



JAMA | **Original Investigation**

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

A Randomized Clinical Trial

臺北市立聯合醫院教研部

施至遠教學主治醫師

教學主治醫師群

邱婷芳主任

璩大成副總院長

前言

- 自COVID-19疫情發生以來，尋找有效治療方法一直是臨床醫生和研究人員的目標，除了多種受關注的候選藥物，恢復期血漿也是潛在重要選擇之一，且在之前的一些小型觀察性研究中顯示出潛力。
- 恢復期血漿療法是一種傳統的輸血治療方法。在Ebola、MERS等疫情中均發揮了一定的作用，但由於缺乏高品質的RCT研究，其療效一直沒有定論。

研究方法_1

- 本研究由中國醫學科學院輸血研究所以及7家醫院共同完成之開放性(Open-label)、多中心的隨機臨床試驗研究，2020年2月14日-4月1日進行收案，最後追蹤日期為2020年4月28日
- 納入條件：
 1. 簽署知情同意書
 2. 年滿18歲
 3. 基於PCR測試診斷COVID-19
 4. 隨機分配前72小時內PCR陽性
 5. 經胸部影像學檢查證實為肺炎
 6. 符合嚴重或威脅生命COVID-19定義的臨床症狀
 7. 接受隨機分組分配
 8. 住院
 9. 願意參加所有必要的研究，並能夠完成研究追蹤
 10. 研究期間不參與其他臨床試驗，例如抗病毒試驗

研究方法_2

- 排除條件

1. 懷孕或哺乳
2. 免疫球蛋白過敏
3. IgA缺乏症
4. 合併症可能增加血栓形成的風險
5. 預期壽命少於24小時
6. 彌散性血管內凝血
7. 嚴重敗血性休克
8. $PaO_2 / FIO_2 < 100$
9. 嚴重的鬱血性心臟衰竭
10. 檢測高濃度的S蛋白-RBD特異性IgG抗體 ($\geq 1 : 640$)
11. 病人之醫師認定的其他禁忌症
12. 在收案前30天內參加任何針對COVID-19的抗病毒臨床試驗。

研究方法_3

- 恢復期血漿的採取，來自於招募經過實驗室確診COVID-19的患者，年齡在18至55歲之間，這些患者已經完全康復並且出院超過2週。
- 根據常規血漿收集程式進行恢復期血漿收集。將血漿產品製成新鮮冷凍血漿，在武漢血液中心收集並處理。
- COVID-19恢復期血漿的輸注劑量約為4至13 ml / kg。輸血的ABO型恢復期血漿與患者的ABO型相容。在最初的15分鐘內以大約10 ml輸注血漿，然後在密切監測下，增加至大約每小時100 ml。

研究方法_4

- **主要研究結果**是在**28天內達到臨床改善的時間**。臨床改善定義為患者出院或疾病嚴重程度評分為6分時降低2分。
- 量表定義為：
 - 6分，死亡
 - 5分，住院加ECMO或侵入性呼吸器
 - 4分，住院加非侵入性呼吸器或高流量氧氣支持
 - 3分，住院加氧氣支持（非大流量或非侵入性呼吸器）
 - 2分，住院時不需要氧氣
 - 1分，出院

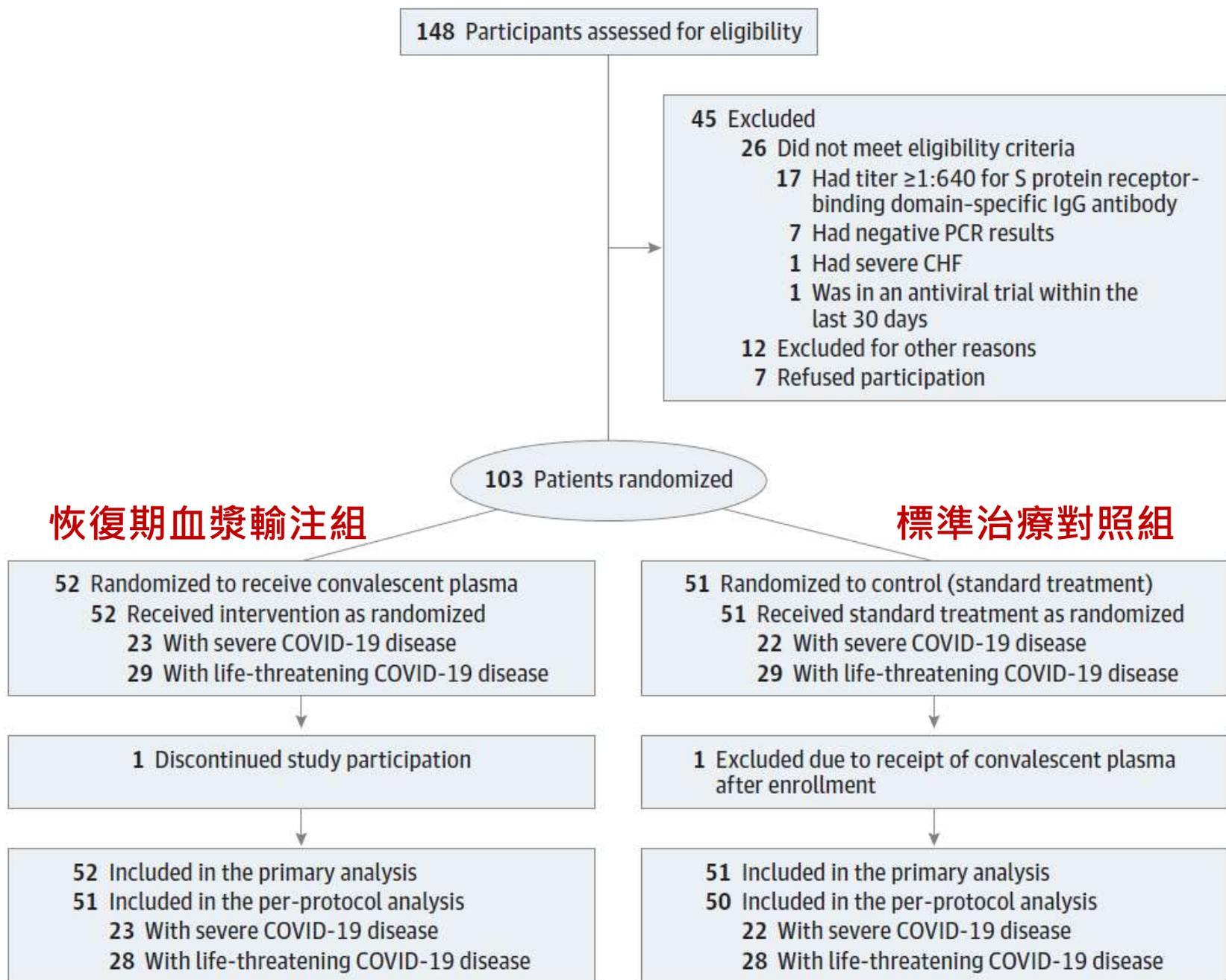
研究方法_5

- 由於到了2020年3月下旬，COVID-19的患者人數逐漸減少。因此，本研究的最後一名患者是2020年3月27日，在接下來的3天裡，無法招募更多患者。
- 經與輸血研究所專家委員會討論後，此研究被申請者（中國醫學科學院）和主要研究者於2020年4月1日終止，最後共有103名患者入選隨機分配。

研究結果_1

- 隨機臨床試驗共納入103名患者。以1：1的比例分配到恢復期血漿輸注組或對照組
- 恢復期血漿組中的23例患者和對照組中的22例患者中有嚴重的COVID-19，而在恢復期血漿組和對照組中的各有29例患者為危及生命的COVID-19。
- 其中，恢復性血漿治療組中有1例因危及生命的疾病患者退出研究，而對照組中有1例因危及生命的疾病在隨機分配後接受了恢復期血漿輸注。

Figure 1. Patient Enrollment and Treatment Assignment



研究結果_2

- 所有患者的中位年齡為70歲（IQR，62-78歲），嚴重COVID-19患者的中位年齡為71歲（IQR，66-82歲），危及生命COVID-19患者的中位年齡為69歲（IQR，61-76歲）。
- 參與研究的患者中，男性60位（58.3%），患有重症和危及生命的COVID-19患者中，男性占比分別為53.3%和62.1%。
- 參與研究時，共有89.2%的患者體溫正常，中位體溫為36.5°C（IQR，36.2-36.7°C）

Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of All Patients With COVID-19^a

	Convalescent plasma group (n = 52)	Control group (n = 51)
Demographic and clinical characteristics		
Age, median (IQR), y	70 (62-80)	69 (63-76)
Sex, No. (%)		
Male	27 (51.9)	33 (64.7)
Female	25 (48.1)	18 (35.3)
Allergy history, No. (%) ^b	6 (11.5)	5 (9.8)
Coexisting diseases, No. (%) ^c		
Hypertension	29 (55.8)	27 (52.9)
Cardiovascular disease	14 (26.9)	12 (23.5)
Cerebrovascular disease	11 (21.2)	7 (13.7)
Diabetes	9 (17.3)	12 (23.5)
Liver disease	5 (9.6)	5 (9.8)
Cancer	3 (5.8)	0
Kidney disease	2 (3.9)	4 (7.8)

All patients	Convalescent plasma group (n = 52)	Control group (n = 51)
Time between symptom onset and randomization, median (IQR), d	27 (22-39) [n = 49]	30 (19-38) [n = 48]
≤14 d, No. (%)	3/49 (6.1)	5/48 (10.4)
>14 d, No. (%)	46/49 (93.9)	43/48 (89.6)
Interval between symptom onset and admission, median (IQR), d	12 (5-20) [n = 49]	10 (6-16) [n = 48]
6-Point scale at study day 1, No. (%)		
2- Hospitalization, no supplemental oxygen	1/51 (2.0)	1/50 (2.0)
3- Hospitalization, requiring supplemental oxygen (not high-flow or noninvasive ventilation)	15/51 (29.4)	15/50 (30.0)
4- Hospitalization, requiring noninvasive ventilation and/or high-flow supplemental oxygen	21/51 (41.2)	23/50 (46.0)
5- Hospitalization, requiring extracorporeal membrane oxygenation and/or invasive mechanical ventilation	14/51 (27.5)	11/50 (22.0)
Medications used after randomization		
Antiviral	41/46 (89.1)	44/49 (89.8)
Antibacterial	38/46 (82.6)	39/49 (79.6)
Chinese herbal medicine	26/46 (56.5)	30/49 (61.2)
Steroids	21/46 (45.7)	16/49 (32.7)
Antifungal	15/46 (32.6)	13/49 (26.5)
Human immunoglobulin	13/46 (28.3)	11/49 (22.5)
Interferon	12/46 (26.1)	7/49 (14.3)

- 症狀發作與隨機分組之間的中位時間間隔總體為30天（IQR，20-39天），重症患者為33天（IQR，22-43天），危及生命的患者為26天（IQR，20-36天）。
- 有5名重症患者和3名危及生命的患者，其症狀發作與隨機分組之間的時間間隔少於14天。

研究結果_3

- 對於所有患者，在28天之內，以**臨床改善時間**為定義之**主要結果無顯著差異**。恢復期血漿組為51.9% (27/52) 與對照組的43.1% (22/51) (差異，8.8% [95%CI， -10.4%至28.0%]； HR， 1.40 [95% CI， 0.79-2.49]； P = 0.26) 。
- 在次要結果指標中，**28天死亡率**沒有統計學差異 (15.7% vs 24%； OR 0.65 [95%CI， 0.29-1.46 ； P=0.30])。**72小時PCR陰性率**有統計學差異，恢復期血漿組在24、48和72小時病毒PCR陰性的比率均顯著高於對照組。

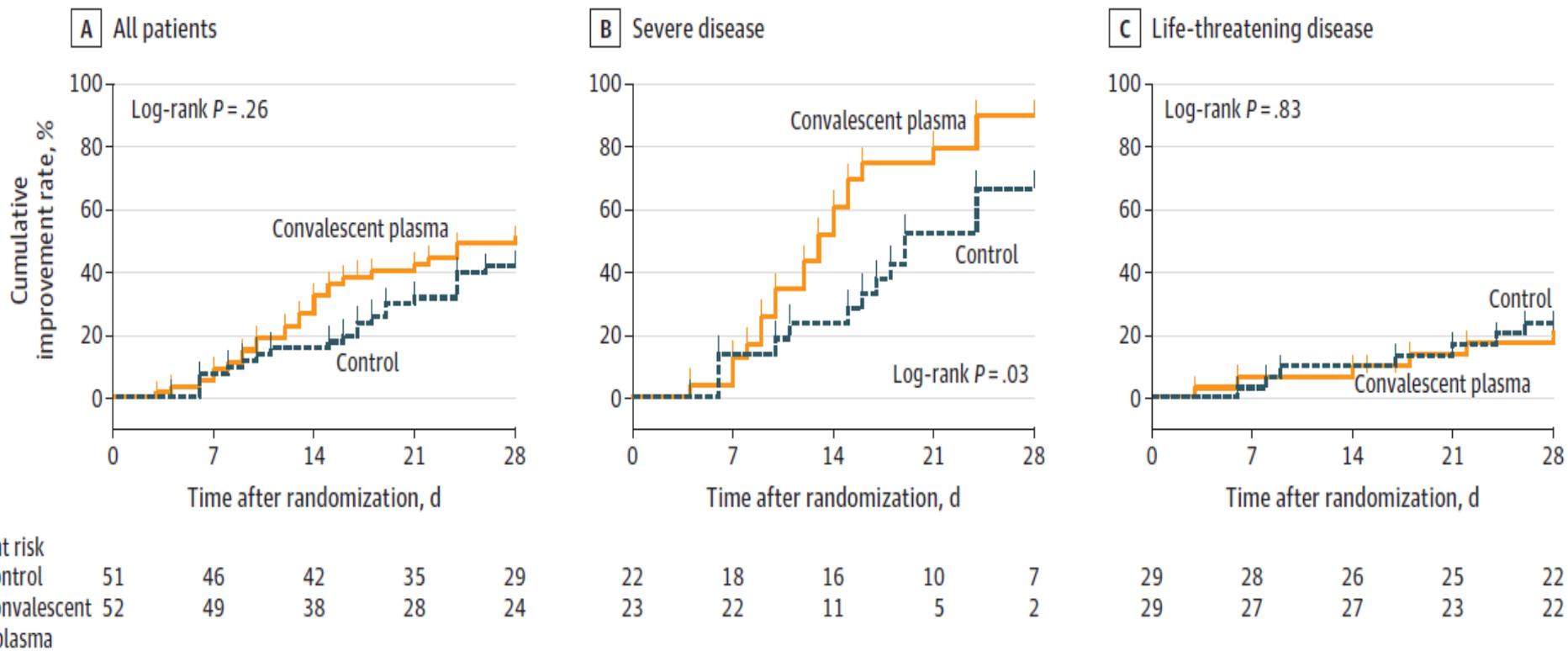
Table 3. Primary and Secondary Clinical Outcomes at Day 28^a

	Convalescent plasma group (n = 52)	Control group (n = 51)	Absolute difference (95% CI) ^b	Effect estimate (95% CI)	P value ^c
All patients					
Primary clinical outcome					
Time to clinical improvement, median (IQR), d ^d	28.00 (13.00-Indeterminate)	Indeterminate (18.00-Indeterminate)	-2.15 (-5.28 to 0.99)	HR, 1.40 (0.79-2.49)	.26
Clinical improvement rate, No./total (%) ^e					
At day 7	5/52 (9.6)	5/51 (9.8)	-0.2% (-11.6% to 11.2%)	OR, 0.98 (0.30-3.19)	.97
At day 14	17/52 (32.7)	9/51 (17.6)	15.0% (-1.4% to 31.5%)	OR, 1.85 (0.91-3.77)	.08
At day 28	27/52 (51.9)	22/51 (43.1)	8.8% (-10.4% to 28.0%)	OR, 1.20 (0.80-1.81)	.37
Secondary clinical outcomes					
Discharge rate at 28 d, No./total (%)	26/51 (51.0)	18/50 (36.0)	15.0% (-4.1% to 34.1%)	OR, 1.42 (0.90-2.24)	.13
Time from randomization to discharge, median (IQR), d ^d	28.00 (13.00-Indeterminate)	Indeterminate (19.00-Indeterminate)	-2.43 (-5.56 to 0.69)	HR, 1.61 (0.88-2.93)	.12
Time from hospitalization to discharge, median (IQR), d ^d	41.00 (31.00-Indeterminate)	53.00 (35.00-Indeterminate)	-11.95 (-26.33 to 2.43)	HR, 1.68 (0.92-3.08)	.09
Mortality at 28 d, No./total (%)	8/51 (15.7)	12/50 (24.0)	-8.3% (-23.8% to 7.2%)	OR, 0.65 (0.29-1.46)	.30
Time from randomization to death, median (IQR), d ^d	Indeterminate	Indeterminate (26.00-Indeterminate)	0.52 (-2.10 to 3.14)	HR, 0.74 (0.30-1.82)	.52
Viral nucleic acid negative rate, No./total (%)					
At 24 h	21/47 (44.7)	6/40 (15.0)	29.7% (11.7% to 47.7%)	OR, 4.58 (1.62-12.96)	.003
At 48 h	32/47 (68.1)	13/40 (32.5)	35.6% (15.9% to 55.3%)	OR, 4.43 (1.80-10.92)	.001
At 72 h	41/47 (87.2)	15/40 (37.5)	49.7% (32.0% to 67.5%)	OR, 11.39 (3.91-33.18)	<.001

主要研究結果

28天內是否達到臨床改善

Figure 2. Time to Clinical Improvement in Patients With COVID-19



研究結果_4

- 在**重症COVID-19**患者中，主要結果的發生率為91.3% (21/23) 比 68.2% (15/22) (HR , 2.15 [95%CI , 1.07-4.32] ; P = .03)
- 在**危及生命COVID-19**患者中，主要結果發生率為20.7% (6/29) 比24.1% (7/29) (HR , 0.88 [95%CI , 0.30-2.63]; P = .83)
- 交互作用P值(P for interaction = .17)

Table 3. Primary and Secondary Clinical Outcomes at Day 28^a

	Convalescent plasma group (n = 52)	Control group (n = 51)	Absolute difference (95% CI) ^b	Effect estimate (95% CI)	P value ^c
Patients with severe disease					
Primary clinical outcome					
Time to clinical improvement, median (IQR), d ^d	13.00 (9.00-21.00)	19.00 (15.00-Indeterminate)	-4.94 (-9.33 to -0.54)	HR, 2.15 (1.07-4.32)	.03
Clinical improvement rate, No./total (%) ^e					
At day 7	3/23 (13.0)	4/22 (18.2)	-5.1% (-26.3% to 16.1%)	OR, 0.72 (0.18-2.85)	.70
At day 14	14/23 (60.9)	6/22 (27.3)	33.6% (6.3% to 60.9%)	OR, 2.23 (1.05-4.76)	.02
At day 28	21/23 (91.3)	15/22 (68.2)	23.1% (-3.9% to 50.2%)	OR, 1.34 (0.98-1.83)	.07
Secondary clinical outcomes					
Discharge rate at 28 d, No./total (%)	21/23 (91.3)	15/22 (68.2)	23.1% (-3.9% to 50.2%)	OR, 1.34 (0.98-1.83)	.07
Time from randomization to discharge, median (IQR), d ^d	13.00 (10.00-16.00)	19.00 (11.00-Indeterminate)	-4.09 (-8.44 to 0.27)	HR, 1.97 (1.00-3.88)	.05
Time from hospitalization to discharge, median (IQR), d	32.00 (26.00-40.00)	41.00 (30.00-53.00)	-9.38(-23.63 to 4.88)	HR, 1.74 (0.89-3.41)	.11
Mortality at 28 d, No./total (%)	0/23	2/22 (9.1)	-9.1% (-25.6% to 7.4%)		.49
Time from randomization to death, median (IQR), d ^d	Indeterminate	Indeterminate (26.00-Indeterminate)	1.42 (-0.88 to 3.71)	HR, 0.00	>.99
Viral nucleic acid negative rate, No./total (%)					
At 24 h	7/21 (33.3)	2/17 (11.8)	21.6% (-9.1% to 52.2%)	OR, 3.75 (0.66-21.20)	.15
At 48 h	13/21 (61.9)	6/17 (35.3)	26.6% (-4.2% to 57.4%)	OR, 2.98 (0.79-11.25)	.10
At 72 h	19/21 (90.5)	7/17 (41.2)	49.3% (22.7% to 75.9%)	OR, 13.57(2.36-77.95)	<.001
Patients with life-threatening disease					
Primary clinical outcome					
Time to clinical improvement, median (IQR), d ^d	Indeterminate	Indeterminate	0.23 (-3.11 to 3.57)	HR, 0.88 (0.30-2.63)	.83
Clinical improvement rate, No./total (%) ^e					
At day 7	2/29 (6.9)	1/29 (3.4)	3.4% (-11.4% to 18.3%)	OR, 2.00 (0.19-20.86)	>.99
At day 14	3/29 (10.3)	3/29 (10.3)	0.0% (-19.1% to 19.1%)	OR, 1.00 (0.22-4.55)	>.99
At day 28	6/29 (20.7)	7/29 (24.1)	-3.4% (-24.9% to 18.0%)	OR, 0.86 (0.33-2.24)	.75

Table 3. Primary and Secondary Clinical Outcomes at Day 28^a (continued)

	Convalescent plasma group (n = 52)	Control group (n = 51)	Absolute difference (95% CI) ^b	Effect estimate (95% CI)	P value ^c
Secondary clinical outcomes					
Discharge rate at 28 d, No./total (%)	5/28 (17.9)	3/28 (10.7)	7.1% (-14.7% to 28.9%)	OR, 1.67 (0.44-6.32)	.71
Time from randomization to discharge, median (IQR), d ^d	Indeterminate	Indeterminate	-0.80 (-3.74 to 2.14)	HR, 1.77 (0.42-7.40)	.44
Time from hospitalization to discharge, median (IQR), d ^d	Indeterminate (46.00-Indeterminate)	Indeterminate	-4.61 (-15.07 to 5.85)	HR, 1.90 (0.45-8.04)	.38
Mortality at 28 d, No./total (%)	<u>8/28 (28.6)</u>	<u>10/28 (35.7)</u>	-7.1% (-31.5% to 17.2%)	OR, 0.80 (0.37-1.72)	.57
Time from randomization to death, median (IQR), d ^d	Indeterminate (22.00-Indeterminate)	Indeterminate (15.00-Indeterminate)	-0.04 (-3.86 to 3.77)	HR, 0.86 (0.34-2.17)	.74
Viral nucleic acid negative rate, No./total (%)					
At 24 h	14/26 (53.8)	4/23 (17.4)	36.5% (11.8% to 61.1%)	OR, 5.54 (1.47-20.86)	.01
At 48 h	19/26 (73.1)	7/23 (30.4)	42.6% (17.3% to 68.0%)	OR, 6.20 (1.79-21.46)	.003
At 72 h	22/26 (84.6)	8/23 (34.8)	49.8% (25.9% to 73.7%)	OR, 10.31(2.63-40.50)	<.001

- 在**重症COVID-19**患者中，恢復期血漿組無患者死亡，而對照組有2例患者（9.1%）死亡。
- 在**危及生命COVID-19**患者中，恢復期血漿組死亡8例（28.6%），而對照組死亡10例（35.7%）。

研究結果_5

- 從隨機分組到出院的次要結果也沒有顯著差異（恢復期血漿組在出院第28天時出院率為51.0%，對照組為36.0%；HR為1.61 [95%CI，0.88-2.93]， $P = .12$ ）。其中恢復期血漿組中重症患者的出院率達到91.3%。
- 在重症患者中，恢復期血漿組72小時的病毒PCR陰性率顯著高於對照組，但在24小時和48小時時無顯著性差異。在危及生命的COVID-19患者中，恢復性血漿組在24、48和72小時的統計學差異顯著。

討論_1

- 接受血漿療法加上標準治療的患者，與僅接受標準治療的患者相比，臨床改善的時間沒有顯著差異。從隨機分組到出院，以及28天死亡率的次要結果，也沒有顯著差異。
- 但血漿治療與24、48和72小時較高的鼻咽拭子病毒PCR陰性率相關，表示血漿治療與COVID-19患者的抗病毒活性有關。
- 在這項研究中，大多數患者對恢復期血漿輸注的耐受性良好。

討論_2

- 在按疾病嚴重程度進行的次群組分析中，顯示重症COVID-19患者的恢復期血漿輸注，可能具有臨床益處。但由於按疾病嚴重程度進行的交互作用測試在統計上並不顯著，因此對於重症和危及生命的次群組分析結果不應被解釋為有所不同。
- 考慮到研究提前終止，可能導致統計檢定力不足，無法檢測出統計學上顯著的相互作用，因此需要以重度COVID-19的患者為對象，進行恢復期血漿輸注更大規模的試驗。

討論_3

- 這項研究中招募的COVID-19患者，在疾病的持續時間和嚴重程度各不相同。恢復期血漿治療，在60至80歲以及發病14天後，可能具有抗病毒活性。根據目前資料，在該年齡段或疾病後期，沒有其他抗病毒治療方法顯示有效果。
- 然而，恢復期血漿療法主要在症狀發作後14天後給予，尚不清楚若早期輸注血漿，是否會帶來更好的臨床效果，需要進一步研究，以優化患者選擇和恢復期血漿治療的時機。

研究限制

1. 樣本量小，研究提早終止，導致檢定力不足
2. 症狀發作與隨機分組之間的中位時間為30天，不清楚早期治療是否會帶來更大的益處
3. 這是一項開放性(open-label)研究，主要結果在某種程度上受醫生臨床決定影響
4. 兩組均允許使用標準療法，但未訂出指引，這可能會影響研究結果。
5. 研究追蹤時間相對較短，為期28天，患者可能需要更長的時間產生反應和恢復
6. 對照組沒有使用血漿，而使用血漿本來是更理想的對照組，可以設計為雙盲試驗。
7. 臨床照護可能因國家/地區以及醫院有所不同

結論

- 在重症或危及生命的COVID-19患者中，標準治療中添加的恢復期血漿療法，與單獨的標準治療相比，並未顯著縮短28天內的臨床改善時間。
- 研究結果判讀由於試驗的提前終止而受到限制，此試驗可能不足以檢測出臨床上的重要差異。

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

A Randomized Clinical Trial

本篇重點

- 本研究為開放性(open-label)、多中心的隨機臨床試驗
- 恢復期血漿輸注 + 標準治療 vs 標準治療
- 納入研究之所有重症和危及生命的COVID-19患者中，恢復期血漿輸注未能顯著加快臨床症狀的改善