

Huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19 nghiêm trọng

Bài báo này đã được đăng trên tạp chí Dove Press sau đây:

Sinh học: Mục tiêu và Liệu pháp

Dịch bởi: ThS. BS. Đào Thị Mỹ Vân

**Massimo Franchini
Giancarlo Maria
Liumbruno**

Khoa Huyết học và
Truyền máu, Bệnh
viện Carlo Poma,
Mantova, Ý

Tóm tắt: Đại dịch COVID-19 vào năm 2020 là một trong những sự kiện thảm khốc nhất trong lịch sử nhân loại. Một số loại thuốc kháng vi-rút không đặc hiệu đã được thử để đánh bại SARS-CoV-2, với các kết quả khác nhau. Huyết tương hồi phục từ những bệnh nhân đã khỏi bệnh sau COVID-19 là một trong những liệu pháp sinh học đặc biệt đang được xem xét để điều trị nhiễm SARS-CoV-2. Các nghiên cứu sơ bộ đã chỉ ra rằng huyết tương hồi phục, chứa các kháng thể có thể vô hiệu hóa SARS-CoV-2, có triển vọng trong việc ngăn chặn sự nhân lên của virus và cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả của một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đang diễn ra cần được làm sáng tỏ tính an toàn và hiệu quả của tác nhân này trong COVID-19. Trong bản tổng quan tường thuật này, chúng tôi tóm tắt các bằng chứng hiện tại từ các tài liệu về điều trị COVID-19 nặng bằng huyết tương hồi phục. Một tổng quan ngắn gọn về các cơ chế hoạt động được giả định cũng được trình bày.

Từ khóa: SARS-CoV-2, COVID-19, huyết tương hyperimmune, huyết tương hồi phục, liệu pháp

Giới thiệu

Coronavirus (CoV), một loại virus RNA sợi đơn bao bọc thuộc họ Coronaviridae, ban đầu gây ra bệnh nhiễm trùng, đã được chứng minh là có khả năng vượt qua hàng rào loài và lây nhiễm sang người trong những thập kỷ qua.¹⁻²

Hai đợt bùng phát coronavirus ở người đã xảy ra từ đầu thiên niên kỷ thứ hai, gây ra Hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS-CoV) vào năm 2002 và Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) vào năm 2012.³⁻⁵ Vào tháng 12 năm 2019, đợt bùng phát thứ ba của một loại coronavirus lây truyền nhanh chóng, được đặt tên là SARS-CoV-2, đã xuất hiện. Loại coronavirus mới này gây ra một hội chứng bao gồm cả viêm phổi, sau đó được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đặt tên là Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19).⁶

Thư tín: Massimo
Franchini, Khoa Huyết
học và Truyền máu,
Bệnh viện Carlo Poma,
Mantova, Ý
ĐT + 039-0376-201234
Fax + 039-0376-220144
Email: massimo.franchini@asst-mantova.it

SARS-CoV-2 lần đầu tiên được phát hiện tại thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và lan nhanh sang nhiều quốc gia. Vào ngày 11 tháng 3 năm 2020, WHO tuyên bố rằng bệnh nhiễm trùng là một đại dịch toàn cầu.⁷ Loại virus mới này đã đặt ra một thách thức lớn đối với các bác sĩ vì nó không có liệu pháp điều trị cụ thể từ trước. Kết quả là, các nỗ lực điều trị ban đầu tập trung vào việc tối ưu hóa chăm sóc hô hấp, kiểm soát huyết khối và các biến chứng cơ thể bằng cách sử dụng thuốc chống đông máu và corticosteroid, đồng thời thay thế các liệu pháp kháng vi-rút hiện có (ví dụ: hydroxychloroquine, lopinavir/ ritonavir và remdesivir). Mặc dù có bằng chứng mang tính giai thoại, các thiết kế của các thử nghiệm lâm sàng đã không kết luận rằng một tác động có ý nghĩa thống kê xảy ra trong các nhóm bệnh nhân được phân tích cho đến nay.^{8–10} Xét đến việc thiếu các loại thuốc kháng SARS-CoV-2 hiệu quả và kinh nghiệm tích cực ban đầu từ Trung Quốc, huyết tương hồi phục (HTHP)^{10,11}, một liệu pháp cũ được sử dụng với thành công rõ ràng trong nhiều vụ dịch và dịch cúm bùng phát kể từ năm 1918 tại Tây Ban Nha,^{12–15} cũng được đề xuất một lần nữa cho COVID-19.

Trong bài đánh giá tường thuật này, sau khi trình bày về các cơ chế hoạt động hợp lý nhất của HTHP, chúng tôi thảo luận một cách nghiêm túc các kết quả tài liệu chính về việc sử dụng HTHP như một phương pháp điều trị COVID-19 nghiêm trọng.

Như một chiến lược tìm kiếm tài liệu, cơ sở dữ liệu điện tử Medline và PubMed đã được tìm kiếm về chủ đề này. Tiêu đề Chủ đề Y tế và các từ khóa được sử dụng là: “huyết tương hồi phục”, “huyết tương hyperimmune”, “liệu pháp”, “SARS-CoV -2”,

“COVID-19”, “an toàn” và “hiệu quả”. Chúng tôi cũng sàng lọc danh sách tham khảo của các bài báo đánh giá có liên quan nhất cho các nghiên cứu bổ sung không được xác định trong tìm kiếm tài liệu ban đầu.

Cơ chế hoạt động của huyết tương hồi phục

Các đặc tính kháng vi rút của HTHP chắc chắn chủ yếu là do sự hiện diện của các kháng thể trung hòa chống lại protein gai trên màng tế bào của vi rút SARS-CoV-2, protein này làm trung gian gắn kết giữa vi rút và các thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào chủ, tạo điều kiện thuận lợi cho vi rút xâm nhập vào tế bào chủ.¹ Do đó, những kháng thể này được chuyển thụ động thông qua truyền HTHP từ những người hiến tặng đã hồi phục sang những người nhận bị nhiễm COVID-19, những người không có khả năng tạo ra một phản ứng miễn dịch đầy đủ (miễn dịch thụ động). Thật vậy, một số nghiên cứu đã liên quan đến hiệu quả của liệu pháp HTHP, được đo bằng sự cải thiện về biểu hiện lâm sàng và giảm tải lượng virus, với nồng độ của các kháng thể trung hòa trong huyết tương từ những người hiến tặng được hồi phục.^{11,16} Một cơ chế tương tự cũng được quan sát thấy khi HTHP được sử dụng trong các đợt bùng phát SARS-CoV và MERS trước đó.^{17,18} Ngoài ra, các hoạt động điều hòa miễn dịch khác liên quan đến việc truyền kháng thể thụ động bằng cách truyền HTHP, có thể cản trở sự hoạt hóa bổ thể, độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể và hiện tượng thực bào, có thể giúp hạn chế dòng thác gây viêm, được biết đến như tác nhân gây hại hơn bản thân vi rút.¹⁹ Hoạt tính trung hòa của huyết tương đối với SARS-CoV2 được đo bằng khả năng pha loãng cao nhất của nó để giảm 50% mảng vi rút trong

môi trường nuôi cấy so với huyết tương đối chứng. Phương pháp trung hòa vi rút bằng xét nghiệm khử mangan bismut hiện là phương pháp tiêu chuẩn vàng để xác định hiệu giá kháng thể trung hòa vi rút; Tuy nhiên, xét nghiệm này không được phổ biến rộng rãi vì tốn nhiều công sức, thời gian (3-5 ngày) và cần phải có phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp 3. Để khắc phục những sai lệch này, một số xét nghiệm trung hòa thay thế, sử dụng ELISA hoặc các phương pháp xét nghiệm huyết thanh học khác để đo hiệu giá kháng thể, đã được phát triển.²⁰ Mặc dù phần lớn các nghiên cứu đã chứng minh mức độ tương quan cao giữa hiệu giá kháng thể được đo bằng xét nghiệm miễn dịch và xét nghiệm trung hòa vi rút, nhưng sự phù hợp không phải là tuyệt đối và có một số mức độ khác biệt.^{21–23}

Cuối cùng, một cơ chế gây bệnh hoàn toàn khác, liên quan đến hệ thống nhóm máu ABO, đã được đề xuất gần đây.^{24,25} Có một giả thuyết cho rằng những người nhóm máu O ít bị nhiễm SARS-CoV-2 hơn những người không nhóm máu O.²⁶ Sự khác biệt có thể có về tính nhạy cảm này có thể liên quan đến sự hiện diện của isoagglutinin IgG kháng A ở các đối tượng nhóm máu O.²⁷ Nhìn chung, cơ chế cơ bản của hiệu quả lâm sàng của HTHP vẫn chưa được hiểu hoàn toàn và đáng được nghiên cứu thêm. Tuy nhiên, điều hợp lý là nhiều con đường cơ học có thể đồng thời liên quan đến hoạt động riêng lẻ hoặc, có thể hơn, theo cách đồng vận.

Kết quả y văn

Các thử nghiệm lâm sàng

Lần đầu tiên được sử dụng để chống lại SARS-CoV-2 ở Trung Quốc^{11,28} và Ý,²⁹ HTHP đã nhanh chóng được triển khai ở nhiều

quốc gia.³⁰ Bảng 1 báo cáo các đặc điểm của các nghiên cứu chính đánh giá tính an toàn và hiệu quả của HTHP ở bệnh nhân COVID-19.

Duan và cộng sự²⁸ đã trình bày một loạt mười bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng, tất cả đều được truyền 200 mL HTHP, có chứa hiệu giá kháng thể trung hòa cao ($> 1: 640$), trung bình là 16,5 ngày sau khi bắt đầu Cơ bệnh. Tiêu chí chính là an toàn, được chứng minh bằng thực tế rằng tất cả bệnh nhân dung nạp tốt với HTHP và không có tác dụng phụ nào nghiêm trọng. Các tiêu chí phụ bao gồm sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng và các giá trị xét nghiệm từ ngày thứ 3 sau khi truyền HTHP. Các tác động được báo cáo của việc truyền HTHP bao gồm tăng hiệu giá kháng thể trung hòa, độ bão hòa oxy và số lượng tế bào lympho và giảm protein phản ứng C (CRP), tải lượng vi rút SARS-CoV-2 và tổn thương phổi trên phim X quang ngực.²⁸

Trong một nghiên cứu can thiệp một nhánh, đa trung tâm, bằng chứng về khái niệm, Perotti và cộng sự²⁹ đã quan sát thấy tác dụng của truyền HTHP ở 46 bệnh nhân COVID-19 nặng trong thời gian ngắn hạn (7 ngày). Cải thiện mức độ nghiêm trọng của biểu đồ X quang trên lâm sàng và ngực, các giá trị trong phòng thí nghiệm (CRP, ferritin và lactate dehydrogenase [LDH]) và các thông số hô hấp chức năng (áp suất riêng phần của oxy máu động mạch trên tỷ lệ phần trăm oxy khí thở vào [PAO₂/FIO₂]) đã được quan sát thấy sau 7 ngày theo sát. Đã quan sát thấy sự giảm đáng kể tỷ lệ tử vong (từ 15% xuống 6,5%) khi so sánh dữ liệu tử vong với dữ liệu của một nhóm thuần tập lịch sử²⁹.

Bảng 1 Đặc điểm của các nghiên cứu chính Đánh giá vai trò của huyết tương hồi phục ở bệnh nhân COVID-19

Tham khảo	Thiết kế nghiên cứu/Quốc gia	Nhóm HTHP/Chứng	Kết quả	Tác dụng phụ	Điểm mạnh	Điểm yếu
Duan và cộng sự ²⁸	Chuỗi sự kiện/Trung Quốc	10 BN COVID-19 nặng/-	- Cải thiện lâm sàng và tăng độ bão hòa O ₂ trong vòng 3 ngày sau truyền. - Cải thiện các thông số X quang và xét nghiệm (Ly count và CRP).	không	- Kinh nghiệm sớm - HTHP với Nab cao (<1:640)	- Không RCT - Ít bệnh nhân đăng ký
Perottiva và cộng sự ²⁹	Nghiên cứu thuần tập tiềm năng/Italy	46 BN COVID-19 nặng /23 BN COVID-19 nặng	- Cải thiện về lâm sàng, X quang và xét nghiệm (CRP, LDH, ferritin) sau truyền 7 ngày. - Giảm tỷ lệ tử vong (từ 15% xuống 6,5%).	5 SAEs	- Báo cáo đầu tiên ở thế giới phương Tây - Số lượng BN đồng nhất	- Không RCT - Vài điểm đăng ký - Nhóm kiểm soát lịch sử
Liu và cộng sự ³¹	Nghiên cứu đối chứng phù hợp với điểm số xu hướng/Trung Quốc	39 BN COVID-19 nặng /1:2 và 1:4 bệnh nhân đối chứng phù hợp	- Giảm đáng kể nhu cầu oxy (OR 0,86; P = 0,025) và tỷ lệ tử vong (HR 0,34; P = 0,027) ở nhóm được điều trị HTHP.	Không	- Số lượng chứng lớn	- Hồi cứu không RCT
Salazar và cộng sự ¹⁶	Nghiên cứu tương lai (phân tích tạm thời)/Mỹ	136 BN COVID-19/251 BN COVID-19	- Giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong 28 ngày đối với bệnh nhân HTHP được truyền máu trong vòng 72 giờ sau khi nhập viện và với hiệu giá chống RBD cao.	NR	- Cỡ mẫu lớn	- Phân tích tạm thời - Không RCT
Salazar và cộng sự ³²	Nghiên cứu đối sánh điểm xu hướng/Mỹ	351 BN COVID-19/594 BN COVID-19	- Truyền dịch sớm (<44 giờ sau khi nhập viện) HTHP giảm tỷ lệ tử vong.	7 (5 nhẹ và 2 nặng)	- Cỡ mẫu lớn	- Không RCT
Xia và cộng sự ³³	Nghiên cứu hồi cứu đối chứng bệnh/Trung Quốc	138 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng/1568 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng	- HTHP có thể cải thiện các triệu chứng và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19.	NR	- Trung tâm nghiên cứu duy nhất - Số lượng chứng BN lớn	- Nghiên cứu hồi cứu
Rogers và cộng sự ³⁴	Nghiên cứu thuần tập phù hợp	64 BN COVID-19 nặng /177BN COVID-19 nặng	- Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ xuất viện.	2 TRALI	- Trung tâm nghiên cứu duy nhất	- Không RCT
Ibrahim và cộng sự ³⁵	Nghiên cứu tiềm năng/Mỹ	38 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng /-	- Bệnh nhân được điều trị HTHP sớm có tỷ lệ tử vong thấp hơn đáng kể và thời gian nằm viện ngắn hơn so với bệnh nhân dùng COVID-19 tiên tiến hơn.	1 SAE	- Đồng nhất số lượng BN	- Không RCT - Vài điểm đăng ký
Abolghasemivà cộng sự ³⁶	Nghiên cứu bệnh chứng /Iran	115 BN COVID-19/74 BN COVID-19	- Giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và thời gian nằm viện được ghi nhận ở nhóm được điều trị HTHP.	1 NSAE	- Đồng nhất	- Không RCT - Kiểm soát phân công nhóm
Joyner và cộng sự ³⁷	EAP/Mỹ	20,000 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng /-	- Tỷ lệ tử vong trong 7 ngày thấp (8,6%), đặc biệt khi HTHP được sử dụng sớm trong quá trình lâm sàng của COVID-19.	< 1% SAE liên quan đến truyền máu	- Số lượng BN đồng	- Không RCT - EAP - Không có tay điều khiển chưa được xử lý
Li và cộng sự ³⁸	RCT/Trung Quốc	52 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng /51 BN COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng	- Một cải thiện lâm sàng đáng kể chỉ được quan sát thấy ở nhóm được điều trị HTHP với COVID-19 nặng.	2 (1 SAE và 1 NSAE)	- RCT	- Tạm dừng sớm - Không bị mù RCT - Truyền HTHP muộn (30 ngày kể từ khi có triệu chứng) - Vài điểm đăng ký
Agarwal và cộng sự ³⁹	RCT/Ấn Độ	235 BN COVID-19 vừa phải/229 BN COVID-19 vừa	- HTHP không liên quan đến sự tiến triển thành COVID-19 nặng hoặc giảm tỷ lệ tử vong.	8 (4 SAEs và 3 NSAEs)	- RCT	- Không bị mù RCT - HTHP với Nab thấp (trung bình: 1:40)

PLACID Trial		phải				
Gharbharan và cộng sự ⁴⁰ ConCOVID Study	RCT/Hà Lan	43 BN COVID-19 /43 BN COVID-19	- Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh ở ngày thứ 15 được quan sát thấy giữa hai nhóm nghiên cứu.	Không SAEs	- RCT	- Tạm dừng sớm - Pts được truyền với 1 đơn vị HTHP
Rasheed và cộng sự ⁴¹	RCT/Iraq	21 BN COVID-19 /28 BN COVID-19	- Giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị HTHP. - Kết quả điều trị tốt hơn với HTHP có nồng độ SARS-CoV-2 IgG cao.	1 NSAE	- RCT	- Thử nghiệm nhỏ - Không bị mù
Avendano- Sola và cộng sự ⁴²	RCT/Tây Ban Nha	38 BN COVID-19 /43 BN COVID-19	- Giảm tỷ lệ tử vong từ 9% xuống 0% ở nhóm SXSH - Không có bệnh nhân nào được điều trị HTHP chuyển sang thở máy.	SAEs	- RCT	- Tạm dừng sớm - Vài điểm đăng ký
Simonovich và cộng sự ⁴³	RCT/Argentina	228 BN COVID-19 /105 BN COVID-19	- Không có sự khác biệt về tình trạng lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong chung ở các nhóm được điều trị bằng HTHP và nhóm chứng.	4.8% (11/228)	- RCT	- Chỉ những bệnh nhân bị viêm phổi nặng mới đăng ký - Không có dữ liệu về quản lý sớm HTHP
Từ viết tắt: Ly: lymphocyte; CRP: C-reactive protein; HTHP: huyết tương hồi phục; Nab: kháng thể trung hòa; RCT: thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; BN: bệnh nhân; SAE: các tác dụng phụ nghiêm trọng; NSAE: các tác dụng phụ không nghiêm trọng; LDH: lactate dehydrogenase; LT: nguy hiểm đến tính mạng; OR: tỷ lệ chênh lệch; HR: tỷ lệ rủi ro; EAP: Chương trình truy cập mở rộng; RBD: miễn liên kết thụ thể; NR: không được báo cáo; TRALI: chấn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu.						

Bảng 2 Đặc điểm chính của các đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp về vai trò của huyết tương hồi phục ở bệnh nhân COVID-19

Tham khảo	Ngày chấp nhận	Loại hình xuất bản	Số lượng / Loại nghiên cứu được bao gồm	Số lượng BN đánh giá	Kết luận chính
Rajendran và cộng sự ⁴⁴	29/4/2020	Đánh giá hệ thống	5/1 PT, 1 PC, 1 NR, 1 CR, 1 DS	27	- Huyết tương hồi phục có tác dụng hữu ích đối với các triệu chứng và có thể làm giảm tỷ lệ tử vong - Tăng NAbT và biến mất RNA SARS-CoV-2 đã được quan sát thấy ở hầu hết các bệnh nhân trong liệu pháp HTHP
Bakhtawar và cộng sự ⁴⁵	3/8/2020	Đánh giá hệ thống	10/1 RCT, 1 PS, 1 RS, 2 CR, 5 CS	156	- Liệu pháp HTHP tạo ra những cải thiện đáng chú ý về các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân và các thông số X quang và sinh hóa liên quan đến COVID-19
Sarkar và cộng sự ⁴⁶	4/8/2020	Đánh giá hệ thống / phân tích tổng hợp	7/2 RCT, 5 CS	5444	- HTHP giảm tỷ lệ tử vong (OR 0,44; CI 95% 0,25–0,77), tăng độ thanh thải virus (OR 11,29; CI 95% 4,9–25,9) và cải thiện các triệu chứng lâm sàng (OR 2,06; CI 95% 0,8–4,9)
Rabelo-da-Pontevà và cộng sự ⁴⁷	6/8/2020	Metadata analysis	9/NA	149	- HTHP có liên quan đến việc giảm tải lượng virus (RR 0,13; CI 95% 0,09–0,18), mức protein phản ứng C (ROM 0,11; CI 95% 0,01–0,86) và cải thiện lâm sàng (ROM 0,53; CI 95% 0,36–0,79) khi so sánh với đường cơ sở
Talaieva và cộng sự ⁴⁸	7/8/2020	Đánh giá hệ thống / phân tích tổng hợp	7/NA	NA	- HTHP có tác dụng có lợi đáng kể đối với cải thiện lâm sàng (RR 1,41; CI 95% 1,01–1,98) và trên tỷ lệ chuyển đổi âm tính (RR 2,68; CI 95% 1,71–4,20) - Xu hướng giảm tỷ lệ tử vong (RR 0,52; CI 95% 0,26–1,03) đã được quan sát
Wang và cộng sự ⁴⁹	14/8/2020	Đánh giá hệ thống / phân tích tổng hợp	3/NA	NA	- HTHP làm tăng đáng kể tỷ lệ chuyển đổi âm tính axit nucleic của virus (RR 2,47; CI 95% 1,70–3,57) và có xu hướng giảm nguy cơ tử vong (RR 0,65; CI 95% 0,42–1,02)
Juul và cộng sự ⁵⁰	14/8/2020	Đánh giá hệ thống / meta-analysis	2/2 RCT	189	- Không có bằng chứng xác thực về sự khác biệt giữa HTHP so với chăm sóc tiêu chuẩn về tử vong do mọi nguyên nhân (RR 0,60; CI 95% 0,33–1,10)
Klassenvà cộng sự ⁵¹	29/8/2020 (in trước)	Đánh giá hệ thống / phân tích tổng hợp	38/5 RCT, 13 MCS, 20 CS hoặc CR	10,436	- Phân tích dữ liệu tổng hợp cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được truyền HTHP giảm 51% so với bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn (OR 0,49; CI 95% 0,37–0,64)
Chai và cộng sự ⁵²	12/8/2020	Đánh giá hệ thống / phân tích tổng hợp	19/2 RCT, 8 NRS có kiểm soát, 9 NRS không được kiểm soát	36,081	- Sự không chắc chắn về tính an toàn và hiệu quả của HTHP dựa trên dữ liệu tài liệu hiện có.
Từ viết tắt: HTHP: huyết tương hồi phục; PT: nghiên cứu thí điểm; PC: thông tin liên lạc sơ bộ; NR: báo cáo; CR: báo cáo vụ việc; DS: nghiên cứu mô tả; NabT: hiệu giá kháng thể trung hòa; RCT: thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; CS: nghiên cứu thuần tập; BN: bệnh nhân; OR: tỷ lệ chênh lệch; NA: không có sẵn; RR: tỷ lệ rủi ro; ROM: tỷ lệ trung bình; PS: nghiên cứu tiền cứu; RS: nghiên cứu hồi cứu; MCS: nghiên cứu đối chứng phù hợp; NRS: nghiên cứu không ngẫu nhiên.					

Trong một nghiên cứu đối chứng phù hợp với điểm số xu hướng hồi cứu, Liu và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của HTHP ở bệnh nhân COVID-19 nặng.³¹ Giảm đáng kể nhu cầu oxy (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh [OR] 0,86; P = 0,025) và cải thiện tỷ lệ sống sót (hệ số nguy cơ đã điều chỉnh [HR] 0,34; P = 0,027) được quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị HTHP so với nhóm chứng.

Trong phân tích tạm thời của nghiên cứu tiền cứu được thực hiện bởi Salazar và cộng sự trên 136 bệnh nhân được điều trị HTHP bằng COVID-19 và 251 bệnh nhân đối chứng,¹⁶ xu hướng hưởng lợi từ HTHP đã được quan sát thấy. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong dường như lớn hơn giữa các phân nhóm bệnh nhân được truyền huyết tương sớm (tức là trong vòng 72 giờ sau khi nhập viện) với HTHP hiệu giá cao (tức là vùng gắn kết kháng thụ thể [RBD] hiệu giá IgG $\geq 1: 1350$).

Những mối liên kết này đã được các tác giả tương tự xác định liên tiếp trong một nghiên cứu theo dõi kéo dài 60 ngày được thực hiện trên toàn bộ đoàn hệ gồm 351 bệnh nhân được truyền HTHP (Bảng 1).³²

Kết quả tích cực tương tự cũng được cho thấy trong phân tích hồi cứu của Xia và cộng sự ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch.³³

Rogers và cộng sự không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ xuất viện giữa nhóm bệnh nhân được điều trị bằng HTHP và bệnh nhân đối chứng,³⁴ mặc dù có gợi ý về kết quả cải thiện ở nhóm bệnh nhân cao tuổi.

Tầm quan trọng của việc sử dụng HTHP sớm xuất hiện từ một phân tích kết quả của một nghiên cứu của Ibrahim và các đồng nghiệp ở Hoa Kỳ: Bệnh nhân COVID-19 được truyền HTHP sớm trong quá trình bệnh của họ có tỷ lệ tử vong khi nhập viện thấp hơn đáng kể (13% so với 55 %, $P = 0,02$) và thời gian nằm viện trung bình ngắn hơn (15,4 ngày so với 33 ngày, $P < 0,01$) so với những người nhận HTHP muộn hơn khi bệnh tiến triển.³⁵ Kết quả này được lặp lại trong một nghiên cứu bệnh chứng ở Iran của Abolghasemi và đồng nghiệp.³⁶

Trong giai đoạn cấp cứu ban đầu của đại dịch SARS-CoV-2, phương pháp nhanh nhất để thu được kết quả lâm sàng về việc sử dụng HTHP của các nhà điều tra là thực hiện các phân tích thăm dò hồi cứu về các bệnh nhân được điều trị sử dụng từ thiện hoặc trong khuôn khổ các Chương Trình Tiếp Cận Mở Rộng (EAP). EAP lớn nhất được thực hiện bởi Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phối hợp với Mayo Clinic, kết quả đã được công bố gần đây.³⁷ Nghiên cứu này đã phân tích các chỉ số an toàn chính của 20.000 bệnh nhân nhập viện

với COVID-19 được điều trị bằng HTHP. Tỷ lệ các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng liên quan đến truyền HTHP thấp (dưới 1%) và tỷ lệ tử vong trong 7 ngày là 8,6%, với các tác dụng lâm sàng có lợi hơn được quan sát thấy khi HTHP được sử dụng sớm hơn trong quá trình lâm sàng của COVID-19.

Cho đến nay, sáu THỬ NGHIỆM ĐỐI CHỨNG NGẪU NHIÊN đã được công bố về việc sử dụng HTHP trong COVID-19.^{38–43}

Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên của 103 bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng, đe dọa tính mạng ở Trung Quốc đã ghi nhận sự cải thiện lâm sàng ở 51,9% bệnh nhân được điều trị bằng HTHP và ở 43,1% bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P = 0,26$).³⁸ Tuy nhiên, thử nghiệm đã bị tạm dừng sớm do số lượng bệnh nhân mắc COVID-19 ở Trung Quốc giảm trong thời gian nghiên cứu, điều này có thể góp phần làm cho nghiên cứu không đủ khả năng để phát hiện các kết quả quan trọng về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, chỉ giới hạn phân tích ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng, sự khác biệt về kết cục chính (cải thiện lâm sàng) đạt mức ý nghĩa thống kê (91,3% so với 68,2%, $P = 0,03$).

Trong một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên PLACID được thực hiện ở Ấn Độ, 464 bệnh nhân có COVID-19 vừa phải được chọn ngẫu nhiên để nhận HTHP hoặc chăm sóc tiêu chuẩn tốt nhất. Sau khi phân tích kết quả, các tác giả kết luận rằng HTHP không liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong hoặc tiến triển thành COVID nặng - 19,³⁹ Đáng chú ý, ba trường hợp tử vong có thể liên quan đến truyền HTHP đã được ghi nhận. Hạn chế chính của nghiên cứu này là việc sử dụng các đơn vị HTHP có hiệu giá kháng thể trung hòa thấp (trung bình: 1:40)

Một nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên nhãn mở của HTHP so với chăm sóc tiêu chuẩn, được đặt tên là nghiên cứu ConCOVID, được thực hiện ở Hà Lan.⁴⁰ Thử nghiệm đã bị tạm dừng sớm, khi hiệu giá kháng thể trung hòa SARSCoV-2 ban đầu của những người tham gia và các đơn vị HTHP được truyền được cho là tương đương nhau, thách thức lợi ích tiềm năng của HTHP ở những bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu này. Trong mọi trường hợp, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ($P = 0,95$), thời gian nằm viện ($P = 0,68$) hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh ở ngày thứ 15 ($P = 0,58$) được quan sát thấy giữa các nhóm nghiên cứu.

Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên nhỏ được thực hiện bởi Rasheed và cộng sự trên 21 bệnh nhân COVID-19 được điều trị bằng HTHP và 28 nhóm chứng cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm được điều trị HTHP giảm (1/21 so với 8/28, $P = 0,03$).⁴¹

Một thử nghiệm thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên ở Tây Ban Nha cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị HTHP giảm so với nhóm chứng.⁴² Đáng lưu ý, không có bệnh nhân được điều trị HTHP nào tiến triển đến thở máy. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng bị tạm dừng sớm vì sự sụt giảm trong việc đăng ký liên quan đến việc kiểm soát đại dịch.

Cuối cùng, một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên từ Argentina thu nhận 333 bệnh nhân bị COVID-19 nặng (228 người được điều trị bằng HTHP và 105 người chứng) đã quan sát thấy không có sự khác biệt đáng kể về tình trạng lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong tổng thể giữa bệnh nhân được dùng HTHP và những người dùng giả dược.⁴³

Nói chung, phần lớn các nghiên cứu được chọn trên cơ sở số lượng bệnh nhân đăng ký

và thiết kế nghiên cứu (12/16, 75%) cho thấy tác dụng có lợi của điều trị HTHP ở bệnh nhân COVID-19 nặng về cải thiện lâm sàng và/ hoặc giảm nguy cơ tử vong. Tuy nhiên, tỷ lệ sai lệch cao (ví dụ, quần thể bệnh nhân nhỏ và thiết kế nghiên cứu) của các nghiên cứu này, bao gồm cả những thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, cần được làm nổi bật.

Đánh giá có hệ thống

Một số đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp về việc sử dụng HTHP ở bệnh nhân COVID-19 đã được xuất bản. Tuy nhiên, với kết quả tiếp tục của các thử nghiệm đang được công bố theo thời gian,⁴⁴⁻⁵² số lượng nghiên cứu mà chúng bao gồm thay đổi rất nhiều theo ngày xuất bản. Bảng 2 trình bày các đặc điểm chính và kết luận của các cuộc xem xét có hệ thống này theo ngày chấp nhận cuộc soát xét.

Tổng quan hệ thống lớn nhất và gần đây nhất là tổng quan được xuất bản trước bởi Klassen và các đồng nghiệp.⁵¹ Các tác giả đã xác định được tổng cộng 38 nghiên cứu bao gồm 5 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, 13 nghiên cứu đối chứng và 20 chuỗi trường hợp hoặc báo cáo trường hợp với tổng số 10.436 COVID-19 bệnh nhân. Một phân tích tổng hợp dữ liệu kết cục cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được truyền HTHP giảm 51% so với tỷ lệ ở bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn (OR 0,49; CI 95% 0,37–0,64).⁵¹ Ngoài các tổng quan này, một số nhà điều tra, xem xét kịch bản phát triển nhanh chóng, đã thực hiện các đánh giá y văn có hệ thống được cập nhật theo kinh nghiệm, đặt tên là các tổng quan hệ thống sống động và phân tích tổng hợp.^{50,52} Bản cập nhật sống thứ hai của Tổng quan Hệ thống Cochrane bao gồm 19 nghiên cứu (2 HTHP và 17 chứng). Tuy nhiên, họ lạc quan về việc đạt được thông tin kết luận trong một bản cập nhật trong

tương lai, xem xét số lượng lớn các nghiên cứu đang diễn ra (138, trong đó 73 là HTHP).⁵²

Kết luận

COVID-19 là cuộc khủng hoảng sức khỏe cộng đồng toàn cầu lớn nhất trong thế kỷ 21. Do không có sẵn vắc xin đặc biệt, hiện tại, các loại thuốc tổng hợp và liệu pháp sinh học (chẳng hạn như HTHP, globulin miễn dịch hyperimmune và kháng thể đơn dòng) là những vũ khí duy nhất để đối phó với vi rút. Trong số các phương pháp điều trị sau này, hiện chỉ có HTHP đang sẵn có. Mặc dù chưa có kết luận, nhưng có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng HTHP an toàn và hiệu quả trong việc ngăn chặn sự tiến triển của COVID-19 và cải thiện lâm sàng, khi được sử dụng sớm trong quá trình bệnh và khi chứa đủ lượng kháng thể trung hòa. Kết quả của nhiều thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đang diễn ra sẽ sớm giúp chúng tôi đánh giá sơ bộ vai trò của HTHP trong việc quản lý bệnh nhân COVID-19

Tiết lộ

Các tác giả báo cáo không có bất kỳ mối quan tâm tiềm năng nào liên quan đến tác phẩm này

Thông tin tham khảo

1. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol J*. 2019;16:69.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418–423. doi:10.1002/jmv.25681
3. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;362(9380):263–270. doi:10.1016/S0140-6736(03) 13967-0
4. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J*

- Med. 2003;348(20):1967–1976. doi:10.1056/NEJMoa030747
5. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Commentary: middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87(14):7790–7792. doi:10.1128/JVI.01244-13
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed November 10, 2020.
7. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ*. 2020;368:m1036.doi:10.1136/bmj.m1036
8. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun*. 2020;11(1):5284. doi:10.1038/s41467-020-19056-6
9. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
10. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.10.15.20209817
11. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
12. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Microbiol Rev*. 2004;2:695–703. doi:10.1038/nrmicro974
13. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010;38:e66–e73. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d44c1e
14. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145:599–609. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139
15. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211:80–90. doi:10.1093/infdis/jiu396

16. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol.* 2020;190(11):2290–2303. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001
17. Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1436–1446. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.005
18. Stevens RW, Rivera CG, Saleh OA. Time to treat: applying lessons learned from other viral syndromes to SARS-CoV-2. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4:759–763. doi:10.1016/j.mayohthp.2020.09.010.
19. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
20. Mekonnen D, Mengist HM, Derby A, et al. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;5:e2181. doi:10.1002/rmv.2181.
21. Mazzini L, Martinuzzi D, Hyseni I, et al. Comparative analyses of SARS-CoV-2 binding (IgG, IgM, IgA) and neutralizing antibodies from human serum samples. *J Immunol Methods.* 2020;27:112937.
22. Padoan A, Bonfante F, Pagliari M, et al. Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity. *EbioMedicine.* 2020;62:103101. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103101
23. Bal A, Pozzetto B, Trabaud M-A, et al. Evaluation of high-throughput SARS-CoV-2 serological assays in a longitudinal cohort of mild COVID-19 patients: sensitivity, specificity and association with virus neutralization test. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.09.30.20194290
24. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 2020;4(20):4981–4989. doi:10.1182/bloodadvances.2020002623
25. Barnkob MB, Pottegård A, Størring H, et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv.* 2020;4(20):4990–4993. doi:10.1182/bloodadvances.2020002657
26. Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP, Suppiah V. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239508. doi:10.1371/journal.pone.0239508
27. Franchini M, Glingani C, Del Fante C, et al. The protective effect of blood type against SARS-CoV-2 infection. *Vox Sang.* 2020. doi:10.1111/vox.13003
28. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490–9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
29. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, et al. Covid-19 plasma task force. Mortality reduction in 46 severe COVID-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. *Haematologica.* 2020;105:2834–2840. doi:10.3324/haematol.2020.261784
30. Franchini M. Why should we use convalescent plasma for COVID-19? *Eur J Intern Med.* 2020;77:150–151. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.019
31. Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *NatMed.* 2020;26:1708–1713. doi:10.1038/s41591-020-1088-9.
32. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly decreased mortality in a large cohort of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein IgG. *Am J Pathol.* 2021;191(1):90–107. doi:10.1016/j.ajpath.2020.10.008
33. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020;136(6):755–759. doi:10.1182/blood.2020007079
34. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1548. Doi:10.1093/cid/ciaa1548
35. Ibrahim D, Dulipsingh L, Zaparka L, et al. Factors associated with good patient outcomes following convalescent plasma in COVID-19: a prospective Phase II clinical trial. *Infect Dis Ther.* 2020;20:1–14.
36. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102875. doi:10.1016/j.transci.2020.102875
37. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000

- hospitalized patients. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1888–1897. doi:10.1016/j.mayohthp.2020.06.028
38. Li L, Zhang W, Hu Y, 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;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044
 39. 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;371:m3939. doi:10.1136/bmj.m3939
 40. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized trial. *medRxiv.* 2020.
 41. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med.* 2020;28(3):357–366.
 42. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.
 43. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2031304
 44. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:1475–1483. doi:10.1002/jmv.25961
 45. Bakhtawar N, Usman M, Khan MMU. Convalescent plasma therapy and its effects on COVID-19 patient outcomes: a systematic review of current literature. *Cureus.* 2020;12(8):e9535.
 46. Sarkar S, Soni KD, Khanna P. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020.
 47. Rabelo-da-Ponte FD, Silvello D, Scherer JN, Ayala AR, Klamt F. Convalescent plasma therapy in patients with severe or life-threatening COVID-19: a metadata analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(9):1575–1578. doi:10.1093/infdis/jiaa509
 48. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Daru.* 2020;28:1–13. doi:10.1007/s40199-020-00367-4.
 49. Wang M, Wu T, Zuo Z, et al. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;bmjspcare-2020-002554. Doi:10.1136/bmjspcare-2020-002554.
 50. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Interventions for treatment of COVID-19: a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med.* 2020;17(9): e1003293. doi:10.1371/journal.pmed.1003293
 51. Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, et al. Evidence favoring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.07.29.20162917.
 52. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD013600. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub3