

## Fezabilitatea terapiei cu plasmă convalescentă la pacienții cu forme severe de COVID-19: Studiu pilot

Kai Duan<sup>1,2\*</sup>, Bende Liu<sup>3\*</sup>, Cesheng Li<sup>4\*</sup>, Huajun Zhang<sup>5\*</sup>, Ting Yu<sup>6\*</sup>, Jieming Qu<sup>7\*</sup>, Min Zhou<sup>7\*</sup>, Li Chen<sup>8\*</sup>, Shengli Meng<sup>2</sup>, Yong Hu<sup>4</sup>, Cheng Peng<sup>5</sup>, Mingchao Yuan<sup>9</sup>, Jinyan Huang<sup>10</sup>, Zejun Wang<sup>2</sup>, Jianhong Yu<sup>4</sup>, Xiaoxiao Gao<sup>5</sup>, Dan Wang<sup>9</sup>, Xiaoqi Yu<sup>11</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Jiayou Zhang<sup>2</sup>, Xiao Wu<sup>4</sup>, Bei Li<sup>5</sup>, Yanping Xu<sup>7</sup>, Wei Chen<sup>2</sup>, Yan Peng<sup>4</sup>, Yeqin Hu<sup>2</sup>, Lianzhen Lin<sup>4</sup>, Xuefei Liu<sup>7</sup>, Shihe Huang<sup>2</sup>, Zhijun Zhou<sup>4</sup>, Lianghao Zhang<sup>2</sup>, Yue Wang<sup>4</sup>, Zhi Zhang<sup>2</sup>, Kun Deng<sup>4</sup>, Zhiwu Xia<sup>2</sup>, Qin Gong<sup>4</sup>, Wei Zhang<sup>4</sup>, Xiaobei Zheng<sup>4</sup>, Ying Liu<sup>4</sup>, Huichuan Yang<sup>1</sup>, Dongbo Zhou<sup>1</sup>, Ding Yu<sup>1</sup>, Jifeng Hou<sup>12</sup>, Zhengli Shi<sup>5</sup>, Saijuan Chen<sup>10</sup>, Zhu Chen<sup>10+</sup>, Xinxin Zhang<sup>11+</sup>, Xiaoming Yang<sup>1,2+</sup>

1. China National Biotec Group Company Limited, 15F, Block 2, Fortune Tower, No.4 HuiXin East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China
2. National Engineering Technology Research Center for Combined Vaccines, Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., No.1 Huangjin Industrial Park Road, Jiangxia District, Wuhan 430207, China
3. First People's Hospital of Jiangxia District, No.1 Wenhua Road, Jiangxia District, Wuhan 430200, China
4. Sinopharm Wuhan Plasma-derived Biotherapies Co., Ltd, No.1A Huangjin Industrial Park Road, Jiangxia District, Wuhan 430207, China
5. CAS Key Laboratory of Special Pathogens, Wuhan Institute of Virology, Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 44 Xiao Hong Shan, Wuhan 430071, China
6. WuHanJinyintan Hospital, No.1 Jin Yin Tan Road, Dongxihu District, Wuhan 430023, China
7. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, National Research Center for Translational Medicine (Shanghai, NRCTMS), Institute of Respiratory Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China
8. Clinical Research Center, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital North, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Xiwang Road 999, Jiading District, Shanghai 200018, China
9. Wuhan Blood Center, No.8 BaoFeng First Road, Qiaokou District, Wuhan 430030, China
10. State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, NRCTMS, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China
11. Research Laboratory of Clinical Virology, Ruijin Hospital and Ruijin Hospital North, NRCTMS, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China

12. National Institute for Food and Drug Control of China, No.29 HuaTuo Road, Daxing District, Beijing  
102629, China

\*Corespondență

Xiaoming Yang

China National Biotec Group Company Limited, National Engineering Technology Research Center for  
Combined Vaccines, Wuhan 430207, China

**Email:** [yangxiaoming@sinopharm.com](mailto:yangxiaoming@sinopharm.com)

Xinxin Zhang

Research Laboratory of Clinical Virology, Ruijin Hospital and Ruijin Hospital North, National Research Center  
for Translational Medicine (Shanghai), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup>  
Road, Shanghai 200025, China

**Email:** [zhangx@shsmu.edu.cn](mailto:zhangx@shsmu.edu.cn)

Zhu Chen

State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, National Research Center for  
Translational Medicine (Shanghai), Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,  
No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China

**Email:** [zchen@stn.sh.cn](mailto:zchen@stn.sh.cn)

\* Acești autori au contribuit în egală măsură

### **Clasificare**

ȘTIINȚE BIOLOGICE; Științe Medicale

### **Cuvinte cheie**

COVID-19, plasma convalescentă, rezultatul tratamentului, proiect pilot

## Contribuții ale autorilor

XZ, ZC și XY au contribuit la proiectarea studiului. SM, ZW, LL, JZ, WC, YH, SH, LZ, ZZ, ZX, JH, HY, DZ și DY au colectat datele epidemiologice și clinice. JH, XY, YX, XL și JZ au prelucrat date statistice. KD, BL, CL, HZ, TY, JQ, MZ, ZC și LC au redactat manuscrisul. ZS, CP, XG, BL, YH, JY, XW, YP, LL, ZZ, YW, KD, QG, WZ, XZ, YL, MY, SC și DW au fost responsabili pentru detectarea virusului și rezumarea tuturor datelor epidemiologice și clinice. Toți autorii au revizuit și aprobat versiunea finală.

## Teoretic

În prezent, nu există agenți antivirali specifici aprobați pentru noua boală coronavirus 2019 (COVID-19). În acest studiu, au fost înscrși, zece pacienți cu forme severe confirmați în timp real prin testul ARN viral. O doză de plasmă convalescentă de 200 ml (CP), derivată de la donatori recuperați recent, cu titruri de anticorpi neutralizanți peste 1: 640, a fost transfuzată la pacienți ca o completare la tratamentul de susținere maximal și agenții antivirali. Obiectivul principal a fost siguranța transfuziei **de CP (plasmă convalescentă)**. Al doilea obiectiv a fost îmbunătățirea simptomelor clinice și a parametrilor de laborator în termen de 3 zile de la transfuzia cu CP. Perioada medie de la debutul bolii până la transfuzia cu CP a fost de 16,5 zile.

După transfuzia cu CP, nivelul de anticorpi de neutralizare a crescut rapid până la 1: 640 în cinci cazuri, în timp ce la celelalte patru cazuri s-a menținut la un nivel ridicat (1: 640).

În decursul de 3 zile simptomele clinice au fost îmbunătățite în mod semnificativ, odată cu creșterea saturației de oximoglobină. Câțiva parametri au avut tendința de a se îmbunătăți în comparație cu pre-transfuzia, incluzând numărul crescut de limfocite ( $0,65 \times 10^9 / L$  vs.  $0,76 \times 10^9 / L$ ) și scăderea proteinei C reactive (55,98 mg / L vs. 18,13 mg / L). În decursul de 7 zile examinările radiologice au arătat diferite grade de absorbție a leziunilor pulmonare. Sarcina virală a fost nedetectabilă după transfuzie la șapte pacienți care aveau anterior viremia crescută. **Nu au fost observate efecte adverse severe.** Acest studiu a arătat că terapia plasmă convalescentă a fost bine tolerată și ar putea îmbunătăți rezultatele clinice prin neutralizarea viremiei în cazuri severe de COVID-19. Doza optimă și punctul de timp, precum și beneficiul clinic al terapiei cu plasmă convalescentă, necesită investigații suplimentare în studii mai mari și mai bine controlate.

## Declarație de semnificație

COVID-19 este în prezent o mare amenințare la adresa sănătății globale. Cu toate acestea, pentru tratamentul său nu sunt disponibili agenți antivirali specifici.

În această lucrare, am explorat fezabilitatea transfuziei cu plasmă convalescentă (CP) pentru salvarea pacienților cu forme severe COVID-19.

Rezultatele obținute din 10 cazuri severe, pacienții adulți, au arătat că o doză (200 ml) de plasmă convalescentă a fost bine tolerată și ar putea crește sau menține în mod semnificativ anticorpii de neutralizare la un nivel ridicat, ceea ce duce la dispariția viremiei în 7 zile. Între timp, simptomele clinice și criteriile paraclinice s-au îmbunătățit rapid în 3 zile. În decursul a 7 zile examenul radiologic a arătat diferite grade de absorbție a leziunilor. Aceste rezultate indică faptul că plasma convalescentă poate fi o opțiune de salvare promițătoare pentru COVID-19 - formă severă, în timp ce procesul randomizat este justificat.

## Introducere text principal

Din decembrie 2019, în Wuhan, China (1-3), a apărut o pneumonie asociată cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), numită de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) noua boală coronavirus 2019 (COVID-19).

Epidemia s-a răspândit rapid în toată lumea în decurs de trei luni și a fost caracterizată ca o pandemie de către OMS la data de 11 martie 2020. La data de 12 martie 2020, un total 80.980 de cazuri confirmate și 3.173 de morți au fost raportate în China. Între timp, un număr de 44.377 de cazuri confirmate și 1.446 de decese au fost raportate în alte 108 țări sau regiuni.

În prezent, nu există agenți antivirali specifici care vizează virusul nou, în timp ce unele medicamente sunt încă în curs de investigare, inclusiv remdesivir și lopinavir / ritonavir (4, 5).

Deși remdesivir a fost raportat că deține un efect antiviral eficient la un pacient COVID-19 din S.U.A., studiile randomizate controlate ale acestui medicament sunt în curs de desfășurare pentru a determina siguranța și eficacitatea acestuia (6). Mai mult decât atât, tratamentul cu corticosteroizi pentru leziunea pulmonară COVID-19 rămâne controversat, din cauza eliminării întârziate a infecției virale și a complicațiilor (7,8). Deoarece un vaccin eficient și medicamentele antivirale specifice nu sunt disponibile, este urgent și necesar să căutăm o strategie alternativă pentru tratamentul COVID-19, în special în rândul pacienților cu forme severe. Terapia cu plasmă convalescentă (CP), o imunoterapie clasică adaptivă, a fost aplicată pentru prevenirea și tratarea multor boli infecțioase de mai bine de un secol. În ultimele două decenii, terapia CP a fost utilizată cu succes în tratamentul SARS, MERS și pandemiei H1N1 din 2009, cu o eficacitate și o siguranță satisfăcătoare (9-12). O meta-analiză din 32 de studii efectuate cu infecție cu coronavirus SARS și gripă severă a arătat statistic o reducere semnificativă a șanselor de mortalitate în urma terapiei CP, comparativ cu placebo sau fără terapie (rata proporțională, 0,25; 95% interval de încredere, 0,14-0,45) (13).

Cu toate acestea, terapia cu plasmă convalescentă nu a putut să îmbunătățească în mod semnificativ supraviețuirea în boala cu virusul Ebola, probabil din cauza absenței datelor de neutralizare a anticorpului pentru analiza stratificată (14). Deoarece caracteristicile virusologice și clinice au similaritate între SARS, MERS și COVID-19 (15), terapia CP poate fi o opțiune de tratament promițătoare pentru salvarea pacienților afectați de COVID-19 (16). Pacienții care s-au recuperat din COVID-19 cu un titru de anticorpi neutralizant ridicat pot fi o sursă valoroasă de plasmă convalescentă – donatori. Cu toate acestea, potențialul beneficiului clinic și riscul produselor sanguine convalescente în COVID-19 rămâne incert.

Prin urmare, am efectuat acest studiu pilot în trei spitale participante pentru a explora fezabilitatea tratamentului CP la 10 pacienți cu forme severe COVID-19.

## Rezultate

### Activitatea de neutralizare a plasmei convalescente împotriva SARS-CoV-2

Activitatea de neutralizare împotriva SARS-CoV-2 a fost evaluată prin testul clasic de reducere a plăcii utilizând o tulpină virală recent izolată (1).

Printre primele loturi de probe de plasmă convalescentă de la 40 de pacienți recuperați cu COVID-19, 39 au prezentat titruri ridicate de anticorpi de cel puțin 1: 160, în timp ce doar unul avea un titlu de anticorpi de 1:32. Acest rezultat a pus bazele studiului nostru clinic pilot folosind CP la pacienții cu forme severe.

### Caracteristicile generale ale pacienților din studiu

Începând cu 23 ianuarie 2020 până în 19 februarie 2020, zece pacienți cu forme severe de COVID-19 (șase bărbați și patru femei) au fost înscriși și au primit transfuzie cu plasmă convalescentă. Vârsta medie a fost de 52,5 ani (IQR, 45,0-59,5 ani) (Tabelul 1). Niciunul dintre pacienți nu a avut o expunere directă la piața angro de fructe de mare din Huanan. Perioada medie de la debutul simptomelor până la internarea în spital și transfuzia cu plasmă convalescentă a fost de 6 zile (IQR, 2,5–8,5 zile) și, respectiv, 16,5 zile (IQR 11,0–19,3 zile). Trei pacienți au fost afectați de infecția grupată. Cele mai frecvente simptome la debutul bolii au fost febra (șapte din zece pacienți), tuse (opt cazuri) și scurtarea respirației (opt cazuri), în timp ce simptomele mai puțin frecvente au inclus producția de spută (cinci cazuri), dureri în piept (două cazuri), diaree (două cazuri), greață și vărsături (două cazuri), cefalee (un caz) și dureri în gât (un caz).

Patru pacienți aveau boli cronice subiacente, inclusiv boli cardiovasculare și / sau cerebrovasculare și hipertensiune arterială esențială. Nouă pacienți au primit arbidolmonoterapie sau terapie combinată cu remdesivir (într-un caz care nu este inclus în studiul clinic actual), sau ribavirină sau peramivir, în timp ce un pacient a primit monoterapie cu ribavirină (tabelul 2). Tratamentul antibacterian sau antifungic a fost utilizat atunci când pacienții au avut co-infecție. Șase pacienți au primit intravenos metilprednisolon (20 mg la fiecare 24 de ore).

Pe tomografie asistată de computer (CT), toți pacienții au prezentat opacitate bilaterală din sticlă solară și / sau consolidare parenchimatică pulmonară, cu distribuție predominant subpleurală și bronhovasculară în plămâni. Șapte pacienți au avut multiple implicări ale lobului și patru pacienți au avut o îngroșare septală interlobulară.

### Efectele transfuziei cu plasmă convalescentă

Îmbunătățirea simptomelor clinice, toate simptomele celor 10 pacienți, în special febră, tuse, respirație și dureri toracice, au dispărut sau s-au îmbunătățit în mare măsură în 1-3 zile de la transfuzia cu CP.

Înainte de tratamentul cu CP, trei pacienți au primit ventilație mecanică, trei au primit oxigenare cu canulă nazală cu flux ridicat și doi au primit oxigenare convențională a fluxului nazal cu flux scăzut.

După tratament cu CP, doi pacienți au fost schimbați de la ventilația mecanică la canula nazală cu flux mare și un pacient a întrerupt canula nazală cu flux mare. În plus, la un pacient tratat cu oxigenare nazală convențională a canulei, oxigenarea continuă a fost mutată la una intermitentă (tabelul 2).

**Reducerea leziunilor pulmonare s-a constata la examenele de tomografie toracică** conform CT-uri toracice, toți pacienții au arătat grade diferite de absorbție a leziunilor pulmonare după transfuzia cu CP. Imaginile reprezentative ale CT-ului toracice ale pacientului 9 și ale pacientului 10 au fost prezentate pe Fig. 1.

Pacientul 9, o femeie în vârstă de 49 de ani internată la 1 zi după **debutul bolii (dpoi)**, a arătat cea mai evidentă îmbunătățire a imaginii pulmonare. La 10 dpoi, s-a administrat o doză de 200 ml transfuzie cu CP. ARN-ul SARS-CoV-2 convertit în negativ după 12 de la dpoi. Comparativ cu rezultatul de după 7 dpoi, s-au atenuat infiltrările masive și opacitatea asemănătoare cu sticla macinată a dispărut de pe imaginea CT efectuată după 13 dpoi, însoțită de o funcție pulmonară mult mai bună. Pacientul 10, un bărbat în vârstă de 50 de ani, a fost internat pe 3 de la dpoi și i s-a administrat o transfuzie de 200 ml cu CP la 20 după dpoi. CT-ul toracic a prezentat la internare o infiltrare masivă și o largă opacitate precum a sticla macinată, după transfuzia cu CP, la 5 zile, a început să arate o absorbție treptată a leziunilor. ARN-ul SARS-CoV-2 a devenit negativ 25 după dpoi.

#### **Ameliorarea criteriilor de laborator de rutină și a funcției pulmonare**

**Lymphocytopenia**, un indice important pentru prognostic în COVID-19 (2), a avut tendința de a fi îmbunătățită după transfuzia cu CP (median:  $0,65 \times 10^9$  pe L față de  $0,76 \times 10^9$  pe L), șapte din zece pacienți au prezentat o creștere a numărului de limfocite (Fig. 2). În ceea ce privește alte teste de laborator, am observat o tendință de micșorare a parametrilor indicatori ai inflamației și / sau disfuncției hepatice, comparativ cu starea înainte de terapia cu plasmă convalescentă. Acestea includ proteine C-reactive (CRP) (mediană: 55,98 mg / L vs. 18,13 mg / L), alanină aminotransferază (mediană: 42,00 U / L vs. 34,30 U / L) și aspartat aminotransferază (median: 38,10 U / L vs. 30,30 U / L) (Tabelul 3). Bilirubina totală (mediană: 12,40  $\mu$ mol / L vs. 13,98  $\mu$ mol / L) a rămas neschimbată, cu excepția unei creșteri evidente la pacientul 1 (Fig. 2). S-a constatat o creștere a SaO<sub>2</sub> (mediană: 93,00% vs. 96,00%), o măsurătoare efectuată în mod constant la majoritatea pacienților din studiul nostru, ceea ce ar putea indica descoperirea funcției pulmonare. Această relație temporală a fost notabilă în ciuda furnizării de îngrijiri maxime de susținere și agenți antivirali. .

A prezentat o atenuare a infiltrării masive pulmonare și o atenuare a opacității asemănătoare sticlei macinate și a început să se evidențieze o absorbție treptată a leziunilor pulmonare la 5 zile de la transfuzia cu CP. ARN-ul SARS-CoV-2 a devenit negativ la 25 de zile.

În mod remarcabil, pacientul 1, un bărbat în vârstă de 46 de ani internat la 8 zile după debutul bolii, a avut o recuperare rapidă, cu rezultat mult îmbunătățit al testelor de laborator. El a primit tratament cu medicamente antivirale (arbidol și ribavirină) și canulă nazală cu flux mare la internare. Ventilarea mecanică a fost dată după 10 zile de la debutul bolii pentru asistență critică. Transfuzia cu plasmă convalescentă (CP) a fost efectuată la 11 zile de la dpoi. La 12 zile după dpoi, testul SARS-CoV-2 s-a transformat în negativ, cu o scădere accentuată a CRP de la 65,04 mg / L la 23,57 mg / L și SaO<sub>2</sub> de la 86% la 90% (Fig. 3). Ventilarea mecanică a fost eliminată cu succes la 2 zile după transfuzia cu CP. După 15 zile de la dpoi s-a observat o creștere constantă a numărului de limfocite și o scădere a nivelului aminoferezei, ceea ce indică îmbunătățirea funcției imunologice și hepatice.

## **Creșterea titrurilor de neutralizare a anticorpului și dispariția ARN-ului SARS-CoV-2**

Am determinat neutralizarea titrurilor de anticorpi înainte și după transfuzia cu CP la toți pacienții, cu excepția unuia (pacient2) (tabelul 4). Titrul de neutralizare a anticorpilor la cinci pacienți a crescut și patru pacienți au rămas la același nivel după transfuzia cu CP. SARS-CoV-2 ARN, analizat prin reacția inversă în lanț transcriptaza-polimerazei (RT-PCR), a fost pozitiv la șapte pacienți și negativ în trei cazuri, înainte de transfuzie cu CP. De remarcat, ARN-ul SARS-CoV-2 a fost scăzut la un nivel inundetectabil la 3 pacienți în ziua 2, la 3 pacienți în ziua 3 și 1 pacienți în ziua 6 după terapia cu CP. Aceste rezultate au fost în sprijinul unui efect neutralizant al plasmăi convalescente asupra SARS seric-CoV-2.

**Rezultatul pacienților tratați cu plasmă convalescentă comparativ cu un grup de control** istoric recent Grupul de control "Ahistoric" a fost format prin selecția aleatorie a 10 pacienți din grupul tratat în aceleași spitale și adaptat în funcție de vârstă, sex și severitatea bolilor la cele 10 cazuri din studiul nostru.

Caracteristicile de bază ale pacienților între grupul de tratament cu CP și grupul de control nu au arătat diferențe semnificative, în timp ce rezultatele clinice ale acestor două grupuri au fost diferite: în grupul tratat cu CP au fost 3 cazuri externate și 7 cazuri în stare mult îmbunătățită și gata pentru externare, comparativ cu grupul de control în care au fost 3 decese și 6 cazuri în stare stabilizată și un caz în îmbunătățit ( $p < 0,001$ , Tabelul suplimentar 1).

## **Efectele adverse ale transfuziilor cu plasmă convalescentă**

Pacientul 2 a prezentat o pată facială evanescentă de culoare roșie. Nu au fost înregistrate reacții adverse grave sau evenimente de siguranță după transfuzia cu CP.

## **Discuție**

După cunoștința noastră, acesta este primul studiu care cercetează fezabilitatea terapiei cu plasmă convalescentă în COVID-19. Toți pacienții cu forme severe COVID-19 înscriși au obținut rezultate primare și secundare. O doză de transfuzie cu CP de 200 ml a fost bine tolerată, în timp ce simptomele clinice s-au îmbunătățit semnificativ odată cu creșterea saturației de oximoglobină în 3 zile, însoțită de neutralizarea rapidă a viremiei. Pneumonia severă cauzată de coronavirusul uman s-a caracterizat prin replicarea virală rapidă, infiltrarea masivă a celulelor inflamatorii și creșterea citokinelor proinflamatorii sau chiar "furtună" de citokine în alveolele plămânilor, rezultând leziuni pulmonare acute și sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (17). Studii recente asupra COVID-19 au demonstrat că numărul limfocitelor în sângele periferic a fost redus în mod remarcabil și că nivelurile de citokine din plasmă de la pacienții care au nevoie de suport ATI, inclusiv IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, au fost semnificativ mai mari decât cei care nu au necesitat condiții ATI (2, 18). Plasma convalescentă obținută de la pacienții cu COVID-19 recuperați, care au stabilit imunitatea umorală împotriva virusului, conține o cantitate mare de anticorpi neutralizanți capabili să neutralizeze SARS-CoV-2 și să eradică agentul patogen din circulația sângelui și a țesuturilor pulmonare (19). În studiul de față, toți pacienții investigați au obținut rezultat SARS-CoV-2 ARN negativ după transfuzia cu CP, însoțit de creșterea

saturației de oxigen și a numărului de limfocite și îmbunătățirea funcției hepatice și a proteinei C-reactive. Rezultatele au sugerat că inflamația și suprareacția sistemului imunitar au fost atenuate de anticorpii din plasma convalescentă. Ratele cazurilor de fatalitate/deces (CFR) din studiul de față au fost de 0% (0/10), ceea ce a fost comparabil cu CFR-urile din SARS, care a variat de la 0% (0/10) la 12,5% (10/80) în patru studii comparative care utilizează tratamentul cu CP (9, 20-22). Pe baza rezultatelor noastre preliminare, terapia cu CP poate fi o opțiune de salvare ușor accesibilă, promițătoare și sigură pentru pacienții cu forme severe COVID-19. Menționăm totuși că absorbția leziunilor pulmonare a fost adesea în spatele îmbunătățirii simptomelor clinice, așa cum se arată la pacienții 9 și 10 din acest studiu. Primul factor cheie asociat cu terapia cu CP este titrul de anticorpi neutralizanți. Un mic studiu în infecția cu MERS-CoV a arătat că titrul de anticorpi neutralizanți ar trebui să depășească 1:80 pentru a obține o terapie cu CP eficientă (12). Găsirea donatorilor eligibili care au niveluri ridicate de anticorp neutralizant este o condiție prealabilă. W. C. Cao (23), a arătat că nivelul anticorpului neutralizant specific împotriva SARS-CoV a scăzut treptat la 4 luni după procesul bolii, atingând niveluri nedetectabile la 25,6% (IgG) și 16,1% (anticorpi neutralizanți) ale pacienților la 36 de luni după boală. Un studiu efectuat pe pacienții infectați cu MERS-CoV și pe cadre medicale expuse a arătat că prevalența activității MERS-CoV IgG reactivitate a fost foarte mică (2,7%), iar titrul de anticorpi a scăzut rapid în 3 luni (24). Aceste studii au sugerat că anticorpii de neutralizare reprezentau răspuns imun umoral de scurtă durată și plasma de la pacienții recuperați recent ar trebui să fie mai eficientă. În studiul de față, pacienții cu COVID-19 recuperați recent, care au fost infectați prin SARS-CoV-2 cu titru de anticorpi neutralizatori peste 1: 640 și recrutați din spitale locale ar trebui să fie considerați donatori adecvați. Vârsta medie a donatorilor a fost mai mică decât cea a beneficiarilor (42,0 vs. 52,5 ani). Din cele nouă cazuri investigate, la cinci pacienți titrurile de anticorpi neutralizanți au crescut în timp ce la patru pacienți au păstrat același nivel până la 1: 640, în două zile. Titrurile de anticorpi în plasma convalescentă COVID-19 par astfel mai mari decât cele utilizate în tratamentul pacientului MERS (1:80) (12). Al doilea factor cheie asociat cu eficacitatea este momentul aplicării tratamentului. Un rezultat mai bun al tratamentului a fost observat la pacienții SARS cărora li s-a administrat plasmă convalescentă înainte de 14 zile de la debutul bolii (58,3% față de 15,6%;  $P < 0,01$ ), subliniind importanța terapiei de salvare în timp util (9). Durata medie de la debutul bolii până la transfuzia cu CP a fost de 16,5 zile.

În concordanță cu cercetările anterioare, toți cei trei pacienți care au primit transfuzie plasmatică administrată înainte de 14 zile de la debutul bolii (pacienții 1, 2 și 9) în studiul nostru au arătat o creștere rapidă a numărului de limfocite și o scădere a CRP, cu absorbție remarcabilă a leziunilor pulmonare în CT. În special, pacienții care au primit transfuzie cu CP după 14 zile au prezentat o îmbunătățire mult mai puțin semnificativă, cum ar fi pacientul 10. Cu toate acestea, dinamica viremiei de SARS-CoV-2 nu este clară, astfel încât momentul de transfuzie optim trebuie să fie determinat în viitor.

#### **În studiul de față, nu au fost observate efecte adverse severe.**

Unul dintre riscurile transfuziei plasmatice este transmiterea potențialului agent patogen.

În acest studiu s-a aplicat o fotochimie albastră de metilen pentru inactivarea potențialului virus rezidual și menținerea activității de neutralizare a anticorpilor pe cât posibil, metodă cunoscută ca fiind mult mai bună decât lumina ultravioletă C (25). Nu a fost detectat niciun virus specific înainte de transfuzie.

Leziunile pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI) au fost raportate la o femeie bolnavă cu virus Ebola care a primit terapie cu CP (26). Deși, neobișnuită în populația generală care beneficiază de transfuzie plasmatică, această reacție adversă specifică este demnă de remarcat, în special în rândul pacienților bolnavi critici care suferă de leziuni pulmonare semnificative (27). Un alt risc rar demn de menționat în timpul terapiei



cu CP este creșterea infecției dependente de anticorpi, care apare la concentrații de sub-neutralizare, care ar putea suprima sistemele antivirale înăscute și, astfel, ar putea permite creșterea logaritmică intracelulară a virusului (28). Creșterea imunității speciale a fost mai frecventă în febra Dengue, dar poate fi întâlnită și în infecția SARS-CoV in vitro (29).

La pacienții noștri nu s-a observat o astfel de vătămare pulmonară sau creșterea infecției, probabil datorită nivelului ridicat de anticorpi neutralizanți, transfuziei în timp util și a volumului plasmatic adecvat.

Au existat unele limitări ale studiului de față. În primul rând, cu excepția transfuziei cu CP, pacienții au primit alte îngrijiri standard. Toți pacienții au primit tratament antiviral, în ciuda incertitudinii eficacității medicamentelor utilizate. Ca urmare, nu ar putea fi exclusă posibilitatea ca acești agenți antivirali să contribuie la recuperarea pacienților sau să sinergizeze cu efectul terapeutic al CP. Mai mult, unii pacienți au primit terapie cu glucocorticoizi, care ar putea interfera cu răspunsul imun și să întârzie eliberarea virusului. În al doilea rând, timpul mediu de la debutul simptomelor până la transfuzia cu CP a fost de 16,5 zile (IQR11.0-19.3 zile).

Deși cinetica viremiei în timpul istoriei naturale rămâne neclară, relația dintre reducerea ARN SARS-CoV-2 și terapia cu plasmă convalescentă (CP), precum și concentrația optimă de anticorpi neutralizanți și schema de tratament, ar trebui clarificate în continuare. În al treilea rând, modificările dinamice ale citokinelor în timpul tratamentului nu au fost investigate. **Cu toate acestea, rezultatele preliminare ale acestui studiu par promițătoare, justificând un studiu clinic randomizat controlat cu un grup de pacienți mai mare.**

*În concluzie, acest studiu pilot asupra terapiei cu plasmă convalescentă a arătat un efect terapeutic potențial și risc scăzut în tratamentul pacienților cu forme severe COVID-19.*

*O doză de plasmă convalescentă cu concentrație mare de anticorpii poate reduce rapid încărcătura virală și tinde să îmbunătățească rezultatele clinice. Doza optimă și momentul de tratament, precum și beneficiile clinice definite ale terapiei cu CP, trebuie să fie cercetate în continuare în studiile clinice randomizate.*

## **Materiale si metode**

### **Pacienții**

În perioada 23 ianuarie 2020 - 19 februarie 2020, zece pacienți din trei spitale participante (Spitalul Wuhan Jinyintan, Spitalul Districtului Jiangxia de Medicină Tradițională Chineză și Occidentală Integrativă, Wuhan și Primul Spital al Poporului din districtul Jiangxia, Wuhan) au fost recrutați în acest studiu pilot. Toți pacienții au fost diagnosticați cu forme severe COVID-19 conform Ghidului interimar al OMS (30) și Ghidul de diagnostic și tratament al COVID-19 al Comisiei Naționale de Sănătate din China (versiunea 5.0) (31), cu confirmare în timp real Test RT-PCR.

Criteriile de înscriere au fost una dintre condițiile (2 - 4) plus condiția (1):

- 1). Vârsta  $\geq 18$  ani;
- 2). Distres respirator, RR  $\geq 30$  bătăi / min;
- 3). Nivelul de saturație de oxigen sub 93% în stare de repaus;
- 4). Presiunea parțială a oxigenului (PaO<sub>2</sub>) / concentrației de oxigen (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa).

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- 1). Istoric alergic anterior la plasmă sau ingrediente (citrat de sodiu);
- 2). Cazuri cu afecțiuni generale grave, cum ar fi disfuncție severă de organ, care nu erau adecvate pentru transfuzia cu CP; Consimțământul scris în conformitate cu Declarația de la Helsinki a fost obținut de la fiecare pacient sau rude legale. Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al China National Biotec Group Co., Ltd. (Numărul de aprobare: 2020- 0001). Numărul de înregistrare al acestui studiu clinic a fost ChiCTR2000030048.

### **Donatorii de plasmă convalescentă pentru transfuzie**

Zece pacienți donatori care și-au revenit din COVID-19 au fost recrutați din trei spitale participante.

Criteriile de recrutare au fost următoarele:

- 1). Temperatură normală corpului mai mult de 3 zile;
- 2). Rezolvarea simptomelor tractului respirator;
- 3). Două rezultate negative consecutive ale SARS-CoV-2 ale testului de reacție inversă în lanț, în timp real a transcriptază-polimerază (RT-PCR), test efectuat la interval de eșantionare de o zi. Sângele donatorului a fost colectat după trei săptămâni după debutul bolii și 4 zile după externare. Consimțământul scris a fost obținut de la fiecare pacient.

### **Procedura de preparare a plasmei și controlul calității**

Afereza a fost efectuată folosind un separator de celule Baxter CS 300 (Baxter, Deerfield, IL, SUA). Plasma de convalescență pentru tratament a fost colectată de la 40 de donori. Vârsta mediană a fost de 42,0 ani (IQR, 32,5-49 ani).

Au fost recoltate de la fiecare donator un eșantion plasmatic compatibil ABO de 400–600 ml, în funcție de vârstă și greutatea corporală și fiecare probă a fost împărțită și depozitată sub formă de alicote de 200 ml la 4C, fără nicio soluție sau tratament termic. Plasma convalescentă a fost apoi tratată cu albastru de metilen și i s-a efectuat un tratament ușor timp de 30 de minute în cabinetul medical de inactivare a virusului plasmatic (Shandong Zhongbaokang Medical Appliance Co., Ltd).

### **Test de serologie și detecție RT-PCR în timp real a SARS-CoV-2 și a altor agenți patogeni**

Activitatea neutralizată a plasmei a fost determinată prin testul de neutralizare a reducerii plăcii, utilizând virusul SARS-CoV-2, cu un nivel ridicat de biosafie (BSL-4) al laboratorului Institutului de Virologie din Wuhan, Academia Chineză de Științe.

Titrul de neutralizare a fost definit ca cea mai mare diluție serică cu o reducere de 50% a numărului de plăci, în comparație cu numărul de plăci în sonde în absența anticorpului a noului coronavirus ca blank martor.

Activitatea de neutralizare a domeniului de legare a receptorului (RBD) a anticorpului în CP a fost detectată printr-un test ELISA. Titrul de anticorpi SARS-CoV-2-IgG a fost testat prin test imunisorbant legat de enzimă. ARN SARS-CoV-2 a fost detectat prin test RT-PCR și rezultatul a fost prezentat ca valoare a pragului ciclului (Ct) (Shanghai BioGerm Medical Biotechnology Co., Ltd).

Reziduu albastru de metilen a fost detectat prin metoda ultraviolete verificată. Screeningul serologic pentru virusul hepatitei B și C, al imunodeficienței umane și al sifilisului a fost negativ. Protocoalele pentru serologia SARS-CoV-2 și RNAtest sunt prezentate în materialele suplimentare.

### **Tratament**

Toți pacienții au fost admiși în unitatea de terapie intensivă (ATI) și au primit terapie antivirală și alte îngrijiri de susținere, în timp ce unii pacienți au primit tratament cu antibiotice, tratament antifungic, glucocorticoid și suport de oxigen în situația adecvată. O doză de 200 ml de plasmă convalescentă inactivată cu activitate de neutralizare > 1: 640 a fost transfuzată la pacienți în 4 ore după protocolul transfuzie de sânge al OMS.

### **Colectare de date**

Informațiile clinice ale tuturor pacienților înscriși au fost preluate din sistemul istoric electronic al spitalului, incluzând datele demografice de bază, zilele de durată ale bolii, prezentare simptome, diferite tipuri de examinare și metode de tratament. Co-infecția bacteriană a fost identificată printr-o cultură pozitivă din cultura respiratorie, urinară sau din sânge în 48 de ore de la internarea în spital. Au fost înregistrate complicații, inclusiv insuficiență renală acută, sindrom coronarian acut, miocardită, sindrom de detresă respiratorie acută și infecție nosocomială. Au fost înregistrate aplicațiile de ventilație mecanică asistată, inhalare de oxigen intranasal și regim de medicamente. ARN-ul SARS-CoV-2 a fost monitorizat în timpul tratamentului din eșantionul seric.

### **Măsuri și definiții privind rezultatele**

Simptomele clinice au fost înregistrate zilnic de către medici. Testul de sânge și testele biochimice au fost efectuate la fiecare 1-2 zile. ARS SAR-CoV-2 a fost detectat la fiecare 2-3 zile. Scanarea CT a fost repetată la fiecare 3-5 zile. Obiectivul principal a fost siguranța transfuziei cu plasmă convalescentă. Al doilea punct final a fost îmbunătățirea simptomelor clinice, a parametrilor de laborator și radiologici în termen de 3 zile de la transfuzia cu plasmă convalescentă. Ameliorarea simptomelor clinice a fost definită ca normalizarea temperaturii, ameliorarea dispneei și normalizarea saturației de oxigen, iar îmbunătățirea radiologică a fost definită ca diferite grade de absorbție a leziunilor pulmonare.

## Analize statistice

Variabilele continue au fost prezentate ca interval median și intercuartilic (IQR). Graficele au fost reprezentate utilizând GraphPad Prism 7.0. Programele statistice utilizate includ SPSS 24.0.

## Declarația privind disponibilitatea datelor

Datele care susțin concluziile acestui studiu sunt disponibile de la autorul corespunzător, la cerere rezonabilă. Datele participanților fără nume și identificatori vor fi puse la dispoziție după aprobarea autorului corespunzător. După publicarea concluziilor studiului, datele vor fi disponibile pentru alții. Echipa de cercetare va oferi o adresă de e-mail pentru comunicare odată ce datele sunt aprobate pentru a fi partajate cu alții. Propunerea cu descrierea detaliată a obiectivelor studiului și a planului de analiză statistică va fi necesară pentru evaluarea motivării solicitării datelor noastre. Autorul corespunzător va lua o decizie pe baza acestor materiale. În timpul procesului pot fi necesare materiale suplimentare.

## Mulțumiri

Acest studiu a fost finanțat prin proiecte cheie ale Ministerului Științei și Tehnologiei China „Pregătirea plasmei specifice și globulinei specifice de la pacienții cu o perioadă de recuperare a infecției cu COVID-19” (numărul proiectului: 2020YFC0841800). Această lucrare a fost susținută și de Shanghai Guangci Fundația pentru Dezvoltarea Medicinii Tradiționale. Mulțumim tuturor pacienților și donatorilor implicați în acest studiu.

## Figuri și tabele

### Figura 1. CT-uri ale pieptului a doi pacienți

(A) CT-ul toracic al pacientului 9 obținut pe 9 februarie (7 zile de la debutul bolii) înainte de transfuzia cu plasma convalescentă (10 zile de la debutul bolii) a arătat opacitatea pulmonară cu densitate inegală care implică segmentele multilobale ale ambilor plămâni.

Conturul umbrei inimii nu era clar. Leziunea era aproape de pleura.

(B) Imaginile CT ale pacientului 9 luate pe 15 februarie (13 zile de la debutul bolii) au arătat absorbția de opacității bilaterală după transfuzie cu plasma convalescentă.

(C) CT-ul toracic al pacientului 10 a fost obținut pe 8 februarie (19 zile de la debutul bolii) înainte de transfuzia cu plasmă convalescentă (20 zile de la debutul bolii).

Luminozitatea ambilor plămâni a fost redusă în mod difuz și au fost observate multiple umbre de densitate ridicată în ambii plămâni.

(D) CT-ul toracic al pacientului 10 pe 18 februarie (29 zile de la debutul bolii) a arătat aceste leziuni îmbunătățite ulterior transfuziei cu plasmă convalescentă.

**Figura 2.** Modificări dinamice ale parametrilor de laborator la toți pacienții.

Linia orizontală punctată reprezintă intervalul valorilor de referință. CP = plasmă convalescentă. CRP = proteină C-reativă. SaO2 = saturație de oxihemoglobină. TBIL = bilirubină totală. ALT = alanină aminotransferază. AST = aspartat aminotransferază.

**Figura 3.** Schimbarea parametrilor de laborator la pacientul 1

Axa X reprezintă ziua 1 după transfuzia cu plasmă convalescentă. Linia orizontală punctată reprezintă intervalul valorilor de referință. CP = plasmă convalescentă. CRP = proteină C-reativă. SaO2 = saturație de oxihemoglobină. TBIL = bilirubină totală. ALT = alanină aminotransferază. AST = aspartat aminotransferază.

Tabelul 1. Caracteristicile clinice ale pacienților care primesc transfuzie de plasma convalescentă.

No.	Sex	vârstă	Clinical.	Zile de debutul bolii	Zile de internarea la debutul bolii	Grupare	Simptome principale	comorbiditate
			clasificare		Internarea de la debutul bolii	terapia convalescentă cu plasma de la debutul simptomelor	infecție	
1	M	46	Severe	8	11	Nu	Febră, tuse, producție de spută, respirație scurtă, dureri în piept	Hipertensiune
2	F	34	Severe	0	11	Da	Tuse, respirație scurtă, dureri în piept, greață și vărsături	Niciuna
3	M	42	Severe	8	19	Da	Febră, tuse, producție de spută, respirație, dureri în gât, diaree	Hipertensiune
4	F	55	Severe	10	19	Nu	Febră, tuse, producție de spută, respirație scurtă	Niciuna
5	M	57	Severe	4	14	Nu	Febră, lipsa de respirație	Niciuna
6	F	78	Severe	8	17	Da	Febră, tuse, producție de spută, lipsa respirației, dureri musculare	Niciuna
7	M	56	Severe	4	16	Nu	Febră, tuse, producție de spută, artralgie	Niciuna

8	M	67	Severe	10	20	Nu	Febra, tuse, dureri de cap, diaree, vărsături	Boli cardiovasculare și cerebrovasculare
9	F	49	Severe	1	10	Nu	Tuse, respirație scurtă sau lipsă	Niciuna
10	M	50	Severe	3	20	Nu	respirație scurtă sau lipsă	Hipertensiune

---

M-male/barbat.F=female/femeie

**Tabelul 2. Alte tratamente a zece pacienți care au primit transfuzie cu plasma convalescentă.**

No.	Medicamente administrate			Suport de oxigen	
	Tratament antiviral	Tratament cu antibiotic si antifungic	corticosteroizii Tratament	Înainte de tratament cu plasmă convalescentă	După tratamentcu plasmă convalescentă
1	Arbidol0.2g q8h po. Ribavirin 0.5gqdi.v.	Cefoperazone Sodium i.v.	Niciunul	Canula nazală cu flux ridicat, ventilație mecanică	Ventilație mecanică
2	Arbidol0.2gq8hpo.	Cefoperazone Sodium i.v.	Niciunul	Niciunul	Niciunul
3	Arbidol0.2gq8hpo.	Moxifloxacini.v.	Methylprednisolone i.v.	Canula nazală cu flux ridicat, ventilație mecanică	Canula nazală cu flux ridicat
4	Ribavirin0.5gqdi.v.	Linezolid i.v.Imipenem - Sitastatin Sodium i.v.	Methylprednisolone i.v.	Ventilație mecanică	Canula nazală cu flux ridicat
5	Arbidol0.2gq8hpo. Remdesivir0.2gqdi.v. Interferon-α 500MIUqdin.	Moxifloxacini.v.Cefoperagone Sodium andTazobactamSodiumi.v.	Methylprednisolone i.v.	Canula nazală cu flux redus	Canula nazală cu flux redus
6	Arbidol0.2gq8h po.	Cefoperazone Sodium i.v. Levofloxacin i.v.	Methylprednisolone i.v.	Canula nazală cu flux ridicat	Canula nazală cu flux ridicat Niciunul
7	Arbidol0.2gq8h po.	Cefoperagone Sodium and Tazobactam Sodium i.v. Fluconazole i.v.	Methylprednisolone i.v.	Canula nazală cu flux ridicat	
8	Arbidol0.2g q8h po. Ribavirin 0.5gqdi.v.	Nu	Niciunul	Niciunul	Niciunul
9	Arbidol0.2g q8h po.	Osetamivir75mg q12h po. Peramivir0.3gqdi.v.			Nu

Arbidol0.2gq8hpo. Interferon- $\alpha$ 500MIU qdinh.

Po-peros. i.v = injecție intravenos inh.= inhalare.

**Table 3.** Compararea parametrilor de laborator înainte și după transfuzia cu plasmă convalescentă

Factori clinici	Înainte de transfuzie	După transfuzie
proteina C-reactiva (mg/L, normal range 0-6)	55.98 (15.57-66.67)	18.13 (10.92-71.44)
Limfocite ( $10^9$ per L, normal range 1.1-3.2)	0.65 (0.53-0.90)	0.76 (0.52-1.43)
Alanina aminotransferază (U/L, normal range 9-50)	42.00 (28.25-61.85)	34.30 (25.75-53.90)
Aspartat aminotransferază (U/L, normal range 15-40)	38.10 (28.50-44.00)	30.30 (17.30-38.10)
Bilirubina totală ( $\mu$ mol/L, normal range 0-26)	12.40 (11.71-22.05)	13.98 (12.20-20.80)
SaO <sub>2</sub> (% , normal range $\geq$ 95)	93.00 (89.00-96.50)	96.00 (95.00-96.50)

SaO<sub>2</sub>= saturația oximoglobinei.

**Table 4.** Compararea titrurilor de anticorpi care neutralizează serul și ARN-ul SARS-CoV-2 înainte și după terapia cu plasmă convalescentă

pacient No.	CP Data transfuziei	Înainte de transfuzie			După transfuzie		
		Data	Neutralizarea serului anticorpi titru	Ser SARS-CoV-2 Sarcina RNA Valoarea Ct)	Data	Neutralizarea serului anticorpi titru	Serum SARS-CoV-2 Sarcina RNA Valoarea Ct)
1	Februarie 9	Februarie y 8	1:160	37.25	Februarie 10	1:640	Negativ
2	Februarie 9	Februarie 8	Indisponibil	35.08	Februarie 11	Indisponibil	Negativ
3	Februarie 13	Februarie 12	1:320	38.07	Februarie 14	1:640	Negativ
4	Februarie 13	Februarie 12	1:160	37.68	Februarie 14	1:640	Negativ
5	Februarie 12	Februarie 11	1:640	Negativ	Februarie 14	1:640	Negativ
6	Februarie 12	Februarie 11	1:640	Negativ	Februarie 14	1:640	Negativ
7	Februarie 12	Februarie 11	1:320	34.64	Februarie 14	1:640	Negativ
8	Februarie 12	Februarie 11	1:640	35.45	Februarie 14	1:640	Negativ
9	Februarie 12	Februarie 11	1:160	negative	Februarie 14	1:640	Negativ
10	Februarie 9	Februarie 8	1:640	38.19	Februarie 14	1:640	Negativ



Figura 1:

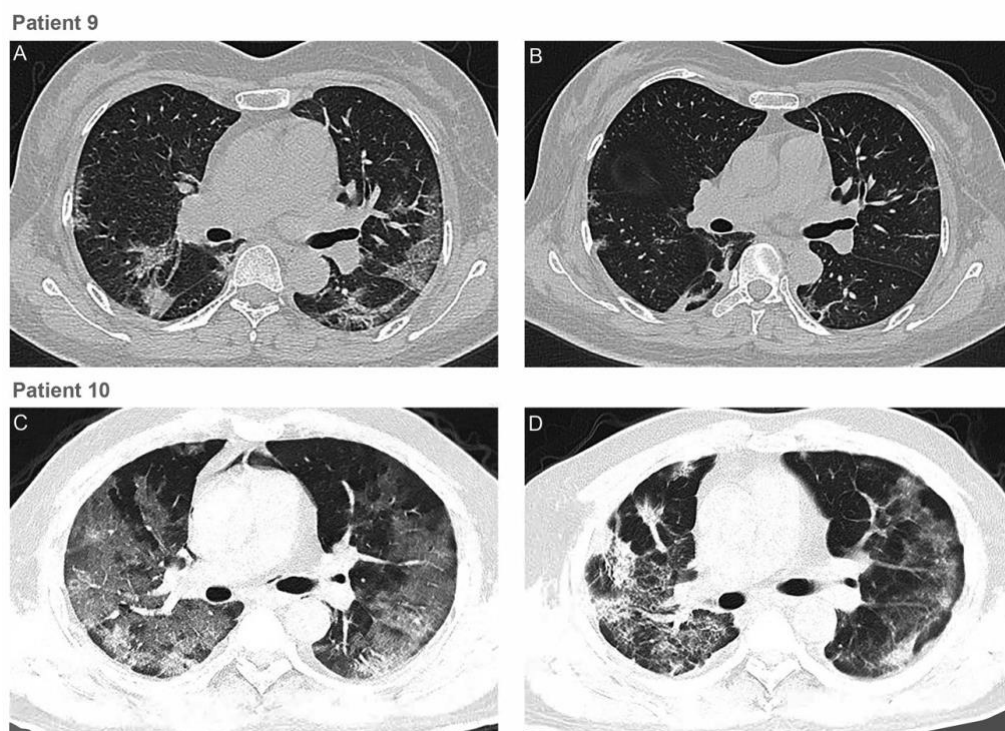


Figura 2:

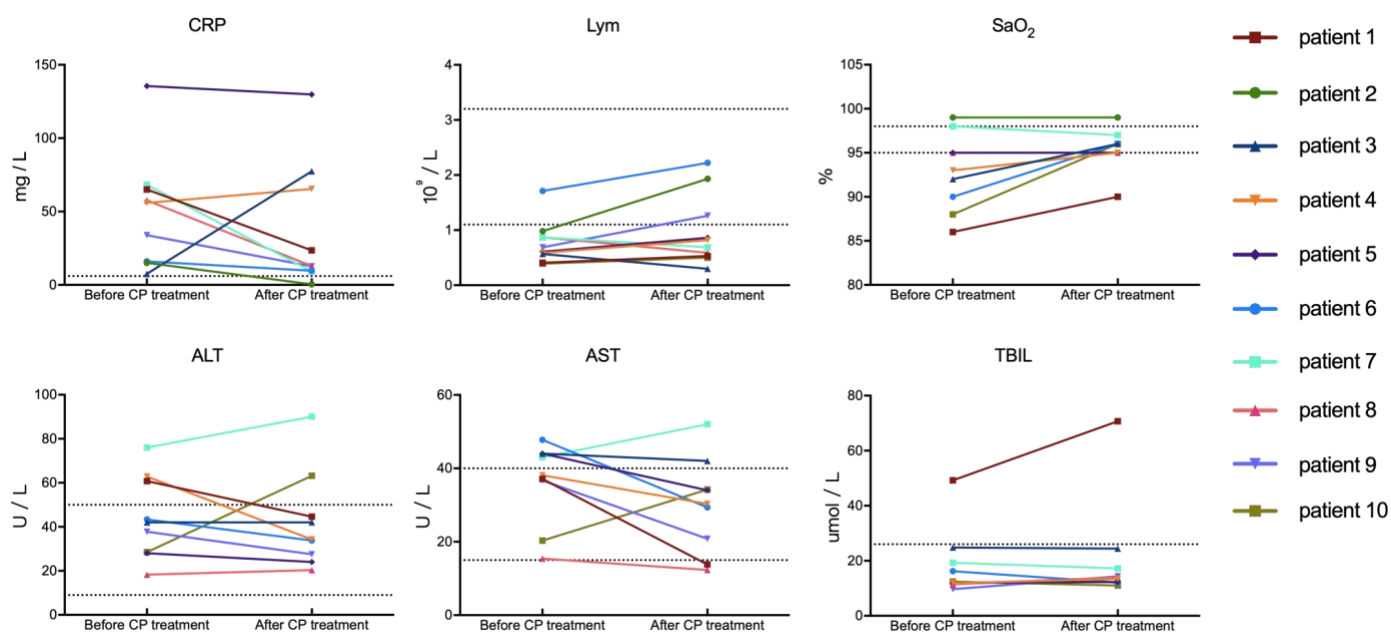
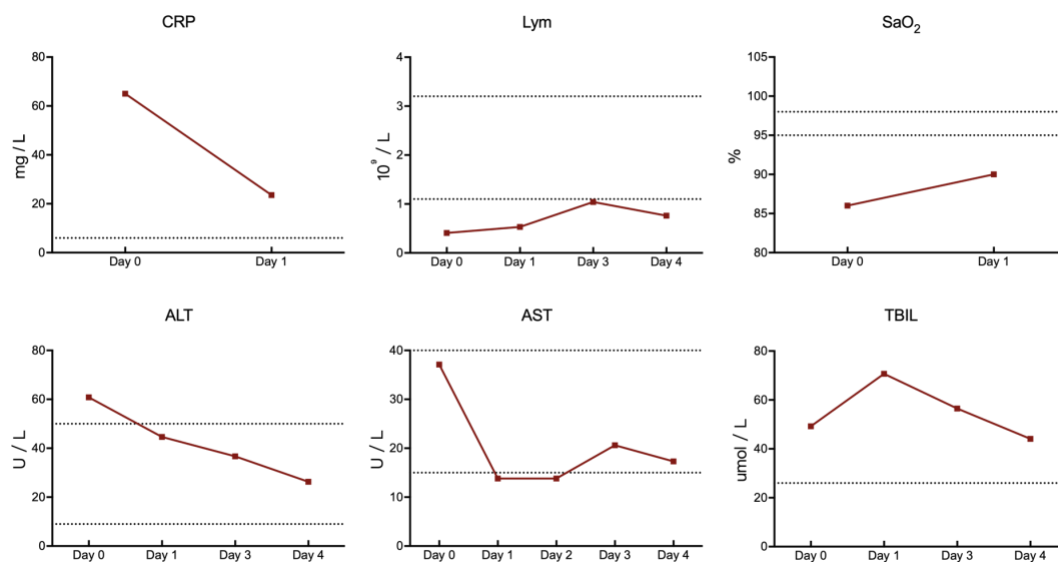


Figura 3:



## References

1. P. Zhou *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat

origin. *Nature*. (2020)

2. N. Chen *et al.*, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet***395**, 507-513 (2020).
3. WHO. Coronavirus disease 2019. Available at <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Deposited 20 Feb 2020.
4. H. Lu, Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 10.5582/bst.2020.01020 (2020).
5. M. Wang *et al.*, Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 10.1038/s41422-020-0282-0 (2020).
6. M. L. Holshue *et al.*, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 10.1056/NEJMoa2001191 (2020).
7. C. D. Russell, J. E. Millar, J. K. Baillie, Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet***395**, 473-475 (2020).
8. L. Shang, J. Zhao, Y. Hu, R. Du, B. Cao, On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet***395**, 683-684 (2020).
9. Y. Cheng *et al.*, Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis***24**, 44-46 (2005).
10. B. Zhou, N. Zhong, Y. Guan, Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med***357**, 1450-1451 (2007).
11. I. F. Hung *et al.*, Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis***52**, 447-456 (2011).
12. J. H. Ko *et al.*, Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single center experience. *Antivir Ther***23**, 617-622 (2018).
13. J. Mair-Jenkins *et al.*, The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis***211**, 80-90 (2015).
14. J. van Griensven *et al.*, Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med***374**, 33-42 (2016).
15. P. I. Lee, P. R. Hsueh, Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect* 10.1016/j.jmii.2020.02.001 (2020).
16. L. Chen, J. Xiong, L. Bao, Y. Shi, Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 10.1016/S1473-3099(20)30141-9 (2020).
17. R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol***39**, 529-539

- (2017).
18. C. Huang *et al.*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet***395**, 497-506 (2020).
  19. G. Marano *et al.*, Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus***14**, 152-157 (2016).
  20. V. W. Wong, D. Dai, A. K. Wu, J. J. Sung, Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J***9**, 199-201 (2003).
  21. K. M. Yeh *et al.*, Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother***56**, 919- 922 (2005).
  22. L. K. Kong, B. P. Zhou, Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J***12**, 489 (2006).
  23. W. C. Cao, W. Liu, P. H. Zhang, F. Zhang, J. H. Richardus, Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med***357**, 1162-1163 (2007).
  24. Y. M. Arabi *et al.*, Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis***22**, 1554-1561 (2016).
  25. M. Eickmann *et al.*, Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively. *Transfusion***58**, 2202-2207 (2018).
  26. M. Mora-Rillo *et al.*, Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med***3**, 554-562 (2015).
  27. A. B. Benson, M. Moss, C. C. Silliman, Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol***147**, 431-443 (2009).
  28. S. B. Halstead, Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. *Microbiol Spectr***2** (2014).
  29. S. F. Wang *et al.*, Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun***451**, 208-214 (2014).
  30. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Deposited 20 Feb 2020.
  31. National Health Commission of China. Guideline for diagnosis and treatment for novel coronavirus pneumonia (fifth edition). Deposited 4 Feb 2020.

Kai Duan<sup>1,2\*</sup>, Bende Liu<sup>3\*</sup>, Cesheng Li<sup>4\*</sup>, Huajun Zhang<sup>5\*</sup>, Ting Yu<sup>6\*</sup>, Jieming Qu<sup>7\*</sup>, Min Zhou<sup>7\*</sup>, Li Chen<sup>8\*</sup>, Shengli Meng<sup>2</sup>, Yong Hu<sup>4</sup>, Cheng Peng<sup>5</sup>, Mingchao Yuan<sup>9</sup>, Jinyan Huang<sup>10</sup>, Zejun Wang<sup>2</sup>, Jianhong Yu<sup>4</sup>, Xiaoxiao Gao<sup>5</sup>, Dan Wang<sup>9</sup>, Xiaoqi Yu<sup>11</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Jiayou Zhang<sup>2</sup>, Xiao Wu<sup>4</sup>, Bei Li<sup>5</sup>, Yanping Xu<sup>7</sup>, Wei Chen<sup>2</sup>, Yan Peng<sup>4</sup>, Yeqin Hu<sup>2</sup>, Lianzhen Lin<sup>4</sup>, Xuefei Liu<sup>7</sup>, Shihe Huang<sup>2</sup>, Zhijun Zhou<sup>4</sup>, Lianghao Zhang<sup>2</sup>, Yue Wang<sup>4</sup>, Zhi Zhang<sup>2</sup>, Kun Deng<sup>4</sup>, Zhiwu Xia<sup>2</sup>, Qin Gong<sup>4</sup>, Wei Zhang<sup>4</sup>, Xiaobei Zheng<sup>4</sup>, Ying Liu<sup>4</sup>, Huichuan Yang<sup>1</sup>, Dongbo Zhou<sup>1</sup>, Ding Yu<sup>1</sup>, Jifeng Hou<sup>12</sup>, Zhengli Shi<sup>5</sup>, Saijuan Chen<sup>10</sup>, Zhu Chen<sup>10+</sup>, Xinxin Zhang<sup>11+</sup>, Xiaoming Yang<sup>1,2+</sup>

13. China National Biotec Group Company Limited, 15F, Block 2, Fortune Tower, No.4 HuiXin East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China
14. National Engineering Technology Research Center for Combined Vaccines, Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., No.1 Huangjin Industrial Park Road, Jiangxia District, Wuhan 430207, China
15. First People's Hospital of Jiangxia District, No.1 Wenhua Road, Jiangxia District, Wuhan 430200, China
16. Sinopharm Wuhan Plasma-derived Biotherapies Co., Ltd, No.1A Huangjin Industrial Park Road, Jiangxia District, Wuhan 430207, China
17. CAS Key Laboratory of Special Pathogens, Wuhan Institute of Virology, Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 44 Xiao Hong Shan, Wuhan 430071, China
18. WuHanJinyintan Hospital, No.1 Jin Yin Tan Road, Dongxihu District, Wuhan 430023, China
19. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, National Research Center for Translational Medicine (Shanghai, NRCTMS), Institute of Respiratory Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China
20. Clinical Research Center, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital North, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Xiwang Road 999, Jiading District, Shanghai 200018, China
21. Wuhan Blood Center, No.8 BaoFeng First Road, Qiaokou District, Wuhan 430030, China
22. State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, NRCTMS, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China
23. Research Laboratory of Clinical Virology, Ruijin Hospital and Ruijin Hospital North, NRCTMS, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No.197 Ruijin 2<sup>nd</sup> Road, Shanghai 200025, China

24. National Institute for Food and Drug Control of China, No.29 HuaTuo Road, Daxing District, Beijing  
102629, China

### **Author Contributions**

XZ, ZC, and XY contributed to the design of the study. SM, ZW, LL, JZ, WC, YH, SH, LZ, ZZ, ZX, JH, HY, DZ, and DY collected the epidemiological and clinical data. JH, XY, YX, XL, and JZ processed statistical data. KD, BL, CL, HZ, TY, JQ, MZ, ZC and LC drafted the manuscript. ZS, CP, XG, BL, YH, JY, XW, YP, LL, ZZ, YW, KD, QG, WZ, XZ, YL, MY, SC, and DW was responsible for virus detection and summarizing all epidemiological and clinical data. All authors reviewed and approved the final version.