

Liječenje konvalescentnom plazmom pet kritično bolesnih osoba s COVID-19

Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma, JAMA. Published online March 27, 2020. Doi:10.1001/jama.2020.4783

Preliminarno izvješće

Nekontrolirana serija slučajeva 5 (pet) kritično bolesnih osoba s COVID-19 i akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) iz jednog centra u Shenzenu u Kini.

Ključne točke:

Kontekst: Ne postoji specifična terapija ili cjepivo protiv COVID-19. Konvalescentna plazma se ranije koristila u terapiji Ebole, MERS-a, SARS-CoV-a, ptičje gripe H5N1 i H1N1.

Cilj: procijeniti može li liječenje kritično bolesnih osoba s COVID-19 i ARDS-om transfuzijom konvalescentne plazme biti korisno.

Metode: Opisana je serija slučajeva 5 kritično bolesnih osoba s qRT-PCR potvrđenom dijagnozom COVID-19 i ARDS-om. Dob bolesnika je 36-73 godina, 2 su žene, svi su nepušači, a 4 od 5 bolesnika je bez kroničnih bolesti. Autori su usporedili stanje i nalaze prije i nakon transfuzije.

Kriteriji uključenja:

- Teška pneumonija s brzim pogoršanjem i kontinuirano visokim brojem virusa u uzorcima unatoč antivirusnom liječenju
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$
- Trenutna ili prethodna potreba za mehaničkom ventilacijom (napomena: svih 5 pacijenata bilo je na mehaničkoj ventilaciji u vrijeme transfuzije)

Intervencija:

- 2 uzastopne transfuzije 200-250 ml ABO kompatibilne konvalescentne plazme (ukupno 400 ml), primijenjene između 10-22 dana nakon prijema, a na dan uzimanja uzorka od darivatelja
- Svi su bolesnici liječeni i antivirusnim lijekovima, kao i sistemskim steroidima

Značajke darivatelja:

- 5 darivatelja (u dobi od 18-50 godina)
- Asimptomatski ≥ 10 dana nakon infekcije SARS-CoV-2
- Serumski titar ELISA protutijela za SARS-CoV-2 i specifični titar neutralizacijskih protutijela > 40
- 400 ml rekonvalescentne plazme dobivene aferezom od svakog darivatelja

Rezultati

- Poboljšanje kliničkih parametara nakon transfuzije:
 - Normalizirana tjelesna temperatura u roku od 3 dana kod 4/5 bolesnika
 - Smanjen SOFA skor u roku od 12 dana (od 2-10 prije do 1-4 nakon)
 - Povećani $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ u roku od 12 dana (od 172-276 prije do 284-366 nakon)
- Poboljšanje laboratorijskih pokazatelja i radioloških nalaza:
 - Negativizacija nalaza PCR na SARS-CoV-2 od nakon 12 dana
 - Pad vrijednosti CRP i prokalcitonina u svih bolesnika, IL-6 smanjen u 4/5 bolesnika
 - CT prsnog koša pokazao je poboljšanje plućnih lezija nakon 3 dana
 - IgG i IgM ELISA titri specifični za virus i titri neutralizirajućih protutijela povećavali su se tijekom razdoblja promatranja

Klinički ishodi

- Oporavak od ARDS-a kod 4/5 bolesnika u 12 dana
- 3/5 bolesnika su odvojena od mehaničke ventilacije u roku od 2 tjedna
- 1 bolesnik bio je na ECMO-u u vrijeme transfuzije, ali ne dulje od 5 dana nakon transfuzije
- Otpušteno je 3/5 bolesnika (duljina hospitalizacije 51-55 dana)
- 2/5 bolesnika je i dalje bilo hospitalizirano 25. ožujka, 37 dana nakon transfuzije

Zaključak: U ovoj preliminarnoj nekontroliranoj seriji slučajeva 5 kritično bolesnih osoba s COVID-19 i ARDS-om, nakon primjene transfuzije konvalescentne plazme uslijedilo je poboljšanje kliničkog statusa.

Ograničenja: Pogledajte uvodnik Roback & Guarner u nastavku.

Konvalescentna plazma u liječenju COVID-19

Roback et Guarner, Convalescent plasma to treat COVID-19. JAMA. Published online March 27, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4940

Komentar urednika

Ovaj komentar urednika JAMA-e ukazuje na **ključna ograničenja serije slučajeva Shen i sur. (2020.)** 5 bolesnika s COVID-19 liječenih transfuzijom konvalescentne plazme i istražuje kako bi se ova terapija mogla provesti na višoj razini.

Autori primjećuju važna ograničenja u nizu slučajeva Shen i sur. (2020):

- **Nedostatak kontrolne skupine čiji izostanak onemogućuje donošenje zaključka o istinskim kliničkim učincima** te terapije te bi li se bolesnici oporavili i bez transfuzije
- **Nalazi i ishodi su mogli biti i rezultat istodobne primjene drugog liječenja**, uključujući antivirusne lijekove i steroide
- Transfuzija je primijenjena do 3 tjedna nakon prijema u bolnicu; **različito vrijeme primjene kod različitih osoba može biti povezano s različitim ishodima**

Nije poznato je li konvalescentna plazma najučinkovitija formulacija terapije pasivnim protutijelima.

Ako veliko randomizirano kontrolirano istraživanje (RCT) pokaže učinkovitost, autori predlažu postupni pristup s ciljem povećanja proizvodnje i upotrebe konvalescentne plazme:

- 1 - Transfuzijski centri bi trebali dobiti plazmu od više rekonvalescentnih darivatelja, u idealnom slučaju nakon otpusta iz bolnice
- 2 - Pravovremenom transfuzijom konvalescentne plazme novoinficiranim bolesnicima bili bi obuhvaćeni oni koji su najosjetljiviji na pozitivne učinke neutralizirajućih protutijela COVID-19
- 3 - Prikupljanje financijskih sredstava za proširenje prikupljanja i istraživanja konvalescentne plazme
- 4 - Proizvodnja koncentriranog COVID-19 H-Ig u ambulantnom kao i bolničkom okruženju
- 5 - Moguća uporaba malog volumena H-Ig u ambulantnom i bolničkom okruženju

Možda će biti potrebno provesti prikupljanje svake godine kako bi se osigurali i u slučaju mutacije virusa.

Autori ističu da je testiranje terapije pasivnim protutijelima za vrijeme pandemije COVID-19 jedinstvena situacija.