

# Plasma convalescențelor tratează COVID-19

## Posibilități și provocări

John D. Roback, MD, PhD; Jeannette Guarner, MD

În acest număr al JAMA, Shen și colab. raportează concluziile dintr-un studiu preliminar a 5 pacienți grav bolnavi cu insuficiență de coronavirus 2019 (COVID-19) care au fost tratați la Spitalul Poporului de Tineret din Shenzhen, China, folosind plasma de la persoane fizice recuperate. Toți pacienții aveau insuficiență respiratorie severă și au primit ventilație mecanică; 1 a avut nevoie de oxigen de membrană extra-corporală (ECMO) și 2 au avut pneumonie bacteriană și / sau fungică. Patru pacienți fără boli coexistente au primit plasma convalescentă în jurul zilei 20 de spitalizare, iar un pacient cu hipertensiune arterială și insuficiență valvulară mitrală a primit transfuzia plasmatică în ziua 10. Donatorul de plasmă a avut anticorpi anti-IgG și IgM dovediți anti-SARS-CoV-19 și a neutralizat virusul în culturile in vitro.

Deși acești pacienți au continuat să beneficieze de tratament antiviral în primul rând cu lopinavir / ritonavir și interferon, utilizarea de plasmă convalescentă ar fi putut contribui la recuperarea lor, deoarece starea clinică a tuturor pacienților s-a îmbunătățit la aproximativ 1 săptămână după transfuzie, după cum se dovedește prin normalizarea temperaturii corpului, precum și îmbunătățiri ale eșecului secvențial de organe scoruri de evaluare și raport PAO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub>. În plus, titlurile de anticorpi de neutralizare a pacienților au crescut și probele respiratorii au fost negative pentru SARS-CoV-2 între 1 și 12 zile după transfuzie.

Chiar dacă cazurile din raportul lui Shen și colab. sunt convingătoare și bine studiate, această investigație are limitări importante care sunt caracteristice altor serii de cazuri „anecdote”. Intervenția, administrarea de plasmă convalescentă, nu a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, iar rezultatele din grupul de tratament nu au fost comparate cu rezultatele la un grup de control al pacienților care nu au primit intervenția. Prin urmare, nu este posibil să se determine efectul clinic adevărat al acestei intervenții sau dacă pacienții s-ar fi putut recupera fără această terapie. În plus, pacienții au primit numeroase alte

terapii (inclusiv agenți antivirali și steroizi), ceea ce face imposibilă diferențierea contribuției specifice a plasmei convalescente la cursul sau rezultatele clinice. Mai mult decât atât, plasma convalescentă a fost administrată până la 3 săptămâni după internarea în spital și nu este clar dacă această sincronizare este optimă sau dacă administrarea anterioară ar fi putut fi asociată cu rezultate clinice diferite. În ciuda acestor limitări, studiul oferă câteva dovezi care să sprijine posibilitatea evaluării acestei terapii cunoscute în investigații mai riguroase care implică pacienți cu COVID-19 și boală severă.

Utilizarea plasmei convalescente nu este nouă; a fost utilizat pentru sindromul respirator acut sever (SARS), pandemia gripă A 2009 (H1N1), gripa aviară A (H5N1), mai multe febrele hemoragice precum Ebola și alte infecții virale. De exemplu, în 2005, Cheng și colab. au raportat rezultatele pacienților care au primit plasma convalescentă în Hong Kong în timpul focarului SARS din 2003.<sup>2</sup> Deși această investigație nu a fost un studiu randomizat, la 1775 de pacienți, cei 80 care au primit plasma convalescentă au avut o rată de mortalitate mai mică (12,5%) în comparație cu SARS în general - mortalitate legată de pacienții internați (n=299[17%]). Titlurile de anticorpi și volumele de transfuzie plasmatică au variat și nu par să corespundă cu răspunsul clinic; cu toate acestea, pacienții care au primit transfuzie în 14 zile de la debutul simptomelor (n = 33) au avut rezultate mai bune. Nu s-au raportat efecte adverse la pacienții care au primit plasma convalescentă.

În ciuda utilității potențiale a tratamentelor cu anticorpi pasivi, au fost puține eforturi concertate pentru a le utiliza ca terapii inițiale împotriva amenințărilor infecțioase emergente și pandemice. Absența unor studii mari contribuie cu siguranță la ezitarea angajării acestui tratament.

De asemenea, cele mai eficiente formulări (plasma

(Reprinted) JAMA Published online March 27, 2020 E1

© 2020 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by a Johns Hopkins University User on 03/27/2020

convalescentă sau globul hiperimun, H-Ig) nu sunt cunoscute. Plasma convalescentă prezintă avantajul că, în timp ce anticorpii săi limitează replicarea virală, alte componente plasmatică pot exercita, de asemenea, efecte benefice, cum ar fi refacerea factorilor de coagulare atunci când sunt administrați pacienților cu febră hemoragică, cum ar fi Ebola. Pe de altă parte, unitățile de plasmă convalescente individuale demonstrează o variabilitate dependentă de donator în specificitățile și titlurile anticorpului. În schimb, preparatele H-Ig conțin doze de anticorpi standardizate, deși fracționarea elimină IgM, care poate fi necesar împotriva unor virusi. Cu toate acestea, construirea unui stoc strategic de plasmă înghețată, redusă de agenți patogeni, colectată de la pacienții convalescenți Ebola cu activități de neutralizare virală bine caracterizate, este un exemplu al modului de a proceda în ciuda necunoscutelor existente.

Utilizarea terapiei cu anticorpi pasivi împotriva numărului în creștere rapidă a cazurilor de COVID-19 oferă o oportunitate fără precedent de a efectua studii clinice privind eficacitatea acestui tratament împotriva unui agent viral. Dacă rezultatele investigațiilor efectuate în mod riguros, cum ar fi un studiu clinic randomizat la scară largă, demonstrează eficacitatea, utilizarea acestei terapii ar putea contribui, de asemenea, la schimbarea cursului acestei pandemii. Cum ar putea fi redus acest lucru pentru a răspunde cererilor crescute? O abordare ar fi combinarea folosirii plasmei convalescente și a H-Ig într-un mod complementar pentru a trata pacienții infectați în actuala pandemie COVID-19 și infecțioase ulterioare.

valuri, poate cu următorii pași și considerente.

În primul rând, centrul de sânge ar putea începe să colecteze plasmă de la donatorii convingători, de preferință la marginea frunzei a unei infecțioase; cadrele medicale ar putea încuraja pacienții infectați cu COVID-19 să doneze după externarea spitalului. Plasma va fi testată, înghețată și distribuită în spitale; eşantioanele în pereche vor fi păstrate pentru investigații concomitente.

În al doilea rând, în câteva zile de la colectare, clinicienii ar putea transfera plasma convalescentă la pacienții infectați. Această abordare ar fi de așteptat să fie cea mai eficientă la pacienții înainte de a dezvolta un răspuns umoral la COVID-19; testele serologice care detectează anticorpii neutralizanți de COVID-19 ar fi benefice în identificarea celor mai buni candidați la tratament. Monitorizarea răspunsurilor pacienților prin rezultate clinice, de laborator și imagistică ar putea fi comparată cu titluri de anticorpi, specificități și activități de neutralizare în eşantioane de plasmă

împerecheate pentru a dezvolta algoritmi mai buni pentru identificarea factorilor pacientului și donatorului care împun eficacitatea clinică.

În al treilea rând, finanțarea pentru extinderea capacităților de colectare a plasmei, precum și pentru inițiativele de cercetare academice, industriale și guvernamentale, ar putea mobiliza aceste eforturi.

Cu toate acestea, în ciuda disponibilității potențial rapide, desfășurarea plasmei convalescente va avea o acoperire limitată, deoarece transfuziile sunt efectuate de obicei în mediul spital și pot necesita volume mari de perfuzie. În plus, transfuziile plasmatică sunt, de asemenea, asociate cu evenimente adverse care variază de la febră ușoară și reacții alergice la bronhospasm care poate pune viața, leziuni pulmonare acute asociate transfuziei și supraîncărcare circulatorie la pacienții cu tulburări cardiorespiratorii, care trebuie urmărite cu atenție. Există, de asemenea, un risc mic, dar diferit de zero, de transmitere a bolilor infecțioase.

În al patrulea rând, modelarea dinamică a infecțiilor cu COVID-19 și a factorilor asociați cu eficacitatea clinică ar putea fi utilizată pentru a informa distribuția plasmei convalescente (și a donatorilor) între centrele de sânge și industria plasmei sursă, astfel încât ultima să poată produce concentrat COVID-19 H-Ig.

În al cincilea rând, în câteva luni, ar putea fi posibil ca clinicienii să înceapă să folosească preparate H-Ig cu volum redus în setări ambulatorii și clinici de conducere, precum și în spitale. Preparatele concentrate H-Ig sunt un tratament injectabil, testat în timp pentru virale (de exemplu, hepatită A și B) și bacteriene (de exemplu, tetanos, difterie).

În principiu, fiecare doză furnizează preparate de anticorpi cu specificități, afinități și titluri stabilite cu exactitate împotriva COVID-19 și este logistic mai simplă decât plasma pentru a se distribui la nivel mondial. Ca și în cazul plasmei convalescente, va fi important să se identifice factorii care prezic răspunsuri la COVID-19 H-Ig, precum și să se urmărească evenimentele adverse.

În timp ce H-Ig (ca plasma) poate fi păstrat ani de zile, 70 de zile similară poate fi necesară pentru a fi reactivată în sezonul viitor, mai ales că eficacitatea pasivă a anticorpilor se scade din cauza mutațiilor virale acumulate. În timpul fiecărei iterații, investigațiile efectuate în paralel cu utilizarea clinică vor conduce la îmbunătățiri, de exemplu, ghidând cantitățile relative de plasmă convalescentă față de H-Ig care sunt preparate sau identificând pacienții care pot beneficia de aceste tratamente.

(Reprinted) JAMA Published online March 27, 2020 E1

© 2020 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by a Johns Hopkins University User on 03/27/2020

Atât academic cât și grupurile din industrie încep să investigheze eficacitatea terapilor cu anticorpi pasivi pentru infecția cu COVID-19. Dacă dovezile substanțiale și solide din studiile clinice efectuate în mod riguros stabilesc clar eficacitatea, iar dacă testele pot identifica pacienții care ar putea beneficia de imunitate pasivă, SUA și alte țări ar putea lua în considerare o campanie națională de furnizare a unui astfel de tratament.

Deși o provocare logistică, aceasta poate fi o singură abordare pentru a proteja populațiile cu risc ridicat și ar putea sinergiza cu eforturile paralele de dezvoltare a vaccinurilor și medicamentelor antivirale. Cu toate acestea, la fel cum direcția executivă a fost critică pentru implementarea rapidă a testelor COVID-19, astfel va fi important să accelerăm acest efort.

Concret, ar fi nevoie de îndrumări pentru a direcționa centrul de sânge și fracționarii de plasmă pentru a începe să acorde prioritate colecțiilor de la donatorii convalescenți COVID-19; accelerarea disponibilității acestor produse pentru utilizare terapeutică; crearea unei colecții de date, analiză și infrastructură de reglementare pentru a identifica factorii care prezic eficacitatea terapeutică și pentru a informa nivelurile relative ale plasmelor convalescente față de producția de H-Ig; și elimina barierele de reglementare care, de exemplu, limitează în prezent utilizarea tehnologiei de reducere a patogenilor pentru colecțiile de plasmă convalescente sau care necesită stocuri de inventar de câteva luni la produsele farmaceutice H-Ig.

#### INFORMAȚII PRIVIND ARTICOLUL

**Afilieri ale autorului:** Laboratoare medicale Emory, Centrul pentru transfuzii și terapii celulare, Școala universitară de medicină Emory, Atlanta, Georgia (Roback); Emory Medical Laboratories, Emory University Hospital-Mix dtown Core Laboratory, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia (Guarner).

**Autor corespondent:** Jeannette Guarner, MD, Emory Medical Laboratories, Emory University Hospital-Midtown Core Laboratory, Emory University School of Medicine, 1364 Clifton Rd, Atlanta, GA 30322 (jguarne@emory.edu).

**Publicat online:** 27 martie 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.4940

**Dezvăluirile privind conflictele de interese:** Dr Roback raportează că este membru al Consiliului consultativ medical al serviciilor biomedicale al Crucii Roșii americane; un consultant la CSL Plasma; un consultant la Secur Transfusion

Services; și un cofondator, acționar și consultant la Cambium Medical Technologies. Dr. Guarner nu raportează nicio divulgare.

#### REFERINȚE

1. Shen C, Wang Z, Zhao F și colab. Tratatamentul a 5 pacienți bolnavi critici cu COVID-19 cu plasmă convalescentă. JAMA ... Publicat online 27 martie 2020 doi: 10.1001 / jama.2020.4783
2. Cheng Y, Wong R, Soo YO și colab. Utilizarea terapiei plasmatice convalescente la pacienții cu SARS din Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24 (1): 44-46. doi: 10.1007 / s10096-004-1271-9
3. Leider JP, Brunner PA, Ness PM. Transfuzie convalescentă pentru gripă pandemică: pregătirea băncilor de sânge pentru un nou produs plasmatic? Transfuzie. 2010; 50 (6): 1384-1398. doi: 10.1111 / j.1537-2995.2010.02590.x
4. Casadevall A, Pirofski LA. Opțiunea de ser convalescent pentru conținerea

COVID-19. J Clin Invest. 2020; 138003. doi: 10.1172 / JCI138003

5. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S și colab. Unitatea de bioconținere Nebraska și Unitatea de boli transmisibile grave Emory. Utilizarea TKM-100802 și plasmă convalescentă la 2 pacienți cu boală cu virusul Ebola din Statele Unite. Clin Infect Dis. 2015; 61 (4): 496-502. doi: 10.1093 / cid / civ334
6. Dean CL, Hooper JW, Dye JM și colab. Caracterizarea răspunsului imun al donatorului de plasmă convalescent Ebola și a plasmelor tratate cu psoralen în Statele Unite. Transfuzie. 2020. doi: 10.1111 / trf.15739
7. Tabor E. Epidemiologia transmiterii virusului de către derivați plasmatice: studii clinice care verifică lipsa de transmitere a virusurilor hepatitei B și C și a tipului HIV 1. Transfuzie. 1999; 39 (11-12): 1160-1168. doi: 10.1046 / j.1537-2995.1999.39111160.x