

Plasma convalescente verso Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero

Intervento: Plasma convalescente

Confronto: Trattamento standard

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | № dei partecipanti (studi) | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | Rischio con Trattamento standard | Rischio con Plasma convalescente | | | | |
| Mortalità per tutte le cause a fine trattamento o al più lungo follow-up | 141 per 1.000 | 129 per 1.000 (99 a 172) | RR 0.92 (0.70 a 1.22) | 1347 (8 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8} | ⊕⊕○○ BASSA ^a | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità |
| Mortalità, pazienti di gravità moderata | 127 per 1.000 | 101 per 1.000 (42 a 250) | RR 0.80 (0.33 a 1.97) | 585 (3 RCT) ^{1,4,5} | ⊕⊕⊕○ MODERATA ^b | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti con gravità moderata, potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità |
| Mortalità, pazienti gravi | 323 per 1.000 | 350 per 1.000 (168 a 718) | RR 1.05 (0.58 a 1.90) | 125 (2 RCT) ^{2,7} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c, d} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti gravi, potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità, ma le prove sono molto incerte |
| Mortalità, pazienti critici | 69 per 1.000 | 14 per 1.000 (1 a 275) | RR 0.20 (0.01 a 3.99) | 58 (1 RCT) ² | ⊕⊕○○ BASSA ^{d, e} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti critici, potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità |
| Numero di pazienti negativizzati | 381 per 1.000 | 693 per 1.000 (453 a 1.000) | RR 1.82 (1.19 a 2.77) | 648 (3 RCT) ^{1,2,4} | ⊕⊕⊕○ MODERATA ^f | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti negativizzati |
| Numero di pazienti di gravità moderata negativizzati | 397 per 1.000 | 520 per 1.000 (405 a 663) | RR 1.31 (1.02 a 1.67) | 545 (2 RCT) ^{1,4} | ⊕⊕⊕○ MODERATA ^g | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti di gravità moderata, potrebbe aumentare leggermente il numero di pazienti negativizzati |

Plasma convalescente verso Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero

Intervento: Plasma convalescente

Confronto: Trattamento standard

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | N° dei partecipanti (studi) | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|--|
| | Rischio con Trattamento standard | Rischio con Plasma convalescente | | | | |
| Numero di pazienti gravi negativizzati | 318 per 1.000 | 827 per 1.000 (436 a 1.000) | RR 2.60 (1.37 a 4.92) | 45 (1 RCT) ² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{e, h} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti gravi negativizzati, ma le prove sono molto incerte |
| Numero di pazienti critici negativizzati | 276 per 1.000 | 759 per 1.000 (406 a 1.000) | RR 2.75 (1.47 a 5.13) | 58 (1 RCT) ² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{e, h} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti critici negativizzati, ma le prove sono molto incerte |
| Numero di pazienti dimessi | 628 per 1.000 | 697 per 1.000 (490 a 993) | RR 1.11 (0.78 a 1.58) | 436 (2 RCT) ^{2,6} | ⊕⊕○○ BASSA ^{i, j} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti dimessi |
| Numero di pazienti gravi dimessi | 682 per 1.000 | 914 per 1.000 (668 a 1.000) | RR 1.34 (0.98 a 1.83) | 45 (1 RCT) ² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{e, h} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe incrementare il numero di pazienti dimessi in pazienti gravi come da definizione degli autori ma le prove sono molto incerte |
| Numero di pazienti critici dimessi | 103 per 1.000 | 173 per 1.000 (46 a 656) | RR 1.67 (0.44 a 6.34) | 58 (1 RCT) ² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{e, h} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti critici dimessi ma le prove sono molto incerte |
| Durata dell'ospedalizzazione | Li, 2020 HR : 1,68 [95% IC 0,92 a 3,08] p=0,09 Gharbharan, 2020 HR : 0,88 [95% IC 0,49 a 1,60] p=0,68 Simonovic, 2020 subHR: 1 [95% IC 0,76 a 1,32] p=1 Overall Hazard Ratio HR: 1,08 [95% IC 0,80 a 1,48] p=0,61 | | | (3 RCT) ^{2,3,6} | ⊕⊕⊕○ MODERATA ^k | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe non avere alcun effetto sulla durata dell'ospedalizzazione |

Plasma convalescente verso Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero

Intervento: Plasma convalescente

Confronto: Trattamento standard

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | № dei partecipanti (studi) | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| | Rischio con Trattamento standard | Rischio con Plasma convalescente | | | | |
| Durata di ospedalizzazione nei pazienti gravi | HR: 1,97 [95% IC 1,00 a 3,88] p=0,11 | | | (1 RCT) ² | ⊕⊕○○ BASSA ^{d, e} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe non avere alcun effetto sulla durata dell'ospedalizzazione nei pazienti gravi |
| Durata di ospedalizzazione nei pazienti critici | HR: 1,90 [95% CI 0,45 a 8,04] p=0,38 | | | (1 RCT) ² | ⊕⊕○○ BASSA ^{d, e} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe non avere alcun effetto sulla durata dell'ospedalizzazione nei pazienti critici |
| Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso | 245 per 1.000 | 265 per 1.000 (223 a 314) | RR 1.08 (0.91 a 1.28) | 715 (5 RCT) ^{2,4,5,6,8} | ⊕⊕⊕○ MODERATA ⁱ | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di qualsiasi evento avverso |
| Numero di pazienti di gravità moderata con qualsiasi evento avverso | 111 per 1.000 | 183 per 1.000 (31 a 1.000) | RR 1.65 (0.28 a 9.67) | 121 (2 RCT) ^{4,5} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{d, m, n} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti di gravità moderata, potrebbe aumentare il rischio di qualsiasi evento avverso, ma le prove sono molto incerte |
| Numero di pazienti gravi con qualsiasi evento avverso | 0 per 1.000 | 0 per 1.000 (0 a 0) | RR 2.88 (0.12 a 67.03) | 45 (1 RCT) ² | ⊕⊕○○ BASSA ^{d, e} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti gravi, potrebbe aumentare il rischio di qualsiasi evento avverso |
| Numero di pazienti critici con qualsiasi evento avverso | 0 per 1.000 | 0 per 1.000 (0 a 0) | RR 3.00 (0.13 a 70.64) | 56 (1 RCT) ² | ⊕⊕○○ BASSA ^{c, d, e} | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard, nei pazienti critici, potrebbe aumentare il rischio di qualsiasi evento avverso |

Plasma convalescente verso Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero

Intervento: Plasma convalescente

Confronto: Trattamento standard

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | N° dei partecipanti (studi) | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|--|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|
| | Rischio con Trattamento standard | Rischio con Plasma convalescente | | | | |
| Numero di pazienti con eventi avversi seri | 83 per 1.000 | 109 per 1.000 (68 a 174) | RR 1.31 (0.82 a 2.09) | 579 (3 RCT) ^{3,6,8} | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard aumenta il rischio di eventi avversi seri |
| Numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia COVID-19 | 134 per 1.000 | 98 per 1.000 (68 a 139) | RR 0.73 (0.51 a 1.04) | 997 (4 RCT) ^{1,5,6,8} | ⊕⊕⊕○ MODERATA | La trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre leggermente il numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia COVID-19 |
| Durata della degenza in terapia intensiva | Lo studio riporta che non ci sono differenze nei due gruppi rispetto alla durata della degenza in terapia intensiva. subHR: 0.94 [95% IC 0,48 a 1,82] | | | (1 RCT) ⁶ | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | Nessuna differenza sulla durata della degenza in terapia intensiva |

Note

- Abbassato di due livelli per rischio alto rispetto alla cecità per pazienti e clinici in 6 studi, 3 studi presentano un rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti, 3 studi rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento e uno studio rischio non chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in tutti gli studi, due studi presentano un rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, uno studio rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati degli esiti e uno studio rispetto al reporting selettivo degli esiti.
- Abbassato di due livelli per rischio alto rispetto alla cecità per pazienti e clinici e rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti in entrambi gli studi
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<200)
- Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità per pazienti e clinici e rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in tutti gli studi e rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti in due studi, uno studio rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento e uno studio rischio non chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici/ricercatori in entrambi gli studi e rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento e rispetto al reporting selettivo degli esiti in uno studio
- Abbassato di due livelli per basso numero di eventi e per numerosità campionaria bassa
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici e rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti in uno studio.
- Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:60%
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in 2 studi, rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in uno studio
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in 3 studi, due studi presentano un rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti e due studi rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, uno studio rischio non chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti.

- m. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici/ricercatori e rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento in entrambi gli studi e rischio poco chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti in uno studio
- n. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata: I2:41%
- o. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in 2 studi, rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci sperimentali in uno studio

Bibliografia

1. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 3;371:m4232.
2. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460-470. doi: 10.1001/jama.2020.10044. Erratum in: *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):519.
3. Gharbharan A, Jordans C E, Geurtsvan K, den Hollander J, Karim F, Mollema FP, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
4. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.08.26.20182444; 2020.
5. AlQahtani M, Abdulrahman A, AlMadani A, AlAli SY, Al Zamrooni AM, Hejab A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv*. 2020:2020.11.02.20224303.
6. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print.
7. Ray Y, Paul SR, Bandyopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv*. 2020:2020.11.25.20237883.
8. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *medRxiv*. 2020:2020.11.20.20234013.