

회복기 혈장치료(Convalescent plasma)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 회복기 혈장치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 회복기 혈장치료제(Convalescent plasma)

Comparators: : Standard of Care (SOC) or placebo

Outcomes:

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),

(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

Study design: RCT

○ 권고문

1. 중등도 이상의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료를 권고하지 않는다. (근거수준: 중등도, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

2. 경증의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료는 근거가 부족하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

[권고문 개정 관련 정보]

2023.03.	추가 검색 현황을 반영하여 환자 중증도가 중등도 이상인 권고문에서 근거수준을 수정함
2021.12.	기존 권고문은 근거불충분으로 모든 대상자에게 권고를 보류(권고등급 I)했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 대상자를 구분하여 권고문을 개정함

○ 회복기 혈장 치료제 관련 기본 정보

회복기 혈장은 100년 이상 감염 예방과 치료를 위한 수동 면역 요법으로 사용되어 왔다. 항바이러스 중화 항체가 주요 메커니즘으로 생각되며 항체 의존 세포 독성, 보체 활성화, 식세포증(phagocytosis)와 같은 면역 반응을 통해 감염성 질환의 치료 옵션 중 하나로 여겨져왔다. 회복기 혈장은 에볼라, 사스, 메르스에서 고무적인 연구 결과를 보였으나 연구 대상이 적고 무작위 연구가 아니라는 한계가 있었다(1-3).

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2020년 11월 9일 최초 검색(492건) 이후, 12번의 검색 업데이트를 통해 2022년 8월 까지 1,915건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 2,396건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 165건의 원문을 검토하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 32편의 RCT 연구가 선택되었다. 코로나19로 확진되어 moderate 이상의 중증도를 가진 환자를 대상으로 한 연구가 28편(4-31), 대상자 중증도를 경증으로 명시하고 있는 논문은 4편이었다(32-35).

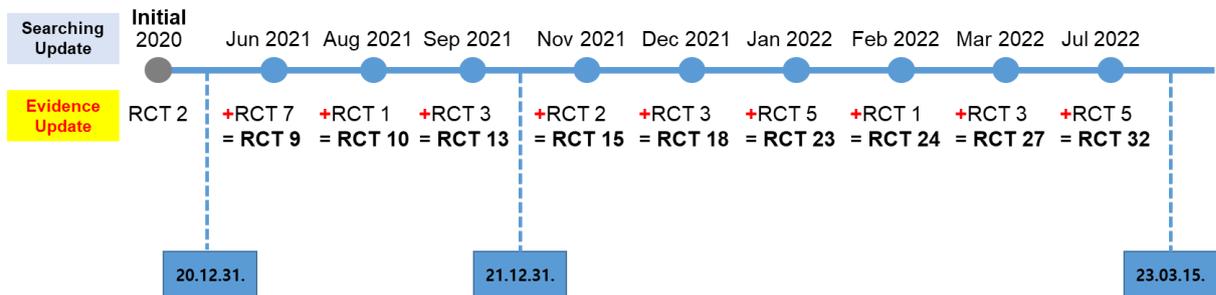


그림 1 근거 확인 업데이트 현황

Li 등(2020)의 연구는 중국내 다기관에서 수행되었고, 코로나19 중증 환자 103명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(4).

Agarwal 등(2020)의 연구는 인도내 다기관에서 수행되었고, 18세 이상의 코로나19 중등도 환자 464명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(5).

Bennett-Guerrero 등(2021)의 연구는 미국내 단일기관에서 수행되었고, 코로나19 입원환자 82명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(6).

Simonovich 등(2021)의 연구는 아르헨티나내 다기관에서 수행되었고, 18세 이상의 코로나19 중증 입원환자 333명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한 연구이다(7).

Pouladzadeh 등(2021)의 연구는 이란내 단일기관에서 수행되었고, 20-45세의 코로나19 중증 환자 62명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(8).

O'Donnell 등(2021)의 연구는 미국과 브라질내 다기관에서 수행되었고, 코로나19 중증 환자 223명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(9).

AlQahtani 등(2021)의 연구는 바레인내 두 개 기관에서 수행되었고, 코로나19 중증 환자 40명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(10).

RECOVERY 그룹(2021)의 연구는 영국내 다기관에서 수행되었고, 코로나19 입원환자 11,558명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(11).

Sekine 등(2021)의 연구는 브라질내 단일기관에서 수행되었고, 코로나19 입원환자 160명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(12).

Kirenga 등(2021)의 연구는 우간다내 단일기관에서 수행되었고, 중증도에 관계없이 코로나19 입원환자 136명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(13).

Devos 등(2021)의 연구는 벨기에내 다기관에서 수행되었고, 18세 이상의 코로나19 입원환자 483명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(14).

Avendano-Sola 등(2021)의 연구는 스페인내 다기관에서 수행되었고, 코로나19 환자 350명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(15).

Körper 등(2021)의 연구는 독일에서 수행된 다기관연구로서, 산소치료 또는 기계환기, 집중치료실 치료가 필요한 중증도 COVID-19 입원환자 105명을 대상으로 수행되었다. 실험군에게는 고용량의 혈장치료제가 투여되었고, 대조군에게는 표준치료를 제공하여 비교하였다(16).

Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators (2021)의 연구는 18세 이상의 중증도 및 중증 COVID-19환자 2,000명을 대상으로 수행되었다. 실험군에게는 혈장치료제가, 대조군에게는 혈장치료제를 투여하지 않고 비교한 연구이다(17).

Holm 등(2021)의 연구는 스웨덴에서 수행된 연구로서, 말초혈산소포화도 94%미만의 COVID-19 입원환자 33명을 대상으로 수행되었다. 실험군에게는 혈장치료제를, 대조군에게는 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(18).

Menichetti 등(2022)의 연구는 이탈리아내 다기관에서 수행되었으며, 증상이 발현된지 10일 이내인 18세 이상의 코로나19 입원환자 473명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한

연구이다(19).

Baldeon 등(2022)의 연구는 에콰도르내 다기관에서 수행되었고, 18세 이상의 코로나19 중증 입원환자 158명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(20).

Bar 등(2021)의 연구는 미국내 2개 기관에서 수행되었고, 코로나19 중증 입원환자 80명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(21).

Begin 등(2021)의 연구는 캐나다, 미국, 브라질내 다기관에서 수행되었고, 산소치료를 시행하는 코로나19 입원환자 940명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(22).

Ortigoza 등(2021)의 연구는 미국내 다기관에서 수행되었으며, 18세 이상의 성인환자 중, 비침습적 산소치료를 필요로하는 증상발현 7일이내, 입원 3일이내의 코로나19 환자 941명을 대상으로 수행되었다. 실험군에게는 혈장치료제가 투여되었고, 대조군에게는 위약을 투여하여 비교한 연구이다(23).

Ray 등(2022)의 연구는 인도내 단일기관에서 수행되었으며, 코로나19 중증 환자 80명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(24).

DeSantis 등(2022)의 연구는 브라질내 다기관에서 수행되었으며, 증상이 발현된지 10일 이내인 18세 이상의 코로나19 중증 환자 107명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(25).

Van den Berg 등(2022)의 연구는 남아프리카공화국내 다기관에서 수행되었으며, 18세 이상의 코로나19 중등증 혹은 중증 환자 103명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한 연구이다(26).

Bajpai 등(2022)의 연구는 인도내 다기관에서 수행되었고, 코로나19 중증 입원환자 400명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(27).

Bargay-Lleonart 등(2022)의 연구는 스페인내 다기관에서 수행되었고, 호흡기 증상이 나타난지 7일 이내의 코로나19 중증 입원환자 54명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(28).

Rojas 등(2022)의 연구는 콜롬비아내 다기관에서 수행되었고, 18세 이상의 코로나19 중증 입원환자 101명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 표준치료를 제공하여 비교한 연구이다(29).

Self 등(2022)의 연구는 미국내 다기관에서 수행되었고, 14일 이내에 COVID-19 진단을 받고 급성 호흡기계 증상을 동반한 입원한 환자 960명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한

연구이다(30).

Song 등(2022)의 연구는 브라질내 다기관에서 수행된 연구로서, 18세 이상의 성인환자 중, 10일 이내의 중등도 폐렴을 동반한 COVID-19 입원환자 129명을 대상으로 수행되었다. 실험군은 혈장치료제의 용량에 따라, 저용량 혈장치료제를 투여받은 군과 고용량 혈장치료제를 투여받은 2군으로 구분되었으며, 대조군은 표준치료가 제공되었다(31).

Libster 등(2021)의 연구는 아르헨티나내 다기관에서 수행되었고, 75세 이상의 동반 질환이 없는 코로나19 경증 환자 혹은 65-74세의 동반 질환 1개 이상을 가진 코로나19 경증 환자 160명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한 연구이다(32).

Korley 등(2021)의 연구는 미국내 다기관에서 수행되었으며, 위험 인자 1개 이상을 가진 50세 이상의 응급실에서 치료 중인 코로나19 환자 498명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한 연구이다(33).

Sullivan 등(2021)의 연구는 미국내 다기관에서 수행되었으며, 18세 이상의 성인환자 중 8일 이내에 증상이 발현된 비입원 COVID-19 경증 환자, 1,225명을 대상으로 수행되었다. 실험군에게는 혈장치료제가 투여되었고, 대조군에게는 위약을 투여하여 비교한 연구이다(34).

Alemanly 등(2022)의 연구는 스페인내 다기관에서 수행되었으며, 50세 이상의 입원하지 않은 코로나19 경증 환자 376명을 대상으로 중재군에 혈장치료제, 대조군에 위약을 투약하여 비교한 연구이다(35).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

■ 결과요약표: moderate to severe COVID-19 patients

중증도가 중등도(moderate) 이상으로 보고된 연구들의 메타분석 결과에서는 사망, 기계환기로의 진행, 입원, 퇴원, 임상적 회복, 중환자실 입원, 중대한 이상반응 등을 합성했으나 군간 통계적 차이는 없었다.

표 1. GRADE 결과요약표-중등도 이상의 코로나19 환자 (moderate to severe)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or standard care: moderate to severe disease	Risk with Convalescent plasma				
28-day mortality (Critical)	227 per 1,000	222 per 1,000 (211 to 233)	RR 0.98 (0.93 to 1.03)	20401 (26 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Mechanical ventilation (non- invasive or invasive) (Critical)	88 per 1,000	80 per 1,000 (70 to 91)	RR 0.91 (0.80 to 1.04)	9819 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Admission (Important)	56 per 1,000	96 per 1,000 (49 to 188)	RR 1.71 (0.87 to 3.34)	556 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
Discharge (Important)	665 per 1,000	665 per 1,000 (645 to 678)	RR 1.00 (0.97 to 1.02)	12860 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Clinical improvement on day 28 (Important)	647 per 1,000	699 per 1,000 (641 to 757)	RR 1.08 (0.99 to 1.17)	1553 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	
Admission to ICU (Important)	419 per 1,000	393 per 1,000 (339 to 460)	RR 0.94 (0.81 to 1.10)	907 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
SAE (serious adverse event) (Important)	108 per 1,000	125 per 1,000 (101 to 154)	RR 1.16 (0.94 to 1.43)	4551 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. High risk of bias (Random sequence generation)

b. Wide confidence interval

c. High risk of bias (Selective reporting)

■ 결과요약표: mild COVID-19 patients

중증도가 경증(mild)으로 보고된 연구는 4편이었고, 사망, 기계환기로의 진행, 입원, 중환자실 입원, 중대한 이상반응 등의 결과지표에서 군간 통계적 차이는 없었다.

표 2. GRADE 결과요약표- 경증 코로나19 환자

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or standard care: mild disease	Risk with Convalescent plasma				
28-day mortality (Critical)	9 per 1,000	6 per 1,000 (1 to 27)	RR 0.64 (0.14 to 2.96)	2215 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Mechanical ventilation (non-invasive or invasive) (Critical)	41 per 1,000	26 per 1,000 (10 to 67)	RR 0.63 (0.25 to 1.64)	1034 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Admission (Important)	111 per 1,000	85 per 1,000 (54 to 134)	RR 0.77 (0.49 to 1.21)	2068 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Admission to ICU (Important)	15 per 1,000	8 per 1,000 (3 to 22)	RR 0.51 (0.17 to 1.50)	1341 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
SAE (serious adverse event) (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.12 to 73.18)	536 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Unclear risk of bias issue (Random sequence generation)

b. Wide confidence interval

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

중등도 이상인 환자 대상 회복기 혈장 투여 효과의 핵심적 결과지표인 '사망' 및 '기계환기로의 진행'에 대한 근거 문헌은 각각 26편, 13편이었다. 권고 등급은 두 지표 모두에서 비뿔립위험 항목 중 무작위배정방법에 비뿔립이 있어 등급이 낮아져 '중등도'로 평가되어, 이에 따라 종합 근거수준은 '중등도'로 판정하였다.

경증 환자 대상 회복기 혈장 투여 효과의 핵심적 결과지표인 '사망' 및 '기계환기로의 진행'에 대한 근거 문헌은 각각 4편, 3편이었다. 권고등급은 두 지표 모두에서 비뿔립위험 항목 중 무작위배정방법에 비뿔립이 있어 등급이 낮아졌고, 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져 '낮음'으로 평가되어, 이에 따라 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

회복기 혈장 투여 효과에 대한 RCT는 32개였으며 회복기 혈장 투여가 코로나19 환자에서 임상적 호전이나 사망률 감소에 이득이 없었다. 혈장 선택의 기준과 투여 시점 등에 대해서도 연구마다 달라 중화 항체의 적절한 타이밍이 있는지에 대해서는 불명확하다. 프로그램 일환으로 현재의 유행에서 코로나19에서 회복된 환자에서 얻은 회복기 혈장을 중등도이상의 감염 환자 75,000여명 이상에서 사용되어왔다(36). 프로그램 결과는 높은 역가의 항체가 있는 회복기 혈장을 투여 받는 경우 역가가 낮은 회복기 혈장을 받은 사람에 비해 사망률이 감소하였고 진단 후 첫 3일 이내의 회복기 혈장을 주었을 때 가장 이득이 좋았다. 현재 회복기 혈장 투여가 이득이 있을 것으로 예상되는 면역저하자에 대한 하위그룹 분석은 RCT에서 이뤄지지 않아 그 유용성을 판단할 근거가 부족하다. 20,000명을 대상으로 한 안전성 연구에서 혈장 수혈 완료 후 4시간 이내에 저자들은 수혈과 관련된 심각한 부작용을 1% 미만 (146건)을 보고했으며 0.3% (63명)가 사망했고 13명이 수혈 가능성이 있다고 보았다. 치명적이지는 않으나 심각한 부작용으로 37건의 수혈 관련 순환기계 과부하, 20건의 수혈 관련 급성 폐손상, 26건의 심각한 알레르기 반응이 있었다(37). 수혈 후 7일 이내에 1711명 (8.56%)의 사망자가 보고되었고 심각한 부작용은 1,136건이 보고되었다.

3. 가치와 선호도

국내에서 코로나19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 국내에서

는 2명의 급성 호흡 부전 코로나19 폐렴 환자에서 스테로이드와 혈장 치료를 시행하여 예후가 좋았다는 증례 보고가 있다(11).

기존 문헌은 조기에 항체를 중화시키는 높은 역가를 가진 회복기 혈장이 가장 유용한 것으로 되어 있고, FDA에서는 고역가의 회복기 혈장에 제한하여 회복기 혈장 긴급 사용을 승인한 것으로 개정하였다. 하지만 코로나19 환자에서 회복기 혈장의 선택(항체의 역가, 공여 시점)의 표준화, 투여시기 등에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 현재는 코로나19의 빠른 변이와 투약의 용이성, 타 경구약제의 개발 등으로 인해 회복기 혈장의 임상에서의 사용은 제한적이다.

4. 자원(비용 포함)

어떤 환자의 회복기 혈장을 공여자로 선택하느냐에 따라 중화항체의 효과가 다를 수 있어 공여자 선택의 기준, 수혈 방법에 대한 기준이 필요하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

IDSA 가이드라인에서는, 코로나19 입원환자에서 회복기 혈장을 권하지 않으며, 중증으로 진행 위험이 높은 경증 환자에서는 다른 치료 옵션이 없는 경우에 한하여 FDA 인증 고역가 회복기 혈장을 투여해볼 수 있다고 조건부 권고하고 있다. NIH에서는 면역저하자에게 회복기 혈장치료제 투여를 권장하거나 반대할 근거가 불충분하며, 면역정상자에서는 권고하지 않는다고 제시하였다. 몇몇의 패널은 기존 가능한 치료에 반응이 없는 면역저하자에서 투여해 볼 수 있다는 의견을 제시하였다. WHO에서는 경증환자에서는 투여를 권고하지 않고 있으며 중증환자에서는 임상시험에 한하여 권고하였다. 반면 호주 가이드라인은 산소가 필요한 환자에서 회복기 혈장의 사용을 권고하고 있지 않으며, 임상시험에 한하여 산소가 필요하지 않은 환자에게 권고하였다.

6. 기타 고려사항

2020년 8월 FDA는 입원 환자의 COVID-19 치료를 위한 연구용 회복기 혈장 치료에 대한 비상사용허가(EUA)를 하였고 2021년 2월 초 COVID-19 질병 초기에 입원하거나 면역이 떨어진 코로나19 입원 환자의 치료에 한해서만 제한적으로 높은 역가의 회복기 혈장을 사용하는 것으로 개정하였다.(38, 39). 2022년 1월 FDA는 면역저하자나 면역억제제를 투여받고 있는 코로나19 외래 및 입원 환자에서 사용이 가능한 것으로 개정하였다.

참고문헌

1. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6.
2. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3340-50.
3. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect*. 2017;74(3):302-9.
4. 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;324(5):460-70.
5. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. 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.
6. Bennett-Guerrero E, Romeiser JL, Talbot LR, Ahmed T, Mamone LJ, Singh SM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2021;49(7):1015-25.
7. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
8. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern Emerg Med*. 2021:1-11.
9. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021.
10. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):9927.
11. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049-59.
12. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatti MM, Machado RRG, Durigon EL, et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2022;59(2).
13. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ Open Respir Res*.

2021;8(1).

14. Devos T, Van Thillo Q, Compernelle V, Najdovski T, Romano M, Dauby N, et al. Early high antibody titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. *Eur Respir J*. 2022;59(2).
15. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;02:02.
16. Korper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, Corman VM, et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(20).
17. Writing Committee for the R-CAPI, Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1690-702.
18. Holm K, Lundgren MN, Kjeldsen-Kragh J, Ljungquist O, Bottiger B, Wiken C, et al. Convalescence plasma treatment of COVID-19: results from a prematurely terminated randomized controlled open-label study in Southern Sweden. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):440.
19. Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, Spila Alegiani S, Tiseo G, Bartoloni A, et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2136246.
20. Baldeon ME, Maldonado A, Ochoa-Andrade M, Largo C, Pesantez M, Herdoiza M, et al. Effect of convalescent plasma as complementary treatment in patients with moderate COVID-19 infection. *Transfus Med*. 2022;32(2):153-61.
21. Bar KJ, Shaw PA, Choi GH, Aqui N, Fesnak A, Yang JB, et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021;131(24).
22. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med*. 2021;27(11):2012-24.
23. Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, Troxel AB, Daily JP, Wu Y, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):115-26.
24. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Raychaudhuri D, et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19. *Nat Commun*. 2022;13(1):383.
25. De Santis GC, Oliveira LC, Garibaldi PMM, Almado CEL, Croda J, Arcanjo GGA, et al. High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):548-55.
26. van den Berg K, Glatt TN, Vermeulen M, Little F, Swanevelder R, Barrett C, et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial

(PROTECT-Patient Trial). *Sci Rep.* 2022;12(1):2552.

27. Bajpai M, Maheshwari A, Dogra V, Kumar S, Gupta E, Kale P, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). *BMJ Open.* 2022;12(4):e055189.

28. Bargay-Lleonart J, Sarubbo F, Arrizabalaga M, Guerra JM, Borrás J, El Haji K, et al. Reinforcement of the Standard Therapy with Two Infusions of Convalescent Plasma for Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med.* 2022;11(11).

29. Rojas M, Rodriguez Y, Hernandez JC, Diaz-Coronado JC, Vergara JAD, Velez VP, et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):575.

30. Self WH, Wheeler AP, Stewart TG, Schrager H, Mallada J, Thomas CB, et al. Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasma in Adults Hospitalized With COVID-19: A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Chest.* 2022;162(5):982-94.

31. Song ATW, Rocha V, Mendrone-Junior A, Calado RT, De Santis GC, Benites BD, et al. Treatment of severe COVID-19 patients with either low- or high-volume of convalescent plasma versus standard of care: A multicenter Bayesian randomized open-label clinical trial (COOP-COVID-19-MCTI). *Lancet Reg Health Am.* 2022;10:100216.

32. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8.

33. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1951-60.

34. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma. *medRxiv.* 2021.

35. Alemany A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monne M, Malchair P, Ouchi D, Ruiz-Comellas A, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):278-88.

36. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv.* 2020:2020.08.12.20169359.

37. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1888-97.

38. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma.[Accessed 28 August 2020](Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>).

39. U.S. Food and Drug Administration. FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data. (Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization>).

[covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data](#)).