

ARTICOLO ORIGINALE

Trattamento ambulatoriale precoce per Covid-19 con plasma convalescente

David J. Sullivan, MD, Kelly A. Gebo, MD, MPH, Shmuel Shoham, MD, Evan M. Bloch, MB, Ch.B., Bryan Lau, Ph.D., Arthi G. Shenoy, MD, Giselle S. Mosnaim, MD, Thomas J. Gniadek, MD, Ph.D., Yuriko Fukuta, MD, Ph.D., Bela Patel, MD, Sonya L. Heath, MD, Adam C. Levine, MD, MPH, Barry R. Meisenberg, MD, Emily S. Spivak, MD, Shweta Anjan, MD, Moises A. Huaman, MD, Janis E. Blair, MD, Judith S. Currier, MD, James H. Paxton, MD, Jonathan M. Gerber, MD, Joann R. Petrini, Ph.D., MPH, Patrick B. Broderick, MD, William Rausch, Sc.B., CIP, Marie-Elena Cordisco, MA, Jean Hammel, MD, Benjamin Greenblatt, MD, Valerie C. Cluzet, MD, Daniel Cruser, MD, Kevin Oei, DO, Matteo Abinante, DO, MPH, Laura L. Hammitt, MD, Catherine G. Sutcliffe, Ph.D., Donald N. Forthal, MD, Martin S. Zand, MD, Edward R. Cachay, MD, Jay S. Raval, MD, Seble G. Kasaye, MD, E. Colin Foster, Michele Roth, Christi E. Marshall, Anusha Yarava, Pharm.D., Karen Lane, CCRP, Nichol A. McBee, MPH, Amy L. Gawad, MPH, Nicky Karlen, Atika Singh, MSPH, Daniel E. Ford, MD, Ph.D., Douglas A. Jabs, MD, MBA, Lawrence J. Appel, MD, MPH, David M. Ombra, JD, Stephan Ehrhardt, MD, MPH, Sheriza N. Baksh, Ph.D., MPH, Oliver Laeyendecker, Ph.D., MBA, Andrew Pekosz, Ph.D., Sabra L. Klein, Ph.D., Arturo Casadevall, MD, Ph.D., Aaron AR Tobian, MD, Ph.D., e Daniel F. Hanley, MD [et al.](#)

March 30, 2022

DOI: 10.1056/NEJMoa2119657

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Articolo

Figure/Media

[Metrica](#)[26 Riferimenti](#)

Astratto

SFONDO

Il plasma convalescente policlonale può essere ottenuto da donatori che si sono ripresi dalla malattia di coronavirus 2019 (Covid-19). L'efficacia di questo plasma nel prevenire gravi complicanze nei pazienti ambulatoriali con Covid-19 di recente insorgenza è incerta.

METODI

In questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato, abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza del plasma convalescente Covid-19, rispetto al plasma di controllo, in adulti sintomatici (≥ 18 anni di età) che erano risultati positivi al test respiratorio acuto severo sindrome da coronavirus 2, indipendentemente dai loro fattori di rischio per la progressione della malattia o lo stato vaccinale. I partecipanti sono stati arruolati entro 8 giorni dall'esordio dei sintomi e hanno ricevuto una trasfusione entro 1 giorno dalla randomizzazione. L'outcome primario era l'ospedalizzazione correlata al Covid-19 entro 28 giorni dalla trasfusione.

RISULTATI

I partecipanti sono stati arruolati dal 3 giugno 2020 al 1 ottobre 2021. Un totale di 1225 partecipanti sono stati randomizzati e 1181 hanno ricevuto una trasfusione. Nell'analisi intention-to-treat modificata prespecificata che includeva solo i partecipanti che hanno ricevuto una trasfusione, l'esito primario si è verificato in 17 su 592 partecipanti (2,9%) che hanno ricevuto plasma convalescente e 37 su 589 partecipanti (6,3%) che hanno ricevuto plasma di controllo (riduzione del rischio assoluto, 3,4 punti percentuali; intervallo di confidenza al 95%, da 1,0 a 5,8; $P=0,005$), che corrispondeva a una riduzione del rischio relativo del 54%. La prova dell'efficacia nei partecipanti vaccinati non può essere dedotta da questi dati perché 53 dei 54 partecipanti con Covid-19 che sono stati ricoverati in ospedale non erano vaccinati e 1 partecipante era parzialmente vaccinato.

CONCLUSIONI

Nei partecipanti con Covid-19, la maggior parte dei quali non vaccinati, la somministrazione di plasma convalescente entro 9 giorni dall'insorgenza dei sintomi ha ridotto il rischio di progressione della malattia che porta al ricovero in ospedale. (Finanziato dal Dipartimento della Difesa e altri; numero CSSC-004 ClinicalTrials.gov, [NCT04373460](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04373460).)

Introduction

Negli Stati Uniti, circa l'8% delle persone è ricoverato in ospedale dopo l'infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), che causa la malattia da coronavirus 2019 (Covid-19). La maggior parte delle terapie per il Covid-19 ha come obiettivo la progressione della malattia o la morte nei pazienti ospedalizzati. Tuttavia, la Food and Drug Administration (FDA) ha rilasciato un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per tre terapie con anticorpi monoclonali per pazienti ambulatoriali dopo che i dati hanno mostrato una diminuzione dell'incidenza della progressione della malattia e dell'ospedalizzazione quando queste terapie sono state somministrate entro 5-7 giorni dopo il insorgenza del Covid-19.¹⁻³ Sono necessarie terapie ambulatoriali alternative, in particolare in contesti in cui la terapia con anticorpi monoclonali non è disponibile (p. es., nei paesi a basso e medio reddito),⁴ scarse o inefficaci (cioè a causa di varianti resistenti agli anticorpi monoclonali).⁵

I problemi di sicurezza relativi al plasma convalescente Covid-19 non sono stati identificati nelle popolazioni ricoverate.^{6,7} In uno studio, il plasma convalescente Covid-19 ad alto titolo somministrato subito dopo il ricovero ha ridotto l'incidenza di morte per Covid-19 del 50%,⁸ ma i dati di studi clinici randomizzati non hanno mostrato un beneficio coerente nei pazienti ospedalizzati.⁹ Esiste una certa

eterogeneità rispetto ai partecipanti ricoverati, con alcuni studi che mostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza dei decessi ^{10,11} e altri che non mostrano questi risultati. ¹²⁻¹⁵ In generale, risultati migliori sono associati alla fornitura di plasma ad alto titolo entro pochi giorni dall'insorgenza dei sintomi. ¹⁶

I dati degli studi randomizzati che coinvolgono pazienti ambulatoriali con Covid-19 sono limitati. ¹⁷ In uno studio condotto in Argentina, l'uso del plasma convalescente Covid-19 in regime ambulatoriale è stato associato a una riduzione del rischio relativo del 48% in progressione a malattia grave (riduzione del rischio assoluto, 15 punti percentuali) quando è stato somministrato entro 72 ore dopo l'insorgenza di sintomi lievi di Covid-19. ¹⁸ Tuttavia, in uno studio sul plasma convalescente Covid-19 somministrato a pazienti del pronto soccorso ad alto rischio di progressione del Covid-19, l'arruolamento è stato interrotto per inutilità. ¹⁹

Nello studio Convalescent Plasma to Limit SARS-CoV-2 Associated Complications (CSSC-004), abbiamo cercato di determinare se una trasfusione di plasma convalescente Covid-19 (contenente >1:320 livelli di anticorpi della proteina anti-spike SARS-CoV-2) entro 9 giorni dalla comparsa dei sintomi sarebbe efficace nel prevenire la progressione della malattia che porta al ricovero in ospedale. La nostra popolazione di prova era composta da adulti di età pari o superiore a 18 anni e i partecipanti sono stati inclusi nello studio indipendentemente dalle condizioni coesistenti e dallo stato di vaccinazione.

Metodi



PROGETTAZIONE E SUPERVISIONE DI PROVA

In questo studio in doppio cieco, randomizzato e controllato, abbiamo confrontato il plasma convalescente Covid-19 qualificato con il plasma di controllo. La FDA ha approvato il [protocollo](#) di sperimentazione (disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org) nella domanda sperimentale di nuovi farmaci (IND 19725), sponsorizzata dalla Johns Hopkins University. I siti di iscrizione e gli investigatori sono elencati [nell'Appendice Supplementare](#) , disponibile su NEJM.org.

I dati sono stati raccolti dagli investigatori e dal personale della banca del sangue in ogni sito partecipante. La direzione dello studio e gli investigatori del centro di coordinamento clinico e del centro di coordinamento dei dati hanno progettato lo studio, analizzato i dati e garantiscono l'accuratezza e la completezza dei dati e l'aderenza dello studio al [protocollo](#) . Non erano in essere accordi di riservatezza prestabiliti tra gli sponsor e gli autori. Gli sponsor dello studio non hanno contribuito al disegno dello studio, alla raccolta, all'analisi e all'interpretazione dei dati o alla decisione di inviare il manoscritto per la pubblicazione.

Il comitato di revisione istituzionale della Johns Hopkins University fungeva da comitato di revisione istituzionale unico. Per i siti del Center for American Indian Health, il protocollo è stato esaminato e approvato in modo indipendente dal Navajo Nation Human Research Review Board e dall'Indian Health Service National Institutional Review Board. Il protocollo è stato approvato anche dall'Ufficio per la protezione della ricerca umana del Dipartimento della Difesa. Un monitor medico indipendente che non era a conoscenza degli incarichi del gruppo di prova ha esaminato tutti gli eventi avversi gravi e un

gruppo indipendente di tre medici che non erano a conoscenza degli incarichi del gruppo di prova ha giudicato i ricoveri e la gravità relativi al Covid-19. Un comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha fornito revisioni intermedie di sicurezza ed efficacia.

PARTECIPANTI

In 23 siti di sperimentazione negli Stati Uniti, abbiamo assegnato ai partecipanti SARS-CoV-2-positivi (≥ 18 anni di età) entro 8 giorni dall'insorgenza dei sintomi di Covid-19 a ricevere una trasfusione entro il giorno 9. I partecipanti sono stati reclutati con il uso di elenchi basati su cliniche di pazienti ambulatoriali positivi a SARS-CoV-2, referral medici o referral dei partecipanti, o tramite annunci pubblicitari a pagamento che sono stati aumentati da storie mediatiche guadagnate, indirizzando i partecipanti a un call center o sito Web gestito da un'agenzia di comunicazioni di marketing e società di consulenza. Gli annunci sui media a pagamento erano focalizzati geograficamente vicino ai siti di studi clinici. Gli annunci sono stati inseriti nei motori di ricerca, nei siti di social media, nei siti di test Covid-19 ad alto volume e nei media locali. Il personale di prova e gli investigatori hanno confermato che ogni partecipante poteva essere trattato in sicurezza in regime ambulatoriale.

I criteri di esclusione includevano il precedente ricovero correlato a Covid-19 o il ricovero programmato entro 24 ore dall'arruolamento, precedenti reazioni a trasfusioni di emoderivati, l'incapacità di aderire al protocollo o la ricezione di anticorpi monoclonali prima dell'arruolamento. Erano ammissibili le persone in gravidanza così come quelle che avevano ricevuto un vaccino Covid-19 prima o durante il follow-up e quelle che avevano ricevuto glucocorticoidi. Tutti i partecipanti allo studio hanno fornito il consenso informato scritto.

RANDOMIZZAZIONE E INTERVENTO

Dopo lo screening, i partecipanti di tutti i siti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 con l'uso di un sistema centrale basato sul Web e una sequenza di blocchi permutati per ricevere plasma convalescente Covid-19 o plasma di controllo (ciascuno somministrato in un'unica dose ad un volume di circa 250 ml). La randomizzazione è stata stratificata in base al sito dello studio e all'età dei partecipanti (< 65 anni o ≥ 65 anni). Entrambi i prodotti sperimentali sono stati abbinati per la compatibilità ABO e le etichette esistenti sono state ricoperte con etichette che dicevano "Plasma scongelato (volume), conservare a 1–6°C; nuovo farmaco limitato dalla legge federale (o statunitense) all'uso sperimentale" al fine di preservare i codici di verifica. Il plasma convalescente o il plasma di controllo sono stati trasfusi per un periodo di circa 1 ora entro 24 ore dall'arruolamento, seguito da un periodo di osservazione di 30 minuti.

La presenza di anticorpi SARS-CoV-2 è stata confermata nei donatori idonei dopo che una diluizione plasmatica di 1:320 è risultata positiva su uno dei tre saggi di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) convalidati con proteine spike, incluso l'ELISA Anti-SARS-CoV-2 (IgG) (Euroimmun), il Vitros Covid-19 IgG Assay (Ortho Clinical Diagnostics) e il Covid-19 ELISA IgG Antibody Test (Mount Sinai Laboratory), in un laboratorio certificato dal processo Clinical Laboratory Improvement Amendments. Dopo che il plasma convalescente del donatore è stato qualificato per l'uso, i livelli di anticorpi sono stati caratterizzati nei laboratori di ricerca da titoli end-point di spike ancestrali a lunghezza intera, test di neutralizzazione della crescita di virus vivi e unità arbitrarie sul test Euroimmun IgG secondo le raccomandazioni del produttore del test diluizione di 1:101. [20Dopo luglio 2021, le trasfusioni sono state limitate alle](#)

unità di plasma con unità arbitrarie superiori a 3,5 a una diluizione 1:101 sul test Euroimmun IgG, in conformità con la FDA EUA 21 del 9 marzo 2021 per il plasma convalescente ad alto titolo per ospedalizzati pazienti. Unità di plasma di controllo sono state donate nel 2019 o ottenute da persone che sono risultate sieronegative per SARS-CoV-2 dopo dicembre 2019.

RISULTATI

L'outcome primario era l'ospedalizzazione correlata al Covid-19 entro 28 giorni dalla trasfusione, valutata come incidenza cumulativa nel gruppo con plasma convalescente rispetto al gruppo con plasma di controllo. La decisione di ricoverare i pazienti è stata a discrezione dei fornitori locali. Sebbene la morte prima del ricovero facesse parte dell'esito primario specificato dal protocollo, non si è verificata nello studio. Quindi, l'outcome primario è equivalente al ricovero correlato al Covid-19. I ricoveri correlati al Covid-19 e la gravità della malattia nei pazienti ospedalizzati sono stati giudicati da un gruppo di tre medici che non erano a conoscenza degli incarichi del gruppo di prova.

Non sono riportati esiti secondari prespecificati qui. Nell'analisi dei sottogruppi, tutti i sottogruppi (p. es., il tempo dall'inizio dei sintomi alla trasfusione di plasma) sono stati prespecificati.

VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Gli eventi avversi sono stati classificati in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 5.0. Gli esiti di sicurezza che sono stati monitorati durante lo studio includevano eventi avversi gravi correlati alla trasfusione che si sono manifestati come segue: reazioni trasfusionali gravi, sindrome da distress respiratorio acuto o eventi avversi di grado 3 o 4. Un monitor medico indipendente che non era a conoscenza dello studio- le assegnazioni di gruppo hanno valutato gli eventi avversi, gli eventi avversi gravi e le variazioni rispetto al basale nei valori di laboratorio di sicurezza.

ANALISI STATISTICA

Il piano di analisi statistica, incluso nel [protocollo](#) di prova su NEJM.org, è stato finalizzato prima del blocco e dello sblocco del database. Inizialmente abbiamo stimato che una dimensione del campione di 1280 partecipanti avrebbe fornito allo studio l'80% di potenza per rilevare una differenza tra i gruppi di almeno il 25% nel rischio relativo di ricovero, assumendo un rischio stimato di ricovero del 22% nel plasma di controllo gruppo, a un livello di significatività unilaterale di 0,05. Questa dimensione del campione è stata aumentata a 1344 per consentire il follow-up della potenziale perdita.

Abbiamo calcolato la differenza di rischio e il tempo medio di sopravvivenza limitato (il tempo medio atteso per il ricovero o la morte entro 28 giorni) in un'analisi dell'intenzione modificata che escludeva i partecipanti che non avevano ricevuto trasfusione di plasma convalescente o plasma di controllo. Abbiamo stimato l'incidenza cumulativa utilizzando lo stimatore doppiamente robusto basato su uno stimatore mirato basato sulla perdita minima.²² Al fine di aumentare la precisione delle stime e di tenere conto della potenziale censura dipendente, le analisi sono state aggiustate per variabili di base potenzialmente correlate all'esito primario.²² Al fine di determinare quali variabili candidate prespecificate includere, abbiamo condotto la selezione delle variabili utilizzando il metodo della foresta di sopravvivenza casuale nell'intero campione mentre non eravamo a conoscenza delle assegnazioni del gruppo di prova (vedere l' [Appendice Supplementare](#)). Abbiamo utilizzato l'imputazione per i valori mancanti in un algoritmo per selezionare le covariate da includere in un modello di stima mirato basato

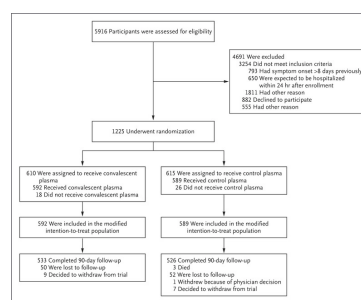
sulla perdita minima. Un'analisi del tempo all'evento è stata basata sul periodo dal momento della trasfusione fino a quando si è verificato un esito. Per determinare la significatività statistica è stato utilizzato un test a due code con un errore di tipo I di 0,05. I dettagli completi della conduzione del processo sono forniti nel protocollo.

Risultati



POPOLAZIONE DI PROVA

Figura 1.



Iscrizione, randomizzazione e follow-up.

Dal 3 giugno 2020 al 1 ottobre 2021, un totale di 1225 partecipanti in 23 siti che erano risultati positivi per SARS-CoV-2 (87% per rilevamento dell'RNA e 13% per rilevamento dell'antigene) sono stati randomizzati; di questi partecipanti, 592 hanno ricevuto plasma convalescente e 589 hanno ricevuto plasma di controllo, per un totale di 1181 partecipanti che sono stati inclusi nell'analisi dell'intenzione di trattamento modificata (**Figura 1**). A causa del numero di ricoveri in forte calo dopo l'arruolamento dei primi 1000 partecipanti, l'iscrizione allo studio è stata interrotta dalla direzione dello studio (i cui membri non erano a conoscenza degli incarichi del gruppo di studio) dopo che più del 90% dell'obiettivo di iscrizione iniziale è stato raggiunto.

Tabella 1.

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Convalescent Plasma (N=592)	Control Plasma (N=589)
Median age (IQR) — yr	42 (32–54)	44 (33–55)
Age category — no. (%)		
18–34 yr	190 (32.1)	165 (28.0)
35–49 yr	207 (35.0)	208 (35.3)
50–64 yr	155 (26.2)	176 (29.9)
≥65 yr	40 (6.8)	40 (6.8)
Female sex — no. (%)	323 (54.6)	352 (59.8)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	22 (3.7)	22 (3.7)
Black	92 (15.5)	71 (12.1)
American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	9 (1.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.3)	2 (0.3)
White	459 (77.5)	475 (80.6)
Hispanic or Latino	80 (13.5)	90 (15.3)
BMI — no. (%)‡		
≥30	210 (35.5)	234 (39.7)
≥35	97 (16.4)	107 (18.2)
Coexisting conditions — no. (%)		
Hypertension	140 (23.6)	136 (23.1)
Diabetes	49 (8.3)	50 (8.5)
Asthma	59 (10.0)	73 (12.4)
HIV infection	13 (2.2)	12 (2.0)
Pregnancy	2 (0.3)	1 (0.2)
Median time from symptom onset to transfusion (IQR) — days	6 (4–7)	6 (4–7)
Vaccination status — no. (%)		
Unvaccinated	493 (83.3)	481 (81.7)
Partially vaccinated	27 (4.6)	31 (5.3)
Fully vaccinated	72 (12.2)	77 (13.1)

* The corresponding percentages for age, sex, and race or ethnic group in persons with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the U.S. population are provided in Table S2. HIV denotes human immunodeficiency virus, and IQR interquartile range.

† Race or ethnic group was reported by the participants.

‡ The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Caratteristiche di base dei partecipanti nella popolazione modificata con intenzione di trattare.

Non c'erano squilibri evidenti tra i gruppi di studio rispetto alle caratteristiche di base, comprese le condizioni coesistenti, lo stato di vaccinazione Covid-19, i segni vitali e i risultati clinici di laboratorio (**Tabella 1** e **Tabella S1 nell'Appendice Supplementare**). L'età media era di 43 anni; 80 partecipanti (7%) avevano 65 anni o più e 411 partecipanti (35%) avevano 50 anni o più. I partecipanti neri (163 persone) e i partecipanti ispanici o latini (170 persone) rappresentavano ciascuno oltre il 10% dei partecipanti, mentre 21 partecipanti (2%) erano indiani d'America o nativi dell'Alaska o nativi hawaiani o altri abitanti delle isole del Pacifico. Le donne, di cui 3 incinte, costituivano il 57% dei partecipanti. Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi alla trasfusione è stato di 6 giorni.

La percentuale di partecipanti neri allo studio era simile a quella della popolazione generale degli Stati Uniti, ma la percentuale di partecipanti ispanici era inferiore. Inoltre, nella popolazione dello studio, i partecipanti di età pari o superiore a 65 anni e gli uomini erano meno frequentemente rappresentati rispetto ai partecipanti più giovani e alle donne (Tabella S2).

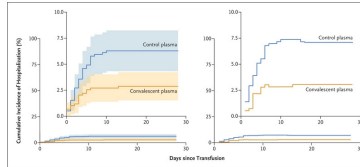
PLASMA CONVALESCENTE

Un totale di 333 unità di plasma convalescente Covid-19 che erano state ottenute da donatori unici sono state trasfuse in 592 partecipanti. Molte aliquote identiche di plasma che erano state ottenute da donazioni singole di grandi volumi sono state somministrate a 2-4 riceventi. Delle 333 unità di plasma convalescente, 300 (90%) sono state donate tra aprile e dicembre 2020 e le restanti 33 sono state donate tra gennaio e aprile 2021. Analisi sierologica con l'uso di saggi sviluppati presso il laboratorio di ricerca della Johns Hopkins University²⁰ ha rivelato che l'80% di tutte le unità aveva titoli anticorpali della proteina spike SARS-CoV-2 di almeno 1:4860 (il titolo end-point equivalente a 105 unità arbitrarie internazionali per millilitro di legame spike), virus da 2 a 3 giorni neutralizzazione della coltura di almeno 8 unità internazionali per millilitro e maggiore di 3,5 unità arbitrarie sul test Euroimmun IgG

(Fig. S1). Il benchmark Euroimmun ha soddisfatto la definizione FDA del 2021 di plasma convalescente ad alto titolo.²¹

ESITO PRIMARIO: RICOVERO

Figura 2.



Incidenza cumulativa della malattia da coronavirus 2019-Ricoveri correlati.

Tavolo 2.

Variable	Convalescent Plasma (N=592)	Control Plasma (N=589)	P Value†
Primary outcome: participants with Covid-19-related hospitalization (n)	17	37	0.005‡
Participants with hospitalization unrelated to Covid-19 (n)§	4	3	
Disease severity in hospitalized participants (n)			
Death¶	0	3	
Mechanical ventilation, ICU hospitalization, or both due to Covid-19	3	4	
Non-ICU hospitalization due to Covid-19, with supplemental oxygen	12	26	
Non-ICU hospitalization due to Covid-19, without supplemental oxygen	2	4	
A stay of ≥24 hr for observation in an emergency department, field hospital, or other health-care unit or receipt of oxygen for ≥24 hr outside of hospital¶¶	0	0	
Expected time free of hospitalization (days)	27.26	26.27	
Difference (days)	0.99(0.18)		0.000**
Probability of remaining free of hospitalization (%)	97	93	
Risk difference (percentage points)	4.1		0.000††

* Plus-minus values are means ± SE. A total of 613 participants were randomly assigned to the convalescent-plasma group, and 613 participants were randomly assigned to the control-plasma group. Included here are patients in the modified intention-to-treat population, which included only participants who received a transfusion. ICU denotes intensive care unit.

† The P value shown are two-sided.

‡ Fisher's exact test was used for calculations with the Cochran-Mantel-Haenszel test. The one-sided P value specified in the statistical analysis plan is 0.004. ††† denotes risk difference, a percentage points.

§ The number of non-hospitalizations that were attributable to COVID-19 are shown in the convalescent-plasma group; the reasons for these hospitalizations were attempted suicide, fall/injury in a participant who had stopped receiving medication, complex respiratory, and osteoporosis in the control-plasma group; the reasons for these hospitalizations were epiglottitis, complex respiratory, and focal bacterial pneumonia.

¶ Clinical details are described in the Supplementary Appendix.

¶¶ The nominal mean survival time was adjusted for age, BMI, baseline levels of albumin, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, glucose, and potassium, and baseline abnormal findings on physical examination of the head, eyes, ears, nose, and throat, as specified in the statistical analysis plan.

|||| The number of deaths is shown in the convalescent-plasma group, and the data are not shown in the control-plasma group.

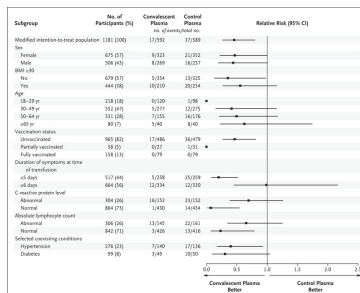
†† The one-sided P value specified as the level of significance in the statistical analysis plan is 0.002.

††† The one-sided P value specified as the level of significance in the statistical analysis plan is 0.003.

Ricovero o morte correlata a Covid-19 prima del giorno 28 nei partecipanti che hanno ricevuto plasma convalescente o plasma di controllo.

Nella popolazione prespecificata dello studio intention-to-treat modificata che escludeva i partecipanti che non hanno ricevuto una trasfusione, l'esito del ricovero correlato a Covid-19 entro 28 giorni si è verificato in 17 dei 592 partecipanti (2,9%) che hanno ricevuto plasma convalescente Covid-19 e in 37 su 589 partecipanti (6,3%) che hanno ricevuto plasma di controllo (riduzione assoluta del rischio, 3,4 punti percentuali; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 1,0 a 5,8; P=0,005) (Figura 2 e Tabella 2). La riduzione del rischio relativo è stata del 54%.

Figura 3.



Analisi dei sottogruppi.

I risultati di un'analisi di stima basata sulla perdita minima predefinita, rettificata e mirata erano simili a quelli dell'analisi non rettificata ([Tabella 2](#)) perché le incidenze cumulative erano simili. I risultati sono stati simili in sottogruppi prespecificati definiti in base a sesso, indice di massa corporea, età, stato vaccinale e stato rispetto all'ipertensione e al diabete ([Figura 3](#)). I risultati suggeriscono che i risultati della stima puntuale erano migliori nei partecipanti che hanno ricevuto una trasfusione entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi rispetto a quelli che hanno ricevuto una trasfusione più tardi ([Figura 3](#)).

La maggior parte dei partecipanti che sono stati ricoverati in ospedale non erano vaccinati (53 su 54 partecipanti). Le caratteristiche demografiche e cliniche di base dei partecipanti ricoverati in ospedale erano simili a quelle dei partecipanti che non erano stati ricoverati in ospedale. I livelli di anticorpi nelle unità di plasma convalescente Covid-19 trasfuso erano simili nei partecipanti ospedalizzati e non ospedalizzati (Figura S1). La durata media del ricovero è stata la stessa (6 giorni in entrambi i gruppi di prova) dopo l'esclusione dei tre decessi nel gruppo di controllo-plasma. L'intervallo tra la donazione di plasma e la trasfusione è stato simile nei riceventi di plasma convalescente che sono stati ricoverati in ospedale e in quelli che non sono stati ricoverati in ospedale (Fig. S2).

GRAVITÀ DELLA MALATTIA

Nella popolazione modificata intention-to-treat, 12 partecipanti nel gruppo con plasma convalescente e 26 partecipanti nel gruppo con plasma di controllo hanno avuto una progressione della malattia che ha portato all'uso di ossigeno in ospedale ([Tabella 2](#)). Tutti e tre i decessi dopo il ricovero si sono verificati nel gruppo di controllo con plasma.

ALTRE ANALISI DI PROVA

Prima dello sblocco dei dati dello studio, 7 ricoveri sono stati giudicati non correlati al Covid-19 ([Appendice Supplementare](#)). In un'analisi che includeva 61 ricoveri per qualsiasi causa entro 28 giorni dalla trasfusione, i ricoveri si sono verificati in 21 su 592 partecipanti (3,5%) che hanno ricevuto plasma convalescente Covid-19 e in 40 su 589 partecipanti (6,8%) che hanno ricevuto plasma di controllo (assoluta riduzione del rischio, 3,3 punti percentuali; IC 95%, da 0,7 a 5,8), con una riduzione del rischio relativo del 47%. Tutti i 1181 partecipanti che avevano ricevuto una trasfusione avevano confermato lo stato ospedaliero entro il giorno 28.

SICUREZZA

Sono stati segnalati un totale di 89 eventi avversi di grado 3 o 4 (34 nel gruppo con plasma convalescente e 55 nel gruppo con plasma di controllo) (Tabella S3). Anche i 44 casi di polmonite classificati come eventi avversi (14 nel gruppo con plasma convalescente e 30 nel gruppo con plasma di controllo) sono stati gli esiti dello studio. Un totale di 16 eventi avversi di grado 3 o 4 (7 nel gruppo con plasma convalescente e 9 nel gruppo con plasma di controllo) si sono verificati in partecipanti non ricoverati in ospedale (Tabella S4). Una trasfusione è stata interrotta dopo la somministrazione di 2-3 ml, quando nel partecipante si sono sviluppati eritema diffuso e nausea; quel partecipante è stato valutato nel pronto soccorso ed è stato dimesso (Tabella S5). Un partecipante al gruppo di controllo con plasma ha avuto una progressione della malattia verso la sindrome da distress respiratorio acuto che è stata giudicata causata da Covid-19 (Tabella S6); quel partecipante ha ricevuto ventilazione meccanica ed è morto.



Discussione

In questo studio randomizzato che ha coinvolto pazienti ambulatoriali con recente infezione da SARS-CoV-2, la somministrazione di plasma convalescente Covid-19 ha ridotto l'incidenza del ricovero. Il numero da trattare per scongiurare un ricovero era 29,4. Il siero o il plasma immunitario sono stati usati in modo sicuro per il trattamento di malattie infettive per più di 100 anni.¹⁷ Risultati contrastanti con questi trattamenti in precedenti focolai di malattie infettive potrebbero essere dovuti alla mancanza di moderni progetti di studio, piccole dimensioni del campione, una risposta virale differenziale agli anticorpi passivi, l'inclusione di unità con bassi titoli anticorpali o la somministrazione troppo tempo dopo l'inizio della malattia.²³ I risultati del nostro studio multisito in cieco sono coerenti con quelli dei precedenti studi sulle terapie a base di anticorpi. Questi studi hanno dimostrato che l'efficacia è associata alla somministrazione precoce di quantità sufficienti di anticorpi specifici del patogeno per mediare un effetto antivirale.²³ Dati clinici recenti forniscono supporto per l'osservazione che sia il plasma policlonale che gli anticorpi monoclonali portano a un rischio ridotto di progressione della malattia se somministrati precocemente (cioè, nella prima settimana o entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi) e a dosi elevate sia in pazienti ambulatoriali che pazienti sieronegativi.

Il nostro studio si basa sui risultati di uno studio argentino che ha coinvolto 160 pazienti anziani con Covid-19 che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere plasma convalescente o plasma di controllo entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi. Quello studio ha mostrato una riduzione del rischio relativo del 48% per l'ipossiemia o la tachipnea.¹⁸ Al contrario, nel nostro studio, i partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni hanno ricevuto una trasfusione entro 9 giorni dall'insorgenza dei sintomi e il 44% di questi partecipanti ha ricevuto una trasfusione entro 5 giorni; a causa di potenziali ritardi nei test diagnostici, questa trasfusione successiva può essere più pratica della trasfusione entro 72 ore. I risultati del nostro studio sono in contrasto con quelli di un altro studio sul plasma convalescente Covid-19.¹⁹ In quello studio, condotto in 48 dipartimenti di emergenza, i partecipanti che sono stati arruolati alla presentazione al pronto soccorso rappresentavano probabilmente una popolazione a maggior rischio di ricovero. Un quarto dei partecipanti ricoverati ha avuto un evento di esito primario durante la randomizzazione e la visita iniziale al pronto soccorso, quindi c'era un tempo limitato per il plasma convalescente Covid-19 per esercitare un effetto. Inoltre, in quello studio, i pazienti del gruppo con plasma convalescente e quelli del gruppo di controllo hanno avuto un numero uguale di visite di ritorno al pronto soccorso o alla clinica di cure urgenti.

I nostri risultati sono simili a quelli di uno studio che ha valutato l'efficacia degli anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2, compresa l'entità dell'effetto. Nell'analisi completa condotta in quello studio, la probabilità di future visite mediche assistite era del 49% inferiore nel gruppo combinato con anticorpi monoclonali rispetto al gruppo di controllo e nel sottogruppo SARS-CoV-2 anticorpo-negativo, la probabilità di future le visite mediche assistite erano inferiori del 59% nel gruppo combinato con anticorpi monoclonali rispetto al gruppo di controllo.¹ La nostra popolazione includeva partecipanti che avevano avuto sintomi per un massimo di 8 giorni, mentre una prova di sotrovimab includeva partecipanti che avevano avuto sintomi per 5 giorni o meno,² e una prova di bamlanivimab più etesesevimab è stata limitata all'infusione entro 3 giorni dalla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.³ In un'analisi di sottogruppo nel nostro studio, la trasfusione precoce (somministrazione ≤ 5 giorni dopo

l'insorgenza dei sintomi) sembrava essere associata a una maggiore riduzione del rischio di ospedalizzazione.

Sebbene gli anticorpi monoclonali siano disponibili nei paesi ad alto reddito, sono costosi da produrre, richiedono tempo per l'approvazione di nuovi farmaci e potrebbero non essere ampiamente disponibili durante le condizioni di picco di Covid-19. Al contrario, il plasma convalescente Covid-19 è disponibile nei paesi a basso e medio reddito, non ha limiti di brevetto ed è relativamente poco costoso da produrre, poiché molti singoli donatori possono fornire più unità, come era evidente da questo studio. Poiché fornisce un mix diversificato di anticorpi con specificità e funzioni diverse, il plasma convalescente Covid-19 dovrebbe essere meno vulnerabile all'emergere di resistenza anticorpale. In effetti, questo plasma è stato utilizzato per la terapia di salvataggio in pazienti immunocompromessi che sono stati infettati da varianti SARS-CoV-2 resistenti agli anticorpi monoclonali.⁵ Qualsiasi persona che si riprende dall'infezione con una variante SARS-CoV-2 ha anticorpi contro quella variante, quindi il plasma convalescente Covid-19 è una terapia basata su anticorpi che in teoria dovrebbe tenere il passo con le varianti a circolazione locale.²⁴ Quindi, se viene sviluppato un sistema per qualificare le unità di plasma convalescente, potrebbe essere una potenziale opzione terapeutica per il Covid-19.

Nel nostro studio, il motivo più comune per l'ospedalizzazione era l'ipossiemia sintomatica che derivava da un'inflammatione polmonare in risposta all'infezione da SARS-CoV-2. Gli anticorpi plasmatici mediano diverse attività antivirali, tra cui la neutralizzazione diretta del virus, l'attivazione del complemento, la fagocitosi delle particelle virali e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente.²⁵ Ipotizziamo che un livello normale di proteina C-reattiva e una normale conta assoluta dei linfociti al basale tra le persone ricoverate in ospedale suggeriscano un ruolo del plasma convalescente di Covid-19 nel ridurre la successiva infiammazione dell'ospite.

Il nostro processo ha dovuto affrontare sfide importanti. In primo luogo, gli standard di cura e le terapie disponibili sono cambiati durante il periodo di prova. Gli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 sono diventati disponibili alla fine di novembre 2020, quindi il numero di persone idonee a ricevere plasma convalescente Covid-19 è costantemente diminuito. In secondo luogo, con l'aumento dell'uso dei vaccini, la frequenza dei ricoveri nel nostro studio è diminuita. In terzo luogo, le varianti preoccupanti sono diventate più prevalenti durante il periodo di prova, prima con la variante alfa (B.1.1.7) e poi con la variante delta (B.1.617.2) nell'estate del 2021. Il plasma di prova è stato in gran parte ottenuto nel 2020 da donatori guariti dall'infezione da forme ancestrali di SARS-CoV-2. Il quarto, la logistica di prova ha coinvolto più banche del sangue che potrebbero fornire plasma per tutti i gruppi sanguigni in 23 siti durante una pandemia quando molti sistemi sanitari lavoravano a capacità limitate e fluttuanti. Tuttavia, gli standard di routine delle banche del sangue sono stati in grado di supportare un'adeguata logistica di approvvigionamento con un coordinamento a distanza. Infine, a causa del rischio di infezione da SARS-CoV-2, sono state necessarie adeguate misure di prevenzione delle infezioni negli ambulatori, spesso costruiti appositamente e separati dalla popolazione ospedaliera.

Oltre alle sfide, la nostra prova ha dei limiti. In primo luogo, per scopi pratici, l'esito dello studio è stato il ricovero correlato al Covid-19, non la morte. I tre decessi si sono verificati nel gruppo del plasma di controllo. In secondo luogo, l'incidenza del ricovero nel gruppo di controllo con plasma era del 6,3%, che è inferiore all'incidenza del ricovero tra le persone con Covid-19 negli Stati Uniti (circa 8%). Terzo,

solo il 35% dei partecipanti che hanno ricevuto una trasfusione aveva 50 anni o più. In quarto luogo, lo studio non era sufficientemente ampio per l'analisi definitiva dei sottogruppi in base a condizioni mediche coesistenti o alla gravidanza. Infine, i livelli di anticorpi misurati sono solo modestamente predittivi dell'attività di neutralizzazione del virus.

I punti di forza di questo studio randomizzato e controllato includono una popolazione di studio ampia e diversificata di partecipanti che sono stati arruolati in più di 23 siti negli Stati Uniti. Lo studio ha incluso partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni. Inoltre, il nostro studio prevedeva un intervento in doppio cieco con plasma di controllo e un'alta percentuale di partecipanti ha ricevuto una trasfusione e si è sottoposta a follow-up. Infine, la decisione del comitato di revisione istituzionale di includere le donne in gravidanza nello studio si basava su studi precedenti che mostravano un profilo di sicurezza accettabile del plasma quando somministrato a donne in gravidanza con altre condizioni, nonché su dati emergenti sulla sicurezza del plasma convalescente in adulti ricoverati non gravidi.

La nostra sperimentazione ha importanti implicazioni per la salute pubblica, specialmente nelle aree con risorse limitate con squilibri nella distribuzione del vaccino. Il plasma convalescente Covid-19 può essere preso in considerazione per l'uso iniziale nei pazienti con Covid-19 e per l'uso in future pandemie mentre sono in fase di sviluppo terapie e vaccini monoclonali. La creazione di centri di infusione in grado di somministrare rapidamente plasma convalescente Covid-19 per pazienti ambulatoriali durante le pandemie può essere una considerazione per i futuri sistemi sanitari. Anche nell'attuale pandemia, la continua propagazione delle varianti SARS-CoV-2 con resistenza in evoluzione agli anticorpi monoclonali attualmente disponibili indica la potenziale utilità di sviluppare capacità per la disponibilità e la distribuzione del plasma convalescente di Covid-19, soprattutto perché di provenienza locale,²⁶ I livelli di anticorpi sono eterogenei tra i donatori,²⁰ e in future pandemie dovrebbe essere preso in considerazione solo l'uso di plasma terapeutico con livelli di anticorpi nei decili superiori.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Funding and Disclosures

Supportato da un contratto (W911QY2090012, al Dr. Sullivan) con il Joint Program Executive Office for Chemical, Biological, Radiological and Nuclear Defense del Dipartimento della Difesa, in collaborazione con l'Agenzia sanitaria per la difesa; Filantropia Bloomberg; il Stato del Maryland; una borsa di studio (3R01AI152078-01S1, al Dr. Casadevall) dal National Institutes of Health (NIH) Istituto Nazionale delle Allergie e delle Malattie Infettive (NIAID); una borsa di studio (U24TR001609-S3, al Dr. Hanley) dal NIH Centro nazionale per il progresso delle scienze traslazionali; una borsa di studio (1K23HL151826NIH, al Dr. Bloch) dal National Heart, Lung, and Blood Institute; la Divisione di Ricerca Intramurale, NIAID, NIH; il Fondo Benessere Mentale; il Fondo Moria; Octafarma; il Fondo Rete Sanitaria; e il Fondo della famiglia Shear.

I moduli di divulgazione forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

dott. Sullivan, Gebo, Casadevall, Tobian e Hanley hanno contribuito in egual modo a questo articolo.

Questo articolo è stato pubblicato il 30 marzo 2022 su NEJM.org.

Una [dichiarazione di condivisione dei dati](#) fornita dagli autori è disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Ringraziamo i partecipanti allo studio che hanno generosamente dedicato il loro tempo e donato campioni biologici.

Affiliazioni d'autore



Annapolis (BRM) — tutti nel Maryland; il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, MedStar Washington Hospital Center (AGS), e il Dipartimento di Medicina, Divisione di Malattie Infettive, Georgetown University Medical Center (SGK), entrambi a Washington, DC; la Divisione di Allergia e Immunologia, Dipartimento di Medicina (GSM) e Dipartimento di Patologia (TJG), NorthShore University Health System, Evanston, IL; il Dipartimento di Medicina, Sezione di Malattie Infettive, Baylor College of Medicine (YF), Dipartimento di Medicina, Divisione di Medicina Polmonare e di Terapia Critica, University of Texas Health Science Center (BP), Houston, e The Next Practices Group, Austin (ECF) — tutti in Texas; il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Università dell'Alabama a Birmingham, Birmingham (SL H.); il Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Rhode Island Hospital, Brown University, Providence, RI (ACL); il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Scuola di Medicina dell'Università dello Utah, Salt Lake City (ESS); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Malattie Infettive, University of Miami Miller School of Medicine, Miami (SA); il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Università di Cincinnati, Cincinnati (MAH); il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Mayo Clinic Hospital, Phoenix, AZ (JEB); il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Università della California, Los Angeles (JSC), Ascada Research (KO, MA), il Dipartimento di Medicina, Divisione delle Malattie Infettive, Università della California, Irvine (DNF) e il Dipartimento di Medicina, Divisione Malattie Infettive, Università della California, San Diego (ERC) — tutto in California; il Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Wayne State University, Detroit (JHP); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, Università del Massachusetts Chan Medical School, Worcester (JMG); Nuvance Health (JRP, WR, M.-EC) e Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury e Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG) — tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). San Diego (ERC) — tutti in California; il Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Wayne State University, Detroit (JHP); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, Università del Massachusetts Chan Medical School, Worcester (JMG); Nuvance Health (JRP, WR, M.-EC) e Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury e Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG) — tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). San Diego (ERC) — tutti in California; il Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Wayne State University, Detroit (JHP); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, Università del Massachusetts Chan Medical School, Worcester (JMG); Nuvance Health (JRP, WR, M.-EC) e Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury e Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG) — tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). Detroit (JHP); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, Università del Massachusetts Chan Medical School, Worcester (JMG); Nuvance Health (JRP, WR, M.-EC) e Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury e Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG) — tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center,

Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). Detroit (JHP); il Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia e Oncologia, Università del Massachusetts Chan Medical School, Worcester (JMG); Nuvance Health (JRP, WR, M.-EC) e Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury e Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG) — tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). e il Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury, e il Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG), tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR). e il Nuvance Health Danbury Hospital (PBB), Danbury, e il Nuvance Health Norwalk Hospital, Norwalk (JH, BG), tutti nel Connecticut; Nuvance Health Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie (VCC, DC), Dipartimento di Medicina, University of Rochester Medical Center, Rochester (MSZ) e Bliss Group, New York (MR), tutti a New York; e il Dipartimento di Patologia, Scuola di Medicina dell'Università del New Mexico, Albuquerque, NM (JSR).

Il Dr. Sullivan può essere contattato a dsullivan7@jhmi.edu o a Rm. W4606, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Dipartimento di microbiologia molecolare e immunologia, 615 N. Wolfe St., Baltimora, MD 21205.

Materiale supplementare ▼

Protocollo	PDF	3478KB
Appendice supplementare	PDF	861KB
Moduli di divulgazione	PDF	1011KB
Dichiarazione sulla condivisione dei dati	PDF	70 KB

Riferimenti (26) ^

- Weinreich DM , Sivapalasingam S , Norton T , et al. REGN-COV2, un cocktail di anticorpi neutralizzanti, in ambulatorio con Covid-19. *N Inglese J Med* 2021 ;384: 238 - 251 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- Gupta A , Gonzalez-Rojas Y , Juarez E , et al. Trattamento precoce per Covid-19 con l'anticorpo neutralizzante SARS-CoV-2 sotrovimab. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1941 - 1950 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- Dougan M , Nirula A , Azizad M , et al. Bamlanivimab più etesevimab in caso di Covid-19 lieve o moderato. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1382 - 1392 .

[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

4. Bloch EM , Goel R , Montemayor C , Cohn C , Tobian AAR . Promuovere l'accesso al plasma convalescente COVID-19 nei paesi a basso e medio reddito. *Transfus Apher Sci* 2021 ;60: 102957 - 102957 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

5. Pommeret F , Colomba J , Bigenwald C , et al. La terapia con bamlanivimab + etesevimab induce mutazioni immunitarie SARS-CoV-2 e deterioramento clinico secondario nei pazienti COVID-19 con neoplasie delle cellule B. *Ann Oncol* 2021 ;32: 1445 - 1447 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

6. Joyner MJ , Wright RS , Fairweather D , et al. Primi indicatori di sicurezza del plasma convalescente COVID-19 in 5000 pazienti. *J Clin Invest* 2020 ;130: 4791 - 4797 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

7. Joyner MJ , Bruno KA , Klassen SA , et al. Aggiornamento sulla sicurezza: plasma convalescente COVID-19 in 20.000 pazienti ospedalizzati. *Mayo Clin Proc* 2020 ;95: 1888 - 1897 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

8. Liu STH , Lin HM , Baine I , et al. Trattamento al plasma convalescente di COVID-19 grave: uno studio di controllo abbinato al punteggio di propensione. *Nat Med* 2020 ;26: 1708 - 1713 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

9. Piechotta V , Iannizzi C , Chai KL , et al. Plasma convalescente o immunoglobulina iperimmune per le persone con COVID-19: una revisione sistematica vivente. *Sistema di database Cochrane Rev* 2021 ;5: CD013600 - CD013600 .

[Medline](#) | [Google Scholar](#)

10. O'Donnell MR , Grinsztejn B , Cummings MJ , et al. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco sul plasma convalescente negli adulti con COVID-19 grave. *J Clin Invest* 2021 ;131: 150646 - 150646 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

11. Rasheed AM , Fatak DF , Hashim HA , et al. Il potenziale terapeutico della terapia al plasma convalescente sul trattamento di pazienti affetti da COVID-19 in condizioni critiche che risiedono in unità di cure respiratorie negli ospedali di Baghdad, in Iraq. *Infez Med* 2020 ;28: 357 - 366 .

[Medline](#) | [Google Scholar](#)

12. Agarwal A , Mukherjee A , Kumar G , et al. Plasma convalescente nella gestione del covid-19 moderato negli adulti in India: studio controllato randomizzato multicentrico di fase II in aperto (TRIAL PLACID). *BMJ* 2020 ;371: m3939 - m3939 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

13. RECUPERO Gruppo Collaborativo. Plasma convalescente in pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 (RECOVERY): uno studio randomizzato controllato, in aperto, con piattaforma. *Lancetta* 2021 ;397: 2049 - 2059 .

[Riferimento incrociato](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

14. Li L , Zhang W , Hu Y , et al. Effetto della terapia al plasma convalescente sul tempo per il miglioramento clinico nei pazienti con COVID-19 grave e pericoloso per la vita: uno studio clinico randomizzato. *JAMA* 2020 ;324: 460 - 470 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

15. Bégin P , Callum J , Jamula E , et al. Plasma convalescente per pazienti ospedalizzati con COVID-19: uno studio controllato randomizzato in aperto. *Nat Med* 2021 ;27: 2012 - 2024 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

16. Tobian A , Cohn CS , Shaz B. Plasma convalescente COVID-19. *Blood* 2021 25 ottobre (Epub prima della stampa).

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

17. Bloch EM , Shoham S , Casadevall A , et al. Distribuzione di plasma convalescente per la prevenzione e il trattamento del COVID-19. *J Clin Invest* 2020 ;130: 2757 - 2765 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

18. Libster R , Pérez Marc G , Wappner D , et al. Terapia al plasma precoce ad alto titolo per prevenire il Covid-19 grave negli anziani. *N Inglese J Med* 2021 ;384: 610 - 618 .

[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

19. Korley FK , Durkalski-Mauldin V , Yeatts SD , et al. Plasma convalescente precoce per pazienti ambulatoriali ad alto rischio con Covid-19. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1951 - 1960 .

[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

20. Klein SL , Pekosz A , Park HS , et al. Sesso, età e ricovero determinano le risposte anticorpali in una popolazione di donatori di plasma convalescenti COVID-19. *J Clin Invest* 2020 ;130: 6141 - 6150 .

[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

21. Verdun N. EUA 26382 — autorizzazione all'uso di emergenza del plasma convalescente COVID-19, ristampata il 9 marzo 2021, ai sensi della Sezione 564 del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 USC 360bbb-3) — emendamento per consentire l'uso di un nuovo test come test accettabile per l'uso nella produzione di plasma convalescente COVID-19 ad alto titolo. Silver Spring, MD : Food and Drug Administration . 2 giugno 2021 (<https://www.fda.gov/media/149803/download>).

[Google Scholar](#)

-
22. Diaz I , Colantuoni E , Hanley DF , Rosenblum M. Migliore precisione nell'analisi di studi randomizzati con esiti di sopravvivenza, senza assumere rischi proporzionali. *Dati a vita Anal* 2019 ;25: 439 - 468 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
23. Casadevall A , Pirofski LA , Joyner MJ . I principi della terapia anticorpale per le malattie infettive con rilevanza per COVID-19. *mBio* 2021 ;12(2): e03372-20 - e03372-20 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
24. Casadevall A , Henderson JP , Joyner MJ , Pirofski LA . Varianti SARS-CoV-2 e plasma convalescente: realtà, errori e opportunità. *J Clin Invest* 2021 ;131(7): e148832 - e148832 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
25. Natarajan H , Crowley AR , Butler SE , et al. Marcatori di anticorpi polifunzionali SARS-CoV-2 nel plasma convalescente. *mBio* 2021 ;12(2): e00765-21 - e00765-21 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
26. Kunze KL , Johnson PW , van Helmond N , et al. La mortalità negli individui trattati con plasma convalescente COVID-19 varia con la provenienza geografica dei donatori. *Nat Comune* 2021 ;12: 4864 - 4864 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Di più

[MALATTIA INFETTIVA](#)[INFEZIONE VIRALE](#)[SALUTE GLOBALE](#)

Altro dalla settimana del 31 marzo 2022[←](#) [→](#)

- ⋮ **MEDICINA E SOCIETÀ**
- o BNT162b2 dopo il recupero da Covid-19 **La medicina non è neutrale rispetto al genere: è maschile**
KMJ Lombarts e A. Vergheze