

Консорциум SUPPORT-E: „Реконвалесцентната плазма на Covid-19 трябва да бъде допълнително изследвана“

На 7 декември СЗО актуализира своите насоки за терапия за COVID-19, включително с реконвалесцентна плазма (ССР). Това доведе до препоръката на организацията срещу използването на ССР за пациенти с COVID-19, в която се добавя, че тя трябва да се използва само в рамките на клинични изпитвания за тежко и критично болни пациенти с COVID-19. В допълнение към тази препоръка СЗО заяви, че въпреки че доказателствата около ползата от ССР за тежко болни пациенти са несигурни, организацията препоръчва проучванията, фокусирани върху подгрупи от тежкоболни и критично болни пациенти, да продължат.

Като консорциум SUPPORT-E* искаме да дадем мнение по тези препоръки:

В съответствие с препоръките на СЗО, ние сме съгласни, че няма категорични доказателства, че ССР е полезно терапевтично средство за пациенти с COVID-19, но ние твърдо вярваме, че предвид скоростта на заразяване със SARS-CoV-2 в Европа, също и съществуващите терапевтични средства и лечения, ССР все още си струва да се изследва, по-специално в рамките на специфични групи пациенти.

Няма доказателства, че рандомизираните клинични проучвания трябва да се фокусират само върху тежко болни пациенти с COVID-19: **всъщност най-силните (убедителни) данни предполагат ефикасност на ССР при ранна интервенция сред серонегативни пациенти и пациенти с имunosупресия.** Също така, има **съобщения за значителен ефект в зависимост от количеството на антителата в ССР.** Голям брой по-ранни проучвания разчитаха на ССР с нисък титър, това е много различно от ССР, събрана в момента от ваксинирани **реконвалесцентни донори, които имат десет пъти по-високи титри и широки „кръстосани варианти“ на вирусна неутрализация.**

Освен това, съдържанието на поликлонални антитела в реконвалесцентна плазма може да направи този продукт **идеален източник за приготвяне на хиперимунен имуноглобулин,** който изисква събиране на голям брой единици донорна плазма, така че да се стандартизира дозата на поликлоналните специфични антитела с висок титър. Въпреки че проучванията, отнасящи се до употребата на хиперимунен глобулин, все още не са публикувани, ясно е, че наличието на ССР е предпоставка в случай на необходимост от специфичен Ig препарат.

Други възможности за лечение, по-специално рекомбинантни моноклонални антитела (MoAb), не винаги са налични, особено в страните с ниски и средни доходи. Те са скъпи и са склонни към потенциално намалена ефикасност срещу опасни варианти.

Неотдавнашната поява на варианта на Omicron с голям брой мутации в спайк протеина води до това, че вирусът се спасява от антителата и е предизвикателство за съществуващите моноклонални лекарства (MoAb). Обратно, **ССР, събрана сред наскоро заразените донори, ще съдържа антитела, произведени след заразяване с настоящи варианти. Освен това това лечение ще бъде достъпно и в страни с ниски доходи.**

Ръководството на СЗО не представя доказателства срещу употребата на ССР при хора, които нямат тежък COVID-19. За хора с не тежък COVID-19 се обосновава, между другото, върху изпитването RECOVERY, което предоставя само добри доказателства за тежко или критично болни пациенти или на проучването PLACID, което оценява ССР с ниски до неоткриваеми нива на анти-SARS-CoV-2 антитела спрямо рандомизираните да получават реконвалесцентна плазма.

99% от участниците са били хоспитализирани, т.е. подгрупата на нехоспитализирани, уязвими пациенти, изложени на риск от хоспитализация, не са адекватно представени в този анализ. Положителни сигнали за ефикасността на ССР са открити в подгрупови анализи на някои отрицателни рандомизирани контролни проучвания. Например, при пациенти с имунодефицит, включени в проучването REMAP-CAP 17, или при пациенти с по-лек COVID-19 в наскоро публикуваното проучване TSUNAMI. СЗО предоставя препоръки за целия спектър на заболяването COVID-19, докато наличните доказателства са ограничени. **Пропуските в данните трябва да бъдат ясно идентифицирани и изследвани в по-нататъшни проучвания, например много ранно лечение при нехоспитализирани пациенти, имунокомпрометирани пациенти, пациенти с отрицателен тест за антитела.**

Последните насоки на СЗО относно ССР също са свързани с потенциалната вреда от преливането, като същевременно се посочва, че няма доказателства за повишаване на рисковете от усложнения, свързани с трансфузията. **Поради това консорциумът SUPPORT-E поставя под съмнение трикратно повтаряното твърдение на ССР, свързано с вредата от трансфузията и неговите доказателства. Скоросен мета-анализ на 30 рандомизирани и нерандомизирани проучвания документира безопасността на ССР в сравнение със стандартната терапия, дори когато се отчитат и тромбоемболичните усложнения.**

Относно мобилизирането на ресурси за събиране на ССР, трябва да се отбележи, че няма загуба или прекомерна употреба на човешки ресурс. Изследванията върху ССР позволиха на Кръвните центрове да увеличат събирането на плазма, която, ако не се използва за лечение на пациенти с COVID-19, въпреки това се съхранява за бъдеща употреба, за стандартно (несвързано с COVID-19) преливане или за производство на лекарствени продукти, получени от плазма.

Консорциумът SUPPORT-E отбелязва, че **насоките на СЗО относно ССР подчертават високата цена и ограничената наличност, когато за моноклонални (или антивирусни) тези логистични аргументи не са подчертани по същия начин.** В частност, изводът, направен от тези практически въпроси, е особен/странен, тъй като е представен така, сякаш горните практически въпроси допринасят за препоръката да не се прилага ССР и до препоръчване на моноклонални лекарства – въпреки още по-високата цена и много ограничената наличност, както и повишената риск моноклоналните да загубят активността си срещу нововъзникващите варианти.

В Европа голяма част от изследванията на ССР се основават на данни, събрани и споделени чрез базата данни SUPPORT-E EU ССР 20, съдържаща данни за 153 000 дарения на ССР; анализирани данните и извличането на заключения от тях продължава и резултатите ще бъдат представени в края на проекта. Следователно **изглежда преждевременно на този етап да се правят категорични заключения относно използването на ССР.**

Ние вярваме, че изследванията върху употребата на ССР трябва да бъдат прекратени или да бъдат обезкуражени само в една от двете ситуации: (i) когато терапията показва вреда на пациентите или (ii) когато изследваният проблем вече не е актуален или не си струва да се изследва. Не смятаме, че това е така в настоящия случай.

Освен това искаме да подчертаем важността научната общност да продължи да изследва потенциала на ССР. **Това все още е обещаваща, евтина и добре поносима терапия, която активно включва общностите и онези, които са се възстановили, да се грижат за тези, които страдат от остра инфекция, като по този начин оценяват приноса на донорите в тази борба срещу пандемията.**

Консорциумът SUPPORT-E е много благодарен за текущата финансова подкрепа на Европейската комисия, която финансира това изследване.