

AGGIUNTA AL TRATTAMENTO STANDARD DELL'INFUSIONE DI PLASMA, E DI PLASMA CONVALESCENTE COVID-19, IN PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA. UNO STUDIO RANDOMIZZATO A TRE BRACCI NELLE REGIONI PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

(PLACO-COVID, ClinicalTrials.gov: NCT04428021)

Paola Manzini¹, Sergio D'Antico¹, Franco Castagno¹, Franca Danielle¹, Luciana Labanca¹, Remigio Roncato¹, Anna Maria Bordiga¹, Francesco Giuseppe De Rosa², Rossana Cavallo³, Gitana Scozzari⁴, Adriano Valfrè¹, Tiziana Francisci¹, Antonella Tornello⁵, Clara Pecoraro¹, Cristina Costa³, Cristina Crocilla¹, Fabrizia Pittaluga³, Franco Eliantonio⁶, Gabriella Giustetto¹, Gabriella Rizzoli¹, Grazia Cornagliotto¹, Graziella Lucania¹, Maria Avolio³, Osvaldo Giachino⁷, Sara Ghiotto⁸, Marco Lorenzi⁸, Fabio Saccona⁹, Claudia Galassi⁹, Giovannino Ciccone⁹

1) SC Banca del Sangue ed Immunoematologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 2) SC Malattie Infettive U e SC COVID 1, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 3) SC Microbiologia Virologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 4) SC Direzione Sanitaria PO Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 5) SCI Immunoematologia e Medicina Trasfusionale AO S.Croce e Carle/ASLCN1, sede Mondovì, 6) SC ICT e Ingegneria clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 7) SC Servizio di Medicina trasfusionale, ASL Città di Torino, 8) SCI Immunoematologia e Medicina Trasfusionale AO S.Croce e Carle/ASLCN1, 9) SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO Piemonte

Introduzione

L'uso di plasma da soggetti convalescenti, guariti dall'infezione con SARS-Cov-2, con elevato titolo di anticorpi neutralizzanti, è stato considerato un trattamento efficace sulla base di alcuni studi non controllati, mentre i risultati dei pochi studi randomizzati finora pubblicati sono molto incerti (Chai KL et al. Cochrane DSR 2020). È stato suggerito inoltre un possibile effetto immuno-modulatore ed immuno-soppressivo della trasfusione di plasma standard (proveniente da donatori non venuti in contatto con SARS-Cov-2). Nessun trial randomizzato ha finora valutato l'efficacia e la sicurezza del plasma standard o di quello da soggetti convalescenti in aggiunta al trattamento standard in pazienti con COVID-19.

Obiettivo

Valutare se l'infusione di plasma da soggetti convalescenti da infezione da SARS-Cov-2, o di plasma inattivato standard (da donatori non venuti in contatto con SARS-Cov-2), in aggiunta al trattamento standard, sia più efficace del solo trattamento standard nel migliorare la sopravvivenza di pazienti ricoverati per COVID-19 con recente sviluppo di insufficienza respiratoria acuta che necessita di supporto ventilatorio.

Metodi

Studio controllato randomizzato di fase 2, a 3 bracci di trattamento:

- 1) Standard (la terapia più efficace secondo letteratura e/o linee guida internazionali)
- 2) Standard + plasma inattivato donato in epoca pre-COVID-19 (gennaio-ottobre 2019) in tripla somministrazione ai giorni 1-3-5 dalla randomizzazione
- 3) Standard + plasma convalescente COVID-19 inattivato in tripla somministrazione ai giorni 1-3-5.

È prevista una procedura in doppio cieco per i clinici ed i pazienti tra i due bracci che ricevono il plasma.

Criteri di inclusione: adulti ricoverati affetti da COVID-19 confermata da test diagnostico con recente comparsa o peggioramento di insufficienza respiratoria acuta (<5gg) con gravità ≥ 2 nella classificazione SIMEU, dopo firma di consenso informato. La randomizzazione è stratificata per livello di gravità dei pazienti in 3 categorie.

Endpoint principale: sopravvivenza a 30 giorni dalla randomizzazione.

Assumendo una sopravvivenza a 30 gg di 0.75 e 0.90 nei bracci standard e sperimentali rispettivamente, una potenza dell'80%, un errore alfa (1 coda) di 0.10, con un'analisi ad interim ed una analisi finale con soglia di p-value = 0,093 è stato stimato di includere un campione complessivo di 180 pazienti. La randomizzazione e la raccolta dati sono gestiti sulla piattaforma EPICLIN (<https://new.epiclin.it/it/placo/>).

Il trial è stato approvato dal Centro Nazionale Sangue e dai Comitati etici dei centri partecipanti. Per questo trial è stato istituito un Data Monitoring Committee indipendente.

Risultati

Allo studio partecipano 26 ospedali di tutte le province della Regione Piemonte e Valle d'Aosta. L'arruolamento ha avuto inizio a giugno 2020 e proseguirà fino al raggiungimento della numerosità prevista.

Fino al 30/9/20, 235 pazienti hanno donato per un totale di 253 unità di plasma da convalescente.

Al 23/10/2020 11 centri hanno arruolato 55 pazienti (in media 2 pazienti al giorno nel mese di ottobre).

Conclusioni

Con la ripresa dell'epidemia lo studio fornirà in tempi brevi importanti elementi di conoscenza sulla reale efficacia del plasma, distinguendo tra l'attività del plasma standard e quella del plasma contenente anticorpi anti SARS-Cov-2.

Questo studio è stato possibile grazie alla grande generosità e solidarietà dei pazienti che hanno donato il plasma e all'impegno del personale sanitario.

