowaniem osocza ozdrowieńców wykazywali niższy wskaźnik śmiertelności w porównaniu z pacjentami bez transfuzji (11% vs. 16%; OR = 0,65 [95% CI 0,43–0,98], p = 0,04, I² = 0%). Podanie osocza było związane z 35% zmniejszeniem ryzyka zgonu w grupie przyjmującej osocze.

Wykluczone badanie Agarwal w grupie interwencji obejmowało duży odsetek pacjentów (ok. 70%), u których zastosowano osocze z niskim poziomem przeciwciał SARS-CoV-2 (poniżej 1:80), przy czym ok. 30% otrzymywało osocze bez wykrywalnych przeciwciał. W związku z tym istniały mocne uzasadnienia analityczne i biologiczne, aby wykluczyć to badanie z modeli statystycznych.

Badania kliniczno-kontrolne

Metaanaliza 20 badań kliniczno-kontrolnych wykazała, że w grupie pacjentów którym przetoczono osocze ozdrowieńców, **odnotowano niższy wskaźnik śmiertelności w porównaniu z pacjentami bez transfuzji (21% vs 29%; OR = 0,57 [95% CI 0,45–0,72], p <0,001, I² = 61%)**

RCTs oraz badania kliniczno-kontrolne

Metaanaliza danych dotyczących śmiertelności ze wszystkich badań kontrolnych, wykazała, że w grupie pacjentów, którym przetoczono osocze ozdrowieńców, odnotowano 42% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi standardowe leczenie (20% vs 28%; OR=0,58, [95% CI 0,47–0,71], p <0,001, I² = 53%).

Badania odpowiedzi na dawkę

W dwóch badaniach zbadano związek między poziomem przeciwciał w osoczu ozdrowieńców, a ryzykiem śmiertelności z powodu COVID-19. Chociaż do kategoryzacji jednostek osocza ozdrowieńców jako wyższego i niższego poziomu przeciwciał zastosowano różne kryteria, w obu badaniach stwierdzono zależność pomiędzy poziomem przeciwciał a śmiertelnością. Śmiertelność pacjentów była niższa w podgrupach, którym przetoczono osocze o wyższym mianie przeciwciał, w porównaniu z grupą której przetoczono osocze o niższym mianie przeciwciał: 22% vs 29%.

Serie przypadków oraz opisy przypadków

Łączny wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców w opisach oraz seriach przypadków wyniósł 13% (zakres: 0%–100%).

NNT

Bazując na metaanalizie wszystkich kontrolnych badań klinicznych (OR=0,58, [95% CI 0,47–0,71]) oraz metaanalizie w zakresie śmiertelności przedstawionej w grupie pacjentów bez transfuzji, NNT celem uniknięcia jednego zgonu wynosi 11 (zakres 8–16).

Tabela 14. Podsumowanie zagregowanych wyników dla śmiertelności w grupach pacjentów COVID-19: RCTs oraz badania kliniczno-kontrolne

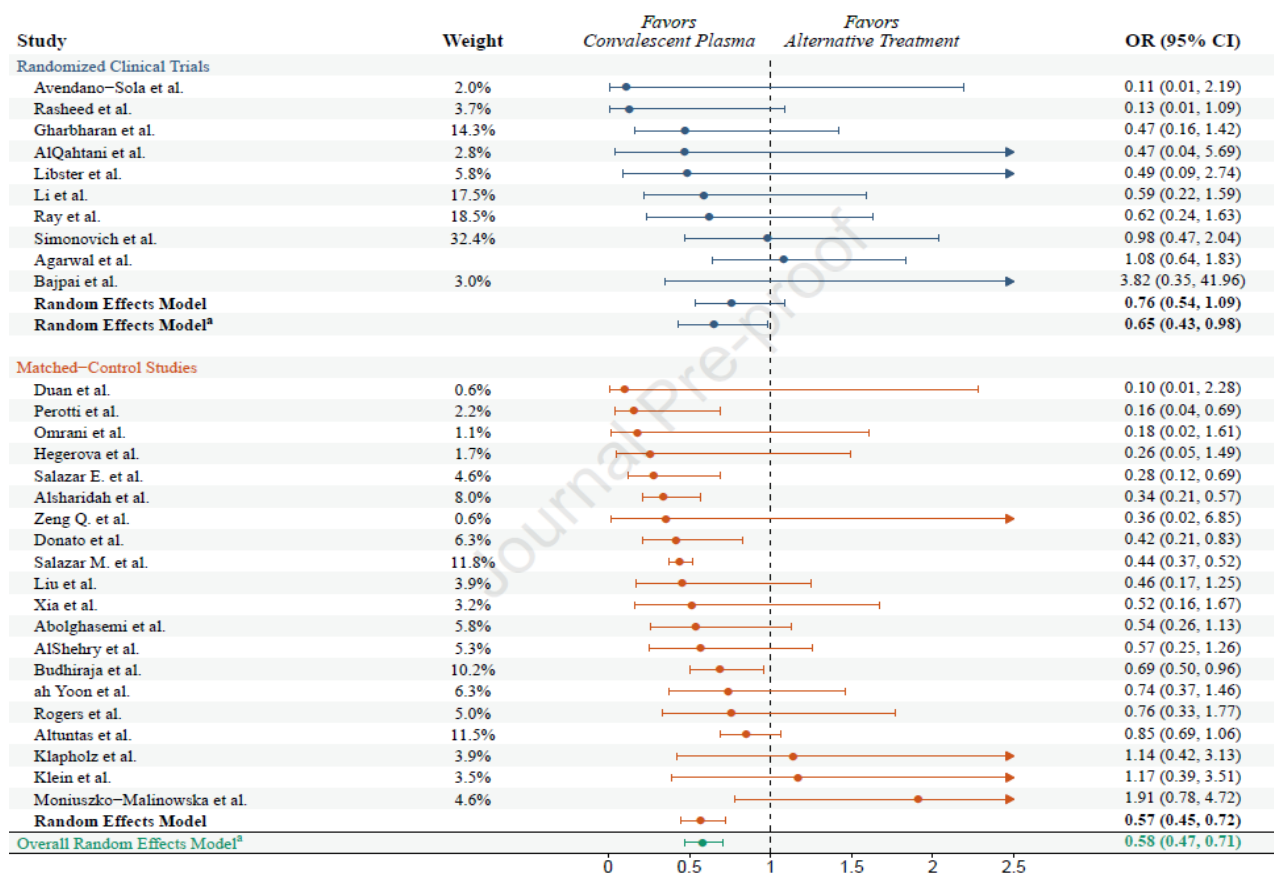
Table 1 Mortality Rates among COVID-19 Patients										
Study	Location	Convalescent Plasma			Control			Statistics		
		Survivor	Non-Survivor	Mortality	Survivor	Non-Survivor	Mortality	OR	P	95% CI
Randomized Clinical Trials										
Avendano-Sola et al.	ESP	38	0	0%	39	4	9%	0.11	0.15	0.01, 2.19
Rasheed et al.	IRQ	20	1	5%	20	8	29%	0.13	0.06	0.01, 1.09
Gharbharan et al.	NLD	37	6	14%	32	11	26%	0.47	0.18	0.16, 1.42
AlQahtani et al.	BHR	19	1	5%	18	2	10%	0.47	0.56	0.04, 5.69
Libster et al.	ARG	78	2	3%	76	4	5%	0.49	0.41	0.09, 2.74
Li et al.	CHN	43	8	16%	38	12	24%	0.59	0.30	0.22, 1.59
Ray et al.	IND	30	10	25%	26	14	35%	0.62	0.33	0.24, 1.63
Simonovich et al.	ARG	197	25	11%	93	12	11%	0.98	0.96	0.47, 2.04
Agarwal et al.	IND	201	34	14%	198	31	14%	1.08	0.77	0.64, 1.83
Bajpai et al.	IND	11	3	21%	14	1	7%	3.82	0.27	0.35, 41.96
<i>Random Effects Model</i>		674	90	12%	554	99	15%	0.76	0.14	0.54, 1.09
<i>Random Effects Model excluding Agarwal et al.</i>		473	56	11%	356	68	16%	0.65	0.04	0.43, 0.98
Matched-Control Studies										
Duan et al.	CHN	10	0	0%	7	3	30%	0.10	0.15	0.01, 2.28
Perotti et al.	ITA	43	3	7%	16	7	30%	0.16	0.01	0.04, 0.69
Omriani et al.	QAT	39	1	3%	35	5	13%	0.18	0.13	0.02, 1.61
Hegerova et al.	Washington, USA	18	2	10%	14	6	30%	0.26	0.13	0.05, 1.49
Salazar E. et al.	Texas, USA	146	6	4%	235	34	13%	0.28	0.01	0.12, 0.69
Alsharidah et al.	KWT	111	24	18%	143	90	39%	0.34	<0.001	0.21, 0.57
Zeng Q. et al.	CHN	1	5	83%	1	14	93%	0.36	0.50	0.02, 6.85
Donato et al.	New York, USA	36	11	23%	775	565	42%	0.42	0.01	0.21, 0.83
Salazar M. et al.	ARG	647	221	25%	1288	1010	44%	0.44	<0.001	0.37, 0.52
Liu et al.	New York, USA	34	5	13%	118	38	24%	0.46	0.13	0.17, 1.25
Xia et al.	CHN	135	3	2%	1371	59	4%	0.52	0.27	0.16, 1.67
Abolghasemi et al.	IRN	98	17	15%	56	18	24%	0.54	0.10	0.26, 1.13
AlShehry et al.	SAU	30	10	25%	78	46	37%	0.57	0.16	0.25, 1.26
Budhiraja et al.	IND	248	85	26%	241	120	33%	0.69	0.03	0.50, 0.96
ah Yoon et al.	New York, USA	50	23	32%	45	28	38%	0.74	0.39	0.37, 1.46
Rogers et al.	Rhode Island, USA	56	8	13%	149	28	16%	0.76	0.52	0.33, 1.77
Altuntas et al.	TUR	669	219	25%	642	246	28%	0.85	0.15	0.69, 1.06
Klapholz et al.	New Jersey, USA	37	10	21%	38	9	19%	1.14	0.80	0.42, 3.13
Klein et al.	Maryland, USA	25	9	26%	26	8	24%	1.17	0.78	0.39, 3.51
Moniuszko-Malinowska et al.	POL	49	6	11%	672	43	6%	1.91	0.16	0.78, 4.72
<i>Random Effects Model</i>		2482	668	21%	5950	2377	29%	0.57	<0.001	0.45, 0.72
<i>Overall Random Effects Model^a</i>		2955	724	20%	6306	2445	28%	0.58	<0.001	0.47, 0.71

CI, confidence interval; OR, odds ratio

^a random-effects model excludes trial by Agarwal et al.

Tabela 15. Podsumowanie zagregowanych wyników dla śmiertelności w grupach pacjentów COVID-19: badania odpowiedzi na dawkę

Table 2 Mortality Rates among COVID-19 Patients							
Study	Location	Convalescent Plasma Higher Titer			Convalescent Plasma Lower Titer		
		Survivor	Non-Survivor	Mortality	Survivor	Non-Survivor	Mortality
Dose-Response Studies							
Joyner et al.	Minnesota, USA	400	115	22%	395	166	30%
Maor et al.	ISR	17	2	11%	23	7	23%
<i>Dose-Response Total</i>		417	117	22%	418	173	29%



Rycina 6. Wykres typu forest plot dla badan RCTs oraz kliniczno-kontrolnych: wpływ zastosowania osocza ozdrowieńców na śmiertelność pacjentów z COVID-19

Bibliografia

1. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. Published online 2020.
2. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020;28(3):357-366. doi:10.1101/2020.06.24.20121905
3. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv. Published online 2020.
4. AlQahtani M, Abdulrahman A, AlMadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv. Published online 2020.
5. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. Published online 2021.
6. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;(PG-).
7. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv. Published online 2020.
8. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. Published online 2020.
9. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m3939
10. Bajpai M, Maheshwari A, Chabra K, et al. Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. medRxiv. Published online 2020.
11. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
12. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, et al. Covid-19 plasma task force. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. Haematologica. Published online 2020.
13. Omrani AS, Zaqout A, Baiou A, et al. Convalescent plasma for the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019: A preliminary report. J Med Virol. Published online 2020.
14. Hegerova L, Goolley TA, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: Case series. Blood. 2020;136(6):759-762. doi:10.1182/BLOOD.202006964
15. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am J Pathol. Published online 2020.
16. Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Treatment of Moderate and Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Interventional Study. Int J Infect Dis. Published online 2020.
17. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients with Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2020;222(1):38-43. doi:10.1093/infdis/jiaa228
18. Donato M, Park S, Baker M, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study. medRxiv. Published online 2020.

19. Salazar MR, Gonzalez SE, Regairaz L, et al. EFFECT OF CONVALESCENT PLASMA ON MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA. medRxiv. Published online 2020.
20. Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708-1713. doi:10.1038/s41591-020-1088-9
21. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. *Blood*. Published online 2020.
22. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102875 doi:10.1016/j.transci.2020.102875
23. AlShehry N, Zaidi SZA, AlAskar A, et al. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for Severe COVID-19: Interim Report of a Multicenter Phase II Study from Saudi Arabia. *Saudi J Med Med Sci*. 9(1):16.
24. Budhiraja S, Dewan A, Aggarwal R, et al. Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Indian Patients with COVID-19. Published online 2020
25. ah Yoon H, Bartash R, Gendlina I, et al. Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in the Bronx, NYC. *medRxiv*. Published online 2020
26. Rogers R, Shehadeh F, Mylona E, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *medRxiv*. Published online 2020.
27. Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci*. Published online 2020:102955.
28. Klapholz M, Pentakota SR, Zertuche J-P, et al. Matched Cohort Study of Convalescent COVID-19 Plasma (CCP) Treatment in Severely or Life Threateningly Ill COVID-19 Patients. *Open Forum Infect Dis*. Published online January 4, 2021. doi:10.1093/ofid/ofab001
29. Klein MN, Wang EW, Zimand P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 antibody responses pre-and post-COVID-19 convalescent plasma transfusion in patients with severe respiratory failure: an observational case-control study. *medRxiv*. Published online 2020.
30. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Zarębska-Michaluk D, et al. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19—Experience from Poland: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021;10(1):28.
31. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from covid-19. *N Engl J Med*. Published online 2021.
32. Maor Y, Cohen D, Paran N, et al. Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100525.

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 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.

W badaniu Libster 2021 wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (13/80 (16%) pacjentów vs 25/80 (31%) pacjentów; RR=0.52 (0.29; 0.94))

W badaniu Bajpai 2020 wystąpiła istotna statystycznie różnica w poprawie stanu klinicznego (redukcji częstości oddechów na minutę, poprawa saturacji, zmniejszenie wyników w skali SOFA) u pacjentów leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą której podawano świeżo mrożone osocze od losowych dawców.

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 Avendaño-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 oczekiwany (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: wpływu osocza na śmiertelność przypadku wszystkich pacjentów na OIT: (85 (25,5%) vs 120 (33,2%) OR=0.69 (0.50; 0.96)) (Budhiraja 2021), 28 dniowej śmiertelności w analizie wszystkich pacjentów: 221 (25,5%) vs 1010 (38,0%) OR=0.59 (0.47-0.66) (Salazar M 2020),

skróceniem czasu pobytu pacjentów na OIT: 12 (7-18) dni vs 10 (4-17) dni; $p < 0,001$. (Salazar M 2020), zmniejszenia zapotrzebowania na mechaniczną wentylację pacjentów: 438 (49,3%) vs 488 (55%) $p = 0,02$ (Altuntas 2020), 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.

ANEKS 1 (wersja 1.0., 22.09.2020 r.)

Tabela 16. 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 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>Kryteria włączenia: 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>Kryteria wyłączenia: 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 17. 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 wspomagania 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 18. 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 potwierdzon 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 protokołowania 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 19. Opis metodyki i wyników badania Gharbharan 2020

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 anty-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 anty-SARS-CoV-2

Tabela 20. 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		
RCT, <i>open-label</i> , wieloośrodkowe (7 ośrodków w Chinach), analiza w podgrupach ze względu na stopień ciężkości choroby; Czas badania: 14.02.2020-01.04.2020 Follow-up: do 28.04.2020 Analiza <i>post hoc</i> [^]	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, PaO ₂ /FiO ₂ <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	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)		Nk=51 BSC (m.in.: leczenie p/wirusowe, p/bakteryjne, steroidy, immunoglobuliny ludzkie, zioła)		<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 osoczowego, 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)^{^^}	
Śmiertelność (%)		15,7		24		OR=0,65 (0,29; 1,46)			
		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)			
		91,3	17,9	68,2	10,7	OR=1,34 (0,98; 1,83)	OR=1,67 (0,44; 6,32)		
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 prometażyny); 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 21. Opis metodyki i wyników badania Donato 2020 – osocze ozdrowieńców

Donato 2020						
Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study						
Metodologia	Populacja	Grupa badana 1	Grupa badana 2	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Badanie eksperymentalne</p> <p>15.04.2020 – 18.06.2020</p> <p>Cel: Określenie wskaźnika intubacji, całkowitego przeżycia, ujemnego wyniku badania PCR i rozwoju endogennych przeciwciał u pacjentów z zapaleniem płuc COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców.</p>	<p>47 hospitalizowanych dorosłych pacjentów:</p> <p>Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone zapalenie płuc spowodowane SARS-CoV-2 na podstawie oceny radiologicznej (cechy zapalenia płuc) i laboratoryjnej (RT-PCR).</p>	<p>Grupa nie wentylowana mechanicznie N = 32</p> <p>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.</p>	<p>Grupa wentylowana mechanicznie. N = 15</p> <p>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.</p>	<p>SoC</p> <p>kontrola instytucjonalna dla grupy 1 N=1023 dla grupy 2 N=317</p> <p>Porównanie przeżycia z danymi instytucjonalnymi dla każdej grupy</p> <p>(brak szczegółowych informacji)</p>	<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 22. 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 23. 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	– 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 przetaczeniem 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 24. 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 25. 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 26. 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	
Badanie prospektywne obserwacyjne Okres badania: 4.02.2020 – 20.04.2020 Okres badania: Od 04.03.2020 Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia osoczem ozdrowieńców	N=1568 Pacjenci w stanie krytycznym lub ciężkim COVID-19. Media wieku 63 lata (IQR 54-71) Mężczyźni: 50,8%	N = 138 Osocze ozdrowieńców	N = 1430 Terapia konwencjonalna (brak danych o szczegółach)	<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 27. 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 28. 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 29. 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

Wyniki badań wtórnych

Opis badań wtórnych włączonych do wersji 1.0 Przeglądu (16.09.2020) zamieszczono w aneksie.

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 1).

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono także raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR01)³⁰, oceniający efektywność i bezpieczeństwo stosowania osocza ozdrowieńców 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 ozdrowieńców 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 ozdrowieńców 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 ozdrowieńców, 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 30.

Tabela 30. 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.

Strategia wyszukiwania

Tabela 31. 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

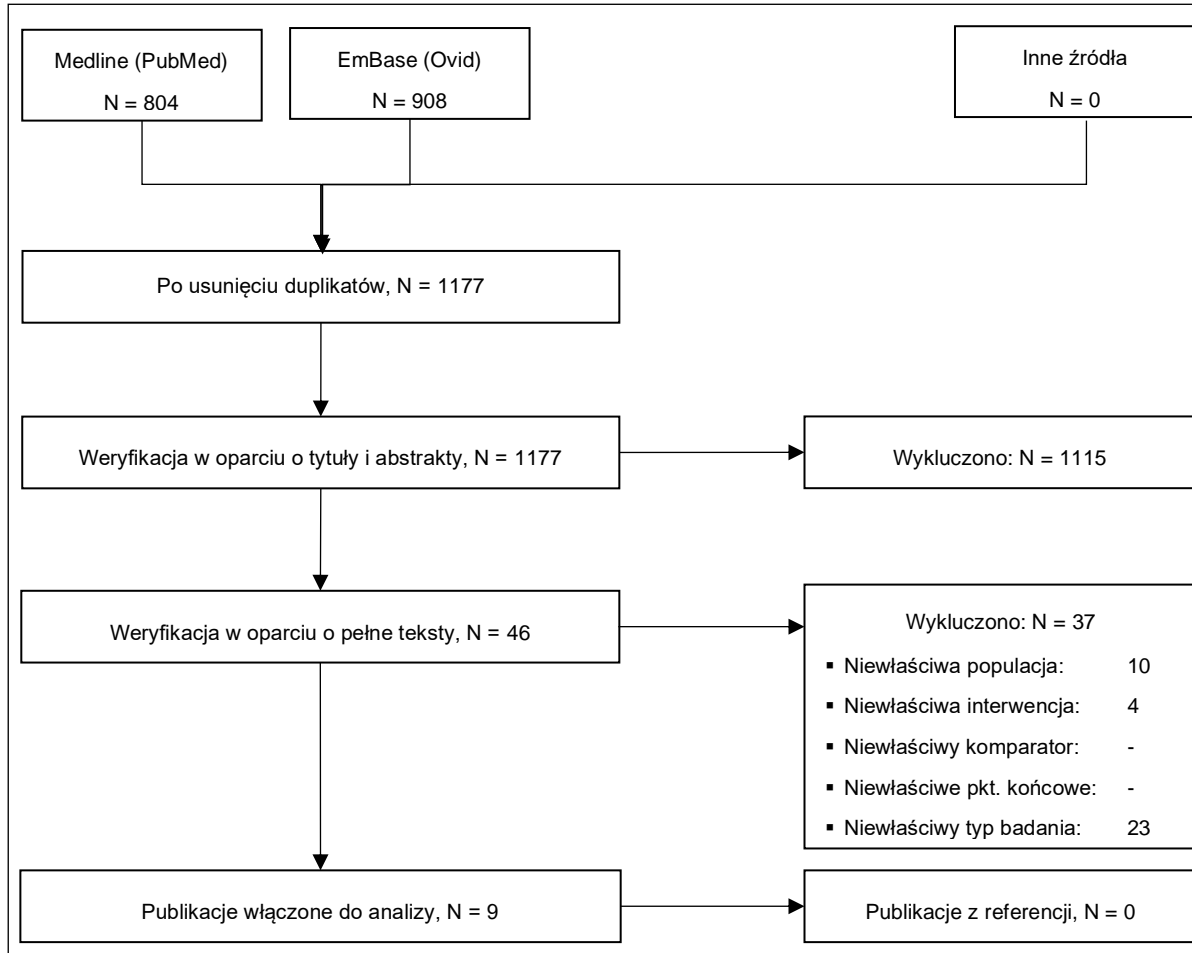
Tabela 32. Embase via ovid - wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

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 33. 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



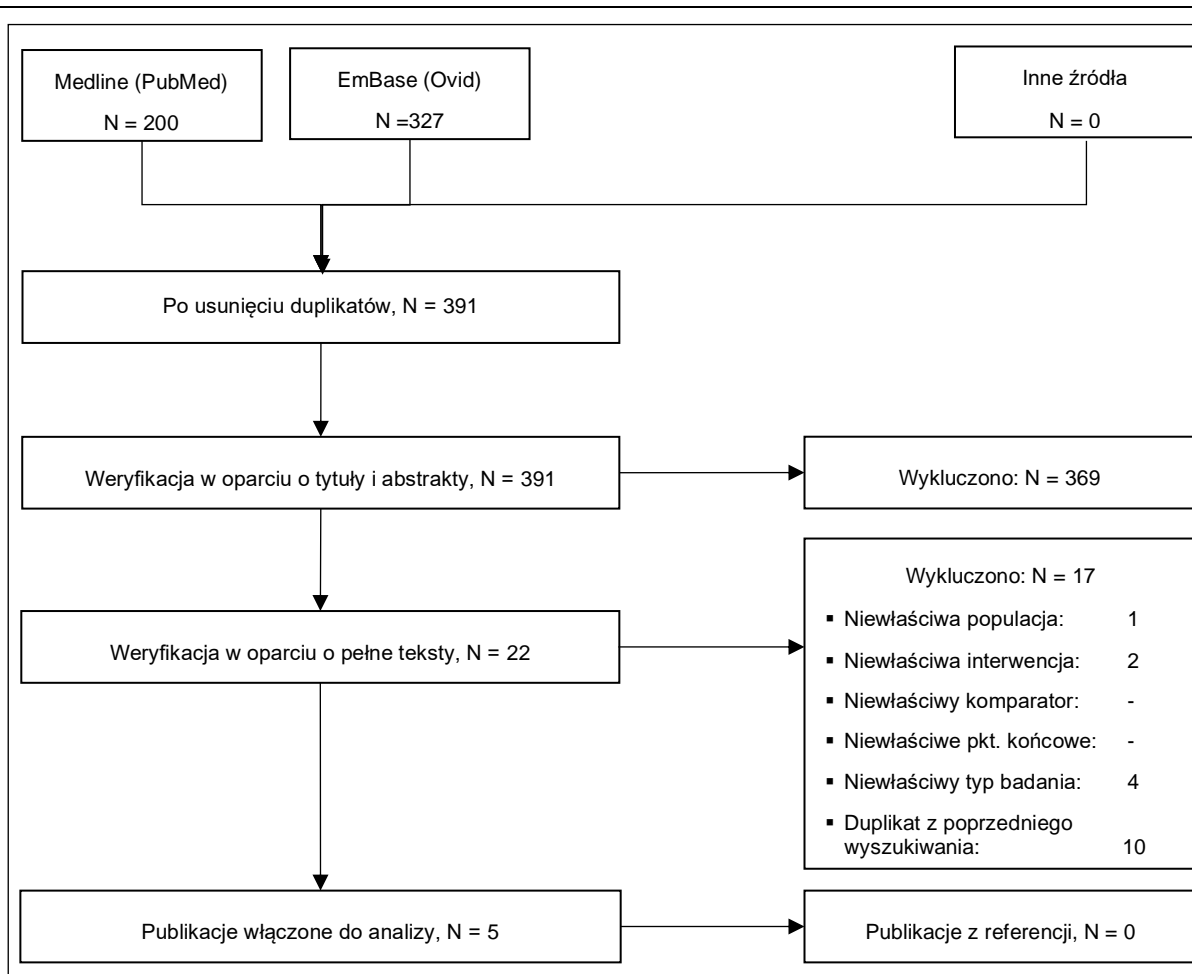
Rycina 7. Diagram selekcji badań - wyszukiwanie do dnia 16.08.2020

Tabela 34. 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 35. 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 8. Diagram selekcji badań – aktualizacja (16.08.2020 – 18.09.2020)

Tabela 36. 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.	Çınar 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

ANEKS 2 (wersja 1.1., 26.03.2021 r.)

Tabela 37. Opis metodyki i wyników badania Balcells 2021 – osocze ozdrowieńców

Balcells 2021				
Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial				
Methodology	Population	Early group	Deferred group	Limitations
Randomized, open-label, single-center phase II trial Randomization 1:1 ITT analysis Duration of the study: 10/05/2020 – 18/07/2020 (end of follow-up 17/08/2020) Country: Chile	N=58 Adults with COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> over 18 years old hospitalized, with COVID-19 symptoms present at enrolment and confirmed with a positive SARS-CoV-2 realtime PCR in nasopharyngeal swab, or pending PCR result and with imaging consistent with COVID-19 pneumonia and confirmed COVID-19 close contact <7 days from COVID-19 symptom onset to enrolment a CALL score ≥9 points at enrollment <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> PaO₂/FiO₂ < 200 or need for mechanical ventilation at enrolment coinfection with other relevant respiratory pathogens on admission pregnancy or lactation known IgA nephropathy or IgA deficiency previous immunoglobulin or plasma administration within the last 60 days previous severe transfusion reactions do not resuscitate indication participating in another COVID-19 interventional study having, under investigator criteria, any condition that made them unsuitable for study participation 	N ₁ =28 All group received the first plasma unit at enrolment n=24 (86%) – received second plasma unit +SoC	N ₂ =30 (29 analyzed, 1 - withdrew consent) group received convalescent plasma only if a prespecified worsening respiratory function criterion was met during hospitalization (PaO ₂ /FiO ₂ < 200) or if the patient still required hospitalization for symptomatic COVID-19 >7 days after enrolment n=13 – received first plasma unit (median time of 3 days from enrollment (IQR 1–5)) n=12 – received second plasma unit +SoC	No exact time of follow-up Small groups Short mediana time to receiving first unit of plasma in deferred group Nabs (neutralizing antibody) were not determined in donor plasma before the patient's transfusion, and authors could not select the plasma units with the highest neutralizing activity neutralizing antibody. There is a critical knowledge gap regarding the dose of convalescent plasma needed. The non-significant change of antibody titers suggests that the convalescent plasma dose may have been insufficient. The study was not powered to detect a risk reduction smaller than 35% in the primary endpoint. It cannot be excluded that convalescent plasma may show smaller but clinically relevant effects in a future larger clinical trial. This was an openlabel study, cointerventions such as steroid use may have unintendedly influenced outcomes. Such management was not standardized, although alternative drug therapies were equally distributed in both study arms.
	Mean age (range)	64.3 (33–92)	67.1 (27–91)	
	Male sex, n (%)	15 (53.6)	14 (46.7)	
	Obesity (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	3 (10.7)	4 (13.3)	
	Diabetes mellitus, n (%)	10 (35.7)	11(36.7)	
	Hypertension, n (%)	17 (60.7)	22 (73.3)	

Balcells 2021						
	Cerebrovascular disease, n (%)		3 (10.7)		0 (0.0)	
	Cancer, n (%)		1 (3.6)		3 (10.0)	
	Immunosuppressants, n (%)		4 (14.3)		3 (10.0)	
	Chronic renal failure, n (%)		2 (7.1)		3 (10.0)	
	Chronic liver disease, n (%)		3 (10.7)		0 (0.0)	
	Asthma, n (%)		1 (3.6)		2 (6.7)	
Results						
Outcome		Follow-up period	Early group	Deferred group	Statistical significance of differences	
Event					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Primary clinical outcomes	Composite outcome (death, mechanical ventilation, and/or hospital stay > 14 days), number/total (%)	14 days	9/28 (32.1)	10/30 (33.3)	p > 0.999 OR ₁ = 0.95 (0.32–2.84) OR ₂ = 0.67 (0.14–3.31)	-
	Mechanical ventilation, number/total (%)	-	5/28 (17.9)	2/30 (6.7)	p = 0.246 OR ₁ = 3.04 (0.54–17.2) OR ₂ = 2.98 (0.41–21.57)	-
	Death, number/total (%)	-	5/28 (17.9)	2/30 (6.7)	p = 0.246 OR ₁ = 3.04 (0.54–17.2) OR ₂ = 4.22 (0.33–53.57)	-
	Hospitalization > 14 days, number/total (%)	-	6/28 (21.4)	9/30 (30.0)	p = 0.554 OR ₁ = 0.64 (0.19–2.1) OR ₂ = 0.51 (0.13–2.05)	-
Secondary clinical outcomes	30-day mortality, number/total (%)	30 days	5/28 (17.9)	2/30 (6.7)	p = 0.246 OR ₁ = 3.04 (0.54–17.2) OR ₂ = 4.22 (0.33–53.57)	-
	Progression into respiratory failure ^b , number/total (%)	-	13/28 (46.4)	12/30 (40.0)	p = 0.791 OR ₁ = 1.30 (0.46–3.68) OR ₂ = 1.46 (0.43–4.66)	-
	Total days of mechanical ventilation requirement, median (IQR)	-	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	p = 0.234 IRR ₁ = 1.68 (0.30–9.42) IRR ₂ = 4.78 (2.20–10.40)	-
	Total days of HFNC requirement, median (IQR)	-	0.0 (0.0–2.5)	0.0 (0.0–2.0)	p = 0.751 IRR ₁ = 0.70 (0.35–1.43) IRR ₂ = 0.65 (0.35–1.30)	-
	Total days of oxygen requirement, median (IQR)	-	6.0 (3.0–12.0)	7.0 (2.0–16.0)	p = 0.950 IRR ₁ = 0.90 (0.53–1.53) IRR ₂ = 1.07 (0.64–1.78)	-

Balcells 2021						
	Total days of intensive and/or intermediate care requirement, median (IQR)	-	2.5 (0.0–8.25)	0.0 (0.0–8.5)	p= 0.438 IRR ₁ = 0.69 (0.37–1.31) IRR ₂ = 0.68 (0.36–1.26)	-
	Total days of hospital stay, median (IQR)	-	9.0 (5.0–12.0)	8.0 (5.5–23.0)	p= 0.806 IRR ₁ = 0.78 (0.50–1.22) IRR ₂ = 0.86 (0.57–1.29)	-
	SOFA score day 3, median (IQR)	3 days	2.0 (1.0–4.0)	2.0 (1.0–3.0)	p= 0.728 IRR ₁ = 1.18 (0.78–1.79) IRR ₂ = 1.12 (0.84–1.48)	-
	SOFA score day 7, median (IQR)	7 days	2.0 (2.0–4.0)	3.0 (1.0–4.0)	p= 0.565 IRR ₁ = 1.29 (0.74–2.22) IRR ₂ = 0.98 (0.65–1.48)	-
Safety (n=41)						
Possibly related adverse events	Fever	-	3		-	-
	Rash	-	1		-	-
SAE (serious adverse event), n (%)		-	3 (7,3%)		-	-
Author's conclusion: the present clinical trial of convalescent plasma administered in patients hospitalized in the early stage of COVID-19, compared to giving plasma only at clinical deterioration, failed to demonstrate improvement in clinical outcomes. Newer research strategies are needed to find the optimal use and timing of convalescent plasma in COVID-19.						

OR₁/IRR₁- Crude effect estimate; OR₂/IRR₂- Adjusted effect estimate (estimates were adjusted by age and SOFA score at enrollment);

Tabela 38. Opis metodyki i wyników badania Libster 2021 – osocze ozdrowieńców

Libster 2021				
Prevention of Severe Covid-19 in Infected Elderly by Early Administration of Convalescent Plasma With High-titers of Antibody Against SARS-CoV2 (NCT04479163; clinicaltrials.gov, 21.07.2020) ²				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, double-blind, placebo-controlled Randomization 1:1 Duration of the study: 04/06/2020 – 25/10/2020	N=160* Older adults with COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age ≥75 (irrespective of current coexisting conditions) OR age 65-74 with at least 1 of the following comorbidities: arterial hypertension, diabetes (for which the patient was currently receiving pharmacologic treatment), obesity, chronic obstructive pulmonary disease, heart disease, chronic renal failure, • at least one of each sign or symptom in the following two categories for less than 48 hours: temperature ≥37.5 °C, unexplained sweating, or chills AND dry cough, myalgia, anorexia, sore throat, dysgeusia, anosmia, or rhinorrhea, • confirmed diagnosis SARS-Cov2 by RT-PCR, • give informed consent. <u>Exclusion criteria:</u> severe respiratory disease (the primary end point), OR/AND any of diseases: severe respiratory disease, heart failure, chronic kidney insufficiency, primary hypogammaglobulinemias, monoclonal gammopathies, selective deficiency of IgA, myelodysplastic syndromes, chronic linfoproliferative syndromes, known hypersensitivity, active cancer, HIV, HBV or HCV infection, chronic administration of immunosuppressants, solid organ transplant, chronic liver disease, chronic lung disease with oxygen requirement, physical, psychiatric or social condition that may increase the risks of participation in the study, receiving any type of anticoagulant therapy orally.	Ni1=80 250 ml of convalescent plasma with an IgG titer greater than 1:1000 against SARS-CoV-2 spike (S) protein (COVIDAR IgG, Instituto Leloir, Argentina) The infusions were given over a period of 1.5 to 2.0 hours, administered less than 72 hours after the onset of symptoms.	Ni2=80 250 ml of placebo (0.9% normal saline)	<ul style="list-style-type: none"> – The study was terminated early*. – Five of 160 patients (3%; 3 patients who were assigned to receive convalescent plasma and 2 who were assigned to receive placebo) received convalescent plasma or placebo after they had a primary end-point event. – Hypoxemia developed before the infusion in an additional patient who had been assigned to receive convalescent plasma, and that patient did not receive convalescent plasma but was included in the analysis. – Most of the secondary endpoints are composite endpoints.
	Mean age ± SD – yr	76.4 ± 8.7	77.9 ± 8.4	
	Female sex – n/N (%)	54/80 (68)	46/80 (58)	
	Primary coexisting conditions – n/N (%)	Hypertension for which treatment was being received	62/80 (78)	52/80 (65)
		Diabetes for which treatment was being received	23/80 (29)	13/79 (16)
		Obesity	4/80 (5)	8/79 (10)
		COPD for which treatment was being received	2/80 (2)	5/79 (6)
		Cardiovascular disease	14/80 (18)	7/79 (9)
	Chronic renal failure	1/80 (1)	3/79 (4)	

Libster 2021						
		At least one primary coexisting condition	69/80 (86)	62/80 (78)		
	Secondary coexisting conditions – n/N (%)	Asthma or other respiratory disease	3/80 (4)	3/80 (4)		
		Noncirrhotic liver disease	0/80 (0)	0/80 (0)		
		Cancer in remission	4/80 (5)	2/80 (2)		
		Neurologic disease	11/80 (14)	9/80 (11)		
		History of smoking	13/80 (16)	10/80 (12)		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event		Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Severe respiratory disease – n/N (%)	Overall		13/80 (16)	25/80 (31)	^RR=0.52 (0.29; 0.94)	^NNT=7 (4; 50)
	Recipient of SARS-CoV-2 S IgG in donor plasma**	titer ≥ median concentration	3/36 (8)	25/80 (31)	^RR=0.27 (0.08; 0.68)	^NNT=4 (3; 11)
		titer < median concentration	9/42 (21)		^RR=0.69 (0.34; 1.31)	-
Life-threatening respiratory disease – n/N (%)			4/80 (5)	10/80 (12)	^RR=0.40 (0.13; 1.22)	-
Oxygen supplementation at an FIO ₂ of 100% – n/N (%)			4/80 (5)	6/80 (8)	^RR=0.67 (0.20; 2.27)	-
Noninvasive ventilation – n/N (%)			1/80 (1)	6/80 (8)	^RR=0.17 (0.02; 1.35)	-
Admission to intensive care unit – n/N (%)			2/80 (2)	6/80 (8)	^RR=0.33 (0.07; 1.60)	-
Mechanical ventilation – n/N (%)			2/80 (2)	4/80 (5)	^RR=0.50 (0.09; 2.65)	-
Critical systemic illness – n/N (%)			5/80 (6)	6/80 (8)	^RR=0.83 (0.27; 2.62)	-
Acute respiratory failure – n/N (%)			2/80 (2)	5/80 (6)	^RR=0.40 (0.08; 2.00)	-
Shock – n/N (%)			2/80 (2)	1/80 (1)	^RR=2.00 (0.19; 21.6)	-
Multiple organ dysfunction syndrome – n/N (%)			3/80 (4)	5/80 (6)	^RR=0.60 (0.15; 2.43)	-
Death from Covid-19 – n/N (%)			2/80 (2)	4/80 (5)	^RR=0.50 (0.09; 2.65)	-
Life-threatening respiratory disease, critical systemic illness, or death, alone or in combination			7/80 (9)	12/80 (15)	^RR=0.58 (0.24; 1.41)	-
Author's conclusion: Early administration of high-titer convalescent plasma against SARS-CoV-2 to mildly ill infected older adults reduced the progression of Covid-19.						

* Author's commentary: The trial was initiated when the number of cases of Covid-19 in Buenos Aires was high. However, as the number of cases decreased, it became clear that it would take approximately 5 months to reach the enrollment goal. Consequently, after discussions with the data and safety monitoring board and enrollment of 76% of the target population, it was decided that it would be logistically impossible and ethically questionable, given the daily cost of the pandemic in lives and illness, to continue the trial.

** The median concentration is a SARS-CoV-2 S IgG titer of 1:3200.

FIO₂ - fraction of inspired oxygen;

^ Risk ratio; ^^ Number Needed-to-treat;

Tabela 39. Opis metodyki i wyników badania AIQahtani 2020 – osocze ozdrowieńców

AIQahtani 2020				
Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, controlled open label pilot study Randomization 1:1 Duration of the study:03.2020-06.2020	N=40 patients with severe COVID-19 disease confirmed by RT-PCR testing <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> signed informed consent; (2) aged at least 21 years; (3) COVID-19 diagnosis based on polymerase chain reaction (PCR) testing; hypoxia (Oxygen saturation of less than or equal 92% on air, or PO2 < 60mmHg in arterial blood gas, or arterial partial pressure of oxygen (PaO)/fraction of inspired oxygen (FIO) of 300 or less) and patient requiring oxygen therapy pneumonia confirmed by chest imaging. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients with mild disease not requiring oxygen therapy; Patients with normal CXR or CT scan; Patients requiring ventilatory support (invasive or non-invasive); Patients with a history of allergy to plasma, sodium citrate or methylene blue, or those with a history of autoimmune disease or selective IGA deficiency. 	Ni1=20 Convalescent plasma therapy (400 ml given as 200 ml over 2 hrs over 2 days, rate adjusted if risk of fluid overload) with standard supportive care	Ni2=20 Standard supportive treatment (including antiviral, tocilizumab, antibacterial agents)	<ul style="list-style-type: none"> The main limitations of this study were that it was pilot whose main purpose was to guide the design of a definitive study of CP therapy, and as a consequence it lacks the statistical power to conduct outcome hypothesis tests. The optimal antibody titre from the donors should also be undertaken that was not done in this study, as well a measurement of antibody titre in the recipients before and after the infusions. At the time of the study, an authorized neutralizing antibody titre test was not available. Furthermore, the antibody titres were also not measured for our patients on randomization
	Mean age ± SD – yr	52.6 (14.9)	50.7 (12.5)	
	Male sex – n (%)	17 (85%)	15 (75%)	
	Smoker	0	0	
	Diabetes	7 (35%)	9 (45%)	
	Hypertension	5 (25%)	5 (25%)	
	Cardiac diseases	2 (10%)	2 (10%)	
	Chronic kidney disease	1 (5%)	1 (5%)	
	Chronic lung disease	3 (15%)	0	
	Chronic Liver disease	0	0	
	Oxygenation device required on admission	Nasal Cannula or face mask	17 (85%)	19 (95%)
		Nonrebreather mask or High Flow Nasal Cannula	3 (15%)	1 (5%)
	PaO2:Fio2, mean (SD)	220 (60.9)	232 (56.8)	

AIQahtani 2020					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Requirement for invasive or non-invasive ventilation n/N (%)	28 days	4/20 (20%)	6/20 (30%)	RR=0.67 (0.22; 2.0)	-
Duration of ventilation		8.25 days	10.5 days	p=0.809	-
Author's conclusion: There were no significant differences in the primary or secondary outcome measures between CP and standard therapy though fewer patients required ventilation and for a shorter period of time. The study showed that CP therapy appears to be safe and it is feasible to perform a definitive phase 3 clinical trial using this study protocol.					

Tabela 40. Opis metodyki i wyników badania Bajpai 2020 – osocze ozdrowieńców

Bajpai 2020					
Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial.					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Phase II; pilot open label placebo controlled RCT Randomization 1:1 Duration of the study: 20.03.2020 – 30.05.2020	N=29 patients with severe COVID-19 disease confirmed by RT-PCR testing <u>Inclusion criteria:</u> PCR confirmed COVID-19 diagnosis; severe condition <u>Exclusion criteria:</u> under 18 or over 65 years of age; comorbid conditions; multi-organ failure or mechanical ventilation; morbid obesity; pregnant women; life expectancy	Ni1=14 Convalescent plasma therapy (500 ml in two doses on consecutive days) with standard of care	Ni2=15 Fresh frozen plasma from random donor (500 ml in two doses on consecutive days) with standard of care	<ul style="list-style-type: none"> - Fewer numbers of participants in this pilot trial - One patient in the convalescent plasma group was already in renal failure. - All the patients were given Oseltamivir antiviral and hydroxychloroquine despite the uncertainty of the efficacy as part of their standard care. - The dynamic changes in cytokines level during treatment were not investigated in an absolute controlled way. 	
	Mean age ± SD – yr	48.1 ± 9.1	48.3 ± 10.8		
	Male sex – n (%)	11 (78.6)	11 (73.3)		
	Chest X-ray changes (n, %)	12 (85.7)	13 (86.7)		
	BMI	26.28 ± 2.5	26.1 ± 2.2		
	Respiratory rate/min	35.4 ± 2.7	34.5 ± 2.5		
	PaO2 (mmHg)	62.7 ± 3.9	61.1 ± 5.7		
	O2 Saturation (%)	85 ± 4.3	85.1 ± 3.9		
	FiO2 (mmHg)	0.4 ± 0.03	0.38 ± 0.04		
	PaO2/FiO2 ratio	164.9 ± 15.8	161.1 ± 11.8		
	SOFA Score	7.7 ± 1.6	7.2 ± 2.1		
	Baseline Neutrophils (N)	3083 (2700, 7512)	3782 (2432, 7520)		
	Baseline Lymphocytes (L)	935 (747, 1872)	1240 (760, 1950)		
	N / L ratio	3.67 (3.3, 4.5)	4(3.5, 5)		
	Baseline Ct value	31.9 ± 3.4	30.8 ± 4.1		
	Platelet count (in lakh) (cmm3)	2.1 ± 1.42	1.58 ± 0.95		
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Mechanical Ventilation required (n) %	7 days	3 (21.4)	1 (6.7)	RR= 3.214 (0.377, 27.395)	-
Median Reduction in Respiratory Rate/min		-14.5 (-18.7, -13)	-10 (-14,-9)	p=0.008	-

Bajpai 2020					
Median Improvement in O2 Saturation		10 (8.2, 11)	7.5 (4.7, 9.3)	p=0.026	-
Median Reduction in SOFA Score		-5 (-6.5,-4.0)	-3 (-5.3, -2.7)	p=0.04	-
Median improvement in PaO2/FiO2		231.2 (183.4, 245.2)	77.0 (56.9, 96.2)	p<0.001	-
Median Improvement in Ct		7.7 (3.4, 9.2)	5.2 (3.3, 6.3)	p=0.11	-
Median ICU stay	28 days	5 (4, 5.7)	5 (4,7)	p=0.72	-
Mean duration of Hospital stay (days)		12.1 ± 4.1	16.1 ± 5.6	p=0.08	-
Mortality (n) %		3 (21.4%)	1 (6.7%)	RR= 3.214 (0.377, 27.395)	-
Increase in S1 RBD IgG antibody titre post transfusion	-	12 (85.7%)	3 (20%)	p<0.001	-
Author's conclusion: COPLA therapy resulted in rapid improvement in respiratory parameters and shortened time to clinical recovery, although no significant reduction in mortality was observed in this pilot trial					

Tabela 41. Opis metodyki i wyników badania Ray 2020 – osocze ozdrowieńców

Ray 2020					
Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Phase II; pilot open label placebo controlled RCT Randomization 1:1 Duration of the study:-	<p>N=80 patients with severe COVID-19 disease confirmed by RT-PCR testing</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> consenting patients admitted with RT-PCR proven COVID-19 with severe disease (fever or suspected respiratory infection, plus one of the following; respiratory rate >30 breaths/min, severe respiratory distress, SpO2< 90% at room air) with mild ARDS, defined as patients having partial pressure of oxygen in the arterial blood (PaO2)/fraction of inspired oxygen (FiO2) ratio of 200-300 mmHg or moderate ARDS, defined as PaO2/FiO2 100-200 mmHg, not on mechanical ventilation.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> pregnant or breastfeeding women; aged under 18; participation in other clinical trial; condition precluding blood transfusion; not on mechanical ventilation</p>	<p>N=40</p> <p>Convalescent plasma (given as two doses of 200ml on two consecutive days) +SoC</p>	<p>N=40</p> <p>Standard of care</p>	<p>Small sample size, which perhaps prevented the trial from discerning the relative clinical benefits across all age-groups.</p>	
<p>Female: N: 23, age: 61.43±11.33 years; Male: N: 57, age: 61.36±12.17 years Most of the patients recruited were suffering from moderate ARDS at the time of recruitment with a mean SpO2/FiO2 ratio of 108.38 on the day of enrolment for SOC arm and 111.43 for the CPT arm. Viral loads at the day of enrolment (T1) were comparable between patients in the two arms. The neutralizing antibody content of plasma at T1 was also not significantly different between SOC and CPT.</p>					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Survival	30 days	-	-	HR = 0.6731 (0.3010-1.505)	

Ray 2020					
Duration of hospital stay since the day of enrolment, median		13 days	17 days	p=0.098	
Duration of hospital stay since admission, median		17 days	23 days	p=0.079	
Author's conclusion: Study shows no significant benefit if the interwention arm. Precise targeting of severe COVID-19 patients is necessary for reaping the clinical benefits of convalescent plasma therapy.					

Tabela 42. Opis metodyki i wyników badania Simonovich 2020 – osocze ozdrowieńców

Simonovich 2020						
A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia (BMJ, 24.11.2020)						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial conducted at 12 clinical sites in Argentina Randomization 2:1 Duration of the study: 28/05/2020 – 27/08/2020	N= 333 patients Adults with confirmed SARS-CoV-2 infection <u>Inclusion criteria:</u> Hospitalized adults, RT-PCR assay of a respiratory tract sample that was positive for SARS-CoV-2, radiologically confirmed pneumonia, no previous directives rejecting advanced life support, and at least one of the following severity criteria: SaO2 <93% while they were at rest and breathing ambient air, PaO2:FiO2 <300 mm Hg, or a SOFA or modified SOFA (mSOFA) score of two or more points above baseline status. <u>Exclusion criteria:</u> Pregnancy or lactation, patients of reproductive age who were not willing to use contraceptive measures for a period of 30 days after enrollment, and patients with a history of blood component allergies, an infectious cause of pneumonia other than SARS-CoV-2, a requirement for mechanical ventilation, multiorgan failure.		Ni=228 Convalescent patients (10-15 ml/kg at rate of 5-10 ml/kg/h; median IgB antibodies 1:3200)	Nk=105 Placebo	– Study population is mainly from Latin America; – All enrolled patients had severe Covid-19 pneumonia - no conclusion should be extrapolated to other clinical groups, including patients with mild-to moderate cases of Covid-19 or patients with life threatening disease. – The median time from the onset of symptoms to progression to respiratory failure is around 7 days. This time frame is similar to the median time from the beginning of symptoms to enrollment in our trial. Thus, no firm conclusion can be drawn regarding the potential efficacy of passive immune therapy earlier than the median time of entry to this trial or in patients with milder forms of the disease. – Although the use of usual therapy was allowed in both groups, it was not standardized among participating sites. Nevertheless, no significant differences were detected in the subgroup analyses performed in this trial. Dexamethasone or other glucocorticoids were heavily used in both trial groups.	
	Median age (IQR) – yr		62,5 (53–72,5)	62 (49–71)		
	Female sex (%)		29,4	39,0		
	Treatments during trial — no, (%)	Supplemental oxygen	206 (90,4)	93 (88,6)		
		Glucocorticoids**	209 (91,7)	101 (96,2)		
		Lopinavir–ritonavir	7 (3,1)	3 (2,9)		
		Tocilizumab	6 (2,6)	8 (7,6)		
Ivermectin		4 (1,8)	1 (1)			
Hydroxychloroquine	1 (0,4)	0				
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period	Relative parameter (95%CI)			Absolute parameter	
Patient's clinical status on a six-point ordinal scale*, n/N (%)	Overall	30 days	-	-	OR=0.81 (0.50; 1.31)	-
	Death		25/228 (11)	12/105 (11,4)	^RR=1.70 (0.91; 3.23)	-
	Invasive ventilatory support		19/228 (8,3)	10/105 (9,5)	^RR=1.55 (0.76; 3.20)	-
	Hospitalized with supplemental oxygen requirement		5/228 (2,2)	2/105 (1,9)	^RR=1.15 (0.23; 5.84)	-
	Hospitalized without supplemental oxygen requirement		8/228 (3,5)	1/105 (1)	^RR=3.68 (0.47; 29.08)	-
	Discharged without full return to baseline physical function		30/228 (13,2)	8/105 (7,6)	^RR=1.73 (0.82; 3.64)	-
	Discharged with full return to baseline physical function		141/228 (61,8)	72/105 (68,6)	^RR=0.90 (0.76; 1.06)	-

Simonovich 2020						
Median time from intervention (IQR) — days	To hospital discharge	nd	13 (8–30)	12 (7–ND)	Subhazard ratio=1 (0.76; 1.32)	-
	To discharge from the ICU		ND (8–ND)	ND (6–ND)	Subhazard ratio=0.94 (0.48; 1.82)	-
	To complete restoration of physical functions†		15 (9–ND)	15 (7–ND)	Subhazard ratio=0.8 (0.66; 1.18)	-
	To start of invasive ventilation		ND (9–ND)	ND	Subhazard ratio=1.14 (0.72; 1.81)	-
	To death		ND	ND	Hazard ratio=0.93 (0.47; 1.86)	-
	To improvement of 2 categories in the ordinal outcome or hospital discharge within 30 days	30 days	12 (7–29)	12 (6–ND)	Hazard ratio=1 (0.76; 1.32)	-
Adverse events, n/N (%)	Any event	nd	153/228 (67,1)	66/105 (62,9)	OR=1.21 (0.74; 1.95)	-
	Serious event		54/228 (23,7)	19/105 (18,1)	OR=1.40 (0.78; 2.51)	-
	Infusion-related event		13/228 (5,7)	2/105 (1,9)	OR=3.13 (0.69; 14.11)	-
Authors' conclusion: No significant differences were observed in clinical status or overall mortality between patients treated with convalescent plasma and those who received placebo,						

* on an adapted version of the World Health Organization clinical scale: 1 indicated death, 2 invasive ventilatory support, 3 hospitalized with supplemental oxygen requirement, 4 hospitalized without supplemental oxygen requirement, 5 discharged without full return to baseline physical function, and 6 discharged with full return to baseline physical function; ** Glucocorticoids included low-dose dexamethasone or equivalent doses of other glucocorticoids; † Restitution refers to the patient's status at baseline; ^Agency's own calculation; nd – no data; ND - denotes could not be determined; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment;

Tabela 43. Opis metodyki i wyników badania RECOVERY (Horby 2021) – osocze ozdrowieńców

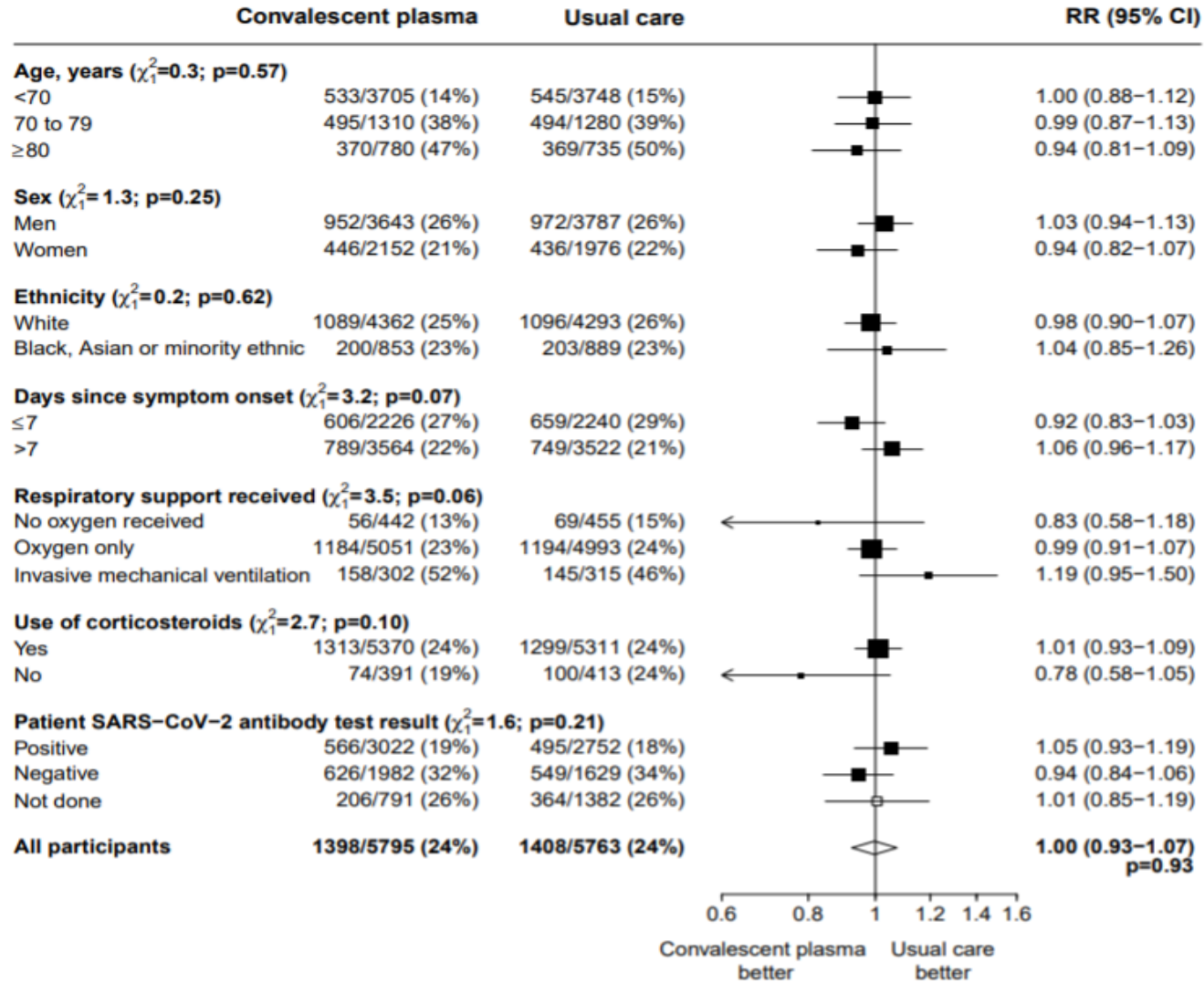
RECOVERY (Horby 2021)					
Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial					
Running title: Convalescent plasma for COVID-19					
- Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations
Randomized, controlled, open label, multicentre, platform trial Randomization 1:1 Duration of the study: 28.05.2020-15.01.2021	N=11558 <u>Inclusion criteria:</u> Hospitalised patients of any age were eligible for the trial if they had clinically suspected or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and no medical history that might, in the opinion of the attending clinician, put them at significant risk if they were to participate in the trial. Written informed consent was obtained from all patients or from their legal representative if they were too unwell or unable to provide consent. <u>Exclusion criteria:</u> For some patients, convalescent plasma was either declined, unavailable at the trial site at the time of enrolment, or considered in the opinion of the attending doctor to be definitely contraindicated (e.g. known moderate or severe allergy to blood components or unwilling to receive a blood product).		Ni1=5795 Convalescent plasma therapy (2 units: 275ml ± 75ml iv) Only convalescent plasma antibody titres of ≥1:100 was used in the study. + Usual care	Ni2=5763 Usual care	<ul style="list-style-type: none"> • Protocol modifications during the course of the study; • 4% of patients in the intervention and control arm with a negative or unknown SARS-CoV-2 test result; • There was an imbalance in the availability of a baseline serology sample, with more missing samples in the usual care arm; • No information about loss of patients from the study; • The publication includes preliminary research results.
	Age, years	<70	3705 (64)	3748 (65)	
		70 to 79	1310 (23)	1280 (22)	
		≥80	780 (13)	735 (13)	
	Male sex – n (%)		3643 (63)	3787 (66)	
	Number of days since symptom onset, Me (IQR)		9 (6-12)	9 (6-12)	
	Number of days since admission to hospital, Me (IQR)		2 (1-3)	2 (1-4)	
	Respiratory support received	No oxygen received	442 (8)	455 (8)	
		Oxygen only	5051 (87)	4993 (87)	
		Invasive mechanical ventilation	302 (5)	315 (5)	
	Previous diseases	Diabetes	1535 (26)	1569 (27)	
		Heart disease	1267 (22)	1309 (23)	
		Chronic lung disease	1385 (24)	1328 (23)	
		Tuberculosis	20 (<1)	23 (<1)	
		HIV	17 (<1)	19 (<1)	

RECOVERY (Horby 2021)				
		Severe liver disease	70 (1)	72 (1)
		Severe kidney impairment	323 (6)	293 (5)
		Any of the above	3203 (55)	3222 (56)
	SARS-CoV-2 PCR test result	Positive	5581 (96)	5559 (96)
		Negative	125 (2)	113 (2)
		Unknown	89 (2)	91 (2)
	Patient SARS-CoV-2 antibody test result	Positive	3022 (52)	2752 (48)
		Negative	1982 (34)	1629 (28)
		Missing	791 (14)	1382 (24)
	Corticosteroids received	Yes	5370 (93)	5311 (92)
		No	391 (7)	413 (7)
		Not recorded	34 (1)	39 (1)
	Other randomised treatments	Lopinavir-ritonavir	5 (<1)	14 (<1)
		Dexamethasone	3 (<1)	3 (<1)
		Hydroxychloroquine	1 (<1)	0
		Azithromycin	587 (10)	585 (10)
		Colchicine	792 (14)	791 (14)
Aspirin		1266 (22)	1207 (21)	

RECOVERY (Horby 2021)					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
28-day mortality rate, n/N (%)	28 days	1398/5795 (24%)	1408/5763 (24%)	RR=1.0 (0.93; 1.07) p=0,93	
Discharge from hospital within 28 days		3850/5795 (66%)	3846/5763 (67%)	RR=0.98 (0.94; 1.03) p=0,50	
Invasive mechanical ventilation or death*		1561/5493 (28%)	1561/5448 (29%)	RR=0.99 (0.93-1.05) p= 0.79	
Invasive mechanical ventilation		670/5493 (12%)	681/5448 (13%)	RR=0.98 (0.88-1.08) p=0.63	
Death		1240/5493 (23%)	1263/5448 (23%)	RR=0.97 (0.91-1.04) p=0.45	
Use of ventilation		860/3564 (24%)	863/3441 (25%)	RR=0.96 (0.89-1.04) p= 0.36	
Non-invasive ventilation		822/3564 (23%)	821/3441 (24%)	RR=0.97 (0.89-1.05) p=0.43	
Invasive mechanical ventilation		226/3564 (6%)	237/3441 (7%)	RR=0.92 (0.77-1.10) p=0.36	
Successful cessation of invasive mechanical ventilation		87/302 (29%)	112/315 (36%)	RR=0.77 (0.59-1.03) p=0.07	
Renal replacement therapy		258/5729 (5%)	249/5713 (4%)	RR=1.03 (0.87-1.22) p= 0.71	
Author's conclusion: Among patients hospitalised with COVID-19, high-titre convalescent plasma did not improve survival or other prespecified clinical outcomes.					

RECOVERY (Horby 2021)

Figure 1. Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality by prespecified characteristics at randomisation



RECOVERY (Horby 2021)

Mortality in various groups in cases on Best Supportive Care Only and cases on Plasma with Best Supportive Care.

Characteristic	Best Supportive Care Only (n = 361)		Plasma with Best Supportive Care (n = 333)		p-Value	OR	95% CI of OR	
	Deaths ^a	Mortality	Deaths ^a	Mortality			Lower	Upper
All in ICU	120	33.2%	85	25.5%	0.026	0.69	0.50	0.96
<45	14	22.6%	7	17.5%	0.536	0.73	0.26	2.00
45-59	27	23.5%	28	23.0%	0.923	0.97	0.53	1.77
60-74	64	43.0%	36	26.7%	0.004	0.43	0.29	0.80
75+	15	42.9%	14	38.9%	0.734	0.85	0.33	2.19
Male	73	28.0%	72	27.0%	0.796	0.95	0.65	1.39
<45	9	18.0%	6	18.8%	0.932	1.05	0.33	3.30
45-59	13	16.3%	24	25.0%	0.156	1.72	0.81	3.65
60-74	41	38.7%	30	27.5%	0.082	0.60	0.34	1.07
75+	10	40.0%	12	40.0%	1.000	1.00	0.34	2.95
Female	47	47.0%	13	19.7%	<0.001	0.28	0.13	0.57
<45	5	41.7%	1	12.5%	0.325	0.20	0.02	2.18
45-59	14	40.0%	4	15.4%	0.037	0.27	0.08	0.96
60-74	23	53.5%	6	23.1%	0.013	0.26	0.09	0.78
75+	5	50.0%	2	33.3%	0.633	0.50	0.06	4.09
No: of comorbidities								
None	16	17.4%	14	19.4%	0.736	1.15	0.52	2.54
1	66	36.5%	37	22.3%	0.004	0.50	0.31	0.80
2	30	49.2%	26	35.1%	0.099	0.56	0.28	1.12
3+	8	29.6%	8	38.1%	0.537	1.46	0.44	4.89
Males	73	28.0%	72	27.0%	0.796	0.95	0.65	1.39
None	8	11.1%	12	19.0%	0.195	1.88	0.72	4.95
1	40	31.3%	35	25.7%	0.321	0.76	0.45	1.30
2	19	42.2%	20	37.7%	0.651	0.83	0.37	1.87
3+	6	37.5%	5	33.3%	0.809	0.83	0.19	3.64
Females	47	47.0%	13	19.7%	<0.001	0.28	0.13	0.57
None	8	40.0%	2	22.2%	0.351	0.43	0.07	2.61
1	26	49.1%	2	6.7%	<0.001	0.07	0.02	0.34
2	11	68.8%	6	28.6%	0.015	0.18	0.04	0.75
3+	2	18.2%	3	50.0%	0.169	4.50	0.49	41.25
Specific comorbidity M + F								
HTN	59	37.6%	53	29.1%	0.099	0.68	0.43	1.08
DM	17	25.8%	18	29.5%	0.636	1.21	0.55	2.63
CAD	24	47.1%	11	44.0%	0.802	0.88	0.34	2.31
Hypothyroidism	14	42.4%	8	19.0%	0.027	0.32	0.11	0.90

HTN: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; CAD: Coronary artery disease.

RECOVERY (Horby 2021)

Comparative Mortality of patients on ventilation & vasopressor between Best Supportive Care Only Group & Plasma with Best Supportive Care Group.

Characteristic	Best Supportive Care Only (n = 361)		Plasma with Best Supportive Care (n = 333)		p-Value	OR	95% CI of OR	
	Deaths ^a	Mortality	Deaths ^a	Mortality			Lower	Upper
No ventilator	7	5.3%	4	3.5%	0.488	0.64	0.18	2.26
Any ventilator	113	49.3%	81	37.2%	0.009	0.61	0.42	0.89
Non-invasive (NIV)	55	34.6%	42	26.8%	0.131	0.69	0.43	1.12
Invasive (IV)	58	82.9%	39	63.9%	0.014	0.37	0.16	0.83
Vasopressor with invasive ventilation (IV)	33	91.7%	21	87.5%	0.675	0.64	0.12	3.45

Strategia wyszukiwania

Tabela 44. Medline via pubmed – wyszukiwanie 01.02.2021-09.03.2021

Search number	Query	Results
2	Search: (((("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])))) Filters: from 2021/2/1 - 2021/3/9	340
1	Search: (((("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]))))	1,887

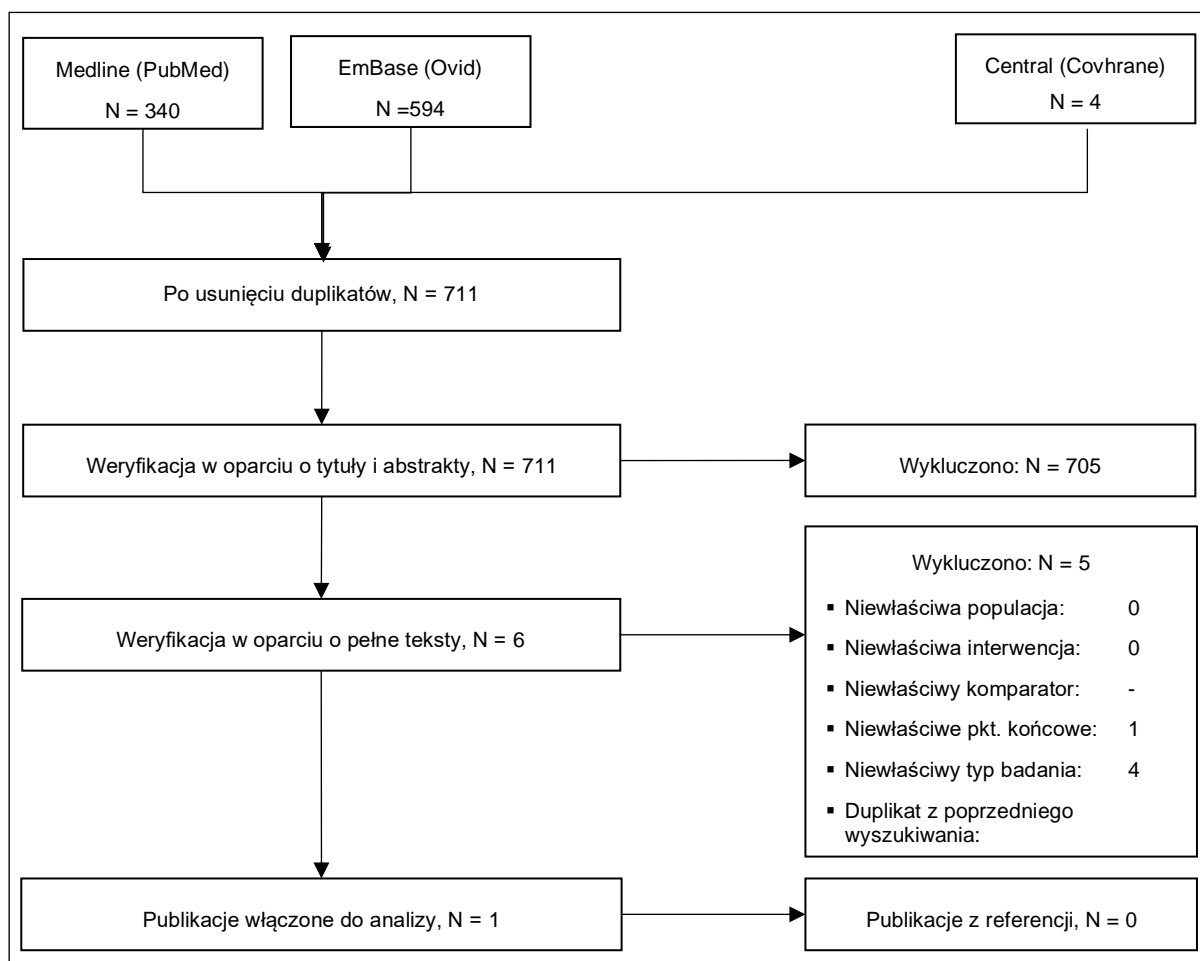
Tabela 45. Embase via ovid wyszukiwanie 01.02.2021-09.03.2021

1	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.ab,kw,ti.	10586
2	2019-nCoV.ab,kw,ti.	1564
3	Wuhan coronavirus.ab,kw,ti.	34
4	SARS-CoV-2.ab,kw,ti.	34068
5	2019 novel coronavirus.ab,kw,ti.	1348
6	COVID-19 virus.ab,kw,ti.	473
7	coronavirus disease 2019 virus.ab,kw,ti.	4
8	COVID19 virus.ab,kw,ti.	7
9	Wuhan seafood market pneumonia virus.ab,kw,ti.	4
10	(COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	95991
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	103210
12	exp plasma/	179019
13	plasma.ab,kw,ti.	1140629
14	12 or 13	1153873
15	11 and 14	2050
16	limit 15 to dd=20210201-20210309	290
17	limit 15 to rd=20210201-20210309	304
18	16 or 17	594

Tabela 46. Central via cochrane wyszukiwanie 01.02.2021-09.03.2021

#1	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw	657
#2	(Wuhan coronavirus):ti,ab,kw	150
#3	(2019 ncov):ti,ab,kw	125
#4	(SARS CoV 2):ti,ab,kw	300
#5	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw	228
#6	(COVID 19 virus):ti,ab,kw	1112
#7	(coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw	328
#8	(COVID19 virus):ti,ab,kw	98
#9	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw	3
#10	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw	3

#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1787
#12	(plasma):ti,ab,kw	100526
#13	#11 and #12 with Cochrane Library publication date Between Feb 2021 and Mar 2021	4



Rycina 9. Diagram selekcji badań (01.02.2021 – 09.03.2020)

Piśmiennictwo

- 1 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.
- 2 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>
- 3 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>
- 4 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*.
- 5 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*.
- 6 Abolghasemi, H., Eshghi, P., Cheraghali, A. M., Fooladi, A. A. I., Moghaddam, F. B., Imanzadeh, 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.
- 7 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*.
- 8 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*.
- 9 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*.
- 10 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>
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Balcells, M. E., Rojas, L., Le Corre, N., Martínez-Valdebenito, C., Ceballos, M. E., Ferrés, M., ... & Nervi, B. (2021). Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS medicine*, 18(3), e1003415.
- 16 Libster, R., Pérez Marc, G., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., ... & Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*.
- 17 AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv. 2020:2020.11.02.20224303.
- 18 Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, Chhabra K, kale P, Gupta A, et al. Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. medRxiv. 2020:2020.10.25.20219337.
- 19 Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv. 2020:2020.11.25.20237883.
- 20 Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020
- 21 The RECOVERY Collaborative Group, Convalescent plasma in 2 patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
- 22 ah Yoon H, Bartash R, Gendlina I, et al. Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in the Bronx, NYC. medRxiv. Published online 2020

-
- ²³ Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Treatment of Moderate and Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Interventional Study. *Int J Infect Dis*. Published online 2020
- ²⁴ Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: Case series. *Blood*. 2020;136(6):759-762. doi:10.1182/BLOOD.2020006964
- ²⁵ Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. Published online 2020
- ²⁶ ah Yoon H, Bartash R, Gendlina I, et al. Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in the Bronx, NYC. *medRxiv*. Published online 2020
- ²⁷ Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Treatment of Moderate and Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Interventional Study. *Int J Infect Dis*. Published online 2020
- ²⁸ Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: Case series. *Blood*. 2020;136(6):759-762. doi:10.1182/BLOOD.2020006964
- ²⁹ Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. Published online 2020
- ³⁰ EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR01) Authoring Team. Convalescent Plasma Treatment for the treatment of COVID-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2021. February. 69 pages. Report No.: RCR01. Version 7.0. Available from: <https://www.eunetha.eu>