**Terapia con infusione di plasma iperimmune da convalescenti COVID-19**

***Pier Luigi Lopalco - Professore Ordinario di Igiene Generale ed Applicata, Università di Pisa***

Per valutare l’efficacia di un trattamento terapeutico è necessario percorrere un rigido percorso di sperimentazione. Negli ultimi decenni l’accumularsi progressivo di sempre più complessi approcci terapeutici ha reso necessario lo svilupparsi di una vera e propria disciplina che formalizzasse le regole per la raccolta, analisi e sintesi delle evidenze prodotte in campo biomedico. È la cosiddetta medicina basata sulle evidenze (Evidence Based Medicine o EBM).

Secondo i principi dell’EBM le evidenze disponibili nella letteratura scientifica possono essere catalogate sulla base della loro qualità e del loro peso specifico in rapporto al totale dei risultati delle diverse osservazioni scientifiche.

Un processo *evidence-based* parte con la formulazione di una precisa domanda di ricerca (es: l’infusione di plasma iperimmune migliora la prognosi di pazienti affetti da COVID19?) Per rispondere ad una simile domanda è necessario raccogliere e catalogare tutte le evidenze disponibili utilizzando il metodo della ricerca *sistematica* della letteratura.

Le evidenze possono essere classificate secondo la piramide illustrata nella figura in basso. Come si può notare, alla base della piramide si pongono gli studi sperimentali condotti in laboratorio che, ai fini del processo EBM, sono considerati di livello molto basso. Questo non per dire che tali studi siano di cattiva qualità o poco utili, ma non bastano certo a poter dire che un certo trattamento funzioni o no. Subito al di sopra delle prove di laboratorio ritroviamo le opinioni di esperti. Questo elemento è importante da sottolineare: nel processo di analisi delle evidenze una opinione di esperti, vale molto poco. Perché, appunto, nel processo di validazione scientifica dei risultatati le opinioni contano proco. Servono le prove. Questo è il motivo per cui sui gradini più alti della piramide troviamo gli studi epidemiologici, in cui un gruppo di pazienti trattati con il farmaco in questione sono paragonati ad un gruppo di controllo trattato con un altro trattamento o con un trattamento placebo. Al vertice degli studi clinici si trovano gli studi clinici con gruppo di controllo e randomizzati (cioè in cui l’allocazione del trattamento è assegnata in maniera casuale). Al di sopra degli studi clinici randomizzati abbiamo infine le revisioni sistematiche, cioè le raccolte delle evidenze prodotte fino ad un certo momento da tutta la comunità scientifica. I risultati di una revisione sistematica offrono la massima garanzia di qualità delle evidenze disponibili ad un certo momento.

L’infusione di plasma prelevato da soggetti convalescenti è una tecnica terapeutica antica, utilizzata fin dal 1890. Recentemente è stata utilizzata con buoni risultati nella epidemia di SARS (2003), MERS (2012) e influenza H1N1 (2009), anche se i risultati non si riferiscono a studi clinici con disegno sperimentale robusto.

Una revisione sistematica condotta sui lavori pubblicati fino al 19 aprile 2020 ha incluso 5 studi per un totale di 27 pazienti trattati con plasma iperimmune. Dalla revisione dei dati non è stato possibile determinare il dosaggio né l’interferenza con altri farmaci antivirali. In compenso tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione della carica virale, un miglioramento della sintomatologia e nessun caso di morte. La terapia è stata anche ben tollerata. Non essendo studi sperimentali, non è stato possibile determinare se il miglioramento sia stato dovuto alla terapia con il plasma o ad altre terapie somministrate in concomitanza (Infection Prevention in Practice, 17 Aprile 2020).

Un ulteriore studio con 25 pazienti negli USA conclude che la somministrazione di plasma iperimmune è sicura ma non è stato possibile trarre conclusioni sulla efficacia visto che i pazienti hanno ricevuto anche altri trattamenti antivirali (American Journal of Pathology, 27 Maggio 2020).

Uno studio appena pubblicato negli USA, randomizzato, che include 101 pazienti mostra come l’infusione di plasma rispetto ad un trattamento farmacologico standard non produce un beneficio statisticamente significativo nel gruppo di pazienti trattati con plasma, sia in termini di mortalità che di lunghezza di ospedalizzazione. I dati, comunque, anche in questo caso non sono conclusivi ed un maggior numero di pazienti o un tempo maggiore di durata del trial avrebbe potuto migliorare la potenza statistica dello studio (JAMA, 3 giugno 2020).

In conclusione, la sperimentazione della terapia con plasma iperimmune si rende necessaria per definire la sua inclusione nei protocolli terapeutici dei pazienti affetti da COVID-19, poiché al momento non sono state raccolte evidenze robuste che ne definiscano modalità di utilizzo ed efficacia.