



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2022



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Katarzyna Gągola

**Zastosowanie osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19
w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa
i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński

Bydgoszcz 2022

PODZIĘKOWANIA

Mojemu Promotorowi Panu Profesorowi dr. hab. n. med. Janowi Styczyńskiemu dziękuję za życzliwość, wsparcie, opiekę promotorską, pracę włożoną w obecny kształt niniejszej rozprawy, ale przede wszystkim za umiejętność stawiania wymagań i motywowania do dalszego działania.

Słowa wdzięczności kieruję też do Szanownego Pana mgr. Pawła Wojtylaka Dyrektora Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy, z którego inicjatywy ta praca powstała. Dziękuję za zaufanie i niesłabnącą wiarę w moje możliwości i umiejętności oraz wsparcie i nieustanną motywację do ciągłego rozwoju. Mam ogromne szczęście, że mogę się realizować zawodowo pod okiem tak wszechstronnego menedżera, nauczyciela, mentora, ale przede wszystkim wspianego Człowieka.

Składam serdeczne podziękowania wszystkim, dzięki którym realizowanie analiz wchodzących w skład niniejszej pracy doktorskiej nie byłoby możliwe. Personelowi Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy, za pomoc w uzyskaniu danych niezbędnych do opracowania, a także ciężką pracę włożoną w pozyskiwanie i kwalifikowanie ozdowieńców oraz pobieranie, badanie, preparatykę i wydawanie osocza od nich pobranego.

Szpitalom województwa kujawsko-pomorskiego, lekarzom odpowiedzialnym za gospodarkę krwią, pracownikom szpitalnych banków krwi jestem wdzięczna za zebranie i przekazanie danych dotyczących pacjentów leczonych osoczem ozdowieńców, co w nawale pracy potęgowanym przez trwającą pandemię było dużym wyzwaniem i niejednokrotnie poświęceniem.

Pragnę też podziękować mojej Rodzinie: Rodzicom, Mężowi, za cierpliwość, wytrwałość i wsparcie w czasie tworzenia tej pracy.

Bardzo serdecznie dziękuję.

Katarzyna Gągola

Spis treści

SPIS SKRÓTÓW	7
WSTĘP.....	9
1. Rozwój pandemii na świecie i w Polsce.....	9
2. Wpływ pandemii na publiczną służbę krwi	11
3. Przebieg kliniczny i stopnie ciężkości COVID-19.....	13
4. Rodzaje terapii w COVID-19	16
5. Zastosowanie osocza ozdrowieńców (CCP).....	18
5.1. Rys historyczny	18
5.2. Skuteczność leczenia COVID-19 osoczem ozdrowieńców	19
5.3. Sytuacja w Polsce w 2020 roku	22
6. Zasady i metody otrzymywania preparatów krwi	24
6.1. Krew pełna.....	24
6.2. Plazmafereza automatyczna	24
6.3. Trombafereza automatyczna z pobraniem dodatkowej jednostki osocza.....	25
7. Kryteria kwalifikacji do podawania preparatu	26
8. Zasady przetaczania preparatu osocza.....	27
9. Powikłania po przetoczeniu składników krwi.....	29
CEL PRACY.....	30
METODYKA	31
1. Plan badania	31
2. Kryteria i sposób kwalifikacji dawców	32
2.1. Pozyskiwanie dawców: promocja, kontakt telefoniczny, pomoc ze strony szpitali.....	32
2.2. Preselekcja.....	33
2.3. Rejestracja	34
2.4. Kwalifikacja lekarska.....	34
2.5. Kryteria kwalifikacji dawców, którzy przechorowali COVID-19 lub byli zakażeni wirusem SARS-CoV-2.....	35
3. Otrzymywanie CCP	37

3.1. Pobieranie składników krwi.....	37
3.2. Preparatyka	38
3.4. Badania składników krwi	41
3.4.1. Badania serologiczne	41
3.4.2. Badania czynników zakaźnych przenoszonych przez krew	41
3.5. Oznaczanie przeciwciał anty-SARS-CoV2	42
3.6. Oznaczanie przeciwciał anty-HLA.....	44
3.7. Kwalifikacja do wydania przez Dział Zapewnienia Jakości	45
3.8. Wydawanie osocza do szpitali.....	45
4. Metody zbierania danych do analizy	46
4.1. Dane ogólnopolskie	46
4.2. Dane z RCKiK w Bydgoszczy	46
4.3. Dane ze szpitali województwa kujawsko-pomorskiego	47
5. Definicje.....	48
6. Metody statystyczne	50
WYNIKI.....	51
1. Wyniki działalności RCKiK w Bydgoszczy na tle wszystkich ośrodków w Polsce	51
2. Wyniki pobierania osocza w RCKiK Bydgoszcz	53
2.1. Dane o dawcach	53
2.2. Dane o donacjach	56
2.3. Analiza donacji według terminu ich pobrania	60
2.4. Rozchody osocza od ozdrowieńców.....	60
2.5. Analiza donacji wg terminu ich wydania	63
3. Dane kliniczne o zastosowaniu preparatów CCP u pacjentów w województwie kujawsko-pomorskim	65
3.1. Charakterystyka pacjentów.....	65
3.2. Czas podania pierwszej dawki CCP.....	67
3.3. Czas trwania hospitalizacji w zależności od czasu podania CCP.....	68
3.4. Czas trwania hospitalizacji w zależności od miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2	70
3.5. Wpływ CCP na wyniki leczenia pacjentów	71
3.6. Analiza pozostałych czynników ryzyka zgonu pacjentów.....	73
3.7. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu pacjentów.....	74

3.8. Analiza niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych	75
DYSKUSJA.....	77
WNIOSKI	92
STRESZCZENIE.....	93
SUMMARY	98
PIŚMIENNICTWO	103
ANEKSY	108
Aneks 1. Zalecenia AOTMiT w zakresie terapii COVID-19	108
Aneks 2. Algorytm terapeutyczny w zależności od fazy zakażenia oraz stopnia nasilenia objawów COVID-19 wg zaleceń AOTMIT zawartych w Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja Wersja 2.9 z 14.10.2021 r.....	114
Aneks 3. Postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego zalecane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 12.11.2021.....	115
Aneks 4a i 4b. Kwestionariusz RCKIK Bydgoszcz dla dawców osocza dla kobiet (Aneks 4a) i mężczyzn (Aneks 4b).	117
Aneks 5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi.	125
Aneks 6. Kryteria dyskwalifikacji stałej dawców krwi allogenicznej.....	140
Aneks 7. Kryteria dyskwalifikacji tymczasowej dawców krwi i jej składników.....	141
Aneks 8. System klasyfikacji zaleceń ECIL-9/ESCMID.	143
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	144

SPIS SKRÓTÓW

ACE2	enzym konwertujący angiotensynę 2; <i>angiotensin-converting enzyme</i>
ADE	wzmocnienie zależne od przeciwciał; <i>antibody-dependent enhancement</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <i>Agency for Assessment Medical Technologies and Tariffication</i>
CCP	osocze ozdowieńców (osób wyleczonych) z COVID-19; <i>COVID-19 convalescent plasma</i>
CI	przedział ufności; <i>Confidence interval</i>
DZJ	Dział Zapewnienia Jakości; <i>Quality Assurance Department</i>
EBMT	Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku; <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób; <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECIL	Europejska Konferencja do spraw Zakażeń w Białaczkach; <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>
EH	donacja osocza od ozdowieńca pobrana metodą plazmaferezy; <i>Convalescent plasma donation collected by using plasmapheresis method</i>
ELN	Europejska Sieć Białaczkowa; <i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków; <i>European Medicines Agency</i>
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Nowotworu; <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer;</i>
FC	donacja krwi pełnej od ozdowieńca; <i>Convalescent whole blood donation</i>
FD	donacja osocza i płytek krwi od ozdowieńca pobrana metodą aferezy; <i>Convalescent platelets and plasma units donation collected by using apheresis method</i>
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków; <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FFP	osocze świeżo mrożone; <i>fresh frozen plasma</i>
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne; <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICHS	Międzynarodowe Towarzystwo Pacjentów w Immunosupresji; <i>International Immunocompromised Host Society)</i>
ICTV-CSG	Grupa badawcza koronawirusów Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów; <i>International Committee on Taxonomy of Viruses Coronaviridae Study Group</i>
IgA	immunoglobulina A; <i>Immunoglobulin A</i>

IgG	immunoglobulina G; <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	immunoglobulina M; <i>Immunoglobulin M</i>
ISBT	Międzynarodowe Towarzystwo Transfuzji Krwi; <i>International Society of Blood Transfusion</i>
MEWS	zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania; <i>Modified Early Warning Score</i>
NCK	Narodowe Centrum Krwi; <i>National Blood Center</i>
NTD	domena N-terminalna; <i>N-terminal domain</i>
OR	iloraz szans; <i>Odds ratio</i>
OS	czas przeżycia; <i>overall survival</i>
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy; <i>Polymerase chain reaction</i>
PTEiLChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych; <i>Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases</i>
RCKiK	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa; <i>Regional Center of Blood Donation and Blood Treatment</i>
RBD	domena wiążąca receptor; <i>receptor binding domain</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne; <i>Randomized controlled trial</i>
TACO	poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia; <i>transfusion associated circulatory overload</i>
TRALI	ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; <i>transfusion related acute lung injury</i>
SAE	poważne reakcje niepożądane; <i>Severe Adverse Events</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia; <i>World Health Organization</i>
ZOZ	zakład opieki zdrowotnej; <i>Health Care Center</i>

WSTĘP

1. Rozwój pandemii na świecie i w Polsce

Pierwsze przypadki ciężkiego zapalenia płuc o nieznanym pochodzeniu rozpoznano w środkowych Chinach, w mieście Wuhan, stolicy prowincji Hubei, na przełomie listopada i grudnia 2019 roku. Dotyczyły one osób związanych z targiem Wuhan Huanan Seafood Wholesale Market, na którym sprzedawane były owoce morza i żywe zwierzęta. Oficjalnie Światowa Organizacja Zdrowia (WHO; World Health Organization) poinformowała o zapaleniu płuc wywołanym przez niepoznany dotąd rodzaj koronawirusa w styczniu 2020 roku. Pierwszy przypadek zakażenia nowym koronawirusem poza Chinami pojawił się 13.01.2020 r. w Tajlandii, a tydzień później w Stanach Zjednoczonych (World Health Organization Situation Report [1], dnia 21.01.2020 r.).

Tabela 1. Nazewnictwo chorób powodowanych przez koronawirusa w XXI wieku (wg ICTV)

ROK	2003	2012	2019
WIRUS	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Gatunek wirusa (wg ICTV-CSG)	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
Choroba (wg WHO)	Severe acute respiratory syndrome (SARS)	Middle East respiratory syndrome (MERS)	Coronavirus disease 2019 (COVID-19)
Nazwa zespołu chorobowego (po polsku)	Ciężki ostry zespół oddechowy	Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej	Ciężki ostry zespół oddechowy

Nazwa choroby COVID-19 jako skrót od „choroby koronawirusowej 2019” (coronavirus disease 2019) została ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia 11 lutego 2020 r. w Raporcie Sytuacyjnym Światowej Organizacji Zdrowia ([1], dnia 11.02.2020 r.). Natomiast wirus ją powodujący, który według grupy badającej koronawirusy przy Międzynarodowym

Komitecie Taksonomii Wirusów (ICTV-CSG; International Committee on Taxonomy of Viruses - The Coronaviridae Study Group; <https://talk.ictvonline.org>) należy do istniejącego gatunku koronawirusa związanego z zespołem ostrej niewydolności oddechowej, „koronawirusem zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2” (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) (Tabela 1).

W drugiej połowie lutego ogniska zakażeń z setkami chorych wybuchły w Korei Południowej, we Włoszech oraz w Iranie. Pierwszy przypadek zakażenia nowym koronawirusem w Polsce został rozpoznany w Zielonej Górze 4 marca 2020 r. Gwałtowne rozprzestrzenianie się wirusa i duża śmiertelność doprowadziła do ogłoszenia przez WHO 11.03.2020 r. pandemii COVID-19 ([1], dnia 11.03.2020 r.). W tym momencie wirus był obecny w 114 krajach, łącznie zachorowało 118 tysięcy osób, a zmarło 4291.

W dniu 20 marca 2020 r. ukazało się Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii. W skali międzynarodowej zostały podjęte działania w celu przeciwdziałania rozprzestrzenianiu się zakażeń. Ograniczono podróże, wprowadzono kwarantanny, odroczone lub odwołano szereg wydarzeń sportowych, religijnych i kulturalnych. Część krajów zamknęła granice lub wprowadziła ograniczenia ruchu granicznego oraz restrykcje wobec osób przekraczających granice. Zarządzono kontrolę temperatury ciała pasażerów na lotniskach i dworcach kolejowych. W wielu państwach na poziomie krajowym lub lokalnym zostały zamknięte szkoły i uniwersytety.

W Polsce do końca kwietnia 2020 r. rozpoznano łącznie 12 877 zakażeń, z tego 644 osoby zmarły. W tym samym czasie we Włoszech zachorowało prawie 205 500, a zmarło ponad 28 000 osób. Podobna skala zachorowań była odnotowywana w Hiszpanii, gdzie zarejestrowano ponad 231 500 zakażeń i prawie 25 500 przypadków śmiertelnych ([1], dnia 01.05.2020 r.). W Polsce znacznie gorzej wyglądały statystyki jesienią 2020 r. podczas trwania drugiej fali zakażeń, kiedy dzienna liczba nowo rozpoznanych zakażeń przekraczała 20 000, a w dniu 02.12.2020 r. łączna liczba zakażonych osiągnęła milion. Duże nadzieje wiązano z wprowadzeniem szczepień przeciw COVID-19, które rozpoczęto w Polsce pod koniec grudnia 2020 r. Zimą liczba nowych zachorowań nieco zmalała, ale niestety na przełomie marca i kwietnia 2021 r., w ciągu tylko tych dwóch miesięcy odnotowano ponad milion nowych

zachorowań. Kolejna, czwarta fala, która pojawiła się jesienią 2021 r. dotyczyła głównie osób nieszczepionych. To oni, według danych Ministerstwa Zdrowia opublikowanych na Twitterze w dniu 03.12.2021 r., stanowili 86,5% osób hospitalizowanych i 93,27% zmarłych z rozpoznaniem choroby COVID-19. Do tego czasu 20 456 289 osób w Polsce zostało zaszczepionych pełną dawką szczepionek anty-SARS-CoV-2. Wśród nich zaledwie 1,41% uległo zakażeniu wirusem SARS-CoV-2.

2. Wpływ pandemii na publiczną służbę krwi

Rozwój pandemii stanowił duże ryzyko również dla prawidłowego funkcjonowania służby krwi w Polsce. Najważniejszym celem centrów krwiodawstwa jest zapewnienie adekwatnej do aktualnego zapotrzebowania ze strony szpitali ilości bezpiecznej krwi i jej składników.

Szybkie rozprzestrzenianie zakażeń i doświadczenia z poprzednich epidemii SARS-CoV i MERS-CoV [2-4] wskazywały na znaczące ryzyko dla utrzymania wystarczającego i zrównoważonego poboru krwi. Pandemia może wpływać zarówno na populację dawców, jak i biorców, a przez to na popyt i podaż krwi i jej składników, a także na personel RCKiK oraz dostępność krytycznych materiałów i sprzętu. Liczba krwiodawców może spadać z powodu zachorowania na COVID-19, nałożonej izolacji, samoizolacji po kontakcie z potwierdzonym przypadkiem COVID-19 lub praktykowania dystansu społecznego. Inne czynniki, które mogą odgrywać pewną rolę, to ograniczenia dotyczące transportu publicznego, zobowiązania w pracy, konieczność opieki nad członkami rodziny lub strach przed zarażeniem. Także zaostrzone kryteria kwalifikacji dawców związane z pandemią mogą również przyczynić się do spadku liczby donacji.

Podczas pierwszej fali pandemii odnotowano spadek liczby dawców krwi, spowodowany głównie ogólnopolskimi obostrzeniami dotyczącymi przemieszczania się i gromadzenia się, brakiem mobilnego poboru krwi w szkołach, na uczelniach i w zakładach pracy, które pracowały zdalnie. Jednocześnie w szpitalach zawieszono planowe zabiegi operacyjne, część oddziałów przekształcono w oddziały „covidowe”, co skutkowało zmniejszeniem zapotrzebowania na transfuzje, a tym samym zapobiegało zakłóceniom w zaopatrzeniu

w krew i jej składniki. W późniejszym czasie lokalna i ogólnopolska promocja krwiodawstwa, a także zapewnienie dawcom dodatkowych zabezpieczeń podczas oddawania krwi i jej składników, skutkowało zwiększeniem liczby krwiodawców.

Równie istotną kwestią jest bezpieczeństwo krwi i jej składników. Wirus SARS-CoV-2 przenosi się głównie drogą kropelkową i wnika do komórek człowieka wykorzystując jako swoisty receptor głównie enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2), którego nie ma na krwinkach czerwonych, jednak może występować na krwinkach białych, ale w bardzo ograniczonej ilości [5]. Nie ma dużych badań dotyczących obecności RNA wirusa SARS-CoV-2 we krwi lub jej składnikach u osób bezobjawowych. Natomiast w opublikowanych badaniach wykazano obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 w niewielkiej części próbek surowicy lub osocza pobranego od hospitalizowanych pacjentów z objawami COVID-19 [6-8]. Jednak opisy przypadków i badania retrospektywne pokazały, że krew i jej składniki pobrane od zakażonych dawców, u których nie wystąpiły jeszcze objawy COVID-19, nie powodowały przeniesienia zakażenia na biorcę [9-11, 4]. Nawet jeśli w pobranym składniku stwierdzono niewielką ilość materiału genetycznego wirusa, nie stwarzała ona ryzyka infekcji. W 20 badanych próbkach dodatnich w badaniu PCR po zaszczepieniu do hodowli komórkowej nie uzyskano żadnego efektu cytopatycznego ani wykrywalnego wzrostu RNA SARS-CoV-2 [6]. Brakuje też wiarygodnych danych na temat długości przeżycia SARS-CoV-2 w przechowywanej krwi i jej składnikach.

Rutynowe procedury badania podmiotowego i przedmiotowego pozwalają zidentyfikować krwiodawców z grup zwiększonego ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 oraz dawców z klinicznymi objawami ostrej infekcji dróg oddechowych, w tym COVID-19, i odroczyć ich od dawstwa. Ponadto bardzo ważne jest zgłaszanie przez dawców informacji o zachorowaniu po donacji. W takim przypadku krew i jej składniki są niszczone.

W oparciu o aktualne dowody i stosowane procedury transmisja SARS-CoV-2 przez krew wydaje się mało prawdopodobna, jednak nie można jej całkowicie wykluczyć.

3. Przebieg kliniczny i stopnie ciężkości COVID-19

COVID-19 jest chorobą charakteryzującą się dużą zmiennością przebiegu. Niewielki odsetek zakażonych nie prezentuje żadnych objawów choroby [12-16]. W Chinach około 80% zgłoszonych przypadków miało łagodną lub umiarkowaną postać choroby, 13,8% ciężki przebieg, a 6,1% stan krytyczny (niewydolność oddechową, wstrząs septyczny i/lub dysfunkcję wielu narządów) [17, 18, 8]. Aktualne szacunki sugerują, że średni okres inkubacji COVID-19 wynosi od pięciu do sześciu dni, z zakresem od jednego do 14 dni [19, 20]. Większość (97,5%) osób z kliniczną manifestacją COVID-19 rozwinęło objawy w ciągu 11,5 dnia (CI 8,2 do 15,6 dnia) od zakażenia [21].

Od początku pandemii przyjęła się skala postaci choroby COVID-19 (opisana pierwotnie u dzieci) [22]:

- Bezobjawowa: bez żadnych objawów i oznak klinicznych, badanie obrazowe klatki piersiowej jest prawidłowe, natomiast wynik testu nukleinowego SARS-CoV-2 jest dodatni.
- Łagodna: objawy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych, w tym gorączka, zmęczenie, bóle mięśni, kaszel, ból gardła, katar i kichanie. Badanie fizykalne wykazuje przekrwienie gardła i brak nieprawidłowości osłuchowych. Niektóre przypadki mogą nie mieć gorączki lub mieć tylko objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty, ból brzucha i biegunka.
- Umiarkowana: z zapaleniem płuc, częstą gorączką i kaszlem, głównie suchym kaszlem, po którym następuje kaszel z odkrztuszaniem, niektórzy mogą mieć świszczący oddech, ale bez wyraźnych objawów hipoksemii, takich jak duszność, a nad płucami mogą być słyszalne suche lub wilgotne zmiany osłuchowe. Niektóre przypadki mogą nie mieć klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych, ale tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazuje zmiany w płucach, które są subkliniczne.
- Ciężka: wczesnym objawom ze strony układu oddechowego mogą towarzyszyć objawy żołądkowo-jelitowe, na przykład biegunka. Choroba zwykle postępuje około tygodnia, pojawia się duszność z centralną sinicą. Saturacja jest poniżej 92%, z innymi objawami niedotlenienia.

- Krytyczna: pacjenci mogą szybko przejść do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) lub niewydolności oddechowej, a także mogą doświadczyć wstrząsu, encefalopatii, uszkodzenia mięśnia sercowego lub niewydolności serca, dysfunkcji krzepnięcia i ostrego uszkodzenia nerek. Dysfunkcja narządów może zagrażać życiu.

Wcześniej określono również główne czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, które obejmują: podeszły wiek (zgodnie z WHO >65 r.ż.), otyłość (BMI >30), choroby sercowo-naczyniowe (w tym nadciśnienie), przewlekłe choroby płuc, cukrzycę typu 1 lub 2, przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii), przewlekłe choroby wątroby oraz leczenie immunosupresyjne [23, 24].

Celem ujednoczenia oceny pacjentów w wielu ośrodkach do oceny stopnia ciężkości choroby COVID-19 przyjęto, między innymi, Zmodyfikowaną Punktację Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score, MEWS) (Tabela 2). Uwzględnia ona takie parametry jak: częstość oddechów, tętno, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, objętość wydalanego moczu, temperaturę ciała oraz stopień zachowanego kontaktu słowno-logicznego pacjenta.

Tabela 2. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (MEWS; Modified Early Warning Score) [wg AOTMiT; wersja 01 04.2020 r.]

Punkty	3	2	1	0	1	2	3
częstość oddechów		≤8		9–14	15–20	21–29	>29
tętno		≤40	41–50	51–100	101–110	111–129	>129
skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤70	71–80	81–100	101–199		≥200	
wydalanie moczu (ml/kg/h)	<10 ml/h	< 0,5		>0,5			
ciepłota ciała (°C)		≤35,0	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥38,6	
objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

Ze względu na ilość punktów w skali MEWS wyróżniono następujące stopnie/postacie choroby:

Stopień 1 – bezobjawowy lub skąpoobjawowy – postać łagodna

Objawy: Brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka. Saturacja hemoglobiny w pomiarze przezskórnym (SpO₂) >94%; stabilny stan kliniczny.

Stopień 2 – objawowy bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja MEWS <3 punktów) – postać umiarkowana

Objawy: Wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność. Kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2. Brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO₂ >90-92%).

Stopień 3 – ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3-4 punkty) – postać ciężka

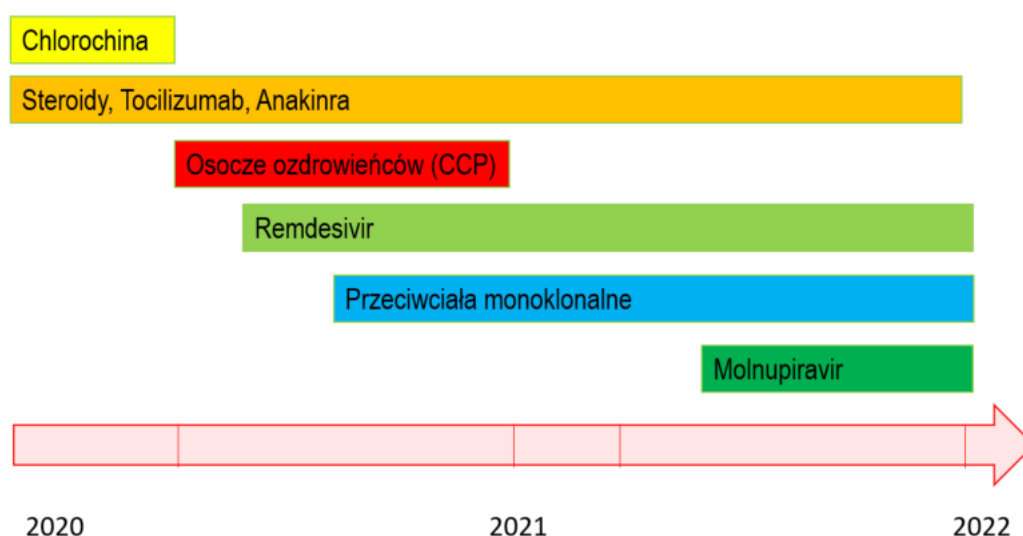
Objawy: Kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów, obniżenie SpO₂<90-92%). Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej. Bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej oraz zaburzeń świadomości.

Stopień 4 – ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 punkty) – postać krytyczna

Objawy: Pacjent w ciężkim stanie, z niewydolnością oddychania i upośledzeniem innych funkcji życiowych: zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*; ARDS), sepsa i wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa.

4. Rodzaje terapii w COVID-19

Od momentu pojawienia się COVID-19 na całym świecie trwają nieustanne badania nad różnymi możliwościami leczenia tej choroby (Rycina 1). Jest to najszerzej opisywany obszar zarówno pod względem publikacji, jak i badań naukowych. W leczeniu COVID-19 próbowano stosować leczenie przeciwwirusowe, przeciwzapalne, hamujące krzepnięcie, antybiotyki. Jednak skuteczność większości ze stosowanych metod nie uzyskała potwierdzenia w dużych, randomizowanych badaniach.



Rycina 1. Główne metody terapeutyczne w COVID-19

W Polsce Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zlecenie Ministra Zdrowia przeprowadzała systematyczne przeglądy doniesień naukowych, prac oryginalnych, wytycznych organizacji międzynarodowych i towarzystw naukowych dotyczących diagnostyki, rozpoznawania i leczenia COVID-19, na podstawie których wypracowuje wciąż aktualizowane rekomendacje (Aneks 1; Aneks 2). W październiku 2021 r. ukazała się aktualizacja wytycznych, w których jako zalecane uznano zastosowanie u pacjentów w początkowym okresie choroby budezonidu w postaci wziewnej. We wczesnej fazie zakażenia, w ciągu 5-7 dni od pojawienia się pierwszych objawów, u pacjentów z udokumentowanym radiologicznie zapaleniem płuc można także rozważyć zastosowanie remdesiwiru. Trwają badania nad zastosowaniem u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19 takich

leków przeciwwirusowych jak: REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab), regdanwimab, lenzilumab i sotrowimab. Leki te łagodzą objawy, zmniejszają częstość hospitalizacji, ale nie wykazano ich wpływu na śmiertelność.

U pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką rekomenduje się leczenie przeciwzapalne baricytynibem (*lek immunomodulujący - inhibitor kinaz janusowych*) oraz systemowo glikokortykosteroidami. Taka terapia ze względu na ryzyko nasilenia pod wpływem tych leków replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie ma zastosowanie u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym), ale są już po okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych. U hospitalizowanych pacjentów ze znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym, można rozważyć także tocilizumab.

U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej, a w przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do terapeutycznej.

Aktualnie duże nadzieje wiąże się z molnupirawirem, doustnym lekiem przeciwwirusowym, który podany u osób dorosłych, leczonych ambulatoryjnie, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu choroby zmniejsza ryzyko przyjęcia do szpitala lub zgonu o około 50% [25, 26].

Zalecenia PTELCZ. W ślad za tymi doniesieniami, 12.11.2021 r. ukazały się zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTELCZ) uwzględniające już zastosowanie molnupirawiru i kasirivimabu z imdewimabu w pierwszym stadium choroby (Aneks 3).

5. Zastosowanie osocza ozdowieńców (CCP)

5.1. Rys historyczny

Leczenie osoczem pobranym od osób po przebytych infekcjach wirusowych to znana od dawna metoda leczenia niektórych chorób zakaźnych, zwłaszcza tych, gdzie nie jest dostępna skuteczna terapia ani sposób zapobiegania ich rozprzestrzenianiu (szczepienia). Osocze rekonwalescencyjne stosowano m.in. w czasie pandemii grypy hiszpanki w 1918 r. Wśród pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez grypę hiszpańską, którzy otrzymywali produkty z ludzkiej krwi po rekonwalescencji, dochodziło do klinicznie istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu. Osocze od ozdowieńców stosowano również m.in. w leczeniu odry, świnki, ospy wietrznej, infekcji wirusem cytomegalii czy parwowirusem B19. Światowa Organizacja Zdrowia rekomendowała także użycie osocza ozdowieńców podczas epidemii gorączki krwotocznej wywołanej zakażeniem wirusem Ebola [27]. Wykorzystanie osocza od ozdowieńców badano również w przypadku wybuchu epidemii SARS-CoV-1 w 2003 r., pandemii wirusa grypy H1N1 w latach 2009-2010 oraz epidemii MERS-CoV w 2012 r. Zarówno w przypadku leczenia MERS, jak i SARS, stwierdzono lepsze efekty terapeutyczne u osób leczonych osoczem ozdowieńców w porównaniu z grupą kontrolną [28, 29]. Jednak najlepsze efekty zaobserwowano w 2009 r. podczas pandemii grypy AH1N1. Wówczas śmiertelność w grupie poddanej terapii osoczem ozdowieńców była znacznie niższa niż w grupie kontrolnej (20,0% vs. 54,8%; $p=0,01$) [30].

Terapia osoczem ozdowieńców w większości przypadków była skuteczna i dobrze tolerowana. Rzadko obserwowano poważne reakcje niepożądane. Szczególnie w przypadku zastosowania osocza ozdowieńców w leczeniu różnych infekcji wirusowych można stwierdzić, że takie postępowanie zmniejszało śmiertelność, obniżało wiremę, a w konsekwencji skracало czas hospitalizacji i przyspieszało rekonwalescencję chorych. Na początku pandemii zastosowanie osocza rekonwalescencyjnego było natychmiast dostępną eksperymentalną terapią o niskim ryzyku.

5.2. Skuteczność leczenia COVID-19 osoczem ozdrowieńców

Pandemia, jako stan zagrożenia dla zdrowia publicznego o zasięgu globalnym, wywołała ogromne ilości badań nad opcjami profilaktycznymi i terapeutycznymi. Osocze pobrane od ozdrowieńców, jako dostępne natychmiast, a także rosnąca pula pacjentów rekonwalescencyjnych wsparły rozpoczęcie badań klinicznych nie tylko bezpośrednio wykorzystujących CCP, ale także wyprodukowaną z takiego osocza globulinę hiperimmunologiczną anty-SARS-CoV-2. Aktualne dane pokazują, że przeciwciała IgM i IgG przeciwko SARS-CoV-2 rozwijają się w okresie 6-15 dni od zachorowania [31-36]. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu chronią one przed chorobą ani jak długo ta odporność będzie się utrzymywać.

Przeciwciała obecne w osoczu immunologicznym (tj. rekonwalescencyjnym) pośredniczą w jego działaniu terapeutycznym poprzez różne mechanizmy. Przeciwciało może wiązać się z danym patogenem (np. wirusem), neutralizując w ten sposób bezpośrednio jego zakaźność, ale także inne szlaki, takie jak: aktywacja dopełniacza, cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał i/lub fagocytoza, mogą przyczyniać się do terapeutycznego efektu osocza.

Kilka początkowych serii przypadków [37, 38] sugerowało możliwą korzyść ze stosowania CCP u pacjentów z COVID-19. Badania te sugerowały również, że przetoczenie CCP zawierające wyższe miano przeciwciał neutralizujących zastosowane wcześniej w przebiegu klinicznym jest potencjalnie skuteczne w zmniejszaniu śmiertelności hospitalizowanych, niezaintubowanych pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim [39, 40]. W badaniach obserwacyjnych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść osocza ozdrowieńców w przypadku zmniejszenia odsetka pacjentów z COVID-19 wymagających intubacji, skrócenia średniego czasu hospitalizacji [41], czasu do wystąpienia poprawy klinicznej oraz całkowitego czasu trwania infekcji [42].

Wyniki badania RCT Libster i wsp. [43] wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców podanym w ciągu 72 godzin od wystąpienia łagodnych objawów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. W badaniu wykazano w zakresie tego punktu końcowego silną

zależność efektu od dawki, wskazując, iż w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z poziomem przeciwciał powyżej mediany (1:3200) doszło do redukcji ryzyka względnego o 73,3%, a w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z niższym poziomem - o 31,4% [43].

W badaniu RCT Bajpai i wsp. [44] odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w poprawie stanu klinicznego (redukcja częstości oddechów na minutę, poprawa saturacji) u pacjentów leczonych osoczem ozdrowieńców w porównaniu z grupą, której podawano świeżo mrożone osocze od dawców bez COVID-19.

Wyniki mniejszych liczebnie badań wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia z osoczem ozdrowieńców względem ramienia kontrolnego w odniesieniu do poprawy stanu klinicznego i dni bez wsparcia narządowego. W badaniu Pouladzadeh i wsp. [45] w grupie otrzymującej CCP, w porównaniu z kontrolą, średnie poziomy limfocytów i IL-10 znacząco wzrosły, podczas gdy poziomy IL-6, TNF- α i IFN- γ spadły ($p < 0,05$). Długość pobytu w szpitalu i śmiertelność nie zmniejszyły się znacząco w grupie CCP w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$), podczas gdy stan kliniczny istotnie się poprawił ($p = 0,01$), pomimo większej częstości występowania chorób podstawowych w grupie CCP (66,7%) w porównaniu z grupą kontrolną (33,3%) [45]. W badaniu Körper i wsp. [46] stwierdzono brak konieczności wentylacji mechanicznej lub pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii oraz brak tachypnoe w populacji pacjentów, którzy otrzymali osocze o wysokim mianie przeciwciał.

Wyniki opublikowanych badań wskazują także na istotne statystycznie różnice na korzyść osocza w zakresie czasu do uzyskania ujemnego wyniku badania PCR u pacjentów z niskim mianem przeciwciał neutralizujących w surowicy [47-50]. W badaniu RCT Bennett-Guerrero i wsp. [51] podanie osocza wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu u pacjentów zaintubowanych przy randomizacji, a w badaniu O'Donnell i wsp. [52] ze zmniejszeniem śmiertelności szpitalnej, jednak w analizie wielowariantowej wynik nie był już istotny statystycznie.

Głównym ograniczeniem metodycznym badań jest brak ujednoliconego schematu pobierania i podawania osocza pomiędzy badaniami. Wnioskowanie o rzeczywistej skuteczności terapii CCP utrudniają również projekty badań, w których oprócz osocza, stosowano u pacjentów

dodatkowe leczenie antywirusowe. Ponadto, pacjenci w opisywanych badaniach różnili się pod względem ciężkości stanu klinicznego, występowania chorób współistniejących oraz czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia leczenia. Podkreśla się również konieczność oceny miana przeciwciał u pacjentów przed wykonaniem transfuzji osocza ozdrowieńców. Brak danych w tym zakresie w większości analizowanych badań może być przyczyną rozbieżności wyników.

Badania obserwacyjne wskazują na potencjalne korzyści ze stosowania osocza ozdrowieńców o wysokim mianie przeciwciał oraz podanego <3 dni od przyjęcia do szpitala [41, 53-57]. W badaniu Alsharidah i wsp. [55] oceniano skuteczność osocza ozdrowieńców podanego w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala w leczeniu pacjentów z średniozaawansowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19 (N=368). Zaobserwowano krótszy czas do osiągnięcia poprawy klinicznej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, szczególnie w subpopulacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Wykazano również zmniejszenie 30-dniowej śmiertelności w grupie pacjentów otrzymujących osocze ozdrowieńców (17,8% vs 38,8%, OR=0,32; p=0,001). U żadnej osoby z grupy badanej nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W skorygowanej analizie pacjenci z chorobą o umiarkowanym nasileniu leczenia CCP mieli istotnie niższą 30-dniową śmiertelność. W porównaniu z grupą kontrolną saturacja krwi poprawiła się w ciągu 3 dni od transfuzji CCP, a liczba limfocytów poprawiła się od 7. dnia u pacjentów z umiarkowaną chorobą COVID-19 i 11. dnia u pacjentów z ciężką chorobą. Poziomy białka C-reaktywnego spadły w ciągu pierwszych 14 dni po transfuzji CCP.

W badaniu Salazar i wsp. [56] oceniono skuteczność stosowania osocza ozdrowieńców u osób z ciężkim przebiegiem COVID-19. Analiza wykazała znaczną redukcję (p=0,047) śmiertelności w ciągu 28 dni, w szczególności u pacjentów, którym w ciągu 72 godzin od przyjęcia przetoczono osocze z mianem domeny wiążącej receptor białka wypustkowego $\geq 1:1350$. Dane te sugerują, że leczenie COVID-19 osoczem o wysokim mianie IgG z domeną antyreceptorową jest skuteczne u pacjentów z wczesnym stadium choroby. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały rzadko (2%), a SAE wystąpiły jedynie u 2 osób (0,6%).

5.3. Sytuacja w Polsce w 2020 roku

8. kwietnia 2020 r. po konsultacjach z krajowymi organami właściwymi do spraw krwi i składników krwi, Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Europejskim Sojuszem na rzecz Krwi (EBA) Komisja Europejska opublikowała „Unijny program zbierania i transfuzji osocza rekonwalescentów COVID-19” (European Commission Directorate; General For Health And Food Safety; An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Version 1.0; April 4, 2020; Ref. Ares(2020)1993684), w którym zalecała, aby transfuzję CCP, jako natychmiast dostępną, eksperymentalną terapię o niskim poziomie ryzyka, uznać za pilny priorytet i monitorować jej wyniki. Dokument dostarczał placówkom służby krwi i klinicyście wskazówek dotyczących pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania, dystrybucji i monitorowania stosowania CCP i był aktualizowany zgodnie z rozwojem naukowym.

Polskie Ministerstwo Zdrowia (Sławomir Gadomski) w dniu 10.04.2020 r. w ślad za wytycznymi Komisji Europejskiej poinformowało Centra Krwiodawstwa w Polsce o możliwości uruchomienia **programu pobierania osocza od ozdowieńców COVID-19**, jednocześnie przekazując do wdrożenia procedurę pobierania osocza od ozdowieńców COVID-19, opracowaną przez Konsultanta Krajowego ds. Transfuzjologii Klinicznej i uzgodnioną w ramach prac zespołu ds. zarządzania ciągłością działania publicznej służby krwi pracującego przy Narodowym Centrum Krwi, w skład którego weszli przedstawiciele Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, RCKiK w Białymstoku, Bydgoszczy, Katowicach, Opolu, Poznaniu, Warszawie, Wrocławiu i Zielonej Górze.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawiła 25.04.2020 r. „Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2”. W dokumencie tym zwrócono uwagę na potencjalną wartość terapeutyczną osocza ozdowieńców w COVID-19, ale wymagającą dalszych badań.

W Polsce w momencie wdrażania terapii osoczem CCP wymagano na jej wykorzystanie zgody komisji bioetycznej. Mimo że w czasie epidemii takie decyzje wydawane były stosunkowo

szybko, to i tak stanowiło to duże ograniczenie natychmiastowej dostępności do CCP. Dopiero „Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020, aneks 2 do rekomendacji z 31 marca 2020” uporządkowały i ujednoliciły sposób postępowania w zakresie leczenia osoczem ozdrowieńców. Zgodnie z nimi stosowanie CCP w objętości 200-400 ml powinno być rozpatrywane w stadium pełnoobjawowym zakażenia (namnażania wirusa), zwykle w pierwszym tygodniu choroby, gdy SpO₂ jest poniżej <95%, a pacjent wymaga hospitalizacji.

6. Zasady i metody otrzymywania preparatów krwi

W Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa osocze jest pozyskiwane metodą plazmaferezy automatycznej oraz rozdziału krwi pełnej. Istnieje również możliwość pobrania jednostki osocza podczas trombaferezy automatycznej. Zasady kwalifikacji kandydatów na dawców i dawców, a także dopuszczalna ilość oddanej krwi i jej składników oraz częstotliwość donacji jest opisana w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi (Aneks 5).

6.1. Krew pełna

Podczas procedury pobrania krwi pełnej pozyskiwane są wszystkie składniki krwi, tzn. krwinki czerwone, krwinki płytkowe, krwinki białe i osocze, które po pobraniu rozdziela się na: 1 jednostkę koncentratu krwinek czerwonych, 1 jednostkę osocza i 1 kożuszek leukocyarno-płytkowy, który może zostać użyty do produkcji koncentratu krwinek płytkowych. Ten rodzaj donacji pobierany jest od dawców ważących co najmniej 50 kg w ilości 450±45 ml (1 jednostka). Zabieg trwa około 4-10 minut. Przerwa po oddaniu krwi pełnej do kolejnej donacji krwi pełnej nie może być krótsza niż 8 tygodni, a do donacji osocza metodą plazmaferezy - 4 tygodnie. Krew pełna może być pobierana nie częściej niż 6 razy w roku od mężczyzn i nie częściej niż 4 razy w roku od kobiet. Procedura ta wykonywana jest zarówno w siedzibie głównej Centrum, Terenowych Oddziałach, jak i na mobilnych poborach krwi.

6.2. Plazmafereza automatyczna

Plazmafereza automatyczna to zabieg polegający na pobraniu za pomocą separatora osoczonego od dawcy określonej ilości krwi, szybkim rozdzieleniu jej poprzez wirowanie i filtrację na osocze i elementy komórkowe, które następnie zostają zwrócone dawcy drogą reinfuzji. Osocze metodą plazmaferezy pobierane jest w ilości 650 ml (objętość netto, bez antykoagulantu) od dawców wielokrotnych ważących co najmniej 65 kg. W przypadku osób o niższej masie ciała objętość każdorazowo pobieranego osocza (bez antykoagulantu) nie przekracza 16% szacowanej całkowitej objętości krwi, obliczonej na podstawie płci, wzrostu

i masy ciała dawcy. Odpowiada to w przybliżeniu 10 ml objętości pobieranej na 1 kg masy ciała. Zabieg trwa ok. 40 minut. Jedna donacja osocza jest później dzielona na 3 jednostki o objętości około 200 ml. Przerwa pomiędzy pobraniami osocza metodą plazmaferezy nie może być krótsza niż 2 tygodnie, chyba że lekarz wyrazi zgodę na jej skrócenie. Od jednego dawcy nie można pobrać w okresie jednego tygodnia więcej niż 1,5 litra, a w ciągu roku - więcej niż 25 litrów osocza. Pobranie osocza metodą plazmaferezy może być wykonane po przerwie wynoszącej co najmniej 30 dni od dnia pobrania krwi pełnej. Osocze metodą plazmaferezy automatycznej jest pobierane w siedzibie głównej Centrum i w jej Terenowych Oddziałach w Brodnicy, Inowrocławiu, Grudziądzu, Toruniu i Włocławku.

6.3. Trombafereza automatyczna z pobraniem dodatkowej jednostki osocza

Trombafereza automatyczna z pobraniem dodatkowej jednostki osocza to pobranie za pomocą separatora komórkowego określonej ilości krwi pełnej, rozdzielenie jej, wyizolowanie płytek krwi, które zostają zawieszane w płynie wzbogacającym oraz około 200 ml osocza, a następnie zwrócenie pozostałych elementów krwi do dawcy. Zabiegi trombaferezy mogą być wykonywane nie częściej niż 12 razy w roku. Przerwa po oddaniu płytek krwi do kolejnej donacji nie może być krótsza niż 4 tygodnie. Warunkiem kwalifikacji jest wartość płytek krwi nie mniejsza niż 200 G/L. W przypadku pobierania metodą aferezy jednocześnie osocza i krwinek płytkowych łączna objętość pobranych składników krwi netto nie może przekroczyć 13% całkowitej objętości krwi dawcy i wynosi maksymalnie 650 ml. Koncentrat płytkowy metodą aferezy pobierany jest tylko w siedzibie RCKiK zgodnie z aktualnym zapotrzebowaniem przekazywanym z Działu Preparatyki i Ekspedycji Krwi.

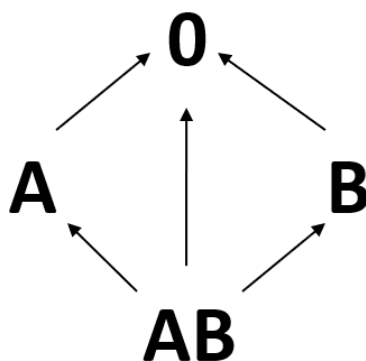
7. Kryteria kwalifikacji do podawania preparatu

Początkowo w Polsce nie było jasnych zasad kwalifikacji pacjenta do leczenia osoczem ozdrowieńców, dlatego kierowano się wytycznymi Dyrekcji Generalnej Komisji Europejskiej ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności (European Commission Directorate; General For Health And Food Safety) z 04.04.2020 r., według których osocze rekonwalescencyjne powinno być rozprowadzane przez placówki służby krwi na wniosek szpitala, gdy konkretny pacjent miał laboratoryjnie potwierdzony COVID-19 i był we wczesnym lub umiarkowanym stadium klinicznym choroby lub miał upośledzoną odporność humoralną. Osocze ozdrowieńców należało zastosować u tych pacjentów tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów lub jak najwcześniej po przyjęciu do szpitala. Pacjent musiał być hospitalizowany, chyba że osocze było dostarczane w kontekście klinicznego badania dotyczącego wczesnej transfuzji u pacjentów niehospitalizowanych. Pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy musiał wyrazić świadomą zgodę na transfuzję osocza ozdrowieńca COVID-19. Należało mu przekazać wątpliwości co do skuteczności osocza rekonwalescencyjnego w leczeniu COVID-19, aby uniknąć wzbudzania nieuzasadnionych oczekiwań. Służby krwi zobowiązane były do wydania składników o najwyższym dostępnym mianie przeciwciał, przestrzegając protokołów leczenia i badań klinicznych obowiązujących lokalnie. Baza dowodowa dla minimalnego miana przeciwciał neutralizujących o istotnej skuteczności klinicznej była ograniczona. Dane z USA sugerowały, że miano $\geq 1:160$ mogłoby być odpowiednim do zastosowania, ale ostateczny próg nie został ustalony w badaniach klinicznych. Nie było międzynarodowej znormalizowanej jednostki dla miana ani możliwości kalibracji, aby rzetelnie porównać miana w niepowiązanych badaniach. Sugerowana dawka osocza ozdrowieńców o wysokim mianie to jedna jednostka. W przypadku osocza o niskim mianie mogły być przetoczone jednocześnie dwie jednostki osocza, które powinny pochodzić od różnych dawców.

8. Zasady przetaczania preparatu osocza

Osocze ozdrowieńców jest składnikiem krwi i wymaga stosowania wszystkich procedur opisanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2017 r. w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (Dz. U. poz. 2051 z poz. zm.). Zgodnie z tym Rozporządzeniem lekarz musi wypisać zamówienie indywidualne na osocze na podstawie potwierdzonego wyniku badania grupy krwi pacjenta, informacji dotyczących poprzednich przetoczeń oraz szczególnych wskazań dotyczących krwi lub jej składnika.

Za transfuzję odpowiada lekarz, który musi być obecny w chwili rozpoczęcia przetoczenia zawartości każdego pojemnika osocza. Transfuzji może dokonać upoważniona pielęgniarka lub położna mająca aktualne zaświadczenie o szkoleniu z zakresu krwiolecznictwa przeprowadzonym w Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Zarówno lekarz, jak i pielęgniarka, muszą być przeszkoleni z obowiązujących w szpitalu standardowych procedur operacyjnych dotyczących krwiolecznictwa. Przetoczenie osocza należy rozpocząć niezwłocznie po wydaniu z banku krwi. Jeżeli osocze zostało rozmrożone i następnie poddane inaktywacji, może być przechowywane do 12 godzin od zakończenia inaktywacji w temperaturze od 2°C do 6°C pod warunkiem ciągłego monitorowania temperatury przechowywania czy transportu. Przed rozpoczęciem przetoczenia lekarz lub pielęgniarka/położna dokonują oceny wizualnej osocza i daty ważności. Do przetoczenia wybiera się osocze zgodne w układzie ABO. Jest to zazwyczaj osocze jednoimiennie, ale w przypadku braku osocza jednoimiennego można stosować inną zgodną grupę (Rycina 2).



Rycina 2. Zasada przetaczania osocza niejednoimiennego zgodnego serologicznie.

Następnie przy łóżku pacjenta lekarz i uprawniona do tego pielęgniarka lub położna muszą dokonać identyfikacji pacjenta polegającej na porównaniu jego imienia i nazwiska, numeru PESEL lub daty urodzenia z danymi zawartymi w wyniku grupy krwi i dokonać oceny zgodności wyniku grupy krwi pacjenta z grupą krwi na etykiecie osocza, co potwierdzają, składając swój podpis na druku wydania jednoznacznie wskazującym dla kogo dany składnik krwi jest przeznaczony, zapisując datę i godzinę rozpoczęcia przetoczenia. W przypadku rozbieżności wykrytych podczas kontroli zgodności krwi lub jej składnika, w szczególności z danymi biorcy krwi, nie wolno przetaczać tej jednostki.

Nie można przetaczać jednej jednostki osocza dłużej niż 30 minut. Pojemniki z pozostałością krwi lub jej składnika po przetoczeniu wraz z zestawami do przetoczenia, opisane datą i godziną zakończenia przetoczenia, należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 6°C przez 72 godziny w specjalnie do tego celu przeznaczonej chłodziarce, a następnie zutylizować. Osoba wykonująca przetoczenie jest zobowiązana do obserwacji pacjenta bezpośrednio przed przetoczeniem, po 15 minutach od rozpoczęcia przetoczenia każdej jednostki krwi lub jej składnika, a po zakończeniu przetoczenia zmierzyć i zarejestrować ciepłotę ciała, tętno i ciśnienie tętnicze krwi pacjenta. Lekarz odpowiedzialny za przetoczenie lub wyznaczona przez niego pielęgniarka, położna oraz lekarz przejmujący opiekę nad pacjentem są odpowiedzialni za obserwację chorego podczas przetoczenia oraz przez 24 godziny od zakończenia przetoczenia. Lekarz może podjąć decyzję o krótszej obserwacji pacjenta, jednak nie może być ona krótsza niż 12 godzin.

Informacje o zabiegu przetoczenia i niepożądanych zdarzeniach i niepożądanych reakcjach, w tym poważnych niepożądanych zdarzeniach i poważnych niepożądanych reakcjach, mających miejsce w trakcie przetoczenia lub bezpośrednio po przetoczeniu, odnotowuje się w historii choroby, książce transfuzyjnej, karcie informacyjnej z leczenia szpitalnego pacjenta oraz księdze raportów pielęgniarских.

9. Powikłania po przetoczeniu składników krwi

W wyniku transfuzji osocza może dojść do niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych wczesnych i późnych. Do wczesnych niepożądanych reakcji, których objawy występują w okresie 24 godzin od przetoczenia osocza, zalicza się w szczególności: reakcję alergiczną lub anafilaktyczną, ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI), duszność poprzetoczeniową, niehemolityczną reakcję gorączkową, poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO) i reakcję hemolityczną. Do opóźnionych niepożądanych reakcji zalicza się w szczególności: przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych, reakcję hemolityczną, poprzetoczeniową chorobę przeszczep przeciw biorcy (TA-GvHD), poprzetoczeniową szkę małopłytkową. Wszystkie reakcje niepożądane muszą zostać zgłoszone do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa.

W odnalezionych publikacjach nie odnotowano znamienne wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po transfuzji CCP.

W celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa transfuzji CCP Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zainicjowała ogólnokrajowe, wielośrodkowe badanie, do którego włączono 20 000 hospitalizowanych pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu przebiegiem COVID-19. Częstość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u badanych pacjentów była niska. Obejmowały one reakcje poprzetoczeniowe (n=78; <1%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub zakrzepowe (n=113; <1%) oraz zdarzenia sercowe (n=677; około 3%). Należy zauważyć, że zdecydowana większość incydentów zakrzepowo-zatorowych (n=75) i sercowych (n=597) została uznana za niezwiązane z transfuzją osocza. Częstość występowania wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w ciągu pierwszych 4 godzin po transfuzji wynosiła <1%, w tym śmiertelność z ich powodu - 0,05% (n=63). Na 141 zgłoszonych SAEs składały się następujące powikłania: poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO; n=36), ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI; n=21) i ciężkie alergiczne reakcje poprzetoczeniowe (n=21). Spośród 63 odnotowanych zgonów, 10 oceniono jako związane z transfuzją osocza. Analiza wyników pozwala na stwierdzenie, że transfuzja osocza ozdowieńców jest bezpieczna dla hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Odnotowywane zdarzenia niepożądane były zgodne z opisywanymi w przypadku transfuzji osocza w innych wskazaniach [58, 40].

CEL PRACY

Celem ogólnym badania jest ocena zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w pierwszym roku otrzymywania i stosowania osocza ozdrowieńców w Polsce, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r., w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy (RCKiK).

Cele szczegółowe obejmują analizę:

1. Danych z całej Polski, według danych z Narodowego Centrum Krwi.
2. Danych dotyczących procesu kwalifikacji ozdrowieńców do oddania krwi lub jej składników, pobierania, preparatyki i wydawania osocza CCP z RCKiK w Bydgoszczy do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego.
3. Danych dotyczących skuteczności zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego, na podstawie danych uzyskanych z tych szpitali, w tym: wpływu czasu zastosowania i miana przeciwciał w osoczu ozdrowieńców na przebieg hospitalizacji i przeżycie pacjentów w odniesieniu do innych czynników ryzyka.

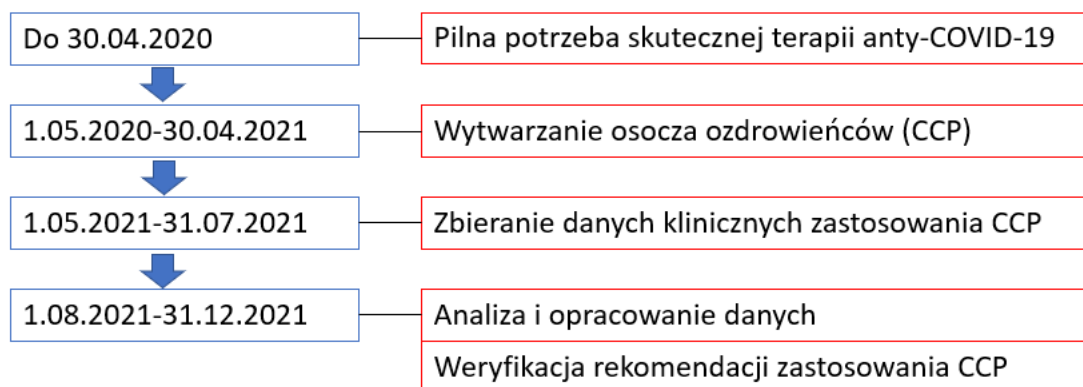
METODYKA

1. Plan badania

Projekt badawczy dotyczył oceny zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 (CCP) w pierwszym roku wytwarzania przez RCKiK w Bydgoszczy i stosowania osocza ozdrowieńców, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. w województwie kujawsko-pomorskim. Badanie przeprowadzono metodą retrospektywną. Przesłanki do podjęcia w kwietniu 2020 r. decyzji o rozpoczęciu programu wytwarzania CCP w RCKiK w Bydgoszczy:

- rozwijająca się pandemia COVID-19,
- informacje o wysokiej śmiertelności w krajach Europy Zachodniej i USA,
- brak skutecznych metod zapobiegania i leczenia tej choroby,
- doświadczenie historyczne o możliwości zastosowania osocza ozdrowieńców.

Prowadzenie programu wytwarzania CCP stało się w połowie roku 2020 jedną z najważniejszych możliwości terapeutycznych dla pacjentów z COVID-19. Plan badawczy oceniający ten program obejmował następujące etapy: pozyskiwanie dawców i wytwarzanie CCP, stosowanie u pacjentów oraz analizę efektów zastosowania CCP (Rycina 3).



Rycina 3. Plan przeprowadzonego programu badawczego

2. Kryteria i sposób kwalifikacji dawców

2.1. Pozyskiwanie dawców: promocja, kontakt telefoniczny, pomoc ze strony szpitali

Pozyskanie dawców osocza spośród osób, które przebyły COVID-19, zwłaszcza w pierwszym półroczu pandemii, było bardzo trudne. Przyczyn takiej sytuacji było kilka: niewielu ozdowieńców, brak świadomości społecznej dotyczącej takiej metody leczenia, brak informacji w mediach o możliwości oddawania osocza. Ponadto część chorych po przechorowaniu COVID-19 długo powracała do pełnego zdrowia i nie czuła się na siłach oddawać osocza. Dlatego RCKiK w Bydgoszczy w celu zdobycia nowych dawców współpracowało z Wojewódzką i Powiatowymi Stacjami Sanitarно-Epidemiologicznymi województwa kujawsko-pomorskiego, konsultantem w dziedzinie chorób zakaźnych dla województwa kujawsko-pomorskiego, a także z lekarzami z oddziałów „covidowych”. W późniejszym czasie liczba ozdowieńców zwiększała się wraz z ilością nowych zachorowań, a działania promocyjne w mediach podniosły świadomość społeczeństwa i rekonwalescenci sami zgłaszali się do RCKiK z chęcią pomocy innym chorym.

W wyniku tych działań pracownicy RCKiK nawiązywali kontakt telefoniczny z pełnoletnimi mieszkańcami naszego regionu, którzy przebyli bezobjawowe lub łagodne zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Podczas wstępnej rozmowy lekarz ustalał, czy dana osoba spełnia kryteria kwalifikacyjne, czy nie ma ogólnych przeciwwskazań do oddania krwi i jej składników, informował o szczegółach przebiegu pobrania osocza lub krwi pełnej i ustalał datę i godzinę wizyty kandydata na dawcę w Centrum lub Terenowym Oddziale. W tym celu uruchomiono specjalne, dodatkowe linie telefoniczne. W okresie od 01.05.2020 r. do 15.10.2020 r. przeprowadzono 677 rozmów telefonicznych, z czego 158 ozdowieńców ostatecznie oddało w tym czasie osocze. Brak jest danych z późniejszego okresu, ponieważ nastąpił gwałtowny wzrost liczby konsultacji i zaniechano dokumentowania rozmów, które nie skutkowały umówieniem wizyty w Centrum. Jednak także w tym okresie duży odsetek rozmówców nie oddał ostatecznie osocza. Było to spowodowane najczęściej występowaniem ogólnego

przeciwskazania do oddawania krwi i jej składników, obecnością przeciwciał HLA, wystąpieniem przyczyn losowych lub rezygnacją dawcy bez podania przyczyny.

Każdy ozdrowieniec, który chciał oddać krew lub jej składniki, musiał przejść wszystkie etapy rutynowej procedury kwalifikacji do oddania krwi i jej składników. Obejmowała ona: preselekcję, rejestrację, badania laboratoryjne i badanie lekarskie. Wszystkie procedury kwalifikacji i pobrania krwi były takie same zarówno w siedzibie głównej Centrum w Bydgoszczy, Terenowych Oddziałach, jak i podczas mobilnych poborów krwi.

2.2. Preselekcja

W punktach poboru krwi obowiązywały szczególne środki ostrożności, mające na celu zapewnienie maksymalnego bezpieczeństwa dawców i pracowników. Oprócz dotychczas obowiązujących zasad higieny pracownicy zobowiązani zostali do stosowania środków ochrony osobistej, takich jak: maseczka jednorazowa (chirurgiczna lub FFP2), fartuch ochronny, niekiedy kombinezon, przyłbica, jednorazowe rękawiczki. Poza tym każda osoba wchodząca do Centrum, Terenowego Oddziału lub krwiobusu musiała odkazić dłonie, założyć otrzymaną jednorazową maseczkę chirurgiczną, wypełnić ankietę epidemiologiczną i mieć zmierzoną temperaturę ciała. Do wypełniania ankiety każdy otrzymywał nowy jednorazowy długopis. Krwiodawcy z temperaturą powyżej 37,5°C, objawami infekcji, mający w ciągu ostatnich 10 dni kontakt z osobą z podejrzeniem COVID-19 lub potwierdzonym zakażeniem, będącą w kwarantannie czy izolacji nie mogli zostać wpuszczeni na teren placówek krwiodawstwa. Krwiodawcy byli wpuszczani do środka pojedynczo, podczas całego pobytu w Centrum musiał być zachowany bezpieczny, minimum 1,5 metrowy, odstęp pomiędzy dawcami. Dodatkowo na początkowym etapie, gdy brakowało danych o kinetyce infekcji, rekonwalescenci umawiani byli poza standardowymi godzinami pracy Centrum.

Ponadto dawcy byli zobowiązani do niezwłocznego powiadomienia RCKiK o wystąpieniu u nich w ciągu 14 dni od donacji jakichkolwiek objawów infekcji, a także o objęciu ich w tym czasie izolacją lub kwarantanną.

2.3. Rejestracja

Podczas rejestracji każdy kandydat na dawcę i dawca po okazaniu dokumentu potwierdzającego jego tożsamość miał nadawany niepowtarzalny numer identyfikacyjny, zgodny z systemem ISBT, który był drukowany na nadgarstkowej opasce identyfikacyjnej, a także na wszystkich próbkach i pojemnikach, do których była pobierana od niego krew. Dzięki temu zachowano możliwość identyfikacji dawcy oraz pobranych od niego próbek i składnika krwi na każdym etapie, począwszy od rejestracji, aż do momentu przetoczenia gotowego składnika pacjentowi.

Następnie dawca wypełniał kwestionariusz zawierający kilkadziesiąt pytań (Aneks 4a i 4b) dotyczących jego stanu zdrowia, przyjmowanych leków, aktywnych lub przebytych chorób, zabiegów, zachowań sprzyjających zakażeniu chorobami przenoszonymi drogą krwi czy pobytów poza granicami kraju.

Każdy dawca pierwszorazowy miał rutynowo wykonywane badanie morfologiczne krwi, a dawca wielokrotny, co najmniej poziom hemoglobiny.

2.4. Kwalifikacja lekarska

W gabinecie lekarskim lekarz sprawdzał wyniki laboratoryjne dawcy, wypełniony przez dawcę kwestionariusz, historię jego wcześniejszych donacji, a następnie przeprowadzał badanie podmiotowe i przedmiotowe. Kryteria kwalifikacji były zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi (Aneks 5) oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi z dnia 6 marca 2019 r. Stosowano kryteria dopuszczenia kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi (Tabela 3), zgodne z powyższymi aktami prawnymi.

Tabela 3. Kryteria dopuszczenia kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi.

Kryteria dopuszczenia kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi
1. Wiek 18-65 lat;
2. Masa ciała ≥ 50 kg dla dawców krwi lub jej składników;
3. Ciśnienie tętnicze nieprzekraczające 180/100 mm Hg;
4. Tętno miarowe, o częstotliwości od 50 do 100 uderzeń na minutę;
5. Stężenie hemoglobiny we krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi kobiety ≥ 125 g/l, mężczyźni ≥ 135 g/l;
6. W przypadku regularnego pobierania osocza metodą aferezy stężenie białka całkowitego w surowicy krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi 60–80 g/l;
7. Liczba krwinek płytkowych we krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi przynajmniej $150 \times 10^9/l$;
8. Liczba krwinek białych: $4-10 \times 10^9/l$;

Lekarz zobowiązany był także wykluczyć występowanie jakichkolwiek okoliczności powodujących odroczenie czasowe lub stałe krwiodawcy (Aneks 5, 6, 7) zgodnie z w/w aktami prawnymi. Miało to istotne znaczenie zarówno dla bezpieczeństwa dawcy krwi, personelu, jak i biorcy. W czasie pandemii koronawirusa dodatkowo dokładnie analizowano ryzyko zarażenia wirusem SARS-CoV-2. Ozdrowieńcy początkowo musieli odczekać 28 dni od zakończenia izolacji lub 14 dni od uzyskania podwójnie ujemnych wyników testu PCR w kierunku COVID-19. Później, wraz z wzrostem wiedzy na temat kinetyki zakaźności, okres ten ulegał skróceniu, aż do 14 dni od zakończenia izolacji, bez konieczności wykonywania badań potwierdzających eliminację wirusa.

2.5. Kryteria kwalifikacji dawców, którzy przechorowali COVID-19 lub byli zakażeni wirusem SARS-CoV-2

Ozdrowieńcy, poza spełnieniem powyższych wymogów, dodatkowo musieli spełniać trzy kryteria (Tabela 4) zawarte w procedurze pobierania osocza od ozdowieńców COVID-19, opracowanej przez Konsultanta Krajowego ds. Transfuzjologii Klinicznej i uzgodnionej w ramach prac zespołu ds. zarządzania ciągłością działania publicznej służby krwi. Kryteria te zostały ustalone na podstawie zaleceń europejskich m.in. wytycznych Komisji Europejskiej Dyrekcji Generalnej ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności z kwietnia 2020 r. i ewoluowały w czasie

postępu pandemii. Każdorazowo dawca podpisywał zgodę na przekazanie pobranego osocza do zastosowania w badaniach klinicznych.

Tabela 4. Dodatkowe obowiązkowe kryteria kwalifikacji dawców, którzy przechorowali COVID-19 lub byli zakażeni wirusem SARS-CoV-2 z dnia 10.04.2020 r.

Kryterium I
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni bez transfuzji w wywiadzie lub • kobiety bez ciąży lub transfuzji w wywiadzie lub
<ul style="list-style-type: none"> • osoby bez alloprzeciwciał do antygenów HLA/HPA/HNA (w kolejnej wersji: osoby bez alloprzeciwciał do antygenów HLA)
Kryterium II
<ul style="list-style-type: none"> • osoby, które zostały uznane za zdrowe po przechorowaniu COVID-19, u których minął okres co najmniej 14 dni od wyniku powtarzalnie ujemnego testu NAT lub • osoby po zakażeniu SARS-CoV-2, z wytworzonymi przeciwciałami do tego wirusa, u których minął okres co najmniej 14 dni od wyniku powtarzalnie ujemnego testu NAT lub
<ul style="list-style-type: none"> • osoby po zakażeniu SARS-CoV-2, u których minął okres co najmniej 28 dni od ustąpienia objawów albo zakończenia izolacji, (punkt obowiązywał od 01.09.2020 r., natomiast od 7.12.2020 r. nastąpiła zmiana na co najmniej 14 dni od zakończenia izolacji) lub
<ul style="list-style-type: none"> • osoby, u których stwierdzono przeciwciała anti-SARS-CoV-2 i nigdy nie miały objawów COVID-19, u których minął okres co najmniej 14 dni od daty dodatniego wyniku na obecność przeciwciał (ten punkt obowiązywał od 01.09.2020 r.)
Kryterium III
<ul style="list-style-type: none"> • Zgoda dawcy na zastosowanie osocza w badaniach klinicznych i do wydania do frakcjonatora.

Lekarz w zależności od zapotrzebowania, grupy krwi dawcy i wyników laboratoryjnych kierował ozdrowieńca do oddania osocza lub krwi pełnej. W wyjątkowych przypadkach, gdy było duże zapotrzebowanie na koncentrat krwinek płytkowych, dawców kierowano na pobranie metodą aferezy płytek krwi i dodatkowej jednostki osocza. W przypadku ozdrowieńców pobranie trzech pierwszych donacji osocza mogło odbywać się co 7 dni. Natomiast po oddaniu krwi pełnej dawca mógł po 4 tygodniach oddać osocze. Rutynowo dawcę umawiano na dwa oddania. Pierwsze - zazwyczaj metodą plazmaferezy, a drugie - po tygodniu, wtedy rodzaj donacji był zależny od oznaczonego przy pierwszym oddaniu miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2.

3. Otrzymywanie CCP

3.1. Pobieranie składników krwi

Osocze od ozdowieńców z COVID-19 pobierane było takimi samymi metodami jak od wszystkich krwiodawców. Głównym sposobem pozyskania CCP była plazmafereza lecznicza, która pozwalała na otrzymanie nawet 3 donacji w ciągu 14 dni. Krew pełną pobierano od osób, które z różnych względów nie mogły oddać osocza oraz w późniejszym okresie, gdy wzrosło zapotrzebowanie na koncentrat krwinek czerwonych, a zabezpieczono już odpowiednie zapasy osocza ozdowieńców. Pobranie osocza przy okazji trombaferezy automatycznej stosowano wyjątkowo w sytuacji spowodowanej koniecznością pilnego pobrania koncentratu krwinek płytkowych.

Krew i jej składniki pobierano metodami aseptycznymi, przy użyciu jałowego sprzętu jednorazowego użytku, w systemie zamkniętym i z pierwszego, pojedynczego nakłucia żyły. Wszystkie zestawy pojemników i pojemniki służące do pobierania krwi i jej składników były wykonane z tworzywa sztucznego, dopuszczone do obrotu w Polsce, posiadające odpowiednie świadectwa rejestracji i oznakowanie CE, wolne od substancji pirogennych i zawierały odpowiednią ilość antykoagulantu w stosunku do ilości krwi lub jej składników, do nich pobieranych.

Niezwykle istotna była także na każdym etapie identyfikacja dawcy, próbek przeznaczonych do badań oraz pojemników. W tym celu pielęgniarka samodzielnie przygotowywała odpowiedni zestaw do poboru krwi lub jej składników od dawcy, porównując niepowtarzalny numer ISBT nadany dawcy podczas rejestracji i umieszczony na nadgarstkowej opasce identyfikacyjnej z tożsamym numerem znajdującym się na próbkach i pojemnikach, do których pobierana była krew. Przed wkłuciem igły pielęgniarka przygotowywała miejsce wkłucia zgodnie z zasadami aseptyki, odkażając je dwoma różnymi środkami odkażającymi. Pierwszą porcję krwi pobierała do pojemniczka satelitarne go na badania serologiczne i wirusologiczne oraz w kierunku kiły, w przypadku ozdowieńców - dodatkowo na badania miana przeciwciał antySARS-CoV-2, a u dawców z możliwością immunizacji - także przeciwciał HLA.

Pobranie krwi pełnej odbywało się przy użyciu systemu poboru krwi Compoguard firmy Fresenius. Plazmafereza automatyczna wykonywana była za pomocą separatorów MCS+ i PCS2 firmy Haemonetics oraz DigiPla 80 firmy Nigale. Do wszystkich separatorów używano zestawów firmy Nigale składających się z połączonego fabrycznie rotora, drenów i pojemnika zbiorczego. W trakcie zabiegu jako antykoagulantu używano 4% roztworu cytrynianu sodu. Praca odbywała się zgodnie z instrukcjami fabrycznymi separatorów oraz zaleceniami serwisanta. Do wykonania trombaferezy automatycznej z pobraniem dodatkowej jednostki osocza używano separatora komórkowego Trima Accel firmy Terumo BCT oraz zestawów jednorazowego użytku tej samej firmy o numerze katalogowym 82410. Wszystkie urządzenia były zwalidowane, a procesy pobrania przebiegały zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardowymi procedurami operacyjnymi.

3.2. Preparatyka

Preparatyka krwi i jej składników odbywała się tylko w siedzibie głównej Centrum.

Krew pełna po pobraniu była przechowywana przez okres 2 godzin w temperaturze pokojowej, aby mogła nastąpić fagocytoza bakterii. Następnie poddawano ją procesowi wirowania i rozdzielania poszczególnych frakcji na automatycznych prasach Compomat G5 firmy Macopharma. Otrzymane w ten sposób osocze musiało być klarowne, bez przebarwień i skrzepów, a także oznak hemolizy oraz miało objętość od 237 ml do 298 ml. Wszystkie pojemniki były integralnie połączone i stanowiły układ zamknięty, co zapobiegało zakażeniu krwi podczas preparatyki. Do izolacji poszczególnych składników używano zgrzewarek do sterylnego łączenia drenów, przy czym każdy zgrzew był trwały, szczelny i podlegał kontroli wizualnej i manualnej. Tak pozyskane osocze, podobnie jak osocze pobrane metodą plazmaferezy automatycznej, było poddawane procesowi inaktywacji, dzielone i zamrażane szokowo w zamrażarce HOF60 firmy HOF Sonderanlagenbau GmbH, gdzie w temperaturze -60°C osocze w ciągu 45 minut osiągało temperaturę -30°C. Proces zamrożenia przeprowadzano w czasie umożliwiającym utrzymanie funkcjonalnego stanu labilnych czynników krzepnięcia, tj. jak najszybciej, ale nie później niż do 24 godzin od pobrania, w ten sposób otrzymywano osocze świeżo mrożone (FFP; fresh frozen plasma).

Rutynowo pobierane osocze jest zazwyczaj poddawane 16-tygodniowej karencji, czyli ponownemu zbadaniu dawcy w kierunku zakażenia WZW B, WZW C i HIV po upływie 112 dni i uzyskaniu wyników negatywnych, co pozwala dopuścić osocze do użytku klinicznego. Osocze CCP nie mogło tak długo czekać, często w ciągu kilku dni od pobrania było podawane pacjentom. W celu zapewnienia jego bezpieczeństwa poddawano je procesowi inaktywacji.

3.3. Inaktywacja

Inaktywacja, czyli redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych (wirusów, bakterii, grzybów, pasożytów), była wykonywana w osoczu celem zmniejszenia ryzyka przeniesienia czynników chorobotwórczych, dla których nie zostały opracowane techniki detekcji lub które nie zostały wykryte w badaniu przeglądowym (były w okienku diagnostycznym), nieznanymi biologicznymi czynnikami chorobotwórczymi, a także bakterii, pierwotniaków i innych drobnoustrojów, które nie są rutynowo oznaczane w donacji. Wirusy RNA z otoczką lipidową o dużych rozmiarach, takie jak SARS-CoV-2, jak wykazano w przypadku innych wirusów modelowych z otoczką lipidową, można usunąć i/lub inaktywować podczas wytwarzania osocza [59-61]. Koronawirusy w większości są podatne na inaktywację za pomocą amotosalenu lub ryboflawiny i światła ultrafioletowego, detergentu rozpuszczalnikowego, błękitu metylenowego i światła oraz samego światła ultrafioletowego C po zastosowaniu na płytki krwi i świeżo mrożone osocze [62-65]. Także ostatnie badania pokazują, że metoda wykorzystująca ryboflawinę i światło ultrafioletowe może zmniejszyć SARS-CoV-2 w osoczu i płytkach krwi poniżej granicy wykrywalności w hodowli tkankowej [66].

W Centrum Krwiodawstwa w Bydgoszczy osocze było inaktywowane dwiema metodami z błękitem metylenowym (Theraflex-MB Plasma firmy Macopharma) i z ryboflawiną (Mirasol firmy Terumo).

Błękit metylenowy wykazuje duże powinowactwo do guaniny występującej w kwasach nukleinowych. Po dodaniu do osocza łączy się z proteinami i lipoproteidami obecnymi na błonach patogenów i ich kwasami nukleinowymi. W obecności światła widzialnego o długości 590 nm / 627 nm błękit metylenowy powoduje nieodwracalne uszkodzenie chemiczne łańcuchów DNA i RNA patogenów, przerywając ich transkrypcję i replikację.

Zintegrowany system pojemników z tabletką błękitu metylenowego zawiera filtr do usuwania leukocytów, który służy do eliminacji wirusów wewnątrzleukocytarnych (CMV, HTLV-1, HTLV-2) oraz filtr umożliwiający usuwanie 95% błękitu metylenowego i jego fotoproduktów.

Natomiast system Mirasol CaridianBCT wykorzystuje ryboflawinę jako czynnik fotouczulający w połączeniu z ekspozycją na światło ultrafioletowe. Ryboflawina (witamina B2) to związek występujący fizjologicznie w organizmie ludzkim, nietoksyczny, niemutagenny, dostarczany wraz z pożywieniem. To obojętnie naładowana molekula łatwo przenikająca przez błony lipidowe komórek czynników zakaźnych, wykazująca zarówno wysokie powinowactwo do kwasów nukleinowych, jak i struktur powierzchniowych wirusów. Zastosowanie w systemie Mirasol światła UV potęguje właściwości inaktywujące ryboflawiny poprzez wytworzenie wolnych rodników tlenowych oraz utlenianie reszt guanozyny. Pod wpływem światła UV ryboflawina reaguje nieodwracalnie z kwasami nukleinowymi wirusów oraz innych patogenów, uniemożliwiając ich dalszą replikację.

Systemy te wykazują skuteczność przeciwko szerokiej gamie patogenów, w tym: wirusów otoczkowych (HIV, HCV, WNV, CMV, HBV) i bezotoczkowych (parwovirus B19, HAV), bakterii G(+) i G(-), pasożytów.

Zinaktywowane, szokowo zamrożone osocze przechowywano w temperaturze poniżej -25°C. Maksymalny okres ważności FFP to 36 miesięcy. Osocze ozdowieńców magazynowano w specjalnie do tego przeznaczonych, opisanych zamrażarkach podręcznych oraz wydzielonej mroźni. Temperatura w tych lokalizacjach była kontrolowana w sposób ciągły za pomocą dwóch zwalidowanych, niezależnych systemów.

Osocze było czasami inaktywowane dopiero po rozmrożeniu, a następnie dzielone i wydawane do szpitali. W takim przypadku należało je podać pacjentowi w ciągu 2 godzin od zakończenia inaktywacji. Stanowiło to duży problem logistyczny. Dopiero w listopadzie 2020 roku Krajowa Rada Transfuzjologiczna wydała zalecenia umożliwiające wydłużenie czasu podania rozmrożonego osocza ozdowieńców do 12 godzin. Zalecenia te znalazły się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników,

badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi z dnia 30 marca 2021 r.

3.4. Badania składników krwi

Osocze rekonwalescentów, tak jak wszystkie składniki krwi, było poddane badaniom serologicznym oraz w kierunku obecności czynników zakaźnych (HBV, HCV, HIV, krętka kiły) przenoszonych przez krew. Dodatkowo każdorazowo oznaczano poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2.

3.4.1. Badania serologiczne

U każdego krwiodawcy oznaczano grupę krwi w układzie ABO oraz antygen D z układu Rh. Badania te wykonywano z dwóch próbek krwi: jednej pobranej w laboratorium i drugiej pobieranej bezpośrednio przy donacji. U wszystkich dawców pierwszorazowych, a także wielokrotnych, którzy byli leczeni krwią w okresie od ostatniej donacji oraz u kobiet z ciążą w wywiadzie, wykonano również badanie w PTA LISS przy użyciu metody automatycznej techniką mikrokolumnową (lub metodą manualną probówkową, jeśli zaszła taka konieczność) w kierunku obecności przeciwciał odpornościowych. Osocze pobrane od dawcy, u którego stwierdzono obecność przeciwciał odpornościowych, nie było dopuszczane do użytku.

3.4.2. Badania czynników zakaźnych przenoszonych przez krew

Próbki krwi każdej osoby zakwalifikowanej do pobrania krwi czy jej składnika zostały zbadane w kierunku obecności antygenu HBs, przeciwciał anty-HIV 1/2, przeciwciał anty-HCV oraz RNA HCV, DNA HBV, RNA HIV i markerów zakażenia krętkiem kiły. Badania serologiczne były wykonywane metodą immunoenzymatyczną na aparatach Evolis firmy BIO-RAD przy użyciu zestawów GENSCREEN ULTRA HIV Ag-Ab, Monolisa HBs Ag ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA V2 oraz Syphilis Total Ab. Natomiast badania genetyczne wykonano metodą real-time PCR w puli z 6 donacji przy użyciu cobas MPX Test na systemie Cobas 6800 firmy Roche.

3.5. Oznaczanie przeciwciał anty-SARS-CoV2

Koronawirus jest wirusem otoczkowym zawierającym cztery białka strukturalne: białko kolców (S), białko błonowe (M), białko otoczki (E) i białko nukleokapsydu (N). Wśród tych białek, białko otoczki (S) i białko nukleokapsydu (N) są najbardziej immunogenne. W szczególności, białko S jest głównym antygenem ochronnym, który wywołuje silną odpowiedź ze strony przeciwciał neutralizujących i odgrywa istotną rolę w przyczepianiu się wirusa do komórki gospodarza, fuzji, wejścia i transmisji. Białko S składa się z N-terminalnej podjednostki S1, odpowiedzialnej za wiązanie się wirusa z receptorem, a także C-terminalnej podjednostki S2, odpowiedzialnej za fuzję wirusa z błoną komórkową. W podjednostce S1 można dalej wyróżnić domenę N-terminalną (NTD) i domenę wiążącą receptor (RBD). RBD podjednostki S1 podlega bezpośredniej interakcji z receptorem gospodarza. Ludzki enzym konwertujący angiotensynę 2 (hACE2) jest receptorem, do którego przyłącza się cząsteczka wirusa SARS-CoV-2 celem wejścia do komórki gospodarza. Przeciwciała neutralizujące są przeciwciałami odpowiedzialnymi za powstrzymanie czynników infekcyjnych poprzez neutralizację lub inhibicję ich efektu biologicznego. RBD wewnątrz podjednostki S1 jest najbardziej kluczowym celem dla przeciwciał neutralizujących wobec SARS-CoV-2. Przeciwciała te mogą utrudniać interakcję RBD i jego receptora ACE2. Stąd poziom przeciwciał wobec SARS-CoV-2 S-RBD IgG w ludzkiej surowicy lub osoczu koreluje z ochronną odpowiedzią ze strony układu odpornościowego u osobników, którzy przeszli infekcję SARS-CoV-2, a także odzwierciedla poziom odporności w populacji, informując o stanie klinicznym pacjentów z przebyciem w przeszłości lub trwającym zakażeniem COVID-19.

Oznaczanie stężenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2 było bardzo dużym wyzwaniem dla służby krwi w Polsce, ponieważ Centra nie dysponowały aparaturą umożliwiającą wykonanie tych badań. Optymalnym badaniem byłoby oznaczenie przeciwciał neutralizujących, jednak ograniczona dostępność i duży koszt metody, sprawił, że podjęto decyzję o kwalifikowaniu osocza jako osocze ozdrowieńca na podstawie ilości przeciwciał IgG. Istnieje jednak niepewność co do tego, które przeciwciała są optymalnie skuteczne w kontekście COVID-19. Jednak testy przeciwciał neutralizujących nie są podatne na wysokowydajne badania przesiewowe w laboratoriach klinicznych i nie są powszechnie dostępne. Natomiast testy ilościowe (np. ELISA) są dostępne, ale nie zostały rygorystycznie zatwierdzone. Ponadto

związek między całkowitymi przeciwciałami anty-SARS-CoV-2 a neutralizującymi przeciwciałami anty-SARS-CoV-2 pozostaje niejasny. Istnieje również niepewność co do tego, czy całkowite przeciwciała lub podklasy (np. IgM, IgG lub IgA) są optymalną miarą i które z nich są najbardziej informacyjne.

Zgodnie z zaleceniami AOTMIT z 25.04.2020 r. do oznaczania stężenia/miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 stosowano odpowiednio walidowane immunochemiczne testy diagnostyczne o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej (technika ELISA w wersji klasycznej oraz modyfikacje tej metody, dedykowane automatycznym analizatorom – chemiluminescencja, wykrywającym swoiste przeciwciała anty-SARS-CoV-2 z wykorzystaniem automatycznego systemu detekcji). Przynajmniej jeden antygen użyty w teście, służący do wykrywania przeciwciał, pochodził z regionu S wirusa SARS-CoV-2.

Początkowo badanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 było wykonywane jedynie w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku (Tabela 5), jednak wraz ze wzrostem zapotrzebowania na osocze pobrane od ozdowieńców i koniecznością skrócenia czasu oczekiwania na wynik, kolejne RCKiK inwestowały w aparaturę niezbędną do wykonania tych badań.

Tabela 5. Wykonywanie badań poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2 wg miejsca i czasu.

Ośrodek wykonujący badania	Producent/Metoda	Zakres dat donacji
RCKiK Białystok	EUROIMMUN/ELISA, oznaczanie IgA i IgG	10.04.2020-21.10.2020
RCKiK Poznań	EUROIMMUN/ELISA IgG	21.10.2020-03.11.2020
RCKiK Bydgoszcz	EUROIMMUN ELISA IgG	04.11.2020-09.02.2021
	SNIBE (Maglumi)/CLIA (chemiluminescencja) IgG	od 10.02.2021

Ozdowieńcom oddającym krew w RCKiK w Bydgoszczy wykonywano badania początkowo metodą immunoenzymatyczną ELISA na aparacie EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG: od 10.04.2020 r. do 21.10.2020 r. w RCKiK w Białymstoku, od 22.10.2020 r. do 03.11.2020 r. w RCKiK w Poznaniu, a od 04.11.2020 r. do 09.02.2021 r. w RCKiK w Bydgoszczy. Natomiast od 10.02.2021 r. oznaczenie wykonywano w RCKiK w Bydgoszczy metodą chemiluminescencji na aparacie Maglumi firmy SNIBE. Rozpoczęcie wykonywania badań w RCKiK w Bydgoszczy skróciło czas oczekiwania na wynik z kilku dni do kilku godzin.

Test immunoenzymatyczny (ELISA) umożliwiał ocenę ilościową *in vitro* ludzkich przeciwciał klasy IgG przeciwko SARS-CoV-2 w surowicy. Studzienki reakcyjne testu ELISA były opłaszczane domeną S1 białka S (ang. spike protein) SARS-CoV-2 ekspresjonowanego w wyniku rekombinacji w ludzkiej linii komórkowej HEK 293. Wynik kwalifikacyjny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2, czyli poziom określany jako wysoki, na podstawie badań własnych RCKiK w Białymstoku ustalono na poziomie ratio $\geq 4,4$ (miano przeciwciał 500).

Zestaw MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) to test chemiluminescencyjny *in vitro* do ilościowego oznaczania przeciwciał S-RBD IgG przeciwko SARS-CoV-2 w ludzkiej surowicy lub osoczu za pomocą w pełni automatycznego analizatora chemiluminescencyjnego serii MAGLUMI. Wynik kwalifikacyjny na podstawie badań własnych RCKiK w Białymstoku ustalono na poziomie 27,4 AU/ml (miano przeciwciał 500). W tym teście górna granica miana wynosiła 1825, wyniki wyższe były oznaczane jako >1825 .

3.6. Oznaczanie przeciwciał anty-HLA

W przypadku dawców, u których występowało ryzyko immunizacji, czyli tych, którzy kiedykolwiek mieli przetaczaną krew oraz kobiet z ciążą w wywiadzie, przed oddaniem osocza pobierano próbki celem wykonania badań w kierunku obecności przeciwciał anty-HLA (HLA; Human Leukocyte Antigen). Przeciwciała anty-HLA obecne w osoczu mogą brać udział w patogenezie jednej z poważnych reakcji niepożądanych związanych z transfuzją, jaką jest ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI; transfusion related acute lung injury), czyli ostra niewydolność płuc z obustronnymi naciekami wymagająca tlenoterapii. Ryzyko wystąpienia tej reakcji wzrasta, jeśli u biorcy występują czynniki ryzyka sprzyjające adhezji neutrofilów do aktywowanego śródbłonka płuc (np. chorzy wentylowani mechanicznie), dlatego do leczenia kwalifikowane było tylko osocze od dawców HLA ujemnych. Badania przeciwciał anty-HLA klasy I klasy II wykonywano w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, w Zakładzie Immunologii i Transfuzjologii, w teście LabScreen Mixed na platformie Luminex.

3.7. Kwalifikacja do wydania przez Dział Zapewnienia Jakości

Osocze pobrane od ozdowieńców, podobnie jak wszystkie składniki krwi, podlegało kwalifikacji do użycia wykonywanej przez Dział Zapewnienia Jakości (DZJ). Miało to na celu uniknięcie dopuszczenia do użycia składników krwi pochodzących od dawcy zakażonego, czy takiego, u którego wykazano obecność przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych oraz innych powodów mających wpływ na jakość i bezpieczeństwo wytwarzanych w RCKiK w Bydgoszczy składników krwi. Na podstawie m.in. otrzymanych wyników serologicznych i badań w kierunku czynników zakaźnych, wyznaczony zespół wraz z osobą wykwalifikowaną zgodnie z obowiązującą standardową procedurą operacyjną dopuszczał składniki do użycia, kwalifikując osocze w zależności od uzyskanego wyniku miana przeciwciał IgG anty-SARS-CoV-2 jako osocze od ozdowieńców lub zwykłe osocze świeżo mrożone (FFP). Zwolnione i oklejone właściwą etykietą osocze od ozdowieńców było przekazywane do ekspedycji krwi.

W przypadku stwierdzenia obecności przeciwciał anty-HLA osocze nie było kwalifikowane do leczenia, lecz przekwalifikowywane jako osocze przeznaczone do frakcjonowania, w tym do produkcji swoistej immunoglobuliny.

3.8. Wydawanie osocza do szpitali

Osocze wydawano na pisemne imienne zapotrzebowanie do wszystkich szpitali województwa kujawsko-pomorskiego. Każde wydanie było poprzedzone zamówieniem telefonicznym, podczas którego ustalano z lekarzem prowadzącym, ile jednostek osocza, o jakim mianie przeciwciał, zostanie przygotowane. Zalecane było miano przeciwciał nie mniejsze niż 500. W przypadku osocza z niższym mianem wydawano jednocześnie dwie jednostki osocza (pochodzące od innego dawcy). W okresie największego wzrostu zapotrzebowania na osocze wydawano, za zgodą lekarza zamawiającego, także osocze o niższym mianie. Osocze wydawano według kolejności zamówień, z wyjątkiem stanów ciężkich „na ratunek”.

4. Metody zbierania danych do analizy

4.1. Dane ogólnopolskie

Dane ogólnopolskie były udostępniane przez Narodowe Centrum Krwi (NCK) do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Do programu pobierania osocza od ozdrowieńców przystąpiły wszystkie Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Polsce. Koordynację i nadzór nad realizacją projektu objął konsultant krajowy transfuzjologii klinicznej prof. dr n. med. Piotr Radziwon (RCKiK w Białymstoku) we współpracy z Narodowym Centrum Krwi. Wszystkie Centra były zobowiązane do szczegółowego codziennego porannego raportowania stanu magazynowego osocza według grupy krwi oraz liczby pobranych donacji i jednostek, jednostek zakwalifikowanych do leczenia, a także rozchodu osocza ozdrowieńców za dzień poprzedni do RCKiK w Białymstoku, skąd dane po sprawdzeniu i scaleniu były przesyłane do NCK, a następnie jeszcze tego samego dnia, w postaci zbiorczej tabeli, rozsyłane drogą mailową do wszystkich RCKiK w Polsce. W ten sposób wszystkie Centra dysponowały aktualną wiedzą na temat dostępności osocza ozdrowieńców w kraju. Pozwalało to na racjonalizację gospodarki osoczem w skali kraju. Często zdarzały się, zwłaszcza w czasie trwania drugiej fali zachorowań na COVID-19 przesunięcia osocza ozdrowieńców między poszczególnymi Centrami.

4.2. Dane z RCKiK w Bydgoszczy

Dane z RCKiK w Bydgoszczy dotyczące ozdrowieńców, pobranych od nich donacji i rozchodów osocza ozdrowieńców do szpitali były gromadzone w systemie komputerowym Bank Krwi. Każda czynność wykonywana przy rejestracji, kwalifikacji dawcy, pobieraniu, badaniu, preparatyce oraz wydawaniu składnika krwi była rejestrowana w systemie i przypisana do właściwego numeru donacji ISBT nadanego dawcy przy rejestracji. To pozwoliło na uzyskanie danych dotyczących wieku, płci, grupy krwi dawcy, wyników badań przeciwciał anty-SARS-CoV-2, a także daty, liczby i rodzajów oddanych donacji oraz daty rozchodu i danych szpitala.

4.3. Dane ze szpitali województwa kujawsko-pomorskiego

Dane dotyczące zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 pozyskane zostały z ksiąg rozchodu RCKiK w Bydgoszczy oraz danych otrzymanych ze szpitali z województwa kujawsko-pomorskiego, w których stosowano osocze ozdrowieńców. Personel przyjmujący od lekarzy zamówienie na osocze ozdrowieńców uzupełniał rutynowe dane wymagane przy wszystkich składnikach, takie jak: nazwa szpitala, nazwisko lekarza zamawiającego, imię i nazwisko chorego i jego grupa krwi, o dane dotyczące stanu klinicznego pacjenta, datę przyjęcia do szpitala, wiek, saturację, rodzaj stosowanej tlenoterapii, zastosowanie respiratora, obecność chorób towarzyszących. Ponadto do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego rozesłano pismo z prośbą o udostępnienie danych obejmujących: numer donacji, imię i nazwisko pacjenta, który ją otrzymał, datę jego przyjęcia do szpitala, datę transfuzji oraz datę wypisu/zgonu. Na prośbę o przekazanie danych odpowiedziało 10 szpitali, co pozwoliło na prześledzenie losów 5178,6 jednostek osocza ozdrowieńców z wszystkich 9313,5 jednostek CCP wydanych do szpitali naszego regionu.

W badaniu nie zaplanowano grupy kontrolnej, tj. analizy pacjentów nieleczonych osoczem ozdrowieńców.

5. Definicje

- **Donacja** - krew lub jej składniki pobrane podczas jednej wizyty krwiodawcy, objętość i ilość jednostek pobranych podczas jednej donacji zależy od rodzaju stosowanej procedury oraz pobieranego składnika.
- **Dawca pierwszorazowy** - dawca, który po raz pierwszy zgłosił się do oddania krwi/jej składników.
- **Dawca wielokrotny** - dawca, który regularnie oddaje krew i jej składniki.
- **Dawca wielokrotny powtórny** – dawca, który zgłosił się do oddania krwi/jej składników po upływie co najmniej 24 miesięcy od ostatniej donacji.
- **Ozdrowieniec (rekonwalescent)** - osoba, która przebyła zakażenie wirusem SARS-CoV-2 bezobjawowo lub objawowo, o różnym stopniu nasilenia objawów COVID-19, co zostało potwierdzone za pomocą dostępnych testów molekularnych lub antygenowych.
- **Osocze od ozdowieńców (ang. CCP; COVID-19 convalescent plasma)** – osocze pobrane od osoby, która przebyła zakażenie wirusem SARS-CoV-2 bezobjawowo lub objawowo, o różnym stopniu nasilenia objawów COVID-19, co zostało potwierdzone za pomocą dostępnych testów molekularnych lub antygenowych. Składnik ten stanowi osocze otrzymane z krwi pełnej albo metodą automatycznej plazmaferezy. Jedna jednostka CCP ma zazwyczaj objętość ok. 200 ml w zależności od stosowanej metody preparatyki.
- **Choroby współistniejące** – za chorobę współistniejącą u pacjenta uznawano jednoczesną obecność przewlekłej choroby, będącej czynnikiem ryzyka w terapii COVID-19. Listę chorób współistniejących zamieszczono w Tabeli 6. Ze względu na charakter infekcji SARS-CoV-2 na liście tej uwzględniono również takie stany fizjologiczne, jak ciąża i połów.

Tabela 6. Choroby współistniejące i stany fizjologiczne będące czynnikiem ryzyka w terapii COVID-19.

Choroby towarzyszące
<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze • Cukrzyca typu 1 i 2 • Otyłość • Hipercholesterolemia • Przewlekła niewydolność krążenia, arytmia, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, stan po zawale serca, stan po stentowaniu naczyń wieńcowych, stan po by-passach, wrodzona wada serca, miażdżycza tętnic, zapalenie wsierdzia • Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozedma płuc, stan po resekcji płuca, rak płuca, śródbrzońnik opłucnej, odma opłucnowa, zatorowość, gruźlica, sarkoidoza, pylica, przewlekły ropniak opłucnej, zwłóknienie płuc • Nadczynność i niedoczynność tarczycy, choroba Hashimoto • Depresja, upośledzenie umysłowe, schizofrenia, porażenie mózgowie, nerwica lękowa, otępienie • Alergia • Alergiczne zapalenie naczyń • Anemia • Łuszczyca • Zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, twardzina, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa • Dna moczanowa • Białaczka, czerwienica, chłoniak, zespół mielodysplastyczny, szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa • Choroba nowotworowa, w tym: rak prostaty, jamy ustnej, nosogardła, krtani, piersi, jajnika, mózgu, żołądka, jelita grubego, odbytu, trzustki, pęcherza, skóry, rozsiały, czerniak • Choroba wymagająca radioterapii lub chemioterapii lekami cytotoksycznymi • Agammaglobulinemia • Przewlekła niewydolność nerek, dializoterapia, stan po przeszczepie nerki, stan po nefrektomii, kamica nerkowa • Stan po udarze, stwardnienie rozsiane, padaczka, krwiatek ośrodkowego układu nerwowego, stwardnienie zanikowe, przemijające niedokrwienie mózgu, wirusowe zapalenie rdzenia kręgowego, wodogłowie, zapalenie opon mózgowych • Choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, demencja • Choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba refluksowa, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba trzustki, krwawienie do przewodu pokarmowego, cholecystektomia, zapalenie jelita grubego • Tętniak aorty, pęknięty tętniak aorty, zespół Marshalla • Uraz wielonarządowy, czaszkowy • Stan po endoprotezoplastyce stawu biodrowego • Zawał, udar • Stan po zabiegu chirurgicznym, kardiochirurgicznym, ortopedycznym • Zespół zależności alkoholowej, marskość wątroby, WZW B, WZW C, zespół nerkowo-wątrobowy • HIV, AIDS • Zespół Downa • Zespół Gilberta • Urosepsa • Głuchota, jaskra • Osteoporoza • Przerost gruczołu krokowego
Stany fizjologiczne będące czynnikiem ryzyka w terapii COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> • ciąża, połóg

6. Metody statystyczne

Do oceny wyników zastosowano analizę statystyczną. Cechy niekategoryczne porównano testem Manna-Whitney'a dla dwóch grup oraz testem Kruskal-Wallis, jeśli liczba porównywanych grup była większa; cechy kategoryczne - testem chi-kwadrat, określając jednocześnie iloraz szans (OR, odds ratio) z 95% przedziałem ufności (CI, confidence interval).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie pacjenta. Za czas przeżycia (overall survival; OS) przyjęto czas liczony od dnia przyjęcia do szpitala do ukończenia obserwacji lub zgonu badanych. Krzywe całkowitego przeżycia (OS) wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank. Ponadto w poszczególnych grupach przeprowadzono analizę jednowariantową metodą Kaplana-Meiera poszczególnych czynników rokowniczych przeżycia całkowitego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wielowariantową metodą Coxa czynników prognostycznych przeżycia całkowitego. Do analizy wielowariantowej włączono czynniki, które w analizie jednowariantowej miały wartość $p < 0,1$. Wyniki analizy wielowariantowej podano, określając iloraz szans (OR) z 95% przedziałem ufności (95%CI). Wartość $OR > 1$ oznacza zwiększenie ryzyka niepowodzenia terapeutycznego. Wartość $OR < 1$ oznacza obniżenie ryzyka.

Za istotne statystycznie uznano $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono, stosując pakiet statystyczny SPSS 27.0 (IBM SPSS Statistics).

WYNIKI

1. Wyniki działalności RCKiK w Bydgoszczy na tle wszystkich ośrodków w Polsce

W Tabeli 7. zestawiono dane dotyczące liczby pobranych donacji, uzyskanych z nich jednostek terapeutycznych osocza oraz liczby jednostek osocza wydanych do użytku klinicznego od początku pandemii do 29.04.2021 r. według poszczególnych RCKiK.

Tabela 7. Dane ogólne o liczbie donacji pobranych od ozdrowieńców w Bydgoszczy na tle danych krajowych na dzień 29.04.2021 r. (dane przesłane przez NCK 30.04.2021. r. za dzień poprzedni)

RCKiK	Liczba pobranych donacji ogółem [donacje] n=57625 (100%)	Liczba uzyskanych jednostek [jednostki] n=121896,2 (100%)	Liczba jednostek wydana do użytku klinicznego na własnym terenie [jednostki] n=75858,3
RCKiK w Białymstoku	3907 (6,8)	8308 (6,8)	5047
RCKiK w Bydgoszczy	6751 (11,7)	14683 (12,0)	9330 (30.04.2021 wydano kolejne 26j.)
RCKiK w Gdańsku	3046 (5,3)	6056 (5,0)	4473
RCKiK w Kaliszu	1510 (2,6)	4072 (3,3)	1892,5
RCKiK w Katowicach	4016 (7,0)	6591,8 (5,4)	6371,3
RCKiK w Kielcach	1122 (1,9)	2358 (1,9)	2611
RCKiK w Krakowie	5181 (9,0)	6933 (5,7)	3977
RCKiK w Lublinie	3360 (5,8)	7338 (6,0)	5188,5
RCKiK w Łodzi	1595 (2,8)	4414 (3,6)	3283
RCKiK w Olsztynie	1906 (3,3)	5576 (4,6)	3432
RCKiK w Opolu	707 (1,2)	1091 (0,9)	1286
RCKiK w Poznaniu	3844 (6,7)	8638 (7,1)	4402
RCKiK w Raciborzu	1726 (3,0)	4454 (3,7)	1686
RCKiK w Radomiu	1389 (2,4)	3691 (3,0)	2856
RCKiK w Rzeszowie	3432 (6,0)	7564,5 (6,2)	4091
RCKiK w Słupsku	832 (1,4)	2310 (1,9)	1379
RCKiK w Szczecinie	1922 (3,3)	5697,4 (4,7)	1694,5
RCKiK w Wałbrzychu	708 (1,2)	1395 (1,1)	1320
RCKiK w Warszawie	4348 (7,5)	8588 (7,0)	5584,5
RCKiK we Wrocławiu	5083 (8,8)	9660,5 (7,9)	3992
RCKiK w Zielonej Górze	1240 (2,2)	2477 (2,0)	1962

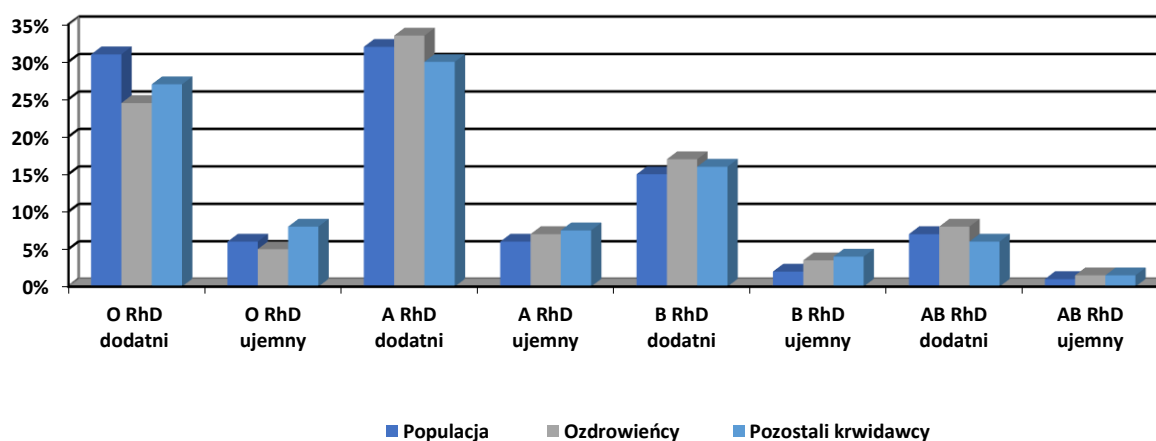
W tym czasie pobrano w Polsce łącznie 57625 donacji krwi pełnej i jej składników od ozdowieńców, w wyniku czego uzyskano 121896,2 jednostek terapeutycznych osocza ozdowieńców. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy pozyskało największą liczbę osocza w skali kraju, bo aż 14683 jednostki, co stanowi 12% całej liczby jednostek osocza pobranego w Polsce. W tym czasie w kraju wydano do leczenia 75858,3 jednostki osocza rekonwalescentów. Także na tym polu województwo kujawsko-pomorskie wyraźnie się wyróżnia, bo na jego terenie wydano do leczenia 9330 jednostek, co stanowi 12,3% całego osocza przekazanego do szpitali w Polsce.

2. Wyniki pobierania osocza w RCKiK Bydgoszcz

2.1. Dane o dawcach

W okresie od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. w RCKiK w Bydgoszczy krew i jej składniki oddało łącznie 34133 dawców, z tego 10691 kobiety (31,3%) i 23442 (68,7%) mężczyzn. Średnia wieku to 34,1 lat (zakres: od 18 do 71 lat). Dawców pierwszorazowych było 7988, czyli 23,4% wszystkich dawców, natomiast dawców wielokrotnych powtórnych 5786 (17,0% wszystkich dawców). Dawcy wielokrotni to 20359 dawców, którzy stanowili 59,6% wszystkich oddających. Zaledwie 45,1 % (15433) krwiodawców oddało w tym czasie tylko jedną donację.

Wśród dawców oddających krew i jej składniki w tym okresie 4079 (11,9%) było ozdrowieńcami (Tabela 8). Średnia wieku ozdrowieńców była nieco wyższa niż pozostałych krwiodawców i wynosiła 38,5 lat (zakres: od 18 do 67 lat). Prawie 70% dawców po przechorowaniu COVID-19, podobnie jak wśród pozostałych dawców, stanowili mężczyźni. Rozkład grup krwi wśród ozdrowieńców był zbliżony do rozkładu populacyjnego (Rycina 4). Największą różnicę zaobserwowano w grupie 0, którą prezentowało 29,6% dawców osocza, a w całej polskiej populacji ma ją około 37% ludności.



Rycina 4. Rozkład grup krwi wśród ozdrowieńców.

Natomiast znacznie większą grupę wśród ozdowieńców (39,8%) niż wśród wszystkich krwiodawców (23,4%) stanowiły osoby, które pierwszy raz przyszły oddać krew ($p < 0,001$). Było to widoczne zwłaszcza wśród kobiet, spośród których aż 51,7% było pierwszorazowych.

Także liczba dawców wielokrotnych powtórnych, czyli takich którzy oddali krew po ponad 2 latach przerwy od ostatniej donacji, była zauważalnie większa wśród ozdowieńców względem pozostałych krwiodawców (19,8% vs 17,0%; $p < 0,001$).

Charakterystyczne dla grupy ozdowieńców było również to, że aż 71,2% spośród nich oddało tylko jedną donację w tym czasie, podczas gdy wśród pozostałych krwiodawców ta grupa stanowiła zaledwie 45,1%. Natomiast 28,8% ozdowieńców oddało dwie lub więcej donacji. Rekordzistą był mężczyzna, który w ciągu roku oddał 21 donacji osocza, cały czas utrzymując bardzo wysokie miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2.

Większość ozdowieńców oddawała tylko jeden rodzaj donacji: 49,2% z nich oddało tylko krew pełną, a 38,5% - tylko osocze metodą plazmaferezy.

Tabela 8. Dane dotyczące ozdowieńców oddających osocze lub krew pełną w RCKiK w Bydgoszczy w okresie do 30.04.2021 r.

Parametr	Ozdowieńcy oddający osocze lub krew pełną n=4079
Wiek – mediana (zakres) [lata]	38,5 (18-67)
Płeć	
• Kobiety (%)	1248 (30,6)
• dawca pierwszorazowy (% kobiet)	645 (51,7)
• dawca wielokrotny (%)	359 (28,8)
• dawca wielokrotny powtórny (%)	244 (19,6)
• Mężczyźni (%)	2831 (69,4)
• dawca pierwszorazowy (%)	978 (34,5)
• dawca wielokrotny (%)	1291 (45,6)
• dawca wielokrotny powtórny (%)	562 (19,9)
Grupa krwi	
• O RhD ujemny (%)	209 (5,1)
• O RhD dodatni (%)	1001 (24,5)
• A RhD ujemny (%)	292 (7,2)
• A RhD dodatni (%)	1368 (33,5)
• AB RhD ujemny (%)	63 (1,5)
• AB RhD dodatni (%)	320 (7,8)
• B RhD ujemny (%)	144 (3,5)
• B RhD dodatni (%)	682 (16,9)

Rodzaj dawcy	
• pierwszorazowy (%)	1623 (39,8)
• wielokrotny (%)	1650 (40,4)
• wielokrotny powtórny (%)	806 (19,8)
Liczba oddanych donacji; średnia (zakres)	1,7 (1-21)
Liczba dawców, którzy oddali	
• tylko jedną donację (%)	2905 (71,2)
• Metodą plazmaferezy (%)	964 (33,2)
• Krew pełną (%)	1939 (66,7)
• Metodą trombaferozy z 1j.osocza (%)	2 (0,1)
• dwie donacje (%)	574 (14,1)
• trzy lub więcej (%)	600 (14,7)
Dawcy wg rodzaju oddanej donacji	
• tylko krew pełna (%)	2006 (49,2)
• tylko osocze (%)	1570 (38,5)
• tylko trombaferozy z dodatkową jednostką osocza (%)	2 (0,05)
• krew pełna i osocze (%)	499 (12,2)
• osocze i trombaferozy z dodatkową jednostką osocza (%)	2 (0,05)
Miano w zależności od czasu od zachorowania do oddania pierwszej donacji	
• <51 dni od zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	522 (0-2450); n=1696
• 51-100 dni od zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	527 (0-2800); n=1347
• 101-150 dni od zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	533 (0-2750); n=225
• 151-200 dni od zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	491 (0-1850); n=38
• > 200 dni od zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	481 (0-2450); n=8
• Brak danych dotyczących daty zachorowania - średnia (zakres); n=liczba donacji	415 (0-1950); n=765

Wśród dawców oddających pierwszą donację wysokość miana przeciwciał była na porównywalnym poziomie przez okres 5 miesięcy od zachorowania. Odnotowano niewielki wzrost miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 do 150 dni od zachorowania, następnie miano stopniowo malało; różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$, test Kruskal-Wallis).

2.2. Dane o donacjach

Do 30.04.2021 r. na terenie województwa kujawsko-pomorskiego pobrano od ozdowieńców 6751 donacji, z tego 4131 donacji osocza, 2616 donacji krwi pełnej i 4 donacje płytek krwi i osocza (Tabela 9). Dzięki temu, po preparatyce i podziale, uzyskano łącznie 14758 jednostek terapeutycznych osocza ozdowieńców. Donacje w 77% (5200 donacji) zostały pobrane od mężczyzn, a w 23% (1551 donacji) od kobiet.

Donacje te były pobierane od samego początku zarówno w siedzibie głównej RCKiK w Bydgoszczy, jak i w pięciu jej terenowych oddziałach w: Brodnicy, Grudziądzu, Inowrocławiu, Toruniu i Włocławku. W późniejszym czasie krew pełną od ozdowieńców pobierano także podczas poborów mobilnych, jednak stanowiło to zaledwie 0,7% wszystkich donacji pobranych od ozdowieńców.

Początkowo ze względu na większą objętość pobieranego osocza oraz możliwość skrócenia odstępu między donacjami do 7 dni, pobierane było tylko osocze metodą plazmaferezy automatycznej. Ten rodzaj donacji umożliwiał pobranie od jednego dawcy nawet 9 jednostek osocza w ciągu 2 tygodni. Ponadto istniało większe prawdopodobieństwo, że dawca przyjdzie na wizytę umówioną za 7 dni, niż za dwa miesiące, jak to miało miejsce po oddaniu krwi pełnej. Wśród dawców, którzy oddali tylko jedną donację, było 964 (33,2%) dawców oddających osocze metodą plazmaferezy automatycznej i 1939 (66,7%) dawców oddających krew pełną. W późniejszym czasie, wraz ze wzrostem zapotrzebowania na koncentrat krwinek czerwonych, wzrastała liczba pobieranych od ozdowieńców jednostek krwi pełnej, początkowo tylko od osób z wywiadem medycznym obciążonym ryzykiem immunizacji w układzie HLA. Wiązało się to z długim czasem oczekiwania na wyniki badań w kierunku obecności przeciwciał HLA, a także dużym ryzykiem, że pobrane osocze z powodu immunizacji nie będzie mogło być przekazane do leczenia. W przypadkach, kiedy dawca uzyskiwał ujemne wyniki w kierunku przeciwciał HLA i miał wysokie miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 zapraszany był po upływie 4 tygodni od oddania krwi pełnej na plazmaferezę metodą automatyczną.

W ciągu pierwszych czterech miesięcy pobrano zaledwie 132 donacje i pozyskano je tylko metodą plazmaferezy automatycznej. Tak mała liczba donacji wynikała z niewielkiej liczby mieszkańców województwa kujawsko-pomorskiego, którzy wówczas przechorowali COVID-19. Trudny moment dla RCKiK nastąpił na przełomie października i listopada 2020 r., kiedy nagły wzrost liczby chorych i nieproporcjonalnie niska ilość ozdowieńców, u których upłynęło już 28 dni od zakończenia izolacji, sprawiły, że nie było żadnej rezerwy magazynowej osocza i wydawano je na bieżąco, niekiedy nawet przed uzyskaniem wyniku miana przeciwciał. Pierwszą donację krwi pełnej od ozdowieńców pobrano dopiero 03.11.2020 r.

Tabela 9. Analiza danych dotyczących donacji pobranych od ozdowieńców.

Parametr	Donacje pobrane od ozdowieńców n=6751
Płeć dawcy	
• Kobiety (%)	1551 (23)
• Mężczyźni (%)	5200 (77)
Grupa krwi dawcy	
• 0 RhD ujemny (%)	355 (5,3)
• 0 RhD dodatni (%)	1542 (22,8)
• A RhD ujemny (%)	486 (7,2)
• A RhD dodatni (%)	2179 (32,3)
• AB RhD ujemny (%)	99 (1,5)
• AB RhD dodatni (%)	646 (9,6)
• B RhD ujemny (%)	247 (3,6)
• B RhD dodatni (%)	1197 (17,7)
Miejsce donacji	
• RCKiK Bydgoszcz (%)	3144 (46,6)
• Terenowy Oddział w Brodnicy (%)	364 (5,4)
• Terenowy Oddział w Grudziądzu (%)	553 (8,2)
• Terenowy Oddział w Inowrocławiu (%)	665 (9,8)
• Terenowy Oddział w Toruniu (%)	1191 (17,6)
• Terenowy Oddział we Włocławku (%)	834 (12,4)
Rodzaj donacji wg miejsca pobrania	
• stacjonarna (%)	6702 (99,3)
• ekipowa (%)	49 (0,7)
Rodzaj pobranego składnika krwi	
• krew pełna	2616
• osocze metodą plazmaferezy	4131
• koncentrat krwinek płytkowych w płynie wzbogacającym z dodatkową jednostką osocza	4

Termin donacji	
• 20.04.2020 - 31.08.2020 (%)	134 (2)
• plazmafereza metodą automatyczną	134
• krew pełna	0
• trombafereza z 1j. osocza	0
• 01.09.2021 - 31.12.2020 (%)	2376 (35,2)
• plazmafereza metodą automatyczną	1491
• krew pełna	881
• trombafereza z 1j. osocza	4
• 01.01.2021 – 30.04.2021 (%)	4241 (62,8)
• plazmafereza metodą automatyczną	2506
• krew pełna	1735
• trombafereza z 1j. osocza	0
Miesiąc donacji [donacje/jednostki]	
• kwiecień 2020	4 (12)
• maj 2020	39 (102)
• czerwiec 2020	42 (125)
• lipiec 2020	26 (75)
• sierpień 2020	23 (64)
• wrzesień 2020	17 (49)
• październik 2020	62 (182)
• listopad 2020	627 (1788)
• grudzień 2020	1670 (3247)
• styczeń 2021	1258 (2470)
• luty 2021	1125 (2504)
• marzec 2021	924 (2149)
• kwiecień 2021	934 (1991)
Liczba otrzymanych jednostek	14758
• inaktywowanych przed zamrożeniem (%)	6760 (45,8)
• bez inaktywacji (%)	7998 (54,2)
Wyniki miana anty-SARS-CoV-2 mediana (zakres)	680 (0-2800)
Liczba donacji bez przeciwciał (%)	548 (8,1)
Liczba dni od zachorowania do donacji mediana (zakres)	75 (28-382)

Wśród dawców oddających CCP zauważono spadek miana przeciwciał po pierwszej donacji. Natomiast przy kolejnych donacjach średnie miano rośnie ($p < 0,001$, test Kruskal-Wallis) (Tabela 10). Miało to związek prawdopodobnie z dyskwalifikacją z oddawania trzeciej i kolejnej donacji CCP dawców z niskim mianem lub brakiem przeciwciał. Aby wykluczyć wpływ szczepień na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, zbadano miano przeciwciał podczas kolejnych donacji w okresie od 01.05.2020 r. do 31.12.2020 r., uzyskując podobne wyniki (Tabela 11).

Tabela 10. Miano przeciwciał w zależności od kolejnej oddanej donacji w okresie od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. [średnia (zakres); n=liczba donacji].

.Numer kolejny donacji	Miano przeciwciał (zakres)	Liczba donacji
1. donacja	738 (0-2800)	1172
2. donacja	678 (0-2800)	1172
3. donacja	796 (0-2600)	599
4. donacja	851 (10-2100)	342
5. donacja	966 (150-2800)	206
6. donacja	905 (164-2350)	129
7. donacja	988 (200-2000)	95
8. donacja	1025 (292-2000)	60
9. donacja	1136 (301-1825)	28
10. donacja	1189 (334-1825)	20
11. donacja	1025 (413-1825)	10
12. donacja	1370 (5-1650)	4
13. donacja	1550	1
14. donacja	1850	1
15. donacja	1200	1
16. donacja	1850	1
17. donacja	1825	1
18. donacja	1825	1
19. donacja	1825	1
20. donacja	1825	1
21. donacja	1825	1

Tabela 11. Miano przeciwciał w zależności od kolejnej oddanej donacji w okresie od 01.05.2020 r. do 31.12.2020 r. [średnia (zakres); n=liczba donacji].

Numer kolejny donacji	Miano przeciwciał (zakres)	Liczba donacji
1. donacja	610 (0-2450)	426
2. donacja	541 (0-2300)	426
3. donacja	619 (0-2100)	167
4. donacja	635 (100-1950)	58
5. donacja	721 (150-2000)	24
6. donacja	714 (200-2000)	7
7. donacja	1100 (200-2000)	4
8. donacja	1167 (600-2000)	3
9. donacja	950 (550-1350)	2
10. donacja	1200	1
11. donacja	1150	1
12. donacja	1650	1
13. donacja	1550	1

2.3. Analiza donacji według terminu ich pobrania

Biorąc pod uwagę okresy 4-miesięczne, najwięcej donacji od ozdrowieńców uzyskano pomiędzy styczniem i kwietniem 2021 r. (Tabela 12). W tym okresie znacznie wzrosła liczba ozdrowieńców w województwie kujawsko-pomorskim, a z nią liczba chętnych do oddania osocza. To pozwoliło na kwalifikację do kolejnych donacji jedynie ozdrowieńców z wysokim mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 podczas pierwszej donacji. Dzięki temu otrzymane składniki krwi miały najwyższe miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, zarówno pod względem wartości miana przeciwciał ($p < 0,001$), jak i odsetka donacji z mianem > 100 ($p < 0,001$). W każdym przedziale czasowym donacji, dominowały donacje pobrane metodą plazmaferezy.

Tabela 12. Donacje i miano przeciwciał według terminu pobrania

Termin donacji	Liczba oddanych donacji n=6751 (%)	Miano przeciwciał; mediana (zakres)	Liczba donacji z mianem poniżej 100 (%)	Rodzaj donacji n (%)
20.04.2020 - 31.08.2020	134 (2)	558 (0-2000)	20 (14,9)	EH=134 (100) FC=0 FD=0
01.09.2021 - 31.12.2020	2376 (35,2)	488 (0-2550)	250 (10,5)	EH=1491 (62,7) FC=881 (37,1) FD=4 (0,2)
01.01.2021 – 30.04.2021	4241 (62,8)	692 (0 do >2800)	279 (6,6)	EH=2506 (59,1) FC=1735 (40,9) FD=0

EH – donacja osocza od ozdrowieńca pobrana metodą plazmaferezy; FC – donacja krwi pełnej od ozdrowieńca; FD – donacja osocza i płytek krwi od ozdrowieńca pobrana metodą aferezy

2.4. Rozchody osocza od ozdrowieńców

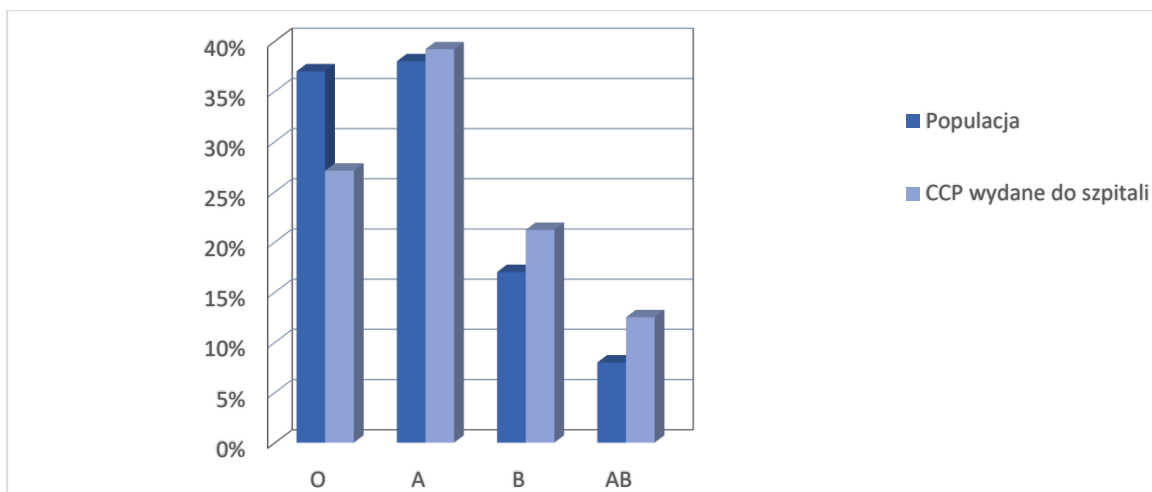
Z bydgoskiego RCKiK w okresie od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. wydano do celów klinicznych łącznie 9395 opakowań (9352,5 jednostek) osocza pobranego od ozdrowieńców (Tabela 13), w tym do 29 szpitali naszego województwa dla 7182 pacjentów przekazano łącznie 9356 opakowań (9313,5 jednostek), a do innego centrum - 39 opakowań (39 jednostek). Do szpitali wydawano osocze pobrane głównie w RCKiK w Bydgoszczy i zaledwie 34 jednostki CCP pozyskane z innego RCKiK.

Tabela 13. Rozchody osocza ozdrowieńców.

Kryterium	Liczba osocza od ozdrowieńców [opakowania]([jednostki])
Razem do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego	n=9356 (9313,5)
Centrum, w którym osocze zostało pobrane:	
• RCKiK w Bydgoszczy	9322 (9279,5)
• RCKiK w Białymstoku	7 (7)
• RCKiK w Katowicach	7 (7)
• RCKiK w Poznaniu	3 (3)
• RCKiK w Radomiu	4 (4)
• RCKiK w Szczecinie	8 (8)
• RCKiK w Warszawie	5 (5)
Podmioty lecznicze, które otrzymały osocze od ozdrowieńców:	
W województwie kujawsko-pomorskim	
• Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy	1 265 (1 258,2)
• Samodzielny Publiczny ZOZ w Radziejowie	1 107 (1 102,1)
• Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy	1 032 (1 027,2)
• Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	961 (956,8)
• Szpital Powiatowy w Golubiu-Dobrzyniu	666 (664,7)
• Niepubliczny ZOZ „Nowy Szpital” w Świeciu	468 (465,7)
• Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Toruniu	501 (496,4)
• Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Rydygiera w Toruniu Szpital Wielospecjalizacyjny Toruń	425 (425)
• Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	381 (377,8)
• Szpital Lipno	306 (305,1)
• Nowy Szpital w Nakle i Szubinie; Szubin	281 (280,1)
• Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy	265 (265)
• Szpital Tucholski	223 (222,6)
• Pałuckie Centrum Zdrowia w Żninie	278 (278)
• 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką - Samodzielny Publiczny ZOZ w Bydgoszczy	212 (208,9)
• Zespół Opieki Zdrowotnej Brodnica	164 (163,6)
• Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Bydgoszczy	145 (144,6)
• Szpital Wielospecjalistyczny im. dr. Ludwika Błażka w Inowrocławiu	139 (137,8)
• Szpital Powiatowy w Chełmży	128 (128)
• Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Mogilnie	108 (108)
• Szpital Specjalistyczny dla Dzieci i Dorosłych w Toruniu	67 (66,2)

• Szpital Miejski w Toruniu	61 (60,5)
• Szpital Miejski im. dra Emila Warmińskiego w Bydgoszczy	54 (54)
• Powiatowy Szpital w Aleksandrowie Kujawskim	49 (48,1)
• Zespół Opieki Zdrowotnej w Chełmnie	34 (33,6)
• Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki we Włocławku	24 (24)
• Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	4 (4)
• „Nowy Szpital” w Wąbrzeźnie	4 (4)
• Samodzielny Publiczny ZOZ w Rypinie	4 (3,5)
Poza województwem kujawsko-pomorskim	
• RCKiK w Gdańsku	21
• RCKiK w Poznaniu	16
• RCKiK w Słupsku	2
Według grupy krwi osocza	
• A [opakowania] ([jednostki])	3671 (3647,0)
• AB [opakowania] ([jednostki])	1171 (1163,1)
• B [opakowania] ([jednostki])	1981 (1974,0)
• 0 [opakowania] ([jednostki])	2533 (2529,4)
Wg ilości jednostek w opakowaniu	
• 1 jednostka w opakowaniu [opakowania]	9254
• Poniżej 1 jednostki w opakowaniu [opakowania]	102
• Mediana (zakres) jednostek w opakowaniu [jednostki]	0,6 (0,3-0,9)
Miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w wydanym osoczu mediana (zakres)	812 (0-2800)
Liczba wydanego osocza wg miana przeciwciał	
• Ujemne [pojemniki/jednostki] (mediana miana)	20/19,2 (-)
• 100- 499 [pojemniki/jednostki] (mediana miana)	2790/2789,1 (320)
• 500- 999 [pojemniki/jednostki] (mediana miana)	3755/3741,8 (676)
• 1000-1824 [pojemniki/jednostki] (mediana miana)	1799/1774,8 (1266)
• ≥1825 [pojemniki/jednostki] (mediana miana)	989/985,6 (1915)

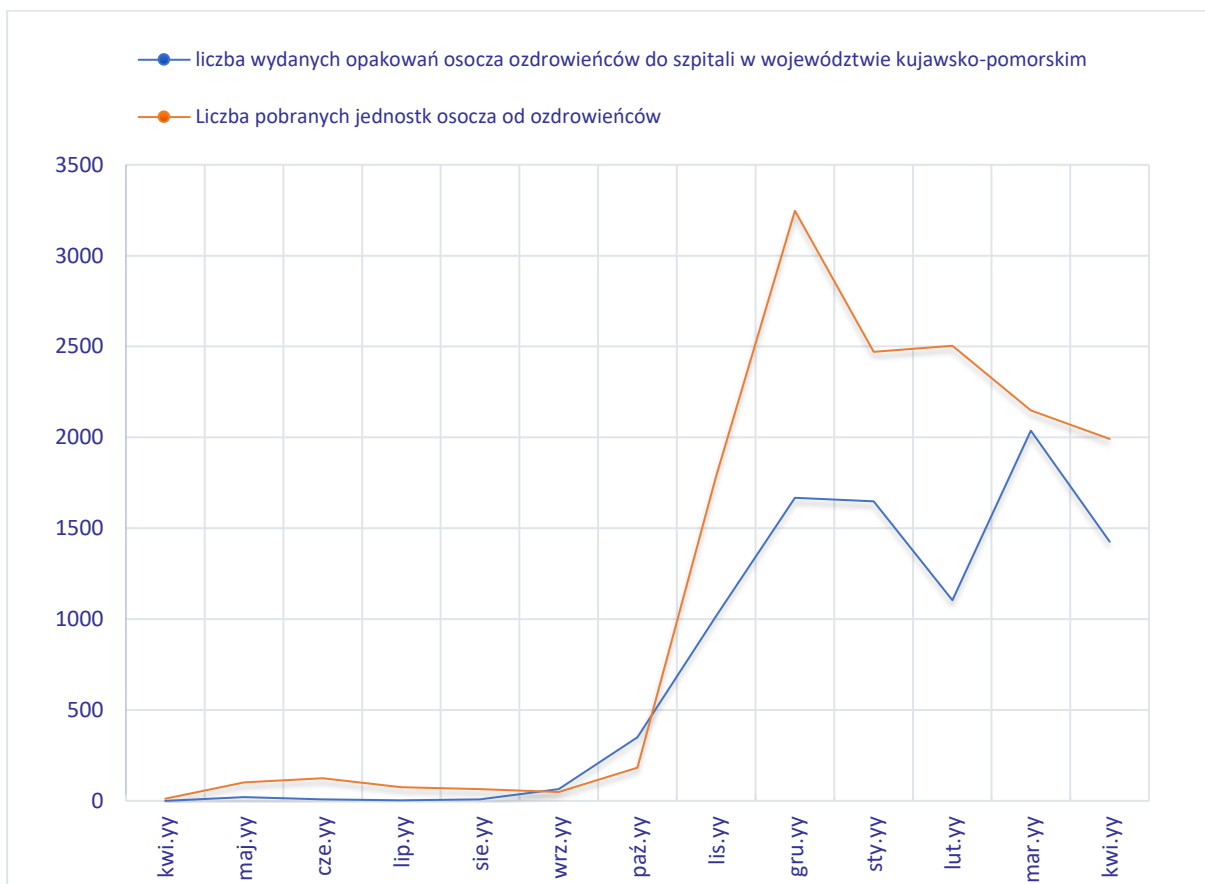
Wśród osocza wydanego do leczenia była niższa ilość osocza grupy 0 niż wynikałoby to z rozkładu grupowego populacji (Rycina 5). To koreluje z niższą liczbą ozdrowieńców grupy 0 zgłaszających się do RCKiK w Bydgoszczy (Rycina 4). Mogłoby to wskazywać na fakt, że osoby tej grupy rzadziej zapadały na COVID-19. Jednak związane było to również z wydawaniem osocza niejednoimiennego dla tej grupy pacjentów.



Rycina 5. Rozchody CCP wg grup krwi.

2.5. Analiza donacji wg terminu ich wydania

Największą ilość donacji wydano pomiędzy listopadem 2020 a kwietniem 2021 roku (Rycina 6), co odpowiadało drugiej i trzeciej fali pandemii.



Rycina 6. Wykres przedstawiający liczbę pobranych jednostek osocza od ozdrowieńców i jego rozchody miesięcznie.

Miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w CCP wydawanym do szpitali było bardzo zróżnicowane. Średnio wynosiło ono 812 (od 0 do 2800). Zawsze kierowano się zasadą wydawania w pierwszej kolejności osocza o najwyższej zawartości przeciwciał. W przypadku, gdy miano przeciwciał było poniżej 500, dla pacjenta wydawane były jednocześnie dwie jednostki osocza pochodzącego od różnych dawców.

Jednak na początku maja 2020 r., kiedy czas oczekiwania na wyniki miana przeciwciał wynosił około 2 tygodni, a także na przełomie października i listopada 2020, kiedy gwałtownie wzrosło zapotrzebowanie na osocze ozdrowieńców, zdarzało się, za zgodą lekarza prowadzącego, wydanie CCP przed otrzymaniem wyników oznaczenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2. W takich przypadkach przekazywano dla jednego pacjenta dwie jednostki osocza pobrane od różnych dawców. Wśród nich znalazło się 20 opakowań (0,21% wszystkich wydanych opakowań) CCP pobranych od dawców z mianem poniżej 100. Część z tych dawców pierwotnie nie miała przeciwciał (głównie na początku pandemii), a u części przy kolejnej donacji miano przeciwciał obniżyło się poniżej progu wykrywalności.

Analizując zawartość przeciwciał w osoczu wydany do krwiolecznictwa w kolejnych okresach trwania pandemii (Tabela 14), miano przeciwciał rośnie, osiągając najwyższe wartości w trzecim przedziale czasowym (898 vs 642; $p < 0,001$) (podobnie jak pozyskane donacje, p. Tabela 12).

Tabela 14. Analiza rozchodu osocza ozdrowieńców według daty.

Data rozchodu	Liczba opakowań/jednostek CCP wydanych do szpitali (%)	Miano przeciwciał mediana (zakres)	Liczba opakowań /jednostek z ujemnym wynikiem przeciwciał (%)
łącznie	n=9356/9313,5 (100)	812 (0-2800)	n=20/19,2 (0,21)
20.04.2020 - 31.08.2020	39/38,2 (0,4)	713 (0-2000)	6/5,2 (0,06)
01.09.2020 - 31.12.2020	3100/3059,0 (33,1)	642 (0-2550)	14/14(0,15)
01.01.2021 - 30.04.2021	6217/6216,3 (66,5)	898 (100-2800)	0/0 (0)

3. Dane kliniczne o zastosowaniu preparatów CCP u pacjentów w województwie kujawsko-pomorskim

3.1. Charakterystyka pacjentów

Dane kliniczne o zastosowaniu CCP u pacjentów w województwie kujawsko-pomorskim uzyskano dla 3596 pacjentów z 10 szpitali, dotyczyły one przetoczenia 5178,6 jednostek osocza ozdrowieńców (nie wszystkie dane były kompletne). Charakterystykę tych pacjentów przedstawiono w Tabeli 15.

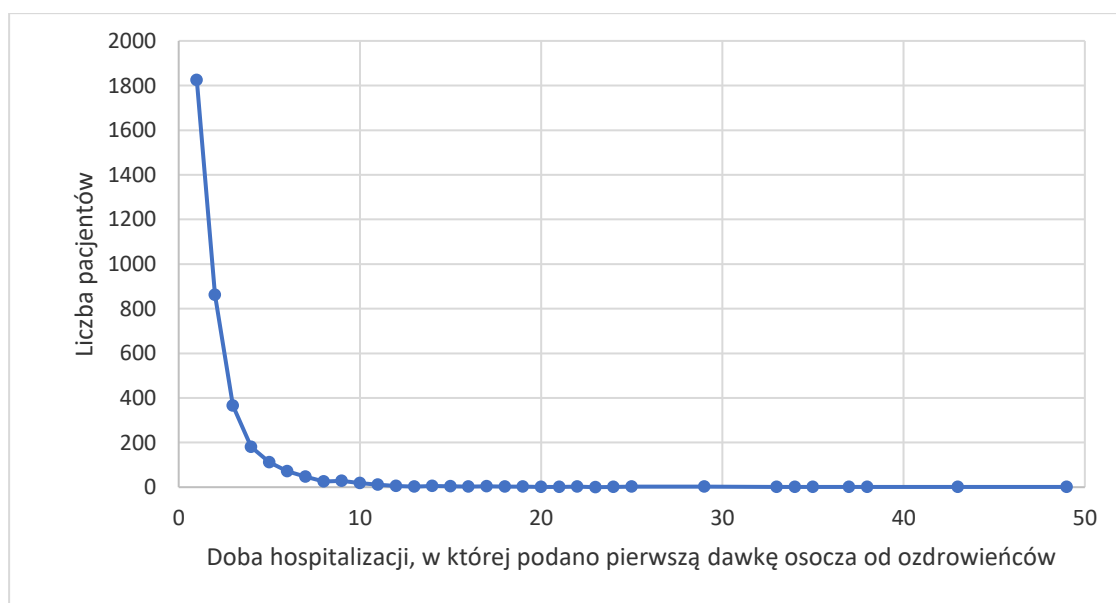
W analizowanej grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 i leczonych z zastosowaniem CCP przeważali mężczyźni (59,5%). Mediana wieku chorych wynosiła 68 lat (zakres 1,3-100 lat). U 78,4% badanych rozpoznano choroby współistniejące. Większość pacjentów, według oceny lekarzy oddziału, w którym przebywali, była w stanie średnim (56,8%); natomiast stan 31,2% osób określano jako ciężki. Część z nich (28 tj. 0,8%) już wymagała zastosowania oddechu zastępczego przez respirator.

Tabela 15. Charakterystyka analizowanych pacjentów (n=3596).

Parametr	Wartość
Płeć	
• kobiety (%)	1455 (40,5)
• mężczyźni (%)	2141 (59,5)
Wiek mediana (zakres) [lata]	68 (1,3 - 100)
• <18 roku życia	2
• 18-65 roku życia	1481
• > 65 roku życia	1969
• brak danych	147
Grupa krwi	
• 0 (%)	1077 (29,9)
• A (%)	1455 (40,5)
• AB (%)	332 (9,2)
• B (%)	732 (20,4)
Stan pacjenta przed podaniem osocza	
• ciężki (%)	1123 (31,2)
• średni (%)	2044 (56,8)
• dobry (%)	380 (10,6)
• brak danych (%)	49 (1,4)

Pacjenci wymagający zastosowania respiratora przed podaniem osocza:	
• tak (%)	28 (0,8)
• nie (%)	3515 (97,7)
• brak danych (%)	53 (1,5)
Obecność chorób współistniejących	
• tak [osoby] (%)	2818 (78,4)
• nie [osoby] (%)	591 (16,4)
• brak danych [osoby] (%)	187 (5,2)
Doba podania pierwszej dawki; mediana (zakres) [dni]	1 (1-49)
• 1	2127
• 2	701
• 3-7	649
• >7	119
Doba wypisu ze szpitala mediana (zakres) [dni]	12 (1-131)
brak danych	101
Pobyt w szpitalu zakończony zgonem	
• tak	758 (21,1)
• nie	2741 (76,2)
• brak danych	97 (2,7)

Czas trwania hospitalizacji wynosił 1-131 dni (mediana 12 dni). Leczenie zakończyło się sukcesem, tj. przeżyciem pacjenta, w 76,2% przypadków, a niepowodzeniem w 21,2% (brak danych o 2,7% pacjentów). Większości pacjentów (2127, tj. 59,1%) podano CCP w pierwszej dobie hospitalizacji (Rycina 7).



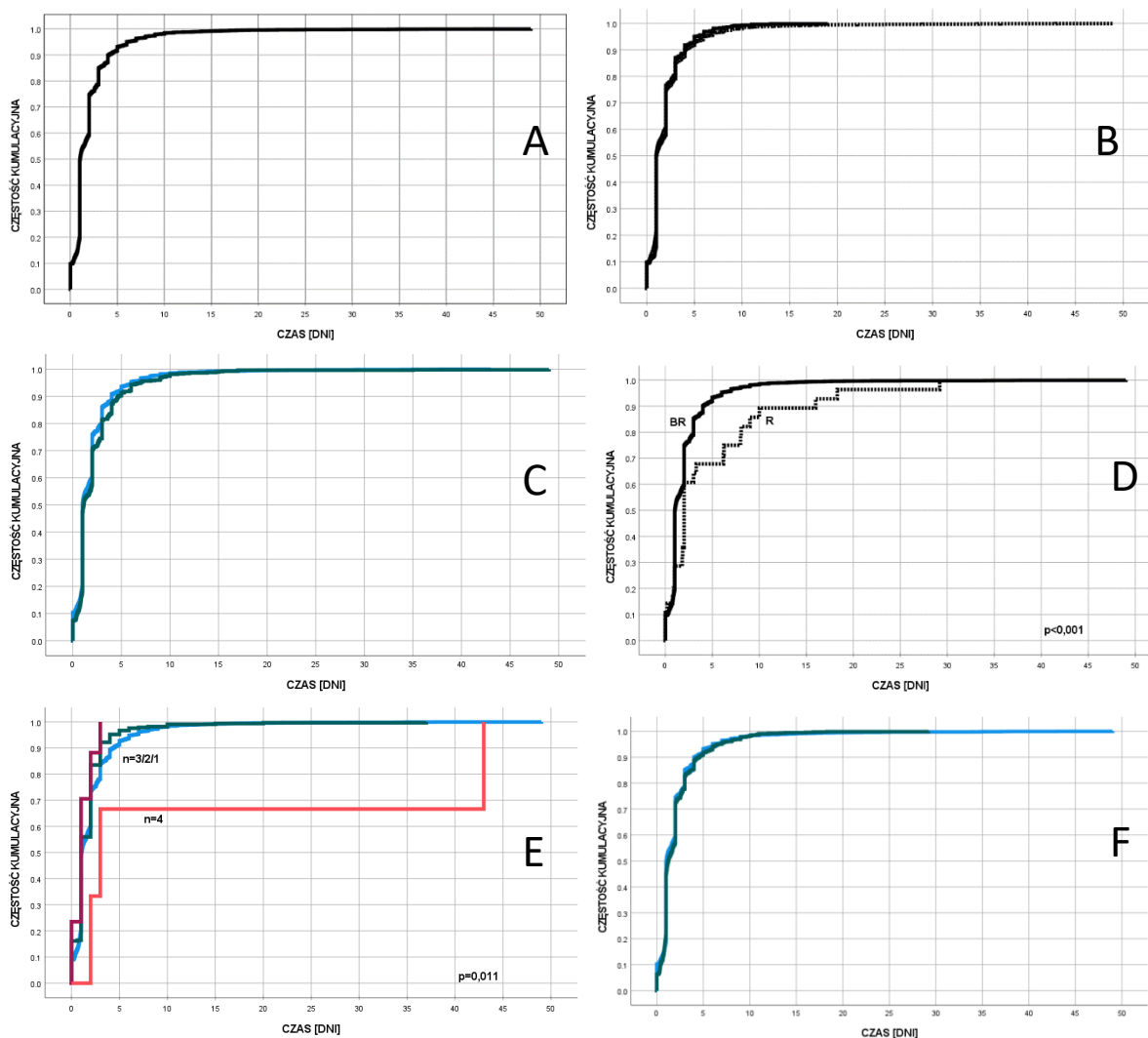
Rycina 7. Liczba pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę osocza od ozdrowieńców w poszczególnych dobach hospitalizacji.

3.2. Czas podania pierwszej dawki CCP

Częstość kumulacyjna zastosowania CCP. Mediana czasu od początku hospitalizacji do zamówienia i podania osocza ozdrowieńców wynosiła 1 dzień (zakres: 1-49 dni), przy czym w 92% przypadków osocze podawano przed upływem piątej doby od początku hospitalizacji (Rycina 8A). Obecność chorób współtowarzyszących nie miała wpływu na wcześniejsze podanie osocza (Rycina 8B; $p=ns$). Nie stwierdzono różnic w czasie podania osocza w zależności do wieku pacjenta, niezależnie od przyjętej wartości (Rycina 8C; $p=ns$). Podobny przebieg zależności w czasie obserwowano dla każdego przedziału wiekowego, niezależnie od punktu odcięcia. Preparat osocza podawano natomiast wcześniej u pacjentów, którzy nie byli podłączeni do respiratora (Rycina 8D; $p<0,001$).

Czas podania pierwszej dawki osocza a liczba dawek osocza. Mediana liczby transfuzji osocza ozdrowieńców pacjentom z COVID-19 wynosiła 1, zakres 1-4. Jedno podanie osocza zastosowano u 3240 pacjentów (90,15%), dwa podania osocza u 334 pacjentów (9,30%), trzy podania osocza u 17 pacjentów (0,47%) i cztery podania osocza u 3 pacjentów (0,08%). Pacjenci, którym podano łącznie 4 dawki osocza ($n=4$), pierwszą dawkę otrzymali później niż pozostali pacjenci razem wzięci (Rycina 8E; $p=0,011$), przy czym wśród trojga pacjentów, którzy dostali 4 dawki, jedna pacjentka otrzymała osocze w 43 dobie hospitalizacji.

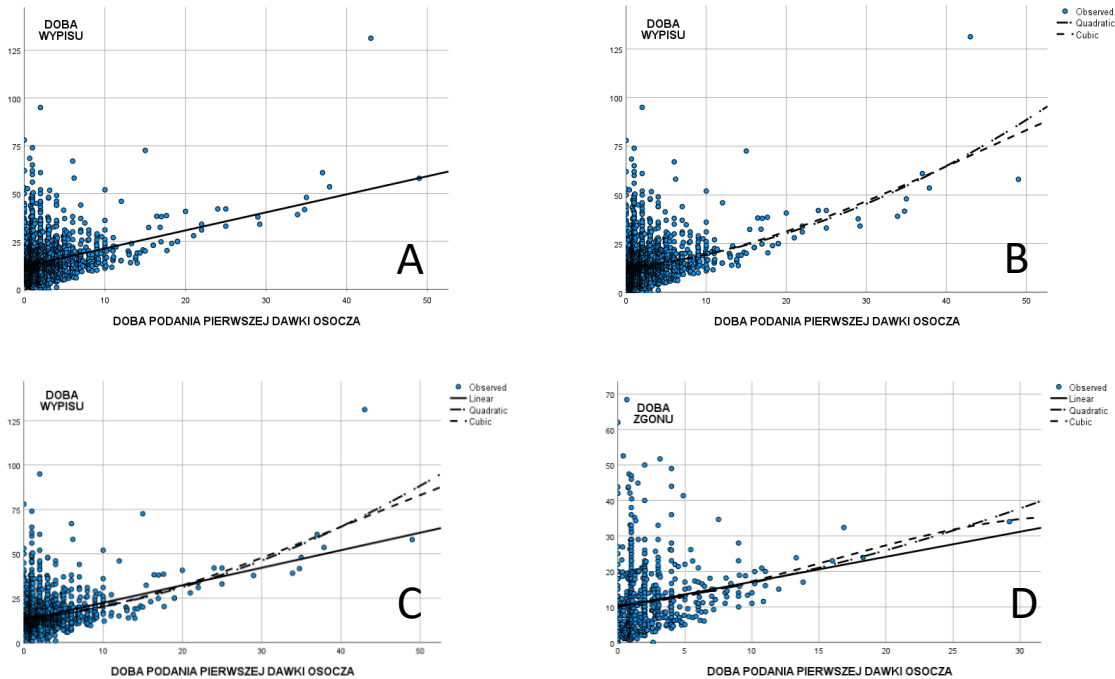
Czas podania osocza a przeżycie. Czas od początku hospitalizacji do podania osocza nie miał wpływu na przeżycie pacjentów, a dystrybucja czasu podania pierwszej dawki osocza była identyczna zarówno u pacjentów, którzy przeżyli, jak i u tych, którzy zmarli (Rycina 8F; $p=ns$).



Rycina 8. Częstość kumulacyjna podania pierwszej dawki osocza w zależności od upływu czasu od początku hospitalizacji: (A) łącznie dla wszystkich analizowanych pacjentów; (B) u pacjentów z chorobami towarzyszącymi i bez chorób towarzyszących; (C) u pacjentów w wieku >80 lat i <80 lat; (D) u pacjentów podłączonych do respiratora (R) i bez respiratora (BR); (E) w zależności od liczby dawek CCP; (F) u pacjentów, u których doszło do zgonu i u tych, którzy zostali wyleczeni.

3.3. Czas trwania hospitalizacji w zależności od czasu podania CCP

Korelacja czasu podania pierwszej dawki osocza z czasem trwania hospitalizacji. Wykazano korelację pomiędzy czasem od początku hospitalizacji do podania pierwszej dawki osocza, a dobą wypisu, $\rho=0,16$; $p<0,001$ (Ryciny 9A, B, C, D). Zależność miała proporcjonalny charakter zarówno liniowy, jak i nieliniowy oraz dotyczyła zarówno wszystkich analizowanych pacjentów (Ryciny 9A, B, C), jak i pacjentów, u których doszło do zgonu (Rycina 9D).



Rycina 9. Korelacja pomiędzy czasem od początku hospitalizacji do podania pierwszej dawki osocza, a dobą wypisu, $\rho=0,16$; $p<0,001$: (A) wykres punktowy obserwowanych danych rzeczywistych wraz z oszacowaniem równania zależności liniowej doby podania pierwszej dawki osocza i doby wypisu ze szpitala: $y=0,9x+11,9$; (B) oszacowane zależności nie-liniowej doby podania pierwszej dawki osocza i doby wypisu ze szpitala ($p<0,001$); (C) oszacowane zależności liniowej i nieliniowej doby podania pierwszej dawki osocza i doby wypisu ze szpitala (ta część analizy dotyczy tylko pacjentów, którzy zostali wyleczeni) ($p<0,001$); (D) oszacowane zależności liniowej i nieliniowej doby podania pierwszej dawki osocza i doby zgonu (ta część analizy dotyczy tylko pacjentów, u których doszło do zgonu), $p<0,001$.

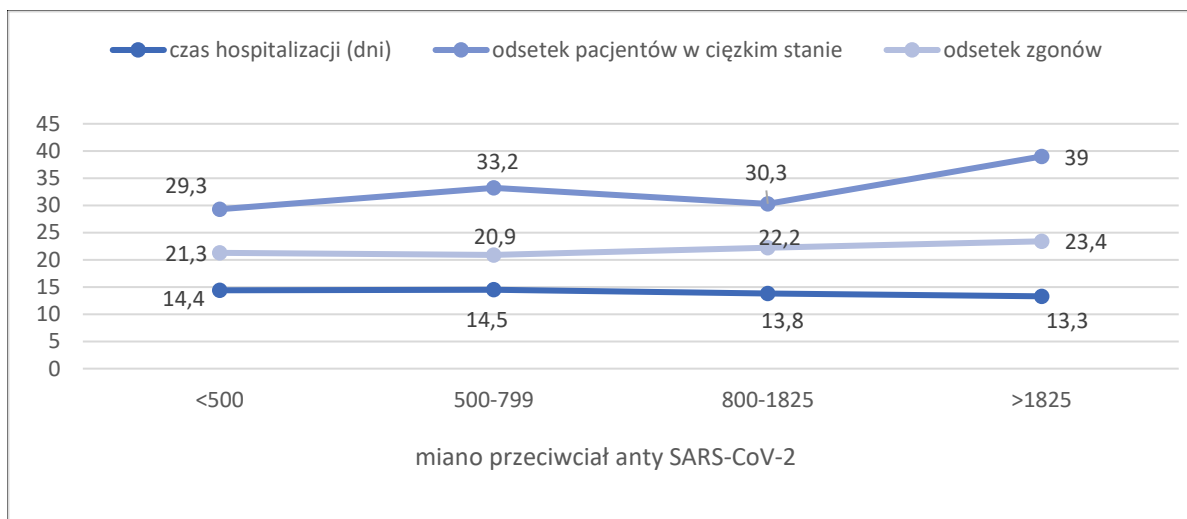
Wpływ podania pierwszej dawki osocza w pierwszej dobie hospitalizacji na całkowity czas trwania hospitalizacji. Podanie CCP w ciągu pierwszej doby od początku hospitalizacji sprzyjało statystycznie znaczącemu skróceniu czasu hospitalizacji: u pacjentów, którzy przeżyli; u pacjentów w stanie dobrym lub średnim; u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub bez ich obecności; u pacjentów, którzy nie wymagali respiratora (Tabela 16).

Tabela 16. Wpływ podania CCP w pierwszej dobie na długość czasu hospitalizacji.

Grupy pacjentów	Podanie CCP w pierwszej dobie (mediana, zakres) [dni]	Podanie CCP po pierwszej dobie (mediana, zakres) [dni]	p
łącznie	12 (1-78)	13 (1-131)	<0,001
U tych, którzy przeżyli	12 (1-78)	13 (1-131)	<0,001
U tych, którzy zmarli	7 (1-68)	10 (1-51)	<0,001
Stan ogólny: dobry	11 (1-46)	13 (1-131)	<0,001
Stan ogólny: średni	12 (1-74)	13 (1-95)	<0,001
Stan ogólny: ciężki	12 (1-78)	13 (1-67)	0,055
Choroby współistniejące: tak	12 (1-78)	13 (1-131)	<0,001
Choroby współistniejące: nie	10 (1-32)	12 (2-44)	<0,001
Konieczność respiratora: tak	13 (1-23)	13 (3-58)	0,401
Konieczność respiratora: nie	12 (1-78)	13 (1-131)	<0,001

3.4. Czas trwania hospitalizacji w zależności od miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2

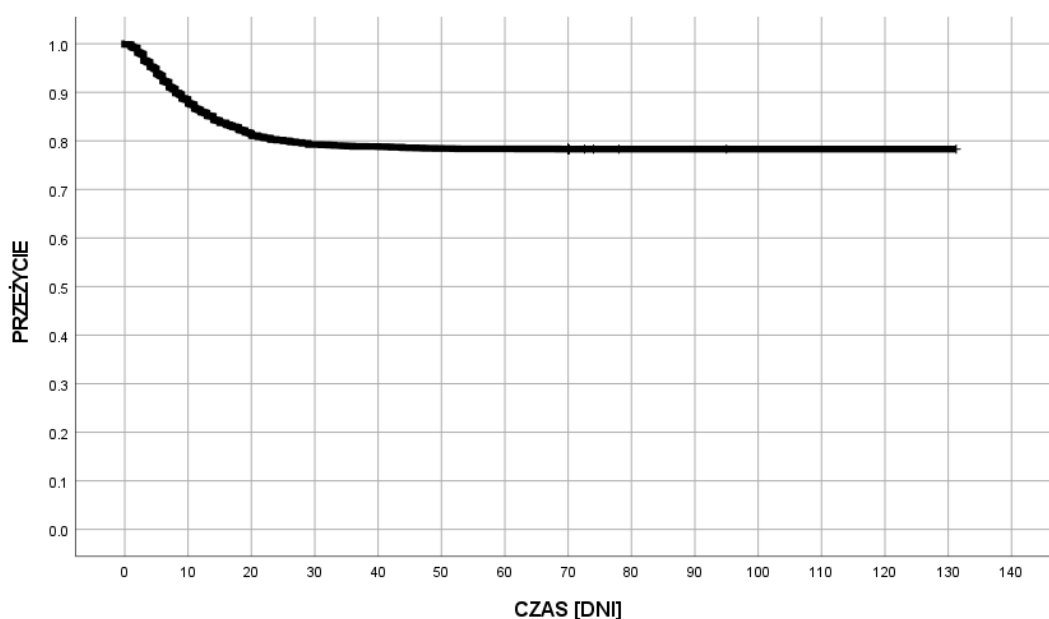
Przeprowadzono analizę wpływu miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 na czas hospitalizacji oraz śmiertelność u 2111 pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną jednostkę CCP. Wśród 174 pacjentów, którzy otrzymali osocze o mianie <500, u 51 (29,3%) stwierdzono stan kliniczny ciężki, a czas hospitalizacji wynosił 14,4 doby (od 1 do 52 dni). łącznie 416 pacjentów dostało osocze o mianie od 500 do 799. W tej grupie 138 osób (33,2%) było w stanie ciężkim podczas podawania CCP, a średni czas hospitalizacji wynosił 14,5 doby (od 1 do 78 dni). Kolejna grupa pacjentów otrzymała osocze o mianie od 800 do 1824, zawierała 352 osoby w stanie ciężkim (30,3%), a średni czas hospitalizacji wynosił 13,8 doby (od 1 do 95 dni). Natomiast grupa 359 chorych otrzymała dawkę osocza o mianie powyżej 1825. W tej grupie było 140 osób (39%) w stanie ciężkim, a średni czas hospitalizacji wynosił 13,3 doby (od 1 do 54 dni) (Rycina 10).



Rycina 10. Czas hospitalizacji w zależności od miana przeciwciał w CCP.

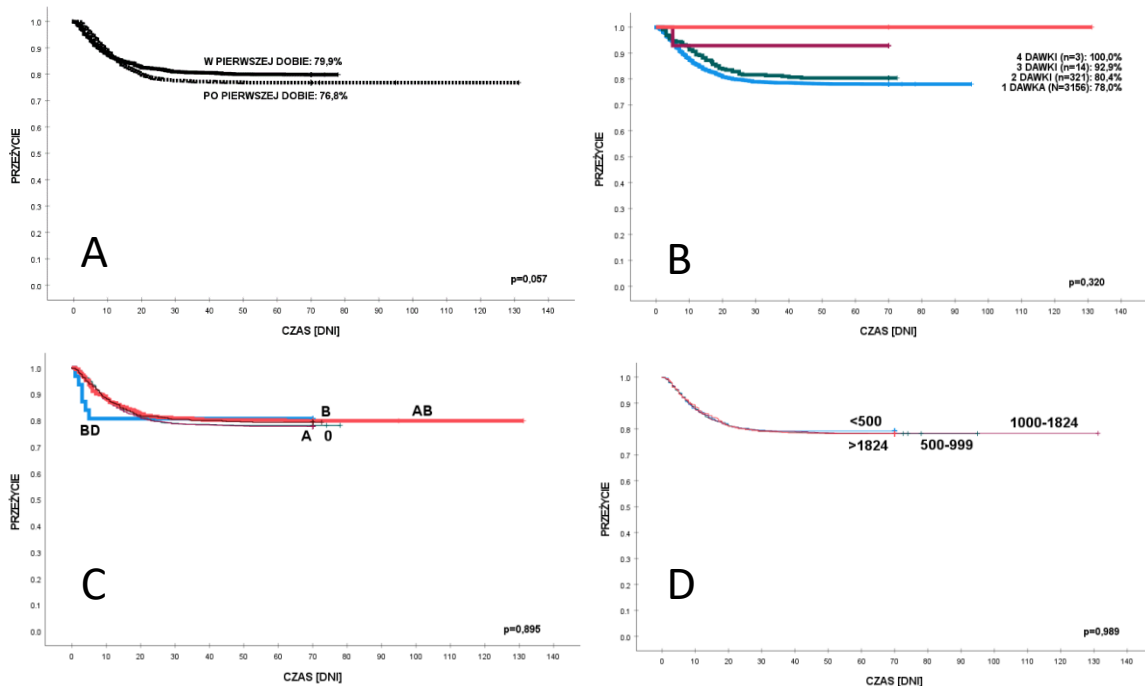
3.5. Wpływ CCP na wyniki leczenia pacjentów

Przeżycie pacjentów z COVID-19. Przeżycie całkowite wszystkich pacjentów z COVID-19, leczonych osoczem, włączonych do analizy, o których uzyskano dane kliniczne, wynosiła 78,3% (Rycina 11). Od 30. dnia uzyskuje się stan plateau, a po 50. dniu nie występowały zgony z powodu COVID-19.



Rycina 11. Przeżycie całkowite (78,3%) pacjentów z chorobą COVID-19, u których w terapii zastosowano CCP.

Znaczenie zastosowania CCP w terapii pacjentów z COVID-19. Przeżycie pacjentów było lepsze, jeśli osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji (79,9% vs 76,8%, $p=0,057$) (Rycina 12A). Liczba podanych dawek osocza nie miała statystycznego wpływu na przeżycie pacjentów ($p=0,320$) (Rycina 12B). Grupa krwi również nie miała wpływu na przeżycie pacjentów. Przeżycie pacjentów z grupą krwi A wynosiło 77,7%, z grupą B wynosiło 79,2%, z grupą 0 wynosiło 78,1%, a z grupą AB wynosiło 79,8% (Rycina 12C; $p=0,895$).



Rycina 12. Przeżycie całkowite pacjentów z chorobą COVID-19, u których w terapii zastosowano CCP w zależności od: (A) czasu podania pierwszej dawki osocza (doba 1 vs doba >1; $p=0,057$); (B) otrzymanej liczby dawek CCP; (C) grupy krwi (BD, brak danych); (D) miana przeciwciał w preparacie;

Miano przeciwciał w CCP. Miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w preparacie osocza nie miało wpływu na przeżycie pacjentów (Rycina 12D). Przeżycie pacjentów otrzymujących osocze z mianem przeciwciał odpowiednio <500, 500-999, 1000-1824 i >1824 wynosiło odpowiednio: 79,2%; 78,2%; 78,2% i 78,1% ($p=0,989$).

Łączna liczba jednostek przeciwciał anti-SARS-CoV-2 przetoczonych w osoczu pacjentowi. Uwzględniając objętość przetoczonego CCP, dokonano obliczeń łącznej liczby przeciwciał dla 1824 pacjentów, u których uzyskano odpowiednie dane. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu pacjentów w zależności od łącznej ilości przetoczonych jednostek przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w CCP.

3.6. Analiza pozostałych czynników ryzyka zgonu pacjentów

Wiek. Niezależnie od przyjętej granicy wieku, pacjenci młodsi mieli lepszą wyleczalność (Tabela 17). Przeżycie pacjentów w wieku <50 lat wynosiło 91,0%, natomiast w wieku >50 lat wynosiło 76,2% ($p<0,001$) (Rycina 13A).

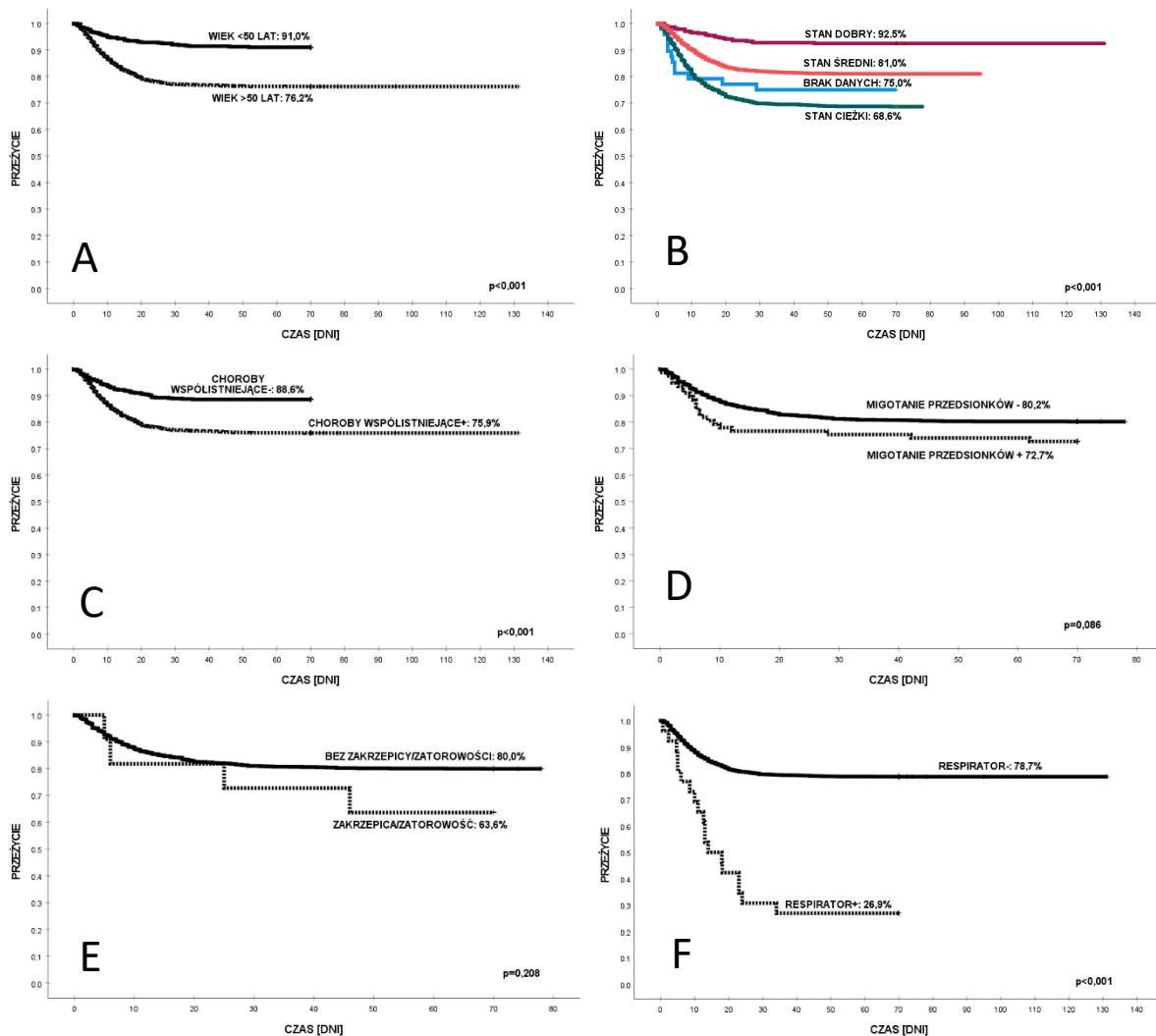
Tabela 17. Przeżycie w zależności od wieku pacjentów w procentach.

Granica wieku	Młodszy	Starszy	p
50	91,0±1,3	76,2±0,8	<0,001
60	88,6±1,0	74,3±0,9	<0,001
70	84,5±0,8	70,6±1,2	<0,001
80	81,2±0,7	65,1±2,0	<0,001

Stan ogólny. Stan ogólny pacjentów w momencie zamawiania osocza miał istotne znaczenie na przeżycie. Dla chorych w stanie ogólnym dobrym wyleczalność wyniosła 92,5%, w stanie ogólnym średnim - 81,0%, a wśród osób w stanie ogólnym ciężkim - 68,6% ($p<0,001$) (Rycina 13B).

Choroby współistniejące. Pacjenci bez chorób współistniejących przeżyli w 88,6%, natomiast obecność chorób współistniejących obniżała przeżycie z COVID-19 do 75,9% ($p<0,001$) (Rycina 13C), w tym migotania przedsionków ($n=79$) (Rycina 13D) lub rozpoznanych wcześniej epizodów zakrzepicy lub zatorowości ($n=12$) (Rycina 13E).

Konieczność zastosowania respiratora przed podaniem CCP. Dla pacjentów niepodłączonych do respiratora w momencie podania osocza wyleczalność wynosiła 78,7%, natomiast dla podłączonych do respiratora - 26,9% ($p<0,001$) (Rycina 13F).



Rycina 13. Przeżycie całkowite pacjentów z chorobą COVID-19 w zależności od: (A) wieku pacjentów; (B) stanu pacjenta w momencie zamawiania preparatu osocza; (C) obecności chorób współistniejących; (D) rozpoznanego migotania przedsionków; (E) rozpoznanych wcześniej epizodów zakrzepicy lub zatorowości; (F) konieczności zastosowania respiratora.

3.7. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu pacjentów

W analizie wielowariantowej czynników ryzyka zgonu uwzględniono wszystkie czynniki, które w analizie metodą Kaplana-Meiera osiągnęły wartość $p < 0,1$, tj. wiek pacjentów (<50 lat vs >50 lat), choroby współistniejące (obecność lub nieobecność), stosowanie respiratora (tak vs nie), stan ogólny pacjenta (średni vs dobry oraz ciężki vs dobry) i czas podania osocza (w 1. dobie vs >1. doby).

Wykazano, że 4 czynniki miały wpływ na przeżycie: wiek <50 był czynnikiem korzystnym, natomiast czynnikami niekorzystnymi była obecność chorób współistniejących, ciężki lub średni stan ogólny pacjenta oraz konieczność zastosowania respiratora. Podanie osocza w pierwszej dobie hospitalizacji miało graniczny wpływ na poprawę wyleczalności (Tabela 18).

Tabela 18. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu.

	OR	95%CI	p
Wiek <50 lat	0,5	0,4-0,7	<0,001
Choroby współistniejące	1,6	1,2-2,0	<0,001
Stosowanie respiratora	3,1	1,8-5,1	<0,001
Stan ogólny pacjenta			<0,001
Średni vs dobry	1,7	1,4-2,0	
Ciężki vs dobry	5,5	1,8-17	
Podanie osocza w 1 dobie	0,9	0,8-1,1	0,077

OR, iloraz szans (odds ratio); CI, przedział ufności (confidence interval)

3.8. Analiza niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych

W okresie od 01.05.2020 do 30.04.2021 w województwie kujawsko-pomorskim przetoczono chorym na COVID-19 łącznie 9356 opakowań osocza pobranego od ozdowieńców. W tym czasie nie odnotowano żadnej poważnej reakcji poprzetoczeniowej. Zgłoszono 5 łagodnych reakcji poprzetoczeniowych (Tabela 19), co stanowi 0,05% transfuzji. Wystąpiły one u pięciu różnych osób: dwóch kobiet i trzech mężczyzn, w wieku 28-73 lat (mediana 40 lat).

W czterech przypadkach były to typowe reakcje alergiczne o łagodnym przebiegu. Objawy pojawiły się od kilku do ponad 50 minut po zakończeniu transfuzji i były to: świąd, wysypka i zaczerwienienie skóry, bez duszności. Po zastosowaniu typowego leczenia przeciwalergicznego (klemastyna, glikokortykoidy) nastąpiła szybka poprawa stanu pacjenta. Poziom przyczynowości uznano za prawdopodobny, mający zastosowanie w przypadku jasnych dowodów na to, że niepożądaną reakcją można przypisać krwi lub jej składnikom. W jednym przypadku objawy pojawiły się już po 5 minutach od rozpoczęcia transfuzji. Były to: wzrost temperatury z 36,6°C do 37,0°C, spadek ciśnienia tętniczego z 97/67 mmHg na 74/50 mmHg, niepokój, nudności i wymioty, przyspieszenie akcji serca z 60/min na 80/min. Poprawa stanu pacjenta nastąpiła po leczeniu przeciwalergicznym. Przyczynowość uznano za możliwą,

czyli na podstawie dowodów nie dało się ustalić, czy niepożądany odczyn można przypisać krwi lub jej składnikom, czy innym przyczynom. W wykonanych badaniach dodatkowych wykluczono podłoże hemolityczne i bakteryjne opisanych reakcji.

Tabela 19. Zgłoszone niepożądane reakcje poprzetoczeniowe związane z leczeniem osoczem ozdrowieńców.

Nr	Płeć	Wiek	Objawy
Pacjent nr 1	mężczyzna	73	15-30 minut po zakończeniu przetoczenia pojawił się świąd i wysypka, które ustąpiły bezpośrednio po podaniu leków. Bez innych objawów.
Pacjent nr 2	mężczyzna	28	Po ok. 10 minutach od zakończenia przetoczenia wystąpił świąd, wysypka, zaczerwienienie skóry, bez duszności, bez wzrostu ciśnienia i bez wzrostu temperatury ciała.
Pacjent nr 3	mężczyzna	40	Kilka minut po przetoczeniu wystąpiła wysypka i zaczerwienienie skóry, bez duszności oraz wzrost temperatury ciała z 36,8 °C do 37,2 °C.
Pacjent nr 4	kobieta	42	Po około 50 minutach od zakończenia przetoczenia wystąpiła wysypka bez innych objawów.
Pacjent nr 5	kobieta	38	W piątej minucie toczenia – wzrost temperatury z 36,6°C do 37,0°C, spadek ciśnienia tętniczego z 97/67 mmHg na 74/50 mmHg, niepokój, nudności i wymioty, przyspieszenie akcji serca z 60/min na 80/min. Poprawa po podaniu hydrokortyzonu, klemastyny i płynów infuzyjnych.

DYSKUSJA

Przedstawiany projekt badawczy miał na celu ocenę zastosowania osocza ozdrowieńców (CCP) SARS-CoV-2/COVID-19 w pierwszym roku otrzymywania i stosowania osocza ozdrowieńców w Polsce, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r., w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy (RCKiK). Analiza objęła trzy wątki: (a) przedstawienie danych bydgoskich w odniesieniu do danych z całej Polski, według informacji pozyskanych z Narodowego Centrum Krwi; (b) przedstawienie danych dotyczących procesu kwalifikacji dawców-ozdrowieńców, pobierania osocza i wydawania z RCKiK Bydgoszcz do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego; (c) przedstawienie danych dotyczących skuteczności zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego na podstawie informacji uzyskanych z tych szpitali.

Najważniejsze wyniki uzyskane z przeprowadzonej analizy pokazują, że: (a) W okresie 01.05.2020 r. - 30.04.2021 r. RCKiK w Bydgoszczy był najbardziej aktywnym w Polsce ośrodkiem pozyskiwania, produkcji i wydawania pacjentom osocza ozdrowieńców; (b) w procesie pozyskiwania osocza stwierdzono duże zaangażowanie dawców; (c) wczesne zastosowanie osocza ozdrowieńców miało korzystne znaczenie dla przebiegu klinicznego terapii pacjentów z COVID-19, wyrażające się skróceniem czasu hospitalizacji osób, które przeżyły oraz tendencją do lepszego przeżycia chorych, jeśli osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji.

W czasie pierwszego roku trwania pandemii COVID-19 RCKiK w Bydgoszczy pozyskał największą w kraju liczbę jednostek osocza ozdrowieńców (11,5%, tj. ponad 1/9 zasobów kraju). Dla porównania, w Warszawie pozyskano 7,8% zasobów krajowych. Przyczyn tak dużej liczby pobrań i zastosowań osocza ozdrowieńców w województwie kujawsko-pomorskim było kilka. Po pierwsze – wynikało to z wczesnego rozpoczęcia pracy nad tą metodą terapeutyczną natychmiast po ogłoszeniu odpowiednich decyzji na szczeblu Ministerstwa Zdrowia. Początki projektu pozyskiwania CCP dla celów terapeutycznych miały miejsce w czasie braku innych skutecznych metod terapeutycznych, ogromnych obaw społecznych związanych z ryzykiem

zakażenia oraz stanem zamknięcia (tzw. lockdown) w całym kraju. Po drugie – był to efekt ogromnego zaangażowania personelu RCKiK w pozyskiwanie CCP, w tym aktywnego przekonywania ozdrowieńców do oddawania osocza celem wykorzystania w terapii innych osób. Po trzecie – pozytywnego nastawienia samych dawców, najczęściej pierwszorazowych, i ich gotowości do udzielania pomocy społeczeństwu.

Znaczenie aktywnego pozyskiwania dawców. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy jeszcze przed wejściem w życie pierwszej procedury pobierania osocza nawiązało kontakt z największymi szpitalami województwa kujawsko-pomorskiego leczącymi chorych na COVID-19 oraz kujawsko-pomorskim konsultantem wojewódzkim do spraw chorób zakaźnych, informując o planach rozpoczęcia pobierania osocza ozdrowieńców. Dzięki temu już 01.05.2020 r. dokonano transfuzji pierwszej jednostki osocza pobranego od ozdowieńca. Duże zaangażowanie w promowanie tej metody leczenia, zwłaszcza gdy nie były dostępne inne leki, wykazywał konsultant wojewódzki, który informował kolejne otwierające się oddziały „covidowe” o dostępności CCP. Lekarze, którzy zastosowali osocze ozdrowieńców i widzieli kliniczną poprawę u swoich chorych, chętnie stosowali tę metodę u kolejnych pacjentów. W związku z dużym zainteresowaniem ze strony szpitali, RCKiK aktywnie pozyskiwało nowych dawców. Wymagało to współpracy z licznymi Powiatowymi Stacjami Sanitarno-Epidemiologicznymi województwa kujawsko-pomorskiego, a także lekarzami POZ i oddziałów „covidowych” oraz wszystkimi mediami regionalnymi, dzięki czemu informacje o możliwości oddawania osocza docierały do coraz większej liczby ozdrowieńców. W wyniku tych działań RCKiK w Bydgoszczy pozyskało i wydało do lecznictwa największą liczbę osocza w skali kraju, stanowiącą 12,3% całego osocza przekazanego do szpitali w Polsce. Warte jest także podkreślenia, że były to jednostki CCP najwyższej jakości, inaktywowane, pozbawione przeciwciał w układzie HLA, a średnie miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w wydawanym osoczu wynosiło aż 812.

Aktywny kontakt z dawcami. Bardzo ważny dla pozyskiwania nowych dawców osocza był aktywny, telefoniczny kontakt lekarzy RCKiK z ozdrowieńcami. Ta wstępna preselekcja umożliwiała eliminację osób, które nie spełniały kryteriów kwalifikujących do oddawania krwi i jej składników. Dzięki bezpośredniej rozmowie można było rozwiązać wszelkie wątpliwości kandydatów na krwiodawców. Ponadto duże zaangażowanie mediów i rodzin osób chorych

na COVID-19 wpłynęło na przekonanie osób, które nigdy albo od dłuższego czasu nie oddawały krwi i jej składników, aby udały się do RCKiK.

Czy dawcy osocza ozdowieńców różnili się od populacji honorowych dawców krwi?

Znacznie większą grupę wśród ozdowieńców (39,8%) niż wśród pozostałych krwiodawców (23,4%) stanowiły osoby, które pierwszy raz przyszły oddać krew ($p < 0,001$). Także liczba dawców wielokrotnych powtórnych, czyli takich, którzy oddali krew po ponad 2 latach przerwy od ostatniej donacji, była istotnie większa wśród ozdowieńców względem pozostałych krwiodawców (19,8% vs 17,0%; $p < 0,001$).

Charakterystyczne dla grupy ozdowieńców jest również to, że aż 71,2% spośród nich oddało tylko jedną donację w tym czasie, podczas gdy wśród pozostałych krwiodawców ta grupa stanowiła zaledwie 45,1%. Działo się tak, mimo że podczas pierwszej donacji dawcy byli już umawiani na kolejną. Jednak dla części z nich oddanie krwi lub osocza było tak dużym stresem, że nie zdecydowali się na powtórny donację. Wśród ozdowieńców, którzy oddali tylko jedną donację, 66,7% stanowili dawcy, którzy oddali krew pełną, dla nich czas 8 tygodni przerwy po donacji krwi pełnej był zbyt długi dla utrzymania siły początkowej motywacji. Średnia wieku ozdowieńców wynosiła nieco więcej lat niż pozostałych krwiodawców, ponieważ chorowali zwłaszcza starsi, natomiast wśród regularnych krwiodawców znaczącą grupę stanowią uczniowie szkół ponadpodstawowych i studenci.

Znaczenie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w CCP. Z doświadczeń charakterystycznych dla innych infekcji typowa odpowiedź humoralna po ostrej infekcji wirusowej rozwija się szybko, szczytowa odpowiedź występuje 3-4 tygodnie po zakażeniu, a następnie stopniowo zanika. Dla tych, u których wystąpi niska odpowiedź (100-300), miana mogą powrócić do zera w stosunkowo krótkim okresie, podczas gdy ci, którzy rozwijają silną odpowiedź, utrzymują miana > 1000 pomimo początkowego spadku [67]. Po 7 miesiącach od wystąpienia objawów rekonwalescencji z COVID-19 nadal mieli wysoki poziom immunoglobuliny G [68]. Wśród dawców oddających pierwszą donację miano przeciwciał było porównywalne przez okres 6 miesięcy od zachorowania. Odnotowano niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 z 522 w okresie do 50 dni od zachorowania, do 533 do 150 dni od zachorowania, następnie miano stopniowo malało do 481.

W pracy wykazano, że miano przeciwciał u ozdowieńców spadało po pierwszej donacji z średniej wartości 738 do 678. To pozwala przypuszczać, że upływ czasu i/lub sama donacja wpływały negatywnie na poziom przeciwciał u dawców. Miano przeciwciał miało też częściowy wpływ na kolejne oddawanie osocza. Przy kolejnych donacjach średnie miano rosło powyżej poziomu z pierwszej donacji, przy trzeciej donacji wynosiło 796. Trudno powiedzieć, na ile wpływała na to produkcja przeciwciał w organizmie dawców, a w jakim stopniu miało to związek z dyskwalifikacją z oddawania trzeciej i kolejnej donacji CCP dawców z niskim mianem lub brakiem przeciwciał. Aby wykluczyć wpływ szczepień na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, zbadano miano przeciwciał podczas kolejnych donacji w okresie od 20.04.2020 r. do 31.12.2020 r., uzyskując podobne wyniki.

Wpływ CCP na stan kliniczny pacjentów. W pracy wykazano, że wczesne stosowanie osocza miało korzystny wpływ na stan kliniczny pacjentów. Czas podania osocza korelował ze skróceniem czasu hospitalizacji. Podanie osocza w pierwszej dobie zwiększało szanse na przeżycie, chociaż ta zależność była jedynie na granicy istotności statystycznej. Wyniki te były potwierdzane przez liczne obserwacje kliniczne lekarzy ze szpitali naszego regionu, podkreślających uzyskiwanie poprawy stanu ogólnego u pacjentów otrzymujących CCP.

Analizując wpływ CCP na wyniki leczenia pacjentów, wykazano korelację pomiędzy czasem od początku hospitalizacji do podania pierwszej dawki osocza, a dobą wypisu, gdzie $\rho=0,16$; $p<0,001$. Im szybciej podano pierwszą dawkę osocza, tym czas hospitalizacji był krótszy, z wyjątkiem osób wymagających respiratora ($p=0,401$) oraz osób w stanie ogólnym ciężkim, w przypadku których wynik był na granicy znamienności statystycznej. Jeśli osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji, obserwowano również wzrost stopnia przeżycia pacjentów (79,9% vs 76,8%, $p=0,057$). Nie osiągnięto tu istotności statystycznej, jednak wynik jest na granicy znamienności i wskazuje istotnie na taki trend. W praktyce oznacza to, że spośród 2127 pacjentów, którzy otrzymali CCP w pierwszej dobie, różnica 3,1% w tych wynikach może oznaczać uratowanie życia dla 66 osób. A przecież analizowano dane kliniczne pochodzące od 3596 pacjentów spośród 7182, którzy otrzymali CCP, tj. 50,1%. Rzeczywista liczba osób uratowanych dzięki zastosowaniu osocza ozdowieńców mogła być prawdopodobnie dwukrotnie większa.

Jednak wyniki opublikowanych jesienią 2021 roku dużych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RECOVERY [69], REMAP-CAP [70]) nie potwierdzają wpływu osocza ozdrowieńców na zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów z COVID-19, czas do uzyskania poprawy klinicznej, czas hospitalizacji czy czas do pierwszego klinicznego pogorszenia stanu pacjenta. W badaniu RECOVERY przedstawiono analizę w podgrupach dla ryzyka zgonu w 28. dniu od randomizacji, m.in. ze względu na: wiek, płeć, czas od wystąpienia objawów, wsparcie oddechowe w momencie włączenia do badania (brak wspomagania tlenem, tlenoterapia, wentylacja mechaniczna), przyjmowanie kortykosteroidów, wynik testu na obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania dla wszystkich analizowanych subpopulacji. Jednak mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji wynosiła aż 9 dni, a osocze podano do 36 godzin od randomizacji.

W przeprowadzonej analizie czynników ryzyka wpływających na śmiertelność z powodu COVID-19 wykazano graniczną pozytywną rolę wczesnego podania CCP. W tej pracy analizowano wyłącznie pacjentów, którzy otrzymywali CCP. W analizie wielowariantowej czynników ryzyka zgonu wykazano, że 4 czynniki miały niekorzystny wpływ na przeżycie: starszy wiek pacjentów, obecność chorób współistniejących, ciężki lub średni stan ogólny pacjenta oraz konieczność zastosowania respiratora jako wentylacji mechanicznej. Stan ogólny chorych w momencie zamawiania osocza miał istotne znaczenie dla przeżycia. Pacjenci w stanie ogólnym dobrym mieli wyleczalność 92,5%; w stanie ogólnym średnim przeżycie wyniosło 81,0%, a wśród chorych w stanie ogólnym ciężkim przeżycie wyniosło 68,6% ($p < 0,001$). Pacjenci, którzy nie byli podłączeni do respiratora w momencie podania osocza mieli wyleczalność 78,7%, natomiast podłączeni do respiratora uzyskali wyleczalność 26,9% ($p < 0,001$). U osób w stanie ciężkim z koniecznością stosowania respiratora nie wykazano także wpływu wczesnego podania osocza na czas hospitalizacji. Jest to zgodnie z wynikami badania REMAP-CAP, które obejmowało chorych w stanie krytycznym (N=2011, gdzie 1084 otrzymało CCP), a osocze podano im po przyjęciu na OIT w ciągu 48 godzin od randomizacji. Nie wykazano tam korzyści ze stosowania osocza ozdrowieńców wraz z opieką standardową, w porównaniu do wyłącznej opieki standardowej w zakresie śmiertelności oraz pozostałych analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego – dni wolne od

wsparcia narządowego. Drugie badanie Begin i wsp. [71] z dużą liczebnością grupy (N=940), do którego włączono osoby wymagające wsparcia tlenowego, ma wyniki zbieżne z badaniem REMAP-CAP. Nie odnotowano różnic między grupami w zakresie śmiertelności, również w analizie subpopulacji ani pozostałych punktów końcowych (m.in. konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon).

Natomiast wyniki badania RCT zespołu Libster i wsp. [43] wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby układu oddechowego u pacjentów z COVID-19 leczonych osoczem ozdrowieńców podanym w ciągu 72 godzin od wystąpienia łagodnych objawów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Kiedy stosować CCP? Zarówno na podstawie przeprowadzonej analizy, jak i licznych publikacji można wnioskować, że CCP należy podawać jak najszybciej od wystąpienia objawów, zwłaszcza osobom, u których choroba postępuje i pojawia się obniżenie saturacji krwi pacjenta, tj. stan ogólny jest dość dobry. Zastosowanie CCP u takich pacjentów może przyczynić się do powstrzymania progresji choroby i zapobieganiu rozwojowi niewydolności oddechowej. Nie ma jednak doniesień o badaniach skuteczności profilaktycznego stosowanie osocza, np. u osób w podeszłym wieku.

Miano przeciwciał w CCP. W przeprowadzonej analizie nie wykazano wpływu miana przeciwciał na czas hospitalizacji lub śmiertelność. Jednak w licznych badaniach wskazywano zależność efektu od dawki przeciwciał anty-SARS-CoV-2. Libster i wsp. wskazali, iż w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z poziomem przeciwciał powyżej mediany (1:3200) doszło do redukcji ryzyka względnego o 73,3%, a w przypadku pacjentów otrzymujących osocze z niższym poziomem o 31,4% [43].

W naszym badaniu miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w preparacie osocza nie miało wpływu na wyniki leczenia pacjentów. Przeżycie pacjentów otrzymujących osocze z mianem przeciwciał odpowiednio <500, 500-999, 1000-1824 i >1824 wynosiło odpowiednio: 79,2%; 78,2%; 78,2% i 78,1% (p=0,989). Również w przypadku zawężenia analizy tylko do pacjentów, którzy otrzymali CCP w pierwszej dobie hospitalizacji nie wykazano efektu wysokości miana przeciwciał w preparacie CCP ani na czas hospitalizacji, ani na przeżycie pacjentów.

Można postawić hipotezę, że ważniejszym działaniem terapeutycznym była możliwość zastosowania CCP w pierwszej dobie hospitalizacji, niż możliwość wyboru jednostki CCP z wyższym mianem przeciwciał, ale która była zastosowana później. Być może w początkowej fazie choroby, zastosowanie jednostki CCP miało wystarczająco silny efekt wiązania patogenu. Inne wytłumaczenie może się opierać na tym, że ładunek patogenu w organizmie pacjenta był w tej fazie na tyle ograniczony, że każda ilość przeciwciał w jednej jednostce CCP była skuteczna w powstrzymaniu progresji choroby i sprzyjała ustępowaniu objawów oraz poprawie stanu klinicznego. Powyższa hipoteza może dotyczyć tylko części pacjentów, bo u niektórych pacjentów, którzy otrzymali CCP o wysokim mianie w pierwszej dobie hospitalizacji, doszło do progresji choroby i zgonu. Jednak u większości osób, które wcześniej dostały CCP, czas hospitalizacji uległ skróceniu, nawet pomimo tego, że w tej grupie był wysoki odsetek osób w stanie ciężkim.

Ograniczenia analizy. Nie można wykluczyć roli stosowanych metod oznaczania miana przeciwciał na interpretację kliniczną. Nie można było wyznaczyć grupy o mianie wyższym niż 1825, gdyż w stosowanej metodzie na aparacie Maglumi takie miana zbadane są opisywane >1825. Być może zmiana górnej granicy możliwości oznaczania miana przeciwciał umożliwi inną ocenę skuteczności osocza przy ich wysokiej wartości.

Ocena skuteczności stosowania CCP w terapii COVID-19 musi być przeprowadzona w kontekście historii rozwoju metod terapeutycznych wobec tej choroby oraz gromadzenia dowodów naukowych. Metoda stosowania CCP została wprowadzona w czasie, gdy pojawiały się pierwsze dowody nieskuteczności chlorochiny i hydroksychlorochiny, gdy nie było żadnych leków przeciwwirusowych skutecznych wobec wirusa SARS-CoV-2, gdy brakowało dowodów naukowych o wartości steroidów i inhibitorów cytokin, gdy w ogóle nie było specyficznych przeciwciał monoklonalnych, ani żadnych informacji na temat ewentualnych prac nad szczepionką przeciwko SARS-CoV-2.

Na jesieni 2020 r. CCP stało się jedną z głównych opcji terapeutycznych dla pacjentów z objawowym COVID-19. Wtedy też zaczęły pojawiać się pierwsze doniesienia o skuteczności tej metody. Rok 2021 przyniósł znaczną liczbę doniesień na ten temat, a większość z nich wykazywała raczej brak lub małą skuteczność tej metody. Należy jednak podkreślić, że poza

badaniem RECOVERY, większość analiz obejmowała stosunkowo małe liczby pacjentów, więc wnioski o braku skuteczności muszą być ostrożne. Dodatkowo, badanie RECOVERY nie rozwiązało wielu kwestii, w tym kwestii skuteczności bardzo wczesnego lub wczesnego podawania CCP.

Analiza najważniejszych badań klinicznych i przeglądów systematycznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania CCP w terapii COVID-19 opublikowanych w roku 2021 pozostawia niejednoznaczne wrażenie, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów w immunosupresji, u których efekt terapeutyczny i poprawa stanu klinicznego były zazwyczaj widoczna.

W badaniu randomizowanym wieloośrodkowym RECOVERY [69] CCP zastosowano u 11558 pacjentów (5795 CVP vs 5763 placebo) hospitalizowanych z powodu COVID-19. Chorzy byli w stanie stabilnym, niewymagający tlenoterapii, ale z ryzykiem progresji, jednak bez związku czasowego od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Stosowano 2 jednostki CCP o wysokim mianie (ratio ≥ 6.0 EUROIMMUN IgG, kryteria FDA) vs opieka standardowa bez CCP. Do badania nie włączano pacjentów po transplantacji (SOT/HCT), a jedynie nielicznych pacjentów hematologicznych. Średnia wieku badanych wynosiła 63 lata, a mediana czasu od początku objawów do włączenia do badania to 9 dni. Śmiertelność w dniu 28 była porównywalna w obydwu grupach i wynosiła 24% w każdej grupie (RR=1,00; 95%CI=0,93-1,07; p=0,95). Nie stwierdzono różnic w zależności od obecności anty-SARS-CoV-2 w chwili włączenia do badania ani upływu czasu od początku objawów, przy wyznaczonej granicy ≤ 4 dni vs > 4 dni, a więc stosunkowo późno. Nie przeprowadzono analizy wyników leczenia < 72 h vs > 72 h od początku objawów, a taka różnica była istotna statystycznie w badaniu Libster i wsp. [43].

Przeгляд systematyczny i meta-analiza zastosowania CCP u pacjentów z COVID-19 przeprowadzona przez Janiaud i wsp. [72] objęła 10 RCT, jednak 88% pacjentów pochodziło z badania RECOVERY [69], co niewątpliwie zdominowało wyniki analizy. W pracy nie uwzględniono pacjentów po transplantacji (SOT/HCT), a tylko nielicznych pacjentów hematologicznych. Czas od początku objawów do włączenia do badania: bez specyfikacji w 5 RCT, ≤ 14 dni w 2 RCT, ≤ 12 dni w 1 RCT, ≤ 3 dni w 2 RCT [44, 43]. W analizie nie wykazano

wpływu CCP na wyniki leczenia ani czas hospitalizacji. Stwierdzono, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 CCP nie poprawia przeżycia ani innych parametrów klinicznych (długość hospitalizacji, progresja i konieczność wentylacji mechanicznej). Wyniki te uzyskano jednak u pacjentów, u których CCP stosowano bez uwzględnienia miana przeciwciał, czasu od początku objawów ani konieczności wentylacji mechanicznej.

Dwa badania randomizowane z wczesnym zastosowaniem CCP przerwano z różnych powodów. Badanie Korley i wsp. [49], oceniające wczesne zastosowanie CCP u pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19 wysokiego ryzyka przerwano po drugiej analizie pośredniej z powodu braku skuteczności. W tym badaniu leczono pacjentów ambulatoryjnych (stabilni, możliwość opieki ambulatoryjnej, niewymagający tlenoterapii) z ryzykiem progresji, ≤ 7 dni od początku wystąpienia objawów. Stosowano 1 jednostkę CCP o wysokim mianie (ID50 $\geq 1:250$, wg kryteriów FDA; ID50: 50% inhibitory dilution) vs placebo (250 ml barwionej soli fizjologicznej). Włączono 511 pacjentów (257 CCP vs 254 placebo), w tym 5 po transplantacjach narządowych i 2 z aktywną chorobą nowotworową. Mediana wieku wynosiła 54 lat, a mediana czasu od początku objawów do podania CCP wynosiła 4 dni. Stwierdzono, że zastosowanie CCP u pacjentów ambulatoryjnych wysokiego ryzyka progresji w przeciągu jednego tygodnia od początku objawów COVID-19 nie miało wpływu na zapobieganie progresji choroby. Nie wykazano też związku pomiędzy mianem przeciwciał i progresją choroby. Objawy niepożądane po CCP były podobne jak po podaniu soli fizjologicznej [49].

Drugie badanie RCT z wczesnym stosowaniem CCP u pacjentów wysokiego ryzyka z COVID-19 przerwano po rekrutacji 76% planowanej liczby pacjentów z powodu spadku liczby pacjentów z COVID-19 [43]. W tym badaniu kwalifikowano pacjentów z łagodnym COVID-19 (tzn. łagodna choroba układu oddechowego, z liczbą oddechów ≥ 30 na minutę lub saturacja tlenem $< 93\%$), z ryzykiem progresji (≥ 75 lat, lub 65-74 lat i choroby współistniejące), < 72 godzin od początku objawów. Stosowano 1 jednostkę CCP o wysokim mianie ($\geq 1:1000$ anty-S) vs placebo (250 ml barwionej soli fizjologicznej). Włączono 160 pacjentów (80 CCP vs 80 placebo), głównie ambulatoryjnych; nie włączano pacjentów po transplantacjach lub onkologicznych. Średnia wieku wynosiła 77 lat, a mediana czasu od początku objawów do podania CCP - 1,6 dnia. W tej analizie wykazano istotny efekt korzystny stosowania CCP. Wczesne zastosowanie (< 72 godzin od początku objawów) CCP o wysokim mianie u pacjentów starszych

(≥ 65 lat) z łagodną postacią COVID-19 spowodowało redukcję progresji choroby o 48% (RR=0,52; 95%CI=0,29-0,94; p=0,03). Efekt był zależny od miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 (anty-S IgG) w CCP [43].

W badaniu prospektywnym wieloośrodkowym z grupą kontrolną analizowano wczesne zastosowanie CCP u pacjentów z COVID-19 wysokiego ryzyka [73]. U pacjentów hospitalizowanych z ciężkim i/lub zagrażającym życiu COVID-19 zastosowano co najmniej 1 jednostkę CCP (w 90%: miano $\geq 1:1350$). Stwierdzono istotne obniżenie śmiertelności (1,2% CVP vs 7,0% kontrola), jeśli CCP było podane w przeciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala.

Nie wykazano różnic w stosowaniu CCP u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 w dwóch RTC [74, 75]. Włączono w nich odpowiednio 483 (320 CCP vs 163 opieka standardowa) i 160 (80 CVP vs 80 opieka standardowa) pacjentów. Nie włączono pacjentów po transplantacjach (narządowych lub komórkowych).

Siedem badań nierandomizowanych dotyczyło pacjentów w immunosupresji otrzymujących CCP [76-81]. W analizie 75 pojedynczych raportów obejmujących łącznie 238 pacjentów hospitalizowanych [79], w tym głównie z nowotworami hematologicznymi (chłoniaki 63, ostre białaczki 31, przewlekła białaczka limfatyczna 17, szpiczak mnogi 15, choroby mieloproliferacyjne 9), czas od początku objawów do podania CCP wynosił 27 dni (12-69). Łącznie 37/55 (67%) pacjentów hematologicznych demonstrowało gwałtowną poprawę stanu klinicznego po podaniu CCP. Pacjenci po transplantacjach narządowych demonstrowali wyraźną poprawę stanu klinicznego po podaniu CCP w 25/37 (68%) przypadkach. W badaniu ze sparowaną grupą kontrolną, pacjenci z nowotworami hematologicznymi w porównaniu z grupą kontrolną (matched-control study) mieli istotnie niższą śmiertelność 30-dniową: 13.3% vs 24.8%; HR=0,60; 95%CI=0,37-0,97. Również wśród pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej przeżycie było lepsze po podaniu CCP: HR=0,23; 95%CI=0,10-0,50 [81].

W badaniu pacjentów po terapii CAR-T 17/45 hospitalizowanych podano CCP z powodu COVID-19 [80]. Niższą śmiertelność stwierdzono u pacjentów, którzy otrzymali CCP: HR=0,37;

95%CI=0,15-0,93; p=0,03. Z kolei, w badaniu 23 pacjentów otrzymujących CCP vs 22 pacjentów w historycznej grupie kontrolnej (23 ostre białaczki, 6 przewlekła białaczka limfatyczna, 8 chłoniak nieziarniczy, 6 szpiczak mnogi, 2 inne) podawano 1 jednostkę CCP (200-250 ml) po upływie 48-72 godzin od początku objawów. Pacjenci po podaniu CCP mieli lepsze przeżycie (p=0,03) i łagodniejszy przebieg choroby (p=0,03) [77].

U 17 pacjentów hematologicznych SARS-CoV-2-seronegatywnych z głęboką limfopenią B-komórkową i przedłużonymi objawami COVID-19 (chłoniaki 13, przewlekła białaczka limfatyczna 3, nowotwory nie-hematologiczne 2) zastosowano CCP. Mediana czasu od początku objawów do podania CCP wynosiła 56 dni (7-83). W ciągu 48 godzin od podania CCP u 16 z 17 pacjentów wystąpiła poprawa stanu klinicznego. Nie obserwowano objawów niepożądanych [76]. W dwóch innych badaniach obejmujących łącznie 9 pacjentów (5 z chłoniakami, 3 po transplantacji narządowej, 1 z przewlekłą białaczką szpikową) zastosowanie CCP przyczyniło się do szybkiej poprawy stanu klinicznego u 8 z 9 pacjentów [82, 78].

Efekt terapeutyczny uzyskano również w badaniu retrospektywnym (US Expanded-Access CCP Program) [83]. Hospitalizowanym z wysokim ryzykiem progresji choroby podano 1 lub 2 jednostki CCP. Niższą śmiertelność w 30 dniu mieli pacjenci otrzymujący CCP z wysokim mianem przeciwciał: 22,3% vs 29,6% (RR=0,75; 95%CI=0,61-0,93). Efekt lepszego przeżycia był widoczny u pacjentów niewymagających wentylacji mechanicznej. Podanie CCP w ciągu 3 dni od rozpoznania COVID-19 skutkowało niższą śmiertelnością (o 7 punktów procentowych) [73].

Podsumowując wyniki wymienionych najważniejszych badań opublikowanych w roku 2021 dotyczących stosowania CCP w terapii pacjentów z COVID-19, należy podkreślić następujące informacje: brak skuteczności stosowania CCP u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, brak wpływu CCP o wysokim mianie przeciwciał na: poprawę przeżycia, długość hospitalizacji, progresję choroby i stosowanie wentylacji mechanicznej. Jednak w tych badaniach pojawiają się istotne problemy metodologiczne. Skuteczność oceniono głównie w jednym badaniu (RECOVERY trial) [69]: zawiera ono 85% wszystkich analizowanych pacjentów. Z kolei, przegląd systematyczny i metaanaliza wg Janiaud i wsp. [72] budzą pewne wątpliwości. Nie przeprowadzono analizy dla wysokości miana przeciwciał (wysokie vs niskie) CCP, wczesne (<72h) vs późne zastosowanie CCP, ani efektów u pacjentów niepoddawanych

mechanicznej wentylacji. Dodatkowo, tylko w 2 spośród 10 RCT zastosowano CCP z wysokim mianem, określonym zgodnie z kryteriami FDA, według których powinno być stosowane jedynie CCP z wysokim mianem (FDA, 04.02.2021). Jednak CCP wydaje się być skuteczne, jeśli jest właściwie zastosowane ze względu na miano, czas podania i stan kliniczny pacjenta. Jeśli CCP z wysokim mianem jest zastosowane odpowiednio wcześnie, tj. <72 godzin od początku objawów lub w łagodnym COVID (tj. liczba oddechów <30 na minutę; saturacja tlenu >93%), to jest skuteczne [73, 83, 43]. W randomizowanych badaniach wykazano, że CCP jest bezpieczną terapią, podobnie jak infuzja soli fizjologicznej [50, 43, 84]. CCP może odgrywać istotną rolę terapeutyczną, jeśli jest zastosowane przed wytworzeniem naturalnych przeciwciał [49], a w sytuacji pacjentów po transplantacji, onkologicznych i hematologicznych nawet w późniejszej fazie choroby (>72 godzin od początku objawów) [76, 82]. W badaniu Thompson i wsp., zastosowanie CCP dało w efekcie wyższą przeżywalność (143 CCP vs 823 pacjentów grupy kontrolnej) (HR=0.60; 95%CI=0,37-0,97) [81]. Korzystne doświadczenia z CCP opisano u 238 pacjentów onkohematologicznych [79].

Aktualne rekomendacje dotyczące stosowania CCP. Europejskie rekomendacje dotyczące leczenia COVID-19 u pacjentów w immunosupresji, w tym z białaczkami lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, opracowane przez ECIL-9 (www.ecil-leukemia.com), organizację non-profit łączącą grupy robocze EBMT (Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku; European Society for Blood and Marrow Transplantation), EORTC (Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworu; European Organization for Research and Treatment of Cancer); ICHS (Międzynarodowe Towarzystwo Pacjentów w Immunosupresji; International Immunocompromised Host Society) oraz ELN (Europejska Sieć Białaczkowa; European LeukemiaNet) opracowane we wrześniu 2021, w odniesieniu do stosowania CCP przedstawiono w Tabeli 20, natomiast dotyczące kompleksowego leczenia COVID-19 z uwzględnieniem CCP przedstawiono w Tabeli 21 (system rekomendacji przedstawiono w Aneksie 8). Z kolei rekomendacje AABB (American Association of Blood Banks) w zakresie stosowania CCP przedstawiono w Tabeli 22. Z danych zawartych w Tabelach 20-22 wynika, że pacjenci w immunosupresji (hematoonkologiczni, po transplantacjach) mogą mieć największą korzyść ze stosowania CCP. Niemniej jednak, rozwój technologii produkcji przeciwciał monoklonalnych, w tym casirivimab/imdevimab spowodował, że zainteresowanie

stosowaniem CCP w drugiej połowie 2021 roku stopniowo się zmniejszało. RCKiK w Bydgoszczy po raz ostatni wydało do leczenia CCP 29.12.2021 r.

Tabela 20. Rekomendacje ECIL-9 dotyczące stosowania CCP w populacji ogólnej i populacji pacjentów hematologicznych.

Randomizowane badania kliniczne	Populacja ogólna	Pacjenci hematologiczni	Piśmiennictwo
Pacjenci hospitalizowani: różne miano, czas od początku objawów i stan kliniczny			
Skuteczność (śmiertelność, długość hospitalizacji, mechaniczna wentylacja)	DI	B/CII/III	[69, 72]
Bezpieczeństwo	AI	AIII	
Wczesne CCP (≤ 72 godzin od początku objawów), wysokie miano CCP (kryteria FDA), łagodny COVID			
Skuteczność (progresja choroby)	BI	B/CII/III	[43]
Bezpieczeństwo	AI	AIII	
Pacjenci niehospitalizowani i CCP o wysokim mianie (FDA criteria), <7 dni od początku objawów			
Skuteczność (progresja choroby)	DI	Brak danych	[49]
Bezpieczeństwo	AI	AIII	

Tabela 21. Rekomendacje europejskie ECIL-9 dotyczące terapii COVID-19 u pacjentów w immunosupresji.

Faza	Profilaktyka poekspozycyjna	Łagodny lub umiarkowany COVID-19	Umiarkowany COVID-19	Ciężki COVID-19	Krytyczny COVID-19
Objawy COVID-19	Nie	Łagodne lub umiarkowane, bez duszności, bez potrzeby hospitalizacji z powodu COVID-19	Tak, kliniczne lub radiologiczne objawy LRTD, saturacja >90%, wymagający hospitalizacji i stosowania tlenu	Tak, niewydolność oddechowa saturacja <90% lub RR>30. Niektóre kryteria kwalifikują do postaci ciężkiej jeśli saturacja <94% lub <92%	ARDS, sepsa, wstrząs septyczny, mechaniczna wentylacja (inwazyjna lub nieinwazyjna) lub terapia wazopresorami
Leczenie	Przeciwciała monoklonalne Anti-S All [^]	Przeciwciała monoklonalne Anti-S All lub Osocze ozdrowieńców (CCP) o wysokim mianie BII* Inhalacje IFN b-1a CII Deksametazon DII	Remdesiwir BII C/I jeśli pacjent seronegatywny BII lub jeśli seronegatywny CCP CIII* Deksametazon All		C/I jeśli pacjent seronegatywny BII w NIV (brak danych dla MIV) Remdesiwir DII Deksametazon All
			Jeśli pogorszenie pomimo stosowania deksametazonu obecny stan zapalny zależny od COVID-19**, dodać 2 nd lek immunosupresyjny BIII: anty-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) BII lub anty-IL1 (anakinra) CII lub JAK-inhibitor (baracitinib/tofacinib) CII	Jeśli obecny ciężki stan zapalny zależny od COVID-19**, dodać 2 nd lek immunosupresyjny All: Anty-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) BII lub anty-IL1 (anakinra) CII lub JAK-inhibitor (baracitinib/tofacinib) CII	Jeśli obecny stan zapalny zależny od COVID-19**, dodać 2 nd lek immunosupresyjny All: Anty-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) BII

[^] U pacjentów z wysokim ryzykiem progresji COVID-19, zwłaszcza u osób nieszczepionych, nieodpowiadających na szczepienie lub u których oczekiwany jest brak odpowiedzi na szczepienie.

* Jeśli Anti-S MAbs nie są dostępne, podać w przeciagu do 72 godzin od początku objawów

** Jeśli CRP>75 mg/dl przy nieobecności infekcji bakteryjnej (w oparciu o badanie RECOVERY, Lancet 2021) lub inne dostępne informacje.

Anti-S MAbs, (przeciwciała monoklonalne) monoclonal antibodies against spike protein of SARS-CoV-2; C/I, casirivimab/imdevimab; CCP, convalescent plasma (osocze ozdrowieńców); LRTD, lower respiratory tract disease (infekcja dolnych dróg oddechowych); MV, mechanical ventilation (wentylacja mechaniczna); MIV, invasive (inwazyjna), NIV, non-invasive (nieinwazyjna).

Tabela 22. Rekomendacje AABB (American Association of Blood Banks) w zakresie stosowania CCP [85].

1.	W ocenie ryzyka i korzyści należy oceniać ryzyko związane ze stosowaniem CCP jako porównywalne ze stosowaniem standardowego osocza.
2.	Zastosowanie CCP jest najbardziej optymalne, gdy jest podane jak najwcześniej po wystąpieniu objawów. Zastosowanie CCP u pacjentów w późnym etapie rozwoju choroby lub poddawanych mechanicznej wentylacji nie przynosi korzyści terapeutycznej.
3.	Efektywność CCP jest zależna od ilości przeciwciał anty-SARS-CoV-2; CCP z wysokim mianem przeciwciał ma większą wartość niż CCP z niskim mianem przeciwciał. Pojedyncza jednostka CCP z wysokim mianem przeciwciał powinna zaspokoić potrzeby terapeutyczne pacjenta.
4.	Jeśli CCP grupy krwi B lub AB nie jest dostępne, u pacjentów z tymi grupami można zastosować osocze grupy A lub 0 z niskim mianem anty-A/B.
5.	W celu pełnego określenia skuteczności CCP u określonych grup pacjentów potrzebne są dalsze randomizowane badania kliniczne.

WNIOSKI

1. W okresie od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. RCKiK w Bydgoszczy był najbardziej aktywnym w Polsce ośrodkiem pozyskiwania, produkcji i wydawania pacjentom osocza ozdrowieńców.
2. W procesie pozyskiwania osocza stwierdzono bardzo duże zaangażowanie dawców wyrażające się zwiększeniem liczby donacji, przy czym:
 - A. Stosunkowo wysoki odsetek wśród dawców stanowiły osoby oddające krew po raz pierwszy i wielokrotni powtórni.
 - B. Większość dawców oddała tylko jedną donację.
 - C. Wśród dawców oddających pierwszą donację miano przeciwciał było porównywalne przez okres 6 miesięcy od zachorowania. Odnotowano niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost miana przeciwciał do 150 dni od zachorowania, następnie miano stopniowo malało.
3. Wczesne zastosowanie osocza ozdrowieńców miało korzystne znaczenie dla przebiegu klinicznego terapii pacjentów z COVID-19:
 - A. Czas podania osocza korelował ze skróceniem czasu hospitalizacji pacjentów, którzy przeżyli.
 - B. Przeżycie pacjentów było lepsze, jeśli osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji (79,9% vs 76,8%, $p=0,057$).
 - C. Nie wykazano znaczenia miana przeciwciał ochronnych w preparacie osocza na długość hospitalizacji ani przeżycie pacjentów.
 - D. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia terapii COVID-19 były: starszy wiek pacjentów (jako zmienna ciągła), obecność chorób współistniejących, ciężki lub średni stan ogólny pacjenta oraz konieczność zastosowania respiratora. Podanie osocza w pierwszej dobie hospitalizacji wykazywało graniczny wpływ na poprawę wyleczalności ($p=0,077$).

STRESZCZENIE

Zastosowanie osocza ozdowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy

Leczenie osoczem pobranym od osób po przebytych infekcjach wirusowych (CCP, convalescent plasma) to znana od dawna metoda leczenia niektórych chorób zakaźnych. Skutki pozytywne uzyskuje się zwłaszcza w tych przypadkach, gdy nie jest dostępna skuteczna metoda leczenia ani zapobiegania ich rozprzestrzenianiu (szczepienia). Osocze rekonwalescencyjne stosowano m.in. w czasie pandemii grypy hiszpanki w 1918 r. Wśród pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez grypę hiszpańską otrzymujących produkty z ludzkiej krwi po rekonwalescencji dochodziło do klinicznie istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu. Osocze od ozdowieńców stosowano również m.in. w leczeniu odry, świnki, ospy wietrznej, infekcji CMV czy parwowirusem B19. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) rekomendowała także użycie osocza ozdowieńców podczas epidemii gorączki krwotocznej wywołanej zakażeniem wirusem Ebola. Wykorzystanie osocza od ozdowieńców badano również w przypadku wybuchu epidemii SARS-CoV-1 w 2003 r., pandemii wirusa grypy H1N1 2009-2010 oraz epidemii MERS-CoV w 2012 r. W 2009 roku podczas pandemii grypy AH1N1 zaobserwowano znaczące obniżenie śmiertelności w grupie poddanej terapii osoczem ozdowieńców w porównaniu z grupą kontrolną (20,0% vs. 54,8%). Również w przypadku zastosowania osocza w leczeniu MERS oraz SARS zaobserwowano lepsze efekty terapeutyczne w porównaniu z grupą kontrolną.

Terapia osoczem ozdowieńców w większości przypadków jest skuteczna i dobrze tolerowana. Rzadko obserwowane są poważne reakcje niepożądane. Szczególnie w przypadku zastosowania osocza ozdowieńców w leczeniu różnych infekcji wirusowych można stwierdzić, że takie postępowanie zmniejsza śmiertelność, obniża wiremę, a w konsekwencji skraca czas hospitalizacji i przyspiesza rekonwalescencję chorych. Zastosowanie osocza rekonwalescencyjnego było natychmiast dostępną eksperymentalną terapią o niskim ryzyku.

W związku z wybuchem pandemii SARS-CoV-2 już 10.04.2020 r. Ministerstwo Zdrowia w ślad za wytycznymi Komisji Europejskiej poinformowało Centra Krwiodawstwa w Polsce o możliwości uruchomienia programu pobierania osocza od ozdrowieńców COVID-19.

Cele pracy:

Celem ogólnym badania była ocena zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w pierwszym roku otrzymywania i stosowania osocza ozdrowieńców w Polsce, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r., w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy (RCKiK).

Cele szczegółowe obejmowały analizę:

1. Danych z całej Polski, według danych z Narodowego Centrum Krwi.
2. Danych dotyczących procesu kwalifikacji ozdrowieńców do oddania krwi lub jej składników, pobierania, preparatyki i wydawania osocza CCP z RCKiK w Bydgoszczy do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego.
3. Danych dotyczących skuteczności zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego, na podstawie danych uzyskanych z tych szpitali, w tym: wpływu czasu zastosowania i miana przeciwciał w osoczu ozdrowieńców na przebieg hospitalizacji i przeżycie pacjentów w odniesieniu do innych czynników ryzyka.

Metodyka:

Badanie retrospektywne na podstawie dokumentacji RCKiK obejmuje pierwszy rok otrzymywania i stosowania osocza ozdrowieńców, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r.

Przeprowadzono:

1. Analizę danych dotyczących procesu kwalifikacji dawców-ozdrowieńców, pobierania osocza i wydawania do szpitali. Dane te zostaną przeanalizowane w stosunku do danych z całej Polski, według danych z Narodowego Centrum Krwi.
2. Analizę danych dotyczących zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego, na podstawie danych uzyskanych z tych szpitali.

Wyniki:

W okresie do 29.04.2021 r. łącznie w 21 RCKiK pozyskano 121896,2 jednostek CCP, w tym w Bydgoszczy - 14683 (12%). Wydano do leczenia 75858 jednostek, z tego w województwie kujawsko-pomorskim – 9330 jednostki, co klasyfikuje Bydgoszcz na pierwszym miejscu w Polsce.

Ozdrowieńcy stanowili 11,9% wszystkich krwiodawców, którzy oddali krew lub jej składniki w RCKiK w Bydgoszczy w badanym czasie. Wśród dawców większość stanowili: mężczyźni, wśród mężczyzn – dawcy wielokrotni, wśród kobiet - dawcy pierwszorazowi.

Znacznie większą grupę wśród ozdowieńców (39,8%) niż wśród pozostałych krwiodawców (23,4%) stanowiły osoby, które pierwszy raz przyszły oddać krew ($p < 0,001$) oraz takich, którzy oddali krew po ponad 2 latach przerwy od ostatniej donacji (19,8% vs 17,0%).

Większość dawców oddała krew jednorazowo, ale 28,8% dawców oddało krew co najmniej dwukrotnie. Najwięcej donacji odbyło się pomiędzy grudniem 2000 r. a marcem 2021 r., tj. po szczycie drugiej fali i w trakcie trzeciej fali pandemii. Wśród dawców oddających pierwszą donację wysokość miana przeciwciał była na porównywalnym poziomie przez okres 5 miesięcy od zachorowania. Odnotowano niewielki wzrost miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 do 150 dni od zachorowania, następnie miano stopniowo malało; różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$, test Kruskal-Wallis).

Większość preparatów CCP zostało wydanych do 29 szpitali w województwie kujawsko-pomorskim, a około 0,4% do placówek w innych województwach.

Liczba pacjentów, o których uzyskano dane kliniczne, wynosiła 3596 (50,1% wszystkich pacjentów leczonych CCP w naszym województwie). Ich charakterystyka: mężczyźni 59,5%; mediana wieku 68 lat (zakres: 1,3-100 lat); większość była w stanie średnim (56,8%) lub ciężkim (31,2%); choroby współistniejące występowały u 78,4% pacjentów. W 59% przypadków CCP zostało podane w pierwszej dobie (mediana: 1 doba, zakres 1-49). U osób wyleczonych czas hospitalizacji korelował z czasem podania CCP ($p < 0,001$), tzn. im szybciej podano CCP, tym czas hospitalizacji był krótszy. W analizowanej grupie pacjentów z COVID-19 przeżycie wynosiło 78,3%. Lepsze wyniki leczenia uzyskano, gdy:

- osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji (79,9% vs 86,8%, $p = 0,057$),
- chorzy byli młodsi; dla osób <50 lat wynosiło 91,0% vs 76,2% ($p < 0,001$),

- nie wymagali respiratora: 78,7% vs 26,9% ($p < 0,001$),
- ich stan ogólny był dobry 92,5% vs stan ogólny średni 81,0% vs stan ogólny ciężki 68,6% ($p < 0,001$),
- nie występowały chorób współistniejące 88,6% vs 75,9% ($p < 0,001$).

Grupa krwi i miano przeciwciał anti-SARS w podawanym osoczu nie miały wpływu na przeżycie. W analizie wielowariantowej czynników ryzyka zgonu wykazano, że w przypadku COVID-19 zwiększały go: stan ogólny pacenta (ciężki > średni > dobry), choroby współistniejące, konieczność stosowania respiratora. Ryzyko zgonu zmniejszał młodszy wiek pacjenta (jako zmienna ciągła), natomiast podanie osocza w pierwszej dobie hospitalizacji miało znaczenie graniczne ($p = 0,077$). Przetoczenie CCP było bardzo bezpiecznym postępowaniem terapeutycznym. Łagodne reakcje poprzetoczeniowe wystąpiły w 5/9356 (0,05%) przypadkach transfuzji.

Wnioski:

1. W okresie od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r. RCKiK w Bydgoszczy był najbardziej aktywnym w Polsce ośrodkiem pozyskiwania, produkcji i wydawania pacjentom osocza ozdrowieńców.
2. W procesie pozyskiwania osocza stwierdzono bardzo duże zaangażowanie dawców wyrażające się zwiększeniem liczby donacji, przy czym:
 - a. Stosunkowo wysoki odsetek wśród dawców stanowiły osoby oddające krew po raz pierwszy i wielokrotni powtórni.
 - b. Większość dawców oddało tylko jedną donację.
 - c. Wśród dawców oddających pierwszą donację miano przeciwciał było porównywalne przez okres 5 miesięcy od zachorowania. Odnotowano niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost miana przeciwciał do 150 dni od zachorowania, następnie miano stopniowo malało.
3. Wczesne zastosowanie osocza ozdrowieńców miało korzystne znaczenie dla przebiegu klinicznego terapii pacjentów z COVID-19:
 - A. Czas podania osocza korelował ze skróceniem czasu hospitalizacji pacjentów, którzy przeżyli.
 - B. Przeżycie pacjentów było lepsze, jeśli osocze podano w ciągu pierwszej doby hospitalizacji (79,9% vs 76,8%, $p = 0,057$).

- C. Nie wykazano znaczenia miana przeciwciał ochronnych w osoczu na długość hospitalizacji ani przeżycie pacjentów.
- D. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia terapii COVID-19 były: starszy wiek pacjentów (jako zmienna ciągła), obecność chorób współistniejących, ciężki lub średni stan ogólny pacjenta oraz konieczność zastosowania respiratora. Podanie osocza w pierwszej dobie hospitalizacji wykazywało graniczny wpływ na poprawę wyleczalności ($p=0,077$).

SUMMARY

The use of SARS-CoV-2/COVID-19 convalescent plasma in context of activity of Regional Center of Blood Donation and Blood Treatment (Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa) in Bydgoszcz

Treatment with plasma obtained from people cured of viral infection (CCP, convalescent plasma) is a well-known approach in the therapy of infectious diseases. Positive effects are obtained especially in those cases where no effective treatment or prevention of their spread (vaccination) is available. Convalescence plasma has been used, among others, during the Spanish influenza pandemic (1918). Patients with Spanish Influenza Pneumonia receiving human blood products after recovery had a clinically significant reduction in the risk of death. Plasma from convalescents was also used, among others in the treatment of measles, mumps, chicken pox, CMV infections or parvovirus B19. The World Health Organization (WHO) also recommended the use of convalescent plasma during the Ebola virus-induced hemorrhagic fever epidemic. The use of plasma from convalescents was also studied in the case of the SARS-CoV-1 outbreak in 2003, the 2009-2010 influenza H1N1 pandemic and the 2012 MERS-CoV epidemic. In 2009, during the AH1N1 influenza pandemic, a significant reduction in mortality was observed in the group treated with plasma of convalescents compared to the control group (20.0% vs. 54.8%). Also, in the case of the use of plasma in the treatment of MERS and SARS, better therapeutic effects were observed compared to the control group.

Plasma therapy for convalescents is effective and well tolerated in most cases. Serious adverse reactions are rarely reported. Especially in the case of the use of convalescent plasma in the treatment of various viral infections, it can be stated that such a procedure reduces mortality, lowers viremia, and consequently shortens the hospitalization time and accelerates the patients' convalescence. The use of convalescent plasma was an immediately available low-risk experimental therapy.

Due to the outbreak of the SARS-CoV-2 pandemic, on April 10th, 2020, the Ministry of Health, following the guidelines of the European Commission, informed the Blood Donation Centers in Poland about the possibility start-up a plasma collection program from COVID-19 convalescents.

Objectives of the study

Main objective: The main objective of the study was analysis of the use of SARS-CoV-2/COVID-19 convalescent plasma (CCP) in the first year of obtaining and using plasma of convalescents in Poland, i.e. from 01/05/2020 to 30/04/2021, in context of activity of Regional Center of Blood Donation and Blood Treatment in Bydgoszcz (RCKiK).

Specific objectives:

- (1) Analysis of data from Poland, based on information of National Blood Center.
- (2) Analysis of data of production of CCP in following stages: donor qualification, donation of blood by donors, production of plasma, dispensation of CCP to hospitals.
- (3) Clinical data analysis of efficacy of CCP used in patients treated for COVID-19 in hospitals of the Kuyavian-Pomeranian region, based on the data obtained from these hospitals, including: the influence of time of CCP administration and its titer on time of discharge and overall survival with respect to other risk factors.

Methods:

The retrospective study based on RCKiK documentation covers the first year of obtaining and using plasma of convalescents, i.e. from 01/05/2020 to 30/04/2021.

Conducted:

1. Data analysis on the process of qualifying donors-convalescents, plasma collection and delivery to hospitals. These data will be analyzed against data from all over Poland, according to data from the National Blood Center.
2. Analysis of data on the use of plasma of convalescents in patients treated for COVID-19 in hospitals of the Kuyavian-Pomeranian region, based on data obtained from these hospitals.

Results:

Up to the end of April 2021 (30.04.2021) overall in 21 regional blood banks in Poland a total number of 121896,2 units of CCP were produced, including 14683 (12%) units in Bydgoszcz. 75858 units were issued for treatment, including 9330 units in the Kuyavian-Pomeranian region. This has classified Bydgoszcz (RBB, RCKiK) as a leading center in Poland.

Convalescents accounted for 11,9% of all donors who donated blood or its components to RCKiK in Bydgoszcz during the study period. The majority of donors were: men, among men - multiple donors, and among women - first-time donors. A much larger group among convalescents (39,8%) than among other blood donors (23,4%) were people who came to donate blood for the first time ($p < 0.001$) and those who donated blood more than 2 years after the last donation (19,8% vs 17,0%).

Most of donors donated once, while 28,8% at least twice. Majority of donations had place between December 2020 and March 2021 (peak of second wave and during third wave). Among the donors who made the first donation, the level of antibody titers remained at a comparable level for the period of 5 months after the onset of the disease. There was a slight increase in anti-SARS-CoV-2 antibody titer up to 150 days after onset, then the titer gradually decreased; the differences were statistically significant ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis test).

A vast majority of CCP were dispensed to 29 hospitals in kujawy-pomerania region, and 0,4% to other regions.

Clinical data were obtained from 3596 patients (50.1% of all patients treated with CCP in our region). Basic characteristics of the patients: males 59,5%; median age 68 years (range: 1,3-100 years); majority in moderate (56,8%) or severe (31,2%) clinical status; comorbidities in 78,4% patients. In 59% cases, CCP was administered in initial 24 hours of hospitalization (median: 1 day, range 1-49 days).

In cured patients, time of hospitalization correlated with day of administration of CCP ($p < 0,001$), i.e., the sooner CCP was administered, the time of hospitalization was shorter.

The overall survival from COVID-19 was 78,3% in analyzed group of patients. The outcome was better:

- when CCP was administered during first day of hospitalization (79,9% vs 86,8%, $p = 0,057$)
- in younger patients; for age < 50 years 91,0% vs 76,2% for older ones ($p < 0,001$)

- when respirator was not necessary: 78,7% vs 26,9% ($p < 0,001$)
- good clinical status 92,5% vs moderate 81,0% vs severe 68,6% ($p < 0,001$)
- without comorbidities 88,6% vs 75,9% ($p < 0,001$)

Antibody level in CCP unit and blood group had no impact on survival from COVID-19.

In multivariate analysis, following risk factors contributed significantly to death from COVID-19: overall patient clinical status at admission (severe > moderate > good), comorbidities, necessity for use of respirator. Risk of death was decreased in: younger patients (no age threshold; continuous variable), while administration of CCP in first day of hospitalization had borderline significance ($p = 0,077$).

The use of CCP was safe therapeutic approach. Mild reactions occurred only in 5/9356 (0,05%) after transfusion.

Conclusions

1. In the period from 01/05/2020 to 30/04/2021, RCKiK in Bydgoszcz was the most active center in Poland for obtaining, producing and distributing convalescent plasma to patients.
2. In the process of plasma donation, a very high commitment of donors was found, expressed in an increase in the number of donations:
 - A. Relatively high percentage of donors were donors who donated blood for the first time and for multiple repeat donors.
 - B. Most donors have made only one donation.
 - C. Among the donors who donated the first donation, the antibody titer was comparable over the period of 5 months after the onset of the disease. There was a slight but statistically significant increase in the antibody titer up to 150 days after the onset of the disease, then the titer gradually decreased.
3. Early administration of convalescent plasma had beneficial effect for clinical course of patients with COVID-19.
 - A. The time of plasma administration correlated with the reduction of hospitalization time in surviving patients.
 - B. Administration of CCP during initial 24 hours after admission of patient to the hospital, tend to improve survival from COVID-19 (79,9% vs 76,8%, $p = 0,057$).

- C. Antibody titer had no impact on time of discharge or overall survival of patients.
- D. The risk factors for COVID-19 therapy failure were: older age of patients (continuous variable), presence of comorbidities, severe or moderate general condition of the patient, and the need for a ventilator. The administration of plasma on the first day of hospitalization showed a borderline effect on the improvement of the cure rate ($p=0,077$).

PIŚMIENICTWO

1. World Health Organization Situation Report. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Shan H, Zhang P. Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Transfusion*. 2004 Apr;44(4):467-9.
3. Teo D. Blood supply management during an influenza pandemic. *ISBT Science series*. 2009;4(n2):293-98.
4. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang*. 2020 Nov;115(8):601-02.
5. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002 Dec 4;532(1-2):107-10.
6. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res*. 2020;5:181.
7. Corman VM, Rabenau HF, Adams O, Oberle D, Funk MB, Keller-Stanislawski B, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion*. 2020 Jun;60(6):1119-22.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
9. Cappy P, Candotti D, Sauvage V, Lucas Q, Boizeau L, Gomez J, et al. No evidence of SARS-CoV-2 transfusion transmission despite RNA detection in blood donors showing symptoms after donation. *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1888-91.
10. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1631-33.
11. Cho HJ, Koo JW, Roh SK, Kim YK, Suh JS, Moon JH, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health*. 2020 Nov;13(11):1678-79.
12. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1406-07.
13. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1278-80.
14. Luo SH, Liu W, Liu ZJ, Zheng XY, Hong CX, Liu ZR, et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1123-25.
15. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):410-11.
16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-79.
17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-15.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
19. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020 Feb;25(5).
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-82.

21. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2113-18.
22. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6).
23. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1382-92.
24. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):632-44.
25. Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2021 Dec 23:eabl7430.
26. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ*. 2021 Oct 4;375:n2422.
27. van Griensven J, Edwards T, Baize S, Ebola-Tx C. Efficacy of Convalescent Plasma in Relation to Dose of Ebola Virus Antibodies. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2307-09.
28. Wong VW, Dai D, Wu AK, Sung JJ. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J*. 2003 Jun;9(3):199-201.
29. WHO MERS-CoV Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr*. 2013 Nov 12;5.
30. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):447-56.
31. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020 May 26;58(6).
32. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):845-48.
33. Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1478-88.
34. Wan WY, Lim SH, Seng EH. Cross-reaction of Sera from COVID-19 Patients with SARS-CoV Assays. *Ann Acad Med Singap*. 2020 Jul;49(7):523-26.
35. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581(7809):465-69.
36. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2027-34.
37. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 28;117(17):9490-96.
38. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest*. 2020 Jul;158(1):e9-e13.
39. Andersen KJ, Klassen SA, Larson KF, Ripoll JG, Senefeld JW, Clayburn AJ, et al. Recruitment Strategy for Potential COVID-19 Convalescent Plasma Donors. *Mayo Clin Proc*. 2020 Nov;95(11):2343-49.
40. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 2020 Sep 1;130(9):4791-97.
41. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020 Oct;59(5):102875.

42. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK, Almusawi YA, 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 Sep 1;28(3):357-66.
43. Libster R, Perez 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 Feb 18;384(7):610-18.
44. Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, Chhabra K, Kale P, Gupta A, et al. Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *medRxiv.* 2020:2020.10.25.20219337.
45. 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 Nov;16(8):2181-91.
46. 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 Oct 15;131(20).
47. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. 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 Oct 22;371:m3939.
48. Li L, Tong X, Chen H, He R, Lv Q, Yang R, et al. Characteristics and serological patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation. *Transfusion.* 2020 Aug;60(8):1765-72.
49. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Callaway CW. Convalescent Plasma for Outpatients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* 2021 Dec 2;385(23):2206-07.
50. 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 Nov 18;385(21):1951-60.
51. 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 Jul 1;49(7):1015-25.
52. 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 Jul 1;131(13).
53. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, Maree C, Bailey N, Bailey M, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series. *Blood.* 2020 Aug 6;136(6):759-62.
54. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med.* 2020 Nov;26(11):1708-13.
55. Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, Alhuraish F, Rouheldeen NA, Alshammari FR, et al. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:439-46.
56. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, 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 Jan;191(1):90-107.
57. Yoon HA, Bartash R, Gendlina I, Rivera J, Nakouzi A, Bortz RH, 3rd, et al. Treatment of severe COVID-19 with convalescent plasma in Bronx, NYC. *JCI Insight.* 2021 Feb 22;6(4).
58. 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 Sep;95(9):1888-97.

59. Yunoki M, Urayama T, Yamamoto I, Abe S, Ikuta K. Heat sensitivity of a SARS-associated coronavirus introduced into plasma products. *Vox Sang.* 2004 Nov;87(4):302-3.
60. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals.* 2005 Jun;33(2):95-9.
61. Groner A, Broumis C, Fang R, Nowak T, Popp B, Schafer W, et al. Effective inactivation of a wide range of viruses by pasteurization. *Transfusion.* 2018 Jan;58(1):41-51.
62. Pinna D, Sampson-Johannes A, Clementi M, Poli G, Rossini S, Lin L, et al. Amotosalen photochemical inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med.* 2005 Aug;15(4):269-76.
63. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion.* 2016 Dec;56(12):2948-52.
64. Hindawi SI, Hashem AM, Damanhour GA, El-Kafrawy SA, Tolah AM, Hassan AM, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. *Transfusion.* 2018 Jan;58(1):52-59.
65. Hashem AM, Hassan AM, Tolah AM, Alsaadi MA, Abunada Q, Damanhour GA, et al. Amotosalen and ultraviolet A light efficiently inactivate MERS-coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med.* 2019 Dec;29(6):434-41.
66. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sang.* 2020 Aug;115(6):495-501.
67. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol.* 2020 Dec;5(12):1598-607.
68. Zhu L, Xu X, Zhu B, Guo X, Xu K, Song C, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 Specific and Neutralizing Antibodies over Seven Months after Symptom Onset in COVID-19 Patients. *Microbiol Spectr.* 2021 Oct 31;9(2):e0059021.
69. Recovery Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2049-59.
70. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Nov 2;326(17):1690-702.
71. 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 Nov;27(11):2012-24.
72. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Heprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021 Mar 23;325(12):1185-95.
73. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol.* 2020 Nov;190(11):2290-303.
74. Devos T, Van Thillo Q, Compennolle 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 Feb;59(2).
75. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatt 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 Feb;59(2).
76. Hueso T, Poudroux C, Pere H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood.* 2020 Nov 12;136(20):2290-95.

77. Biernat MM, Kolasinska A, Kwiatkowski J, Urbaniak-Kujda D, Biernat P, Janocha-Litwin J, et al. Early Administration of Convalescent Plasma Improves Survival in Patients with Hematological Malignancies and COVID-19. *Viruses*. 2021 Mar 8;13(3).
78. Fung M, Nambiar A, Pandey S, Aldrich JM, Teraoka J, Freise C, et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transpl Infect Dis*. 2021 Apr;23(2):e13477.
79. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK, Senese KA, Wiggins CC, Bostrom BC, et al. Use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunosuppression. *Transfusion*. 2021 Aug;61(8):2503-11.
80. Spanjaart AM, Ljungman P, de La Camara R, Tridello G, Ortiz-Maldonado V, Urbano-Ispizua A, et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021 Dec;35(12):3585-88.
81. Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, Rubinstein SM, Joyner MJ, Choueiri TK, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2021 Jun 17.
82. Betrains A, Godinas L, Woei AJF, Rosseels W, Van Herck Y, Lorent N, et al. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(6):1100-05.
83. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1015-27.
84. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-29.
85. Cohn CS, Estcourt L, Grossman BJ, Pagano MB, Allen ES, Bloch EM, et al. COVID-19 convalescent plasma: Interim recommendations from the AABB. *Transfusion*. 2021 Apr;61(4):1313-23.

ANEKSY

Aneks 1. Zalecenia AOTMiT w zakresie terapii COVID-19

Lek	Zalecenia AOTMiT z 10.2021
1. Leki przeciwwirusowe	
Remdesiwir	<p>Stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5-7 dni od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO₂) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).</p> <p><i>Zalecenie obarczone jest dużą niepewnością. Dotychczasowe dowody naukowe, dotyczące korzyści ze stosowania remdesiwiru, pochodzą z dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, których wyniki nie są spójne. W przeprowadzonym na grupie ponad tysiąca chorych badaniu ACTT-1 wykazano krótszy czas do wyzdrowienia i mniejsze ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych remdesiwirem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Efekt ten zanotowano w analizie dla całej badanej populacji, ale szczególnie wyraźny był w podgrupie o średnim nasileniu choroby – u pacjentów wymagających tlenoterapii. Nie wykazano istotnych korzyści zarówno u pacjentów z łagodniejszym jak i cięższym przebiegiem choroby. Drugie badanie (SOLIDARITY) przeprowadzono na grupie ponad 5 tysięcy chorych. Do dnia wydania obecnych zaleceń, wyniki badania nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie medycznym. Dostępne dane, opublikowane na portalu MedRxiv, nie potwierdzają przewagi remdesiwiru w całej populacji leczonej ani u pacjentów na tlenoterapii, co podważa wyniki ACCT-1.</i></p> <p><i>Eksperti stoją na stanowisku, iż w zaistniałej sytuacji, stosowanie remdesiwiru, ograniczone do wczesnego okresu choroby, wyłącznie u pacjentów z obniżoną saturacją krwi obwodowej tlenem, bez uszkodzenia wątroby i wymagających tlenoterapii, jest uzasadnione, do czasu, gdy dalsze badania wyjaśnią skuteczność leku. W sytuacji, kiedy dojdzie do niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia w warunkach OIT nie ma wskazań do wdrożenia ani kontynuowania terapii remdesiwirem.</i></p>
Chlorochina / hydroksychlorochina	<p>Nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny zarówno w profilaktyce poekspozycyjnej, jak i leczeniu COVID-19.</p> <p><i>Brak jest naukowych dowodów na skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny, a niektóre badania wskazują na ich szkodliwe działanie. Wyniki niektórych badań zwracają uwagę na potencjalnie szkodliwe działanie tych leków (głównie kardiologiczne).</i></p>
Amantadyna	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19, ograniczając jej użycie do badania klinicznego.</p> <p><i>Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę 3 dostępnych publikacji: 1 badanie z grupą kontrolną (Mancilla-Galindo 2020) i dwa opisy serii przypadków (Aranda-Abreu 2020, Rejdak 2020), których niska jakość i wiarygodność nie pozwalają na przyjęcie tezy o skuteczności amantadyny w COVID-19. Badanie Mancilla-Galindo 2020, będące retrospektywną analizą wielu tysięcy pacjentów leczonych w szpitalach covidowych Mexico City, objęło m.in. 319 chorych, u których zastosowano amantadynę, nie wykazało skuteczności amantadyny w monoterapii, a sami autorzy konkludują, iż ich wyniki wskazują na brak zasadności kontynuowania prób klinicznych z amantadyną w COVID-19.</i></p>
Lopinawir + rytonawir	<p>Nie zaleca się stosowania lopinawiru i rytonawiru u pacjentów z COVID-19. Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii w COVID-19.</p>

Fawipirawir	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania fawipirawiru, ograniczając jego użycie do badania klinicznego. Nie zaleca się rutynowego stosowania interferonu-β u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.</p> <p><i>Analiza wyników RCTs (Ivashchenko 2020, Balykova 2020, Dabbous 2020) wskazuje na brak wpływu stosowania fawipirawiru na śmiertelność w porównaniu do opieki standardowej. Wyniki badań sugerują jednak, że fawipirawir może skracać czas do poprawy klinicznej (Ruzhentzova 2020) i czas do wyleczenia (Udwadia 2020), wydłużać czas do konieczności wdrożenia wsparcia oddechowego (tj. HFNO, ECMO, dodatkowy tlen, wentylacja mechaniczna lub nieinwazyjna – Udwadia 2020), jak również poprawiać status kliniczny pacjentów (Balykova 2020, Ruzhentzova 2020) i zmniejszać zmiany płucne (Balykova 2020). Analizowane RCTs uwzględniały w większości pacjentów stanie łagodnym bądź umiarkowanym.</i></p>
Interferon beta	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania interferonu-β u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.</p> <p><i>Brak dostatecznych dowodów na skuteczność interwencji uzasadniających rutynowe stosowanie interferonu, niemniej jednak wyniki dwóch małych RCTs (Davoudi-Monfared 2020, Rahmani 2020) sugerują możliwość uzyskania korzyści ze stosowania leku, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach</i></p>
Osocze ozdrowieńców	<p>Wobec niepotwierdzenia skuteczności interwencji w większości badań z randomizacją i ich metaanalizach, nie zaleca się rutynowego stosowania osocza ozdrowieńców u chorych hospitalizowanych z COVID-19.</p> <p><i>Badania obserwacyjne (ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2020, Salazar E 2021, Hegerova 2020, Liu 2020) oraz opinie ekspertów klinicznych, sugerowały możliwość korzystnego efektu podawania osocza ozdrowieńców we wczesnej fazie wirerii, w szczególności u chorych z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby bądź obniżoną odpornością. Badania te sugerowały, iż terapia ta może mieć znaczenie w pierwszych trzech dniach choroby.</i></p> <p><i>Wyniki próby klinicznej z randomizacją Libster 2020 potwierdziły tę linię wnioskowania, gdyż wykazały znamiennej skuteczność terapii osoczem, podanym do 72 h od początku objawów, względem placebo, w odniesieniu do punktu końcowego, jakim było wystąpienie ciężkiej choroby układu oddechowego: 16% vs 31%; RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,94).</i></p> <p><i>Jednak w wynikach największego RCT (platforma badawcza RECOVERY) nie odnotowano znamiennej niższej śmiertelności w 28. dniu choroby u pacjentów otrzymujących osocze, w stosunku do grupy kontrolnej, nieotrzymującej osocza. Wykonano analizę podgrup w zależności od czasu podania osocza. W grupie, która otrzymała osocze (wysokie miano przeciwciał) w okresie do 4 dnia choroby włącznie, śmiertelność była nieznacznie niższa niż w grupie kontrolnej, nieotrzymującej osocza: 268/933 (29%) vs 306/975 (31%); RR=0,91 (95% CI: 0,77; 1,07).</i></p>
Immunoglobuliny nieswoiste	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania immunoglobulin nieswoistych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do medycznego eksperymentu leczniczego.</p> <p><i>Jakość dostępnych badań eksperymentalnych z randomizacją (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021, Gharebaghi 2020) jest zróżnicowana. Jednym z głównych ograniczeń jest niska liczebność badanych grup (od 16 do 50 pacjentów w grupie). Występowały różnice w odniesieniu do:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • stanu pacjentów włączanych do badań (od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego) oraz • stosowanego leczenia dodatkowego, zarówno grupach badanych jak i kontrolnych, • ocenianych punktów końcowych. <p><i>W 2 badaniach analizowano wpływ immunoglobulin na ryzyko zgonu - wyniki nie są spójne. W badaniu Gharebaghi 2020 obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności w grupie badanej, natomiast w badaniu Tabarasi 2020 nie uzyskano znamienych statystycznie różnic.</i></p> <p><i>Wyniki badań sugerują możliwą korzyść w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021), skrócenia czasu pobytu na OIT</i></p>

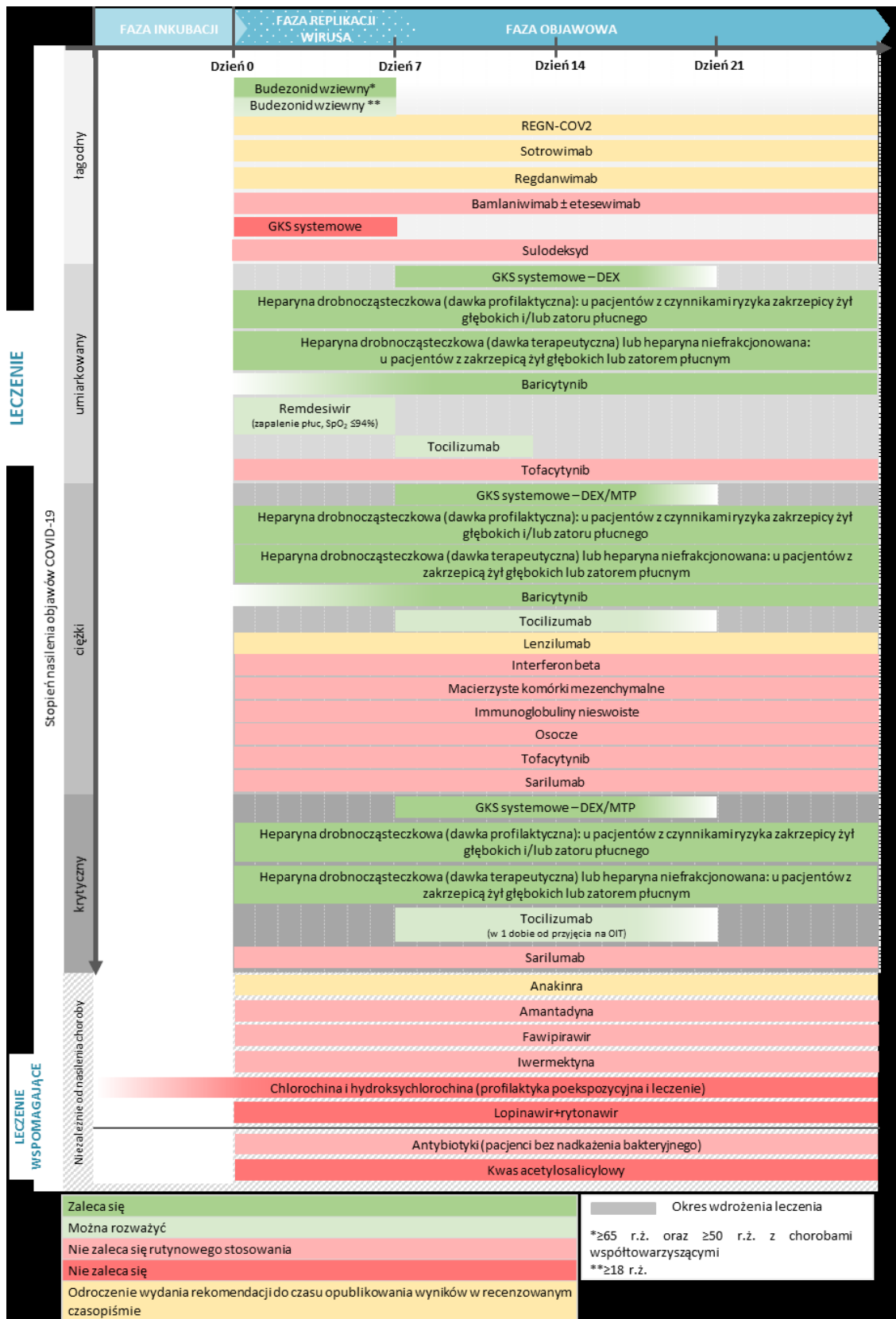
	<p>(Sakoulas 2020), skrócenia czasu wentylacji mechanicznej (Raman 2021) oraz redukcji częstości stosowania wentylacji mechanicznej (Sakoulas 2020). Należy jednak podkreślić, że wyniki obarczone są dużą niepewnością.</p>
Macierzyste komórki mezenchymalne	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania mezenchymalnych komórek macierzystych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do eksperymentu medycznego.</p>
Bamlanivimab	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.</p> <p><i>Brak jest danych potwierdzających wpływ stosowania bamlanivimabu na śmiertelność w leczeniu pacjentów z COVID-19. Wyniki RCT BLAZE-1 (Gottlieb 2021) wskazują, że bamlanivimab może łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, jednak istotne statystycznie różnice względem placebo odnotowano wyłącznie dla dawek 700 mg i 7000 mg (brak różnic przy zastosowaniu dawki 2800 mg).</i></p>
Bamlanivimab + etesevimab	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu z etesevimabem u ambulatoryjnych pacjentów z COVID-19. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.</p> <p><i>Przeciwciała bamlanivimab z etesevimabem mogą łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność terapii bamlanivimab + etesevimab w dawce odpowiednio 700 mg + 1400 mg. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT BLAZE-1 (Gottlieb 2021) oraz danych udostępnionych w raporcie EMA.</i></p>
REGN-COV2 (kasirivimab+ imdewimab)	<p>Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ambulatoryjnych o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym), • hospitalizowanych we wczesnej fazie choroby. <p><i>REGN-COV2 łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających ich wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT COV-2067 (Weinreich 2021, Weinreich 2020, dane udostępnione w raporcie EMA) oraz badaniu obserwacyjnym Webb 2021.</i></p> <p><i>W badaniu COV-2067 (Weinreich 2021 – pre-print) nie wykazano korzyści w zakresie śmiertelności, jednak odnotowano zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz skrócenie czasu do ustąpienia objawów (o 4 dni).</i></p>
Regdanvimab	<p>Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID 19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.</p> <p><i>Regdanvimab łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest jednak na RCT Eom 2021 (pre-print).</i></p>
Lenzilumab	<p>Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach hospitalizowanych chorych na COVID-19.</p> <p><i>Wyniki badania LIVE-AIR (Temesgen 2021 – pre-print) wskazują, iż subpopulacją pacjentów odnoszącą największe korzyści wydaje się być grupa pacjentów z CRP<150 mg/L oraz poniżej 85 r.ż., w której odnotowano największe zmniejszenie śmiertelności, jak również korzyści w zakresie przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej oraz skrócenia czasu do wyzdrowienia. Ponadto, w ramach przeżycia wolnego od wentylacji wykazano, iż większe korzyści odnieśli pacjenci hospitalizowani maksymalnie 2 dni przed włączeniem do badania.</i></p>

Sotrowimab	<p>Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID 19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.</p> <p><i>Sotrowimab łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających jego wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT COMET-ICE (Gupta 2021 – pre-print).</i></p> <p><i>Dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona, m.in. ze względu na konieczność podawania leku w postaci wlewu dożylnego, co wymaga zaangażowania opieki ambulatoryjnej</i></p>
Iwermektyna	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19; ograniczając jej użycie do eksperymentu badawczego.</p> <p><i>Iwermektyna to lek przeciw pasożytniczy, który hamuje replikację wielu wirusów w tym SARS-CoV-2 in vitro. Iwermektyna może interferować z lekami hamującymi cytochrom CYP3A4, a w dużych stężeniach może być neurotoksyczna.</i></p> <p><i>Dowody naukowe na skuteczność iwermektyny są w większości niskiej jakości, nie są przekonujące i nie pozwalają na ostateczne wnioskowanie. Poprawnie przeprowadzona praca Lopez-Medina 2021 (pacjenci z łagodnym przebiegiem COVID-19) nie wykazuje przewagi iwermektyny nad placebo. Liczba zgonów w obu ramionach była bardzo mała i nie pozwala na ocenę wpływu iwermektyny na śmiertelność.</i></p> <p><i>Aktualnie dla iwermektyny w leczeniu COVID-19 w Europie i Ameryce Północnej toczą się duże badania kliniczne z randomizacją (COVIDOUT, IVER-303, PRINCIPLE), których wyniki mogą dostarczyć wiarygodnych danych umożliwiających ponowną analizę jej efektywności w COVID-19.</i></p>
2. Leki przeciwzapalne	
Glikokortykosteroidy (GKS)	
Glikokortykosteroidy systemowe	<p>Zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, dożylnie lub doustnie przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).</p> <p>Nie zaleca się stosowania GKS, podawanych systemowo, u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 i w ciągu pierwszych 5-7 dni choroby, czyli w okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych, ze względu na ryzyko nasilenia replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie.</p>
Budezonid wziewny	<p>U wszystkich pacjentów ambulatoryjnych ≥ 65 r.ż. oraz ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi, u których wystąpiły objawy COVID-19, zaleca się wczesne włączenie wziewnego budezonidu w dawce 800 mcg 2 razy dziennie.</p> <p>Podawanie leku można rozważyć u wszystkich ambulatoryjnych chorych >18 r.ż. z objawami COVID-19.</p>
Leki przeciwcytokinowe	
Tocilizumab	<p>Zaleca się rozważyć stosowanie tocilizumabu, poza zarejestrowanymi wskazaniami, u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym. Tocilizumab podaje się jednorazowo, dożylnie, 800 mg jeśli masa ciała >90 kg; 600 mg jeśli >65 kg i ≤ 90 kg; 400 mg jeśli >40 i ≤ 65 kg i 8 mg/kg m.c. jeśli ≤ 40 kg. Druga dawka może być podana 8-24 h później, jeśli w opinii lekarza stan pacjenta się nie poprawił.</p> <p>Kryteria kwalifikacji chorych:</p> <p>Wyniki randomizowanego badania klinicznego RECOVERY wskazują na zasadność stosowania tocilizumabu, w połączeniu z deksametazonem, u hospitalizowanych pacjentów z SpO₂ <92% i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L. U chorych wentylowanych mechanicznie leczenie tocilizumabem należy rozpoczynać możliwie wcześnie, nie później niż w 1. dobie od wdrożenia wspomaganie oddechowego. Według polskiej</p>

	bazy SARSTer, największą korzyść ze stosowania tocilizumabu uzyskują pacjenci z SpO ₂ ≤90% i stężeniem IL-6 >100 pg/ml.
Anakinra	Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie, tymczasem nie zaleca się rutynowego stosowania anakinry, ograniczając jej użycie do badania klinicznego. <i>Wyniki próby klinicznej z randomizacją SAVE-MORE, opisane w ramach nierecenzowanego doniesienia Kyriazopoulou 2021 (pre-print), wskazują, że terapia anakinrą u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 wiąże się z ok. 50% redukcją ryzyka zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do placebo. Stosowanie anakinry może również przynosić korzyści w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji, skrócenia czasu pobytu na OIT, poprawy stanu klinicznego i zapobiegania progresji do niewydolności oddechowej. Mając na względzie, iż dane pochodzą z publikacji typu pre-print Kyriazopoulou 2021, nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o skuteczności anakinry do czasu opublikowania wyników w recenzowanym czasopiśmie. Wyniki innej próby klinicznej z randomizacją (CORIMUNO-ANA-1), u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19, nie wykazały znamienych statystycznie różnic w częstości zgonów, w stanie klinicznym, wypisach ze szpitala, w złożonym punkcie końcowym obejmującym: wentylację nieinwazyjną / wentylację mechaniczną / zgon.</i>
Sarilumab	Nie zaleca się rutynowego stosowania sarilumabu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego. <i>Analiza wyników badania REMAP-CAP (Gordon 2021, Derde 2021 – pre-print) wskazuje na znamienne statystycznie zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z krytyczną postacią choroby, wynikające ze stosowania sarilumabu w dawce 400 mg. W badaniu Lescure 2021, u pacjentów z ciężką / krytyczną postacią COVID-19, nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie korzyści w żadnym z istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym dla śmiertelności. Podobnie, w badaniu Sivapalasingam 2021 – u pacjentów z krytycznym COVID-19 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych w grupie otrzymującej sarilumab (200 mg i 400 mg) w porównaniu do placebo.</i>
Inhibitory kinaz	
Baricytynib	Zaleca się stosowanie baricytynibu u hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem COVID-19 o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. <i>Wyniki badania z randomizacją COV-BARRIER (Marconi 2021) wskazują na zmniejszenie śmiertelności (redukcja względnego ryzyka o 38%) w grupie pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19, leczonych baricytynibem (lek immunomodulujący - inhibitor kinaz janusowych), w porównaniu do placebo. W obu grupach stosowano standardową terapię, obejmującą deksametazon (ok. 90%). Należy zaznaczyć, że nie odnotowano korzyści z zastosowania baricytynibu w grupie pacjentów leczonych remdesiwirem (18% pacjentów).</i>
Tofacytynib	Nie zaleca się rutynowego stosowania tofacytynibu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego. <i>Wyniki RCT STOP-COVID (Guimaraes 2021) wskazują, że terapia tofacytynibem u hospitalizowanych pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 (w większości otrzymujących niskoprężeniową tlenoterapię) wiąże się z 37% redukcją ryzyka zgonu lub niewydolności oddechowej (złożony punkt końcowy) w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do placebo (18% vs 29%). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny ani w poprawie stanu klinicznego pacjentów</i>
3. Leki hamujące krzepnięcie	
Heparyny	A. U pacjentów z COVID-19, hospitalizowanych lub niehospitalizowanych, ale z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (u

	<p>pacjentów z zachowaną funkcją nerek i prawidłową masą ciała: enoksaparyna 40 mg, nadroparyna 0,4 ml lub dalteparyna 5000 j. - 1xdz).</p> <p>B. W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do terapeutycznej (u pacjentów z zachowaną funkcją nerek: enoksaparyna 1 mg/kg m.c., nadroparyna 0,01ml/kg m.c. lub dalteparyna 100j/kg m.c.- każda 2xdz) lub zastosowanie niefrakcjonowanej heparyny.</p> <p>C. Można rozważyć zwiększenie dawki profilaktycznej w indywidualnych przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych oraz w przypadku nawracającego wykrzepiania dostępow naczyniowych, układów do hemodializ pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.</p>
Sulodeksyd	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania sulodeksydu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.</p> <p><i>Wyniki wieloośrodkowej próby klinicznej z randomizacją (Gonzalez-Ochoa 2021), na grupie 312 chorych ambulatoryjnych, otrzymujących lek do 3 dnia od wystąpienia objawów COVID-19, przeprowadzonej w Meksyku są obiecujące i wskazują na 40% redukcję ryzyka hospitalizacji. Do badania kwalifikowano pacjentów o podwyższonym ryzyku (>50%) progresji do ciężkiej postaci COVID-19, ocenianej narzędziem COVID-19 Health Complication (C19HC) calculator. Dotychczasowe wyniki są jednak niewystarczające do ostatecznego wnioskowania o skuteczności sulodeksydu w COVID-19.</i></p>
Kwas acetylosalicylowy	<p>Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.</p>
4. Antybiotyki	<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków w COVID-19 u pacjentów bez nadkażenia bakteryjnego.</p> <p><i>Antybiotyki nie wykazują działania przeciwko SARS-CoV-2. Dostępne badania nie wskazują na korzyści ze stosowania antybiotyków w COVID-19 u pacjentów bez zakażenia bakteryjnego. Niepotrzebne stosowanie antybiotyków naraża na wystąpienie infekcji grzybiczych.</i></p>

Aneks 2. Algorytm terapeutyczny w zależności od fazy zakażenia oraz stopnia nasilenia objawów COVID-19 wg zaleceń AOTMIT zawartych w Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja Wersja 2.9 z 14.10.2021 r.



Aneks 3. Postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego zalecane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 12.11.2021.

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p>1 – stadium skąpoobjawowe SpO₂ ≥94% nie wymaga hospitalizacji</p>	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia. Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kasirawimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> • Budezonid wziewnie w dawce 2 x 800 µg dziennie, • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • heparyna drobnocząsteczkowa u pacjentów przewlekle leżących, • leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu, • glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane, • antybiotyki i leki przeciw grypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów).
<p>2 – stadium pełnoobjawowe SpO₂ <94% zwykle 1. tydzień choroby wymaga hospitalizacji</p>	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej każdym z poniższych leków zalecane jest do 5. doby od wystąpienia objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesiwir stosowany dożylnie 1 × dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 30 ml/min. - aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kasirawimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, • deksametazon do rozważenia, ale tylko u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe i tlenoterapię, p.o. lub i.v. 4-8 mg/d; nie powinien być stosowany w 1. tyg. choroby, jeśli nie stosuje się leków przeciwwirusowych, antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia, • nawodnienie doustne lub dożylnie.

<p>3 – stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa) SpO₂ < 90% zwykle 2. tydzień choroby wymaga hospitalizacji</p>	<p>Tocilizumab (u osób ze stężeniem IL-6 >100 pg/ml) w pojedynczym wlewie dożylnym 800 mg jeżeli masa ciała (m.c.) >90 kg; 600 mg przy m.c. 65-90 kg; 400 mg przy m.c. 40-65 kg i 8 mg/kg przy m.c. ≤40 kg. W przypadku braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–24 godz. Przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą. lub • Baricytynib doustnie 4 mg dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni, zalecany zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej. Brak dowodów na korzyści ze stosowania z tocilizumabem. Przeciwwskazany u chorych z: - eGFR <30 ml/min, dawka zredukowana do 2 mg dziennie u chorych z eGFR 30-60 ml/min i >75 lat. - zagrożeniem zakrzepicą i zatorowością. - aktywną gruźlicą i/lub • Fosforan deksametazonu podawany dożylnie w dawce dziennej 6-8 mg przez 7-10 dni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia nisko- /wysokoprzepływową, • nawodnienie dożylnie.
<p>Stadium 4: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) jak dotąd - brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii, konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc, konieczność leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fosforan deksametazonu podawany iv w dawce dziennej 6-8 mg przez 7-10 dni. Jeśli deksametazon nie jest dostępny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach, np.: - hydrokortyzon iv, 3 x 50 mg - metylprednizolon iv 4 x 10 mg - prednizon 1 x 40 mg p.o. i/lub • Tocilizumab w połączeniu z deksametazonem może być podawany choremu wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji. Przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą. 	<ul style="list-style-type: none"> • tlenoterapia wysokoprzepływową, • wentylacja nieinwazyjna, • wentylacja inwazyjna, • pozaustrojowa żylna-żylna przez błonową oksygenację (VV ECMO) u wybranych chorych, • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub leczniczych w zależności od sytuacji klinicznej, • zdecydowanie nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego

Aneks 4a i 4b. Kwestionariusz RCKiK Bydgoszcz dla dawców osocza dla kobiet (Aneks 4a) i mężczyzn (Aneks 4b).

Procedura 27/172 w.5 Załącznik nr 1

kod kreskowy oraz numer donacji

Logo RCKiK

Kwestionariusz dla kobiet

Nazwisko:	Imię:	Data urodzenia:
PESEL / lub Nr dokumentu		

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (dalej „RODO”), informujemy, iż:

1. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa z siedzibą w Bydgoszczy przy ul. Markwarta 8 (dalej „RCKiK”) jest administratorem Pani danych osobowych.
2. Kontakt z Inspektorem Ochrony Danych – IOD@rckik-bydgoszcz.com.pl
3. Podanie danych jest obowiązkowe, co wynika z ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2020, poz. 1777 – t. j.). Dane osobowe przetwarzane będą w celu realizacji zadań wynikających z ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. z 2020, poz. 849 – t. j.), ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020, poz. 1845 – t. j.) oraz ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi, w tym związanych z kwalifikowaniem kandydatów na dawców i dawców do oddania krwi, a także prowadzeniem rejestru dawców krwi oraz rejestru dawców krwi rzadkich grup, oddających krew w RCKiK, w celu utrzymania komunikacji z dawcami, propagowania honorowego krwiodawstwa oraz zapewnienia bezpieczeństwa na terenie RCKiK.
4. Podstawą prawną przetwarzania danych jest:
 - a) art. 6 ust. 1 pkt c) oraz art. 9 ust. 2 pkt i) RODO, tj. przetwarzanie jest niezbędne w celu realizacji obowiązków prawnych wynikających z ustaw wymienionych w punkcie 3;
 - b) art. 6 ust. 1 pkt a) RODO, tj. zgoda osoby, której dane dotyczą, w celu udostępnienia danych Polskiemu Czerwonemu Krzyżowi, utrzymania komunikacji z dawcami oraz propagowania honorowego krwiodawstwa. Jednocześnie informujemy, że zgoda jest odwoływalna w dowolnym momencie bez wpływu na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej cofnięciem;
 - c) art. 6 ust. 1 pkt f) RODO, tj. przetwarzanie jest niezbędne w celu zapewnienia bezpieczeństwa na terenie RCKiK.
5. Pani dane osobowe będą przechowywane przez okres oddawania krwi, leczenia pobraną krwią oraz wymagany przepisami prawa okres przechowywania dokumentacji medycznej. Posiada Pani prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, usunięcia, jak również prawo do ograniczenia ich przetwarzania, prawo do przenoszenia danych, prawo do wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania Pana danych osobowych – w przypadkach określonych w RODO.
6. Przysługuje Pani prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego w razie uznania, że przetwarzanie Pani danych osobowych narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO.
7. Odbiorcami Pani danych osobowych będą wyłącznie podmioty uprawnione do uzyskania danych osobowych na podstawie przepisów prawa, Polski Czerwony Krzyż oraz podmioty zapewniające utrzymanie infrastruktury technicznej RCKiK służącej realizacji celów statutowych.

Oświadczam, że:

- zapoznałam się z powyższą informacją dotyczącą przetwarzania danych osobowych;
- zgodnie z art. 6 ust. 6 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2020, poz. 1777 – t. j.)
 wyrażam zgodę / **nie wyrażam zgody*** na przekazanie moich danych osobowych Polskiemu Czerwonemu Krzyżowi w celu realizacji ustawowych uprawnień związanych z honorowym dawstwem krwi”;
- zgodnie z art. 10 ustawy z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz.U.2020, poz. 344 - t. j.)
 wyrażam zgodę / **nie wyrażam zgody*** na otrzymywanie od Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa z siedzibą w Bydgoszczy przy ul. Markwarta 8 informacji tekstowych na udostępniony przeze mnie numer telefonu komórkowego i adres e-mail.
- podany przeze mnie adres jest aktualny, a w przypadku zmiany adresu zobowiązuję się osobiście powiadomić o tym fakcie Centrum Krwiodawstwa, w którym oddawałam krew.

Data:

Podpis krwiodawcy

SYTUACJE STWARZAJĄCE RYZYKO ZAKAŻENIA:					
A: Wcześniej lub aktualnie stosowane narkotyki w postaci zastrzyków.					
B: Kontakty seksualne z osobami stosującymi narkotyki w postaci zastrzyków.					
C: Kontakty seksualne z wieloma partnerami/partnerkami albo z partnerem/partnerką, których znasz od niedawna .					
D: Kontakty seksualne w celu zarobkowym.					
E: Kontakty seksualne z osobami, u których testy w kierunku HIV (AIDS), kiły lub żółtaczkę zakaźnej B lub C wypadły dodatnio.					
F: Kontakty seksualne z osobami narażonymi na ryzyko zgodnie z punktami A-E.					
Zaznacz znakiem „X” właściwą odpowiedź :			TAK	NIE	
1	Czy przeczytała Pani i zrozumiała „Informację o chorobach zakaźnych dla krwiodawców”?				
2	Czy była Pani narażona na ryzyko zakażenia wymienione (patrz: „Informacja”) w punktach od A do F?				
3	Czy już oddawała Pani krew? Jeśli tak, to gdzie i kiedy?				
OGÓLNY WYWIAD ZDROWOTNY:			TAK	NIE	
4	Czy czuje się Pani obecnie zdrowa?				
5	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przechodziła Pani jakieś zabiegi stomatologiczne? Jeśli tak, to jakie?				
6	Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni chorowała Pani lub pozostawała Pani pod opieką lekarza albo miała gorączkę powyżej 38 st. C?				
7.	Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni przyjmowała Pani <u>jakiegokolwiek</u> leków (tabletki, zastrzyki, czopki, maści i inne)? Jeśli tak, to jakie i kiedy?				
8.	Czy kiedykolwiek stosowała Pani leki w postaci zastrzyków, które nie zostały przepisane przez lekarza, (np. sterydy)? Jeśli tak, to jakie i kiedy?				
9	Czy w ciągu ostatnich 2 dni przyjmowała Pani aspirynę lub jakiegokolwiek inny lek, którego składnikiem jest kwas acetylosalicylowy (np. Aspiryna, Etopiryna, Polopiryna)?				
10	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy zażywała Pani leki przeciw trądzikowi lub przeciwko łysieniu? Jeśli tak, to kiedy? Nazwa leku				
11	Czy w ciągu ostatnich 3 lat przyjmowała Pani leki teratogenne stosowane m. in. w chorobach skóry, zawierające acyretynę, np. Acitren, Neotigason, Soriatane lub etretynat, np. Etreinat, Tegison? Jeśli tak, to kiedy? Nazwa leku				
12	Czy przechodziła Pani szczepienia w ciągu ostatnich 4 tygodni? Jeśli tak, to jakie i kiedy?				
13	Czy przechodziła Pani szczepienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu narażenia na zakażenie wścieklizną? Jeśli tak, to kiedy?				
14	Czy przechodziła Pani szczepienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu narażenia na zakażenie kleszczowym zapaleniem mózgu? Jeśli tak, to kiedy?				
15	Czy zauważyła Pani u siebie następujące objawy nieuzasadniony spadek ciężaru ciała, powiększenie węzłów chłonnych, gorączkę o niejasnej przyczynie, drgawki, nawracające omdlenia?				
16	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub od czasu ostatniego oddania krwi chorowała Pani ciężko albo przeżyła zabieg operacyjny lub wypadek? Jeżeli tak, to jaki i kiedy?				
17	Czy <u>kiedykolwiek</u> otrzymała Pani transfuzję krwi lub jej składników (leczenie krwią) lub produkty krwiopochodne (np. czynniki krzepnięcia, immunoglobuliny)? Jeżeli tak, to jakie, gdzie i kiedy?				
18	Czy <u>kiedykolwiek</u> w życiu była Pani biorcą przeszczepu (np. rogówki lub innych tkanek) lub otrzymała hormon wzrostu lub surowicę/insulinę wołową? Jeśli tak, to jakie?				
19	Czy ktokolwiek z Pani rodziny cierpi lub cierpiał na chorobę Creutzfeldta – Jakoba?				
20	Czy przeżyła Pani kiedykolwiek reakcję anafilaktyczną?				
21	Czy chorowała Pani na malarię, inne choroby tropikalne? Jeśli tak to jakie i kiedy?				
22	Czy mieszkała Pani lub przebywała czasowo na terenach endemicznego występowania malarii lub innych chorób tropikalnych? Jeśli tak to proszę podać miejsce pobytu, czas trwania oraz datę powrotu.				
23	Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy miała Pani kontakt z zakaźnie chorym?				
24	Czy miała Pani bliski kontakt w warunkach domowych z chorym na wirusowe zapalenie wątroby lub nosicielem wirusowe zapalenie wątroby?				

25	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebywała Pani w zakładzie karnym, areszcie śledczym lub w zakładzie poprawczym, schronisku dla nieletnich albo w innym miejscu, w którym przebywają osoby, wobec których zastosowano środki zapobiegawcze o charakterze izolacyjnym?		
26	Czy kiedykolwiek przechodziła Pani żółtaczkę? Jeśli tak, to kiedy?		
27	Czy Pani partner życiowy lub seksualny przechodził żółtaczkę?		
28	Czy w ciągu ostatnich 28 dni przebywała Pani na terenach, gdzie stwierdzono przypadki przeniesienia Wirusa Zachodniego Nilu na ludzi? Jeżeli tak, to gdzie i kiedy?		
29	Czy kiedykolwiek zalecono Pani rezygnację z oddawania krwi?		
30	Czy wykonuje Pani niebezpieczną pracę (np. kierowca autobusu, nurek) lub ma niebezpieczne hobby?		
31	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub od czasu ostatniego oddania krwi miała Pani przypadkowy kontakt z krwią ludzką lub narzędziami zanieczyszczonymi ludzką krwią?		
32	Czy choruje bądź chorowała Pani na jedno z niżej wymienionych schorzeń, ewentualnie odczuwa lub odczuwała niżej wymienione dolegliwości: choroby układu krążenia (nadciśnienie), zawał serca, kiła, dolegliwości ze strony serca, duszność, cukrzyca, choroby tarczycy choroby krwi, gruźlica, przedłużone krwawienia, choroby skóry, wypryski/wysypka, uczulenia, katar sienny, astma, choroby płuc, brucelloza, toksoplazmoza, mononukleozą zakaźną, gorączka Zachodniego Nilu, borelioza, Gorączka Q, rzeżączka, choroby neurologiczne, padaczka, udar mózgu, choroby nerek, zapalenie szpiku, nowotwór, inne choroby zakaźne, inne poważne choroby. Jeśli tak, to jakie i kiedy?		
33	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy wykonywano u Pani zabieg: endoskopia, biopsja, tatuaż, przekłucie uszu lub innych części ciała, zabiegi kosmetyczne połączone z naruszeniem powłok skóry, depilacja kosmetyczna, akupunktura, inne badania diagnostyczne? Jeżeli tak, to jakie i kiedy?		
34	Czy w okresie od 1 stycznia 1980 r. do 31 grudnia 1996 r. przebywała Pani łącznie przez okres 6 miesięcy lub dłużej na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii?		
35	Czy była Pani operowana i/lub otrzymała Pani transfuzję krwi lub jej składników lub była leczona produktami krwiopochodnymi na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii po 1 stycznia 1980 r.?		
36	Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy przebywała Pani poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej? Jeżeli tak, to gdzie i kiedy?		
37	Czy jest Pani obecnie w ciąży lub była Pani w ciąży (dotyczy również poronienia) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, od czasu ostatniej donacji krwi? Jeśli tak, to proszę podać datę porodu lub poronienia.		
38	Czy były Pani kiedykolwiek w ciąży? Jeśli tak, to proszę podać liczbę ciąż/ porodów Orz datę ostatniego porodu, jeśli odbył się wcześniej niż wskazany w pytaniu nr 37.		
39	Czy Pani miesiączkuje? Jeśli tak, proszę podać datę zakończenia ostatniej miesiączki.		
40	Czy w latach 1965-1985 otrzymywała Pani zastrzyki hormonów w celu leczenia niepłodności?		

«PytaniaZmienione»

«PytaniaZweryfikowane»

«PytaniaDyskwalifikacja»

«PytaniaDZJ»

Oświadczam, że:

- w zgodzie z moim sumieniem i posiadaną wiedzą podane informacje o przebytych chorobach i obecnym stanie zdrowia są prawdziwe i dokładne. Rozumiem, że mają one na celu ochronę mojego zdrowia jako dawcy i zapewnienie bezpieczeństwa biorcy krwi. Uważam, że moja krew nadaje się do celów leczniczych;
- wyrażam zgodę na zabieg proponowany przez lekarza kwalifikującego;
- zostałam poinformowana o rodzaju zabiegu i jego częstotliwości oraz o sposobie jego przeprowadzania i dających się przewidzieć następstwach dla mojego stanu zdrowia;
- zostałam poinformowana, że w każdej chwili mogę wycofać zgodę na oddanie krwi;

- zapoznałam się z dostarczonymi materiałami informacyjnymi i rozumięłam ich znaczenie, otrzymałam satysfakcjonujące odpowiedzi na wszystkie pytania oraz miałam możliwość wyjaśnienia wątpliwości;
- wyrażam zgodę, aby pobrana ode mnie krew i jej składniki zostały wydane, zgodnie z art. 19.1 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. 2020 – poz. 1777 t. j., z późn. zm.), za opłatą do podmiotów leczniczych z przeznaczeniem do celów klinicznych;
- w przypadku wystąpienia w ciągu 48 godzin od zakończenia donacji jakichkolwiek objawów chorobowych, zobowiązuję się niezwłocznie powiadomić o tym lekarza w Centrum Krwiodawstwa, w którym oddawałam krew;
- w razie otrzymania zawiadomienia o konieczności odbioru wyników badań zobowiązuję się do terminowego zgłoszenia się do miejsca wskazanego przez Centrum Krwiodawstwa. Jednocześnie przyjmuję do wiadomości, że jeżeli pomimo czterokrotnego zawiadomienia wyniki nie zostaną przeze mnie odebrane, Centrum Krwiodawstwa nie ponosi odpowiedzialności za konsekwencje wynikłe z tego faktu.

Data: **Podpis krwiodawcy**

Oświadczam, że otrzymałam w przystępnej formie informację na temat możliwości przetworzenia oddanego przeze mnie osocza w leki, w związku z tym:

	wyrażam zgodę		nie wyrażam zgody
--	---------------	--	-------------------

aby nadwyżki osocza, uzyskane z pobranej ode mnie krwi pełnej lub metodą aferezy, w przypadku niewykorzystania ich do celów klinicznych, zostały wydane zgodnie z ustawą o publicznej służbie krwi z dn. 22 sierpnia 1997 r. (Dz. U. 2020 – poz. 1777 - t. j.) za opłatą do wytwórni farmaceutycznych, jako surowiec do wytwarzania leków.

Data: **Podpis krwiodawcy**

	wyrażam zgodę		nie wyrażam zgody
--	---------------	--	-------------------

na przechowywanie w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii i RCKiK w Bydgoszczy materiału służącego do izolacji DNA/RNA lub izolowanego DNA/RNA po zakończeniu diagnostyki z zachowaniem tajemnicy danych oraz na wykorzystanie mojego DNA/RNA do badań naukowych, mających na celu rozszerzenie wiedzy na temat podłoża molekularnego antygenów komórek krwi, z zachowaniem warunków anonimowości.

Data: **Podpis krwiodawcy**

WYPEŁNIA PRACOWNIK RCKiK		
KWALIFIKACJA LABORATORYJNA:		
Wartość hemoglobiny:	Osoba wykonująca badanie:	
KWALIFIKACJA do zabiegu pobrania (wypełnia osoba kwalifikująca):		
Ciśnienie krwi:	Tętno:	Badanie przedmiotowe:
Kwalifikowany rodzaj donacji:		
Uwagi:	Data badania:	Osoba kwalifikująca:
WERYFIKACJA KWESTIONARIUSZA:		
Data wydruku:	Lekarz sprawdzający / data sprawdzenia:	
Godzina wydruku:		

Logo RCKiK

kod kreskowy oraz numer donacji

Kwestionariusz dla mężczyzn

Nazwisko:	Imię:	Data urodzenia:
PESEL / lub Nr dokumentu		

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (dalej „RODO”), informujemy, iż:

1. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa z siedzibą w Bydgoszczy przy ul. Markwarta 8 (dalej „RCKiK”) jest administratorem Pana danych osobowych.
2. Kontakt z Inspektorem Ochrony Danych – IOD@rckik-bydgoszcz.com.pl
3. Podanie danych jest obowiązkowe, co wynika z ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2020, poz. 1777 – t. j.). Dane osobowe przetwarzane będą w celu realizacji zadań wynikających z ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. z 2020, poz.849 – t. j.), ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020, poz.1845 – t. j.) oraz ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi, w tym związanych z kwalifikowaniem kandydatów na dawców i dawców do oddania krwi, a także prowadzeniem rejestru dawców krwi oraz rejestru dawców krwi rzadkich grup, oddających krew w RCKiK, w celu utrzymania komunikacji z dawcami, propagowania honorowego krwiodawstwa oraz zapewnienia bezpieczeństwa na terenie RCKiK.
4. Podstawą prawną przetwarzania danych jest:
 - a. art. 6 ust. 1 pkt c) oraz art. 9 ust. 2 pkt i) RODO, tj. przetwarzanie jest niezbędne w celu realizacji obowiązków prawnych wynikających z ustaw wymienionych w punkcie 3;
 - b. art. 6 ust. 1 pkt a) RODO, tj. zgoda osoby, której dane dotyczą, w celu udostępnienia danych Polskiemu Czerwonemu Krzyżowi, utrzymania komunikacji z dawcami oraz propagowania honorowego krwiodawstwa. Jednocześnie informujemy, że zgoda jest odwoływalna w dowolnym momencie bez wpływu na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej cofnięciem;
 - c. art. 6 ust. 1 pkt f) RODO, tj. przetwarzanie jest niezbędne w celu zapewnienia bezpieczeństwa na terenie RCKiK..
5. Pana dane osobowe będą przechowywane przez okres oddawania krwi, leczenia pobraną krwią oraz wymagany przepisami prawa okres przechowywania dokumentacji medycznej. Posiada Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, usunięcia, jak również prawo do ograniczenia ich przetwarzania, prawo do przenoszenia danych, prawo do wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania Pana danych osobowych – w przypadkach określonych w RODO.
6. Przysługuje Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego w razie uznania, że przetwarzanie Pana danych osobowych narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO.
7. Odbiorcami Pana danych osobowych będą wyłącznie podmioty uprawnione do uzyskania danych osobowych na podstawie przepisów prawa, Polski Czerwony Krzyż oraz podmioty zapewniające utrzymanie infrastruktury technicznej RCKiK służącej realizacji celów statutowych.

Oświadczam, że:

- zapoznałem się z powyższą informacją dotyczącą przetwarzania danych osobowych;
- zgodnie z art. 6 ust. 6 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2020, poz. 1777 – t. j)

<input type="checkbox"/>	wyrażam zgodę	<input type="checkbox"/>	nie wyrażam zgody
--------------------------	---------------	--------------------------	-------------------

na przekazanie moich danych osobowych Polskiemu Czerwonemu Krzyżowi w celu realizacji ustawowych uprawnień związanych z honorowym dawstwem krwi;

- zgodnie z art. 10 ustawy z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz.U.2020, poz..344 – t. j.)

<input type="checkbox"/>	wyrażam zgodę	<input type="checkbox"/>	nie wyrażam zgody
--------------------------	---------------	--------------------------	-------------------

na otrzymywanie od Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa z siedzibą w Bydgoszczy przy ul. Markwarta 8 informacji tekstowych na udostępniony przeze mnie numer telefonu komórkowego i adres e-mail.

- podany przeze mnie adres jest aktualny, a w przypadku zmiany adresu zobowiązuję się osobiście powiadomić o tym fakcie Centrum Krwiodawstwa, w którym oddawałem krew.

Data: **Podpis krwiodawcy**

SYTUACJE STWARZAJĄCE RYZYKO ZAKAŻENIA:			
A: Wcześniej lub aktualnie stosowane narkotyki w postaci zastrzyków.			
B: Kontakty seksualne z osobami stosującymi narkotyki w postaci zastrzyków.			
C: Kontakty seksualne z wieloma partnerami/partnerkami albo z partnerem/partnerką, których znasz od niedawna .			
D: Kontakty seksualne w celu zarobkowym.			
E: Kontakty seksualne z osobami, u których testy w kierunku HIV (AIDS), kiły lub żółtaczki zakaźnej B lub C wypadły dodatnio.			
F: Kontakty seksualne z osobami narażonymi na ryzyko zgodnie z punktami A-E.			
Zaznacz znakiem „X” właściwą odpowiedź:		TAK	NIE
1	Czy przeczytał Pan i zrozumiał „Informację o chorobach zakaźnych dla krwiodawców”?		
2	Czy był Pan narażony na ryzyko zakażenia wymienione (patrz: „Informacja”) w punktach od A do F?		
3	Czy już oddawał Pan krew? Jeśli tak, to gdzie i kiedy?		
OGÓLNY WYWIAD ZDROWOTNY:		TAK	NIE
4	Czy czuje się Pan obecnie zdrowy?		
5	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przechodził Pan jakieś zabiegi stomatologiczne? Jeśli tak, to jakie?		
6	Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni chorował Pan lub pozostawał Pan pod opieką lekarza albo miał gorączkę powyżej 38 st. C?		
7.	Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni przyjmował Pan <u>jakiegokolwiek</u> lekarstwa (tabletki, zastrzyki, czopki, maści i inne)? Jeśli tak, to jakie i kiedy?		
8.	Czy kiedykolwiek stosował Pan leki w postaci zastrzyków, które nie zostały przepisane przez lekarza (np. sterydy)? Jeśli tak, to jakie i kiedy?		
9.	Czy w ciągu ostatnich 2 dni przyjmował Pan aspirynę lub jakikolwiek inny lek, którego składnikiem jest kwas acetylosalicylowy (np. Aspiryna, Etopiryna, Polopiryna)?		
10	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy zażywał Pan leki przeciw przerostowi prostaty, trądzikowi lub przeciwko łysieniu? Jeśli tak, to kiedy? Nazwa leku		
11	Czy w ciągu 3 lat przyjmował Pan leki teratogenne stosowane m. in. w chorobach skóry, zawierające acytretynę, np. Acitren, Neotigason, Soriatane lub etretynat, np. Etretnat, Tegison? Jeśli tak, to kiedy? Nazwa leku.....		
12	Czy przechodził Pan szczepienia w ciągu ostatnich 4 tygodni? Jeśli tak, to jakie i kiedy?		
13	Czy przechodził Pan szczepienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu narażenia na zakażenie wścieklizną? Jeśli tak, to kiedy?		
14	Czy przechodził Pan szczepienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu narażenia na zakażenie kleszczowym zapaleniem mózgu? Jeśli tak, to kiedy?		
15	Czy zauważył Pan u siebie następujące objawy: nieuzasadniony spadek ciężaru ciała, powiększenie węzłów chłonnych, gorączkę o niejasnej przyczynie, drgawki, nawracające omdlenia?		
16	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub od czasu ostatniego oddania krwi chorował Pan ciężko albo przeżył zabieg operacyjny lub wypadek? Jeżeli tak, to jaki i kiedy?		
17	Czy <u>kiedykolwiek</u> otrzymał Pan transfuzję krwi lub jej składników (leczenie krwią) lub produkty krwiopochodne (np. czynniki krzepnięcia, immunoglobuliny)? Jeżeli tak, to jakie, gdzie i kiedy?		
18	Czy <u>kiedykolwiek</u> w życiu był Pan biorcą przeszczepu (np. rogówki lub innych tkanek) lub otrzymał hormon wzrostu lub surowicę/insulinę wołową? Jeśli tak, to jakie?		
19	Czy ktokolwiek z Pan rodziny cierpi lub cierpiał na chorobę Creutzfeldta – Jakoba lub inne choroby prionowe?		
20	Czy przeżył Pan kiedykolwiek reakcję anafilaktyczną?		
21	Czy chorował Pan na malarię, inne choroby tropikalne? Jeśli tak to jakie i kiedy?		
22	Czy mieszkał Pan lub przebywał czasowo na terenach endemicznego występowania malarii lub innych chorób tropikalnych? Jeśli tak to proszę podać miejsce pobytu, czas trwania oraz datę powrotu.		
23	Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy miał Pan kontakt z zakaźnie chorym?		

24	Czy miał Pan bliski kontakt w warunkach domowych z chorym na wirusowe zapalenie wątroby lub nosicielem wirusowego zapalenia wątroby?		
25	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebywał Pan w zakładzie karnym, areszcie śledczym lub zakładzie poprawczym, schronisku dla nieletnich albo w innym miejscu, w którym przebywają osoby, wobec których zastosowano środki zapobiegawcze o charakterze izolacyjnym?		
26	Czy kiedykolwiek przechodził Pan żółtaczkę? Jeśli tak, to kiedy?		
27	Czy Pana partner życiowy lub seksualny przechodził żółtaczkę?		
28	Czy w ciągu ostatnich 28 dni przebywał Pan na terenach, gdzie stwierdzono przypadki przeniesienia Wirusa Zachodniego Nilu na ludzi? Jeżeli tak, to gdzie i kiedy?		
29	Czy kiedykolwiek zalecono Panu rezygnację z oddawania krwi?		
30	Czy wykonuje Pan niebezpieczną pracę (np. kierowca autobusu, nurek) lub ma niebezpieczne hobby?		
31	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub od czasu ostatniego oddania krwi miał Pan przypadkowy kontakt z krwią ludzką lub narzędziami zanieczyszczonymi ludzką krwią?		
32	Czy choruje bądź chorował Pan na jedno z niżej wymienionych schorzeń, ewentualnie odczuwa lub odczuwał niżej wymienione dolegliwości: choroby układu krążenia (nadciśnienie), zawał serca, kiła, dolegliwości ze strony serca, duszność, cukrzyca, choroby tarczycy choroby krwi, gruźlica, przedłużone krwawienia, choroby skóry, wypryski/wysypka, uczulenia, katar sienny, astma, choroby płuc, brucelozę, toksoplazmozę, mononukleozę zakaźną, gorączkę Zachodniego Nilu, boreliozę, Gorączkę Q, rzeżączkę, choroby neurologiczne, padaczkę, udar mózgu, choroby nerek, zapalenie szpiku, nowotwór, inne choroby zakaźne, inne poważne choroby? Jeśli tak, to jakie i kiedy?		
33	Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy wykonywano u Pana zabieg: endoskopia, biopsja, tatuaż, przekłucie uszu lub innych części ciała, zabiegi kosmetyczne połączone z naruszeniem powłok skóry, depilacja kosmetyczna, akupunktura, inne badania diagnostyczne? Jeżeli tak, to jakie i kiedy?		
34	Czy w okresie od 1 stycznia 1980r. do 31 grudnia 1996r. przebywał Pan łącznie przez okres 6 miesięcy lub dłużej na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii?		
35	Czy był Pan operowany i/lub otrzymał Pan transfuzję krwi lub jej składników lub był leczony produktami krwiopochodnymi na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii po 1 stycznia 1980r.?		
36	Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy przebywał Pan poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej? Jeżeli tak, to gdzie i kiedy?		

«PytaniaZmienione»

«PytaniaZweryfikowane»

«PytaniaDyskwalifikacja»

«PytaniaDZJ»

Oświadczam, że:

- w zgodzie z moim sumieniem i posiadaną wiedzą podane informacje o przebytych chorobach i obecnym stanie zdrowia są prawdziwe i dokładne. Rozumiem, że mają one na celu ochronę mojego zdrowia jako dawcy i zapewnienie bezpieczeństwa biorcy krwi. Uważam, że moja krew nadaje się do celów leczniczych;
- wyrażam zgodę na zabieg proponowany przez lekarza kwalifikującego;
- zostałem poinformowany o rodzaju zabiegu i jego częstotliwości oraz o sposobie jego przeprowadzania i dających się przewidzieć następstwach dla mojego stanu zdrowia;
- zostałem poinformowany, że w każdej chwili mogę wycofać zgodę na oddanie krwi;
- zapoznałem się z dostarczonymi materiałami informacyjnymi i zrozumiałem ich znaczenie, otrzymałem satysfakcjonujące odpowiedzi na wszystkie pytania oraz miałem możliwość wyjaśnienia wątpliwości;
- wyrażam zgodę, aby pobrana ode mnie krew i jej składniki zostały wydane, zgodnie z art. 19.1 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. 2020, poz. 1777 – t.j., z późn. zm.), za opłatą do podmiotów leczniczych z przeznaczeniem do celów klinicznych; w przypadku wystąpienia w ciągu 48 godzin od zakończenia donacji jakichkolwiek objawów chorobowych, zobowiązuję się niezwłocznie powiadomić o tym lekarza w Centrum Krwiodawstwa, w którym oddawałem krew;
- w razie otrzymania zawiadomienia o konieczności odbioru wyników badań zobowiązuję się do terminowego zgłoszenia się do miejsca wskazanego przez Centrum Krwiodawstwa. Jednocześnie przyjmuję do wiadomości,

że jeżeli pomimo czterokrotnego zawiadomienia wyniki nie zostaną przeze mnie odebrane, Centrum Krwiodawstwa nie ponosi odpowiedzialności za konsekwencje wynikłe z tego faktu.

Data: «Data» Podpis krwiodawcy

Oświadczam, że otrzymałem w przystępnej formie informację na temat możliwości przetworzenia oddanego przeze mnie osocza w leki, w związku z tym:

	wyrażam zgodę		nie wyrażam zgody
--	---------------	--	-------------------

aby nadwyżki osocza, uzyskane z pobranej ode mnie krwi pełnej lub metodą aferezy, w przypadku niewykorzystania ich do celów klinicznych, zostały wydane zgodnie z ustawą o publicznej służbie krwi z dn. 22 sierpnia 1997r. (Dz. U. 2020, poz. 1777 - t. j.) za opłatą do wytwórni farmaceutycznych, jako surowiec do wytwarzania leków.

Data: Podpis krwiodawcy

	wyrażam zgodę		nie wyrażam zgody
--	---------------	--	-------------------

na przechowywanie w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii i RCKiK w Bydgoszczy materiału służącego do izolacji DNA/RNA lub izolowanego DNA/RNA po zakończeniu diagnostyki z zachowaniem tajemnicy danych oraz na wykorzystanie mojego DNA/RNA do badań naukowych, mających na celu rozszerzenie wiedzy na temat podłoża molekularnego antygenów komórek krwi, z zachowaniem warunków anonimowości.

Data: Podpis krwiodawcy

WYPEŁNIA PRACOWNIK RCKIK		
KWALIFIKACJA LABORATORYJNA:		
Wartość hemoglobiny: « Hemoglobina »	Osoba wykonująca badanie: « Pobierający »	
KWALIFIKACJA do zabiegu pobrania (wypełnia osoba kwalifikująca):		
Ciśnienie krwi: « Cisnienie »	Tętno: « Tetno »	Badanie przedmiotowe:
Kwalifikowany rodzaj donacji: « RodzajDonacji »		
Uwagi:	Data badania: « DataBadania »	Osoba kwalifikująca: « Lekarz »
WERYFIKACJA KWESTIONARIUSZA:		
Data wydruku: « Data »	Lekarz sprawdzający / data sprawdzenia:	
Godzina wydruku: « Godzina »		

Aneks 5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi.



DZIENNIK USTAW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Dokument
podpisany przez
Marek Gluch
Data:
2017.09.14
15:44:02 CEST
RCL

Warszawa, dnia 14 września 2017 r.

Poz. 1741

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia 11 września 2017 r.

w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi²⁾

Na podstawie art. 16 ust. 7 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2017 r. poz. 1371) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Rozporządzenie określa:

- 1) kryteria dopuszczenia dawców krwi do oddawania krwi i jej składników;
 - 2) kryteria dyskwalifikacji stosowane wobec kandydatów na dawców krwi i dawców krwi;
 - 3) sposób informowania kandydata na dawcę krwi i dawcy krwi o dyskwalifikacji i jej przyczynie;
 - 4) wykaz badań kwalifikacyjnych i badań diagnostycznych, którym poddaje się kandydata na dawcę krwi i dawcę krwi;
 - 5) przeciwwskazania do pobrania krwi i jej składników;
 - 6) dopuszczalną ilość oddawanej krwi i jej składników oraz częstotliwość ich oddawania;
 - 7) szczegółowe warunki dopuszczenia do zabiegu uodpornienia lub innych zabiegów wykonywanych w celu uzyskania osocza lub surowic diagnostycznych;
 - 8) zakres informacji, które powinny być przekazane kandydatowi na dawcę krwi i dawcy krwi przed jej oddaniem, w szczególności dotyczących roli krwi w organizmie i jej znaczenia dla pacjenta, procedury pobrania krwi lub jej składników, konieczności przeprowadzenia badań kwalifikacyjnych i wywiadu medycznego, przebiegu pobrania krwi lub jej składników, możliwych następstw dla stanu zdrowia dawcy krwi, możliwości rezygnacji przez dawcę krwi z oddania krwi lub jej składników, możliwego sposobu wykorzystania krwi i jej składników, w tym możliwości ich przetworzenia, umożliwiających wyrażenie zgody na oddanie krwi lub jej składników.
2. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o:
- 1) pobieraniu krwi bez bliższego określenia – rozumie się przez to pobranie krwi pełnej, osocza i innych składników krwi oraz zabiegi związane z ich pobraniem, w szczególności zabiegi aferezy, w tym plazmaferezy, trombaferazy, leukaferezy i erytroaferezy;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 17 listopada 2015 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1908).

²⁾ Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji wdraża:

- 1) dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającą normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającą dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346, Dz. Urz. UE L 230 z 24.08.2006, str. 12, Dz. Urz. UE L 188 z 18.07.2009, str. 14 oraz Dz. Urz. UE L 98 z 15.04.2015, str. 11);
- 2) dyrektywę Komisji 2004/33/WE z dnia 22 marca 2004 r. wykonującą dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004, str. 25 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 8, str. 272, Dz. Urz. UE L 288 z 04.11.2009, str. 7, Dz. Urz. UE L 97 z 12.04.2011, str. 28 oraz Dz. Urz. UE L 366 z 20.12.2014, str. 81).

- 2) jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi – rozumie się przez to jednostkę organizacyjną publicznej służby krwi, o której mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2–4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi, zwanej dalej „ustawą”;
- 3) zabiegu leukaferezy – rozumie się przez to również zabieg leukoaferezy;
- 4) zabiegu trombaferezy – rozumie się przez to również zabieg tromboaferezy.

§ 2. 1. Kandydat na dawcę krwi lub dawca krwi musi spełniać wymagania zdrowotne pozwalające na ustalenie, że każdorazowe pobranie krwi nie spowoduje ujemnych skutków dla ich stanu zdrowia lub stanu zdrowia biorców krwi.

2. Lekarz albo pielęgniarka, o których mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 ustawy, są obowiązani, przed oddaniem krwi przez kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi, do przekazania im informacji, których zakres jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

3. Kandydat na dawcę krwi lub dawca krwi potwierdza na piśmie, że został zapoznany z informacjami, których zakres jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia, oraz że je rozumie, a także miał możliwość wyjaśnienia wszelkich wątpliwości.

§ 3. 1. O spełnianiu przez kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi wymagań zdrowotnych, o których mowa w § 2 ust. 1, orzeka lekarz po przeprowadzeniu badania lekarskiego, które obejmuje elementy wymienione w art. 15 ust. 1 pkt 3 ustawy.

2. Wywiad medyczny, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 3 ustawy, przeprowadza się w sposób zapewniający uzyskanie danych pozwalających na ustalenie braku stałych lub czasowych przeciwwskazań do pobrania krwi, określonych na podstawie kryteriów kwalifikowania kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi oraz przeciwwskazań do pobierania krwi zawartych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, zwanych dalej „kryteriami kwalifikowania”. Przepisy pkt 1 i 2 załącznika nr 2 do rozporządzenia nie dotyczą pobrań autologicznych.

3. W szczególnych przypadkach można pobrać krew od dawców krwi i kandydatów na dawców krwi, którzy na podstawie kryteriów kwalifikowania nie spełniają wymagań do oddania krwi, pod warunkiem wyrażenia każdorazowo zgody przez lekarza upoważnionego przez kierownika jednostki organizacyjnej publicznej służby krwi. Przypadki takiego pobrania są wpisywane przez tę jednostkę do dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi.

4. Badanie kwalifikacyjne kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi obejmuje:

- 1) ocenę wyglądu ogólnego, który może wskazywać na pozostawanie kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi pod wpływem substancji psychoaktywnych, w szczególności alkoholu lub środków odurzających, lub w stanie wskazującym na nadmierne pobudzenie psychiczne;
- 2) stwierdzenie, czy istnieje nadmierna dysproporcja między masą ciała a wzrostem;
- 3) stwierdzenie, czy istnieją odchylenia od:
 - a) prawidłowej temperatury ciała,
 - b) prawidłowej częstości tętna i jego miarowości,
 - c) prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego;
- 4) określenie stanu węzłów chłonnych i skóry, w tym w okolicach miejsca wkłucia do żyły.

§ 4. 1. Przed pobraniem krwi oznacza się stężenie hemoglobiny.

2. Przed zabiegiem trombaferezy lub leukaferezy oznacza się:

- 1) liczbę krwinek płytkowych;
- 2) liczbę krwinek białych.

3. Próbkę krwi osoby zakwalifikowanej do pobrania krwi wymagają oznaczenia:

- 1) antygeny HBs;
- 2) przeciwciała anti-HIV 1/2;

- 3) przeciwciał anty-HCV;
- 4) RNA HCV;
- 5) DNA HBV;
- 6) RNA HIV;
- 7) markerów zakażenia krętkiem kiły.

4. Próbkę do badań zakaźnych czynników chorobotwórczych od dawcy krwi pobiera się podczas zabiegu pobrania krwi.

5. Od kandydata na dawcę krwi próbkę w celu oznaczenia: antygenu HBs, przeciwciał anty-HIV 1/2, przeciwciał anty-HCV oraz testów w kierunku zakażenia krętkiem kiły pobiera się podczas badań kwalifikacyjnych.

6. U dawców krwi oddających regularnie krew lub jej składniki oznacza się co najmniej raz w roku:

- 1) stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu;
- 2) liczbę krwinek czerwonych;
- 3) liczbę krwinek płytkowych;
- 4) liczbę krwinek białych;
- 5) wzór odsetkowy krwinek białych.

7. U dawców krwi oddających regularnie osocze oznacza się dodatkowo, co najmniej raz w roku, stężenie białka całkowitego i skład procentowy białek lub wskaźnik albuminowo-globulinowy.

§ 5. 1. Orzeczenie lekarza o stanie zdrowia kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi zawiera określenie „kwalifikuje się do pobrania krwi” albo „nie kwalifikuje się do pobrania krwi”.

2. Do dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi dołącza się:

- 1) orzeczenie, o którym mowa w ust. 1;
- 2) kwestionariusz dawcy krwi;
- 3) dane z wywiadu medycznego;
- 4) wyniki:
 - a) badania przedmiotowego, o którym mowa w § 3 ust. 4 pkt 3,
 - b) pomocniczych badań diagnostycznych, o których mowa w § 4.

3. W przypadku nieprawidłowych wyników pomocniczych badań diagnostycznych, o których mowa w § 4, będących podstawą do dyskwalifikacji stałej albo czasowej, zawiadamia się o tym kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi. Informację o terminie i sposobie dokonania powiadomienia zamieszcza się w dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi.

4. W przypadku stwierdzenia istotnych odchyień od prawidłowego stanu zdrowia kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi kieruje się do lekarza sprawującego nad nimi opiekę zdrowotną, wraz z wynikami badań, w celu dalszej diagnostyki lub leczenia.

5. Informacje dotyczące kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi są umieszczane w dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi w sposób umożliwiający identyfikację osób, które je wprowadziły.

6. W przypadku dyskwalifikacji:

- 1) stałej – jednostka organizacyjna publicznej służby krwi niezwłocznie wysyła zawiadomienie do kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi o konieczności zgłoszenia się do tej jednostki w celu odebrania wyników badań oraz w momencie zgłoszenia informuje kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi o przyczynie przeciwwskazania do pobrania krwi, dokładnym powodzie dyskwalifikacji oraz czasie jej trwania;
- 2) czasowej – lekarz informuje ustnie kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi o przyczynie przeciwwskazania do pobrania krwi, dokładnym powodzie dyskwalifikacji oraz czasie jej trwania.

7. Zawiadomienie, o którym mowa w ust. 6 pkt 1, jest wysyłane listem poleconym za potwierdzeniem odbioru lub za pomocą środków komunikacji elektronicznej zapewniających dowody wysłania i otrzymania danych oraz chroniących przesyłane dane przed ryzykiem utraty, kradzieży, uszkodzenia lub jakiegokolwiek nieupoważnionej zmiany.

8. W przypadku nieodebrania zawiadomienia, o którym mowa w ust. 6 pkt 1, przez kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi, jest ono wysyłane kolejny raz – co najmniej trzy razy.

9. Po bezskutecznym trzykrotnym wysłaniu zawiadomienia w trybie określonym w ust. 8 zawiadomienie wraz z dowodami nadania dołącza się do dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi.

§ 6. Dopuszczalna ilość oddawanej krwi i jej składników oraz częstotliwość ich oddawania są określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia, chyba że lekarz w jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi w zależności od ogólnego stanu zdrowia dawcy krwi ustali dla niego inną dopuszczalną ilość krwi i jej składników oddawanych w ciągu roku oraz częstotliwość jej oddawania. Do dokumentacji medycznej kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi dołącza się stosowne uzasadnienie.

§ 7. Zabieg uodpornienia dawcy krwi RhD ujemnego ludzkimi krwinkami czerwonymi RhD dodatnimi w celu uzyskania osocza anti-RhD do produkcji immunoglobuliny stosowanej w profilaktyce konfliktu maczyno-łożowego w antygenie D albo inny zabieg wykonywany w celu uzyskania osocza lub surowic diagnostycznych jest dopuszczalny, jeżeli taki dawca krwi, który ma być poddany tym zabiegom:

- 1) spełnia wymagania zdrowotne, jakie powinien spełniać kandydat na dawcę krwi lub dawca krwi;
- 2) przed każdym zabiegiem wyraził pisemną zgodę na poddawanie się tym zabiegom, a następnie do oddawania krwi lub osocza, w tym krwi lub osocza anti-RhD do produkcji immunoglobuliny stosowanej w profilaktyce konfliktu maczyno-łożowego w antygenie D.

§ 8. 1. Zabiegów, o których mowa w § 7, nie przeprowadza się w przypadku stwierdzenia u dawcy krwi następujących przeciwwskazań:

- 1) alergii, w szczególności pokarmowej lub polekowej;
- 2) występowania niepożądanego odczynu poszczepiennego;
- 3) niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej w przeszłości;
- 4) niepożądanego reakcji po wkluciu do żyły w celu pobrania krwi lub jej składników lub podania produktu leczniczego, w szczególności takich, jak omdlenia, duszności lub nudności.

2. Zabiegów, o których mowa w § 7, dokonywanych ludzkimi krwinkami czerwonymi nie przeprowadza się:

- 1) u kobiety w okresie rozrodczym, chyba że kobieta utraciła zdolność rozrodczą;
- 2) u osoby wykonującej zawód, z którym łączy się niebezpieczeństwo wystąpienia urazów fizycznych.

3. Utratę zdolności rozrodczej stwierdza dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie położnictwa i ginekologii, a jeżeli utrata tej zdolności nastąpiła w następstwie amputacji narządów rodnych – lekarz podmiotu leczniczego, w którym został wykonany ten zabieg.

4. Orzeczenie lekarskie o dopuszczalności zabiegów, o których mowa w § 7, wydaje lekarz jednostki organizacyjnej publicznej służby krwi po przeprowadzeniu badań, o których mowa w § 3 i § 4.

5. Orzeczenie, o którym mowa w ust. 4, zawiera:

- 1) sformułowanie: „Dopuszcza się dokonanie zabiegu uodpornienia dawcy krwi RhD ujemnego ludzkimi krwinkami czerwonymi RhD dodatnimi w celu uzyskania osocza anti-RhD do produkcji immunoglobuliny stosowanej w profilaktyce konfliktu maczyno-łożowego w antygenie D albo innego zabiegu wykonywanego w celu uzyskania osocza lub surowic diagnostycznych”;
- 2) datę i miejsce jego wystawienia;
- 3) oznaczenie (co najmniej imię, nazwisko i numer prawa wykonywania zawodu) i podpis lekarza wydającego orzeczenie.

6. Orzeczenie, o którym mowa w ust. 4, oraz wyniki badań, o których mowa w § 3 i § 4, stanowiących podstawę do wydania orzeczenia, dołącza się do dokumentacji medycznej dawcy krwi poddanego zabiegom, o których mowa w § 7.

§ 9. Dawcy krwi poddanemu zabiegom, o których mowa w § 7, dokonanym ludzkimi krwinkami czerwonymi, z uwagi na obecność przeciwciał odpornościowych skierowanych do antygenów krwinek czerwonych, wydaje się wynik badania grupy krwi z informacją o obecności przeciwciał i z zaleceniami dobierania krwi o odpowiednim fenotypie krwinek czerwonych, w zależności od swoistości wytworzonych przeciwciał, w przypadku konieczności jej przetoczenia.

§ 10. 1. Do zabiegów, o których mowa w § 7, stosuje się koncentrat krwinek czerwonych po sześciomiesięcznej karencji, podczas której przechowuje się go w banku krwinek mrożonych.

2. Przed pobraniem krwi i po zakończeniu okresu karencji kontroluje się u dawcy krwi markery zakażeń wirusowych przenoszonych drogą przetoczenia krwi zgodnie z zakresem badań zawartych w dobrej praktyce pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu, o której mowa w art. 24 pkt 2 lit. a ustawy.

3. Krwinki czerwone dawcy służące do uodpornienia powinny być zgodne z krwinkami dawcy uodpornianego w zakresie antygenów z układów grupowych Rh, Kell, Duffy, Kidd i MNS. Fenotyp krwinek czerwonych dawcy służących do uodporniania musi być określony co najmniej dwukrotnie. Oznaczenie fenotypu może być uzupełnione określeniem genotypu.

§ 11. Dyskwalifikacje czasowe i stałe orzeczone na podstawie przepisów dotychczasowych zachowują moc.

§ 12. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem następującym po dniu ogłoszenia.³⁾

Minister Zdrowia: wz. *J. Szczurek-Żelazko*

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2005 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi (Dz. U. poz. 691, z 2007 r. poz. 1568, z 2010 r. poz. 50 oraz z 2015 r. poz. 1012), które utraciło moc z dniem 12 września 2017 r. zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy z dnia 20 maja 2016 r. o zmianie ustawy o publicznej służbie krwi oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 823 oraz z 2017 r. poz. 1524).

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia 11 września 2017 r. (poz. 1741)

Załącznik nr 1**ZAKRES INFORMACJI, KTÓRE POWINNY BYĆ PRZEKAZANE KANDYDATOM NA DAWCÓW KRWI
LUB DAWCOM KRWI PRZED ODDANIEM KRWI**

Kandydat na dawcę krwi lub dawca krwi otrzymuje w zrozumiały dla niego sposób informacje na temat:

- 1) roli krwi w ustroju, przebiegu procesu pobrania krwi, rodzajów składników otrzymywanych z krwi pełnej lub uzyskanych metodą aferezy i ich znaczenia dla biorcy krwi (odpowiednie materiały informacyjne);
- 2) konieczności przeprowadzenia weryfikacji wypełnionego kwestionariusza dawcy krwi, wywiadu medycznego, jak również badań kwalifikacyjnych i diagnostycznych, a także wyrażenia pisemnej zgody na pobranie krwi i jej wykorzystanie zgodnie z celem ustawy;
- 3) możliwości czasowej lub stałej dyskwalifikacji lub samowykluczenia w sytuacji, gdy przetoczenie pobranej krwi mogłoby stworzyć zagrożenie dla biorcy krwi;
- 4) zasad ochrony danych osobowych kandydata na dawcę lub dawcę krwi dotyczących jego tożsamości, stanu zdrowia i wyników badań kwalifikacyjnych oraz wyników badań diagnostycznych;
- 5) sytuacji, kiedy oddanie krwi może nie być wskazane ze względu na stan zdrowia kandydata na dawcę lub dawcę krwi;
- 6) rodzaju zabiegu pobrania krwi (w tym: pobranie allogeniczne lub pobranie autologiczne oraz pobranie krwi pełnej, zabieg aferezy, w szczególności trombaferesa, leukafereza, erytroafereza i plazmaferesa lub inny zabieg), sposobu jego przeprowadzenia oraz dających się przewidzieć następstw dla stanu zdrowia kandydata na dawcę lub dawcy krwi;
- 7) w przypadku pobrań autologicznych – możliwości, że autologiczna krew i jej składniki mogą być niewystarczające na potrzeby zamierzonego przetoczenia krwi (z uwagi na rodzaj planowanego zabiegu), oraz przyczyny niewykorzystania krwi i jej składników do przetoczenia innym pacjentom;
- 8) możliwości wycofania zgody na oddanie krwi przed tym zabiegiem lub podczas tego zabiegu, a także poinformowania po oddaniu krwi o jej niezdatności do przetoczenia;
- 9) możliwości wyjaśnienia w każdej chwili ewentualnych wątpliwości;
- 10) przyczyn, dla których jednostka organizacyjna publicznej służby krwi musi być informowana o każdym wydarzeniu, które nastąpiło po oddaniu krwi, i wskazuje na jej nieprzydatność do przetoczenia;
- 11) obowiązku ciążącego na jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi poinformowania kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi o nieprawidłowych wynikach badań diagnostycznych mających znaczenie dla jego zdrowia oraz o konieczności terminowego zgłoszenia się po odbiór wyników w przypadku otrzymania stosownego zawiadomienia;
- 12) konieczności powiadomienia jednostki organizacyjnej publicznej służby krwi w przypadku zmiany adresu miejsca zamieszkania lub adresu do korespondencji;
- 13) dyskwalifikacji kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi i zniszczenia oddanej przez niego krwi w przypadku wykrycia zakażenia HIV, HBV, HCV i innych chorób przenoszonych drogą przetoczeń;
- 14) konieczności umieszczenia w systemie prowadzonym przez publiczną służbę krwi informacji o przyczynie stałej albo czasowej dyskwalifikacji do pobierania krwi;
- 15) możliwości przetworzenia krwi oddanej przez kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi w produkty lecznicze w przypadku niewykorzystania jej do celów klinicznych; warunkiem wykorzystania krwi do innych celów niż kliniczne jest uzyskanie zgody od kandydata na dawcę krwi lub dawcę krwi;
- 16) możliwości zadania dodatkowych pytań i uzyskania na nie wyczerpującej odpowiedzi.

**KRYTERIA KWALIFIKOWANIA KANDYDATÓW NA DAWCÓW KRWI
LUB DAWCÓW KRWI DO POBIERANIA KRWI ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO POBIERANIA KRWI**

1. Kryteria dopuszczenia kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi

1.1. Wiek i badanie przedmiotowe

Lp.	Kryterium	Szczegółowy opis kryterium oraz warunku kwalifikowania do pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi	
1	Wiek	18–65 lat	
		$\geq 17 < 18$ lat	na warunkach określonych w art. 15 ust. 2 ustawy
		dawcy pierwszorazowi w wieku ≥ 60 lat	do decyzji lekarza w jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi
		> 65 lat	po corocznym uzyskaniu zgody lekarza w jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi
2	Masa ciała	1) ≥ 50 kg dla dawców krwi lub jej składników; 2) ≥ 70 kg dla dawców oddających 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) metodą erytroaferezy (podwójna erytroafereza)	
3	Ciśnienie tętnicze	Wartość ciśnienia tętniczego nie powinna przekraczać: 1) 180 mm Hg dla ciśnienia skurczowego; 2) 100 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego	
4	Tętno	Tętno miarowe, o częstotści od 50 do 100 uderzeń na minutę; niższe wartości tętna są dopuszczalne u osób wysportowanych, z dobrą tolerancją wysiłku	

1.2. Stężenie hemoglobiny we krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi

Lp.	Kryterium	Szczegółowy opis kryterium oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi		
1	Hemoglobina	kobiety ≥ 125 g/l	mężczyźni ≥ 135 g/l	Dotyczy dawców krwi pełnej allogenicznej lub jej składników
2		≥ 140 g/l		Dotyczy dawców oddających 2 jednostki KKCz metodą erytroaferezy

1.3. Stężenie białka w surowicy krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi

Lp.	Kryterium	Szczegółowy opis kryterium oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi	
1	Białko całkowite	60–80 g/l	W przypadku regularnego pobierania osocza metodą aferezy badanie przeprowadza się co najmniej raz w roku
2	Skład procentowy białek	Normy zależą od zastosowanej metody badania	
3	Wskaźnik albuminowo-globulinowy		

1.4. Liczba krwinek płytkowych we krwi kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi

Lp.	Kryterium	Szczegółowy opis kryterium oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi	
1	Liczba krwinek płytkowych	przynajmniej $150 \times 10^9/l$	Wymagana w przypadku dawców poddawanych zabiegom trombaferezy. Pobierając metodą trombaferezy $> 5 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych, zwraca się szczególną uwagę, aby liczba płytek u dawcy po donacji nie obniżyła się po zabiegu $< 100 \times 10^9/l$

1.5. Liczba krwinek białych: $4-10 \times 10^9/l$.

1.6. Skład procentowy krwinek białych – normy zależą od zastosowanej metody badania.

2. Kryteria dyskwalifikacji stosowane wobec kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi do pobierania krwi pełnej i jej składników oraz przeciwwskazania do ich pobrania

2.1. Kryteria dyskwalifikacji stałej dla kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi allogenicznej oraz przeciwwskazania do jej pobrania

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	Choroby układu krążenia	aktywna lub przebyta poważna choroba układu krążenia, oprócz wad wrodzonych całkowicie wyleczonych
2	Choroby układu nerwowego	– poważna choroba aktywna, przewlekła lub nawracająca, – przebyta poważna choroba ośrodkowego układu nerwowego
3	Skłonność do patologicznych krwawień	zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie
4	Nawracające omdlenia albo napady drgawkowe	poza drgawkami wieku dziecięcego lub sytuacją, w której co najmniej przez 3 lata po zakończeniu leczenia nie obserwuje się nawracających drgawek
5	Choroby układu pokarmowego	poważna choroba aktywna, przewlekła lub nawracająca
6	Choroby układu oddechowego	
7	Choroby układu moczowo-płciowego i nerek	
8	Choroby układu immunologicznego	
9	Choroby metaboliczne i choroby układu endokrynnego	
10	Choroby krwi i układu krwiotwórczego	
11	Choroby skóry	
12	Choroby układowe, np. kolagenozy	
13	Cukrzyca	kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi z rozpoznaną cukrzycą
14	Choroby nowotworowe	Nowotwór złośliwy. Wyjątek stanowi nowotwór <i>in situ</i> pod warunkiem całkowitego wyleczenia

15	Choroby zakaźne	<ol style="list-style-type: none"> 1) zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; 2) zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C; 3) wirusowe zapalenie wątroby o nieustalonym rodzaju wirusa w wywiadzie, żółtaczką o niejasnej etiologii; 4) HIV-1/2; 5) HTLV I/II; 6) babeszjoza; 7) kala-azar (leiszmanioza trzewna); 8) trypanosomoza amerykańska (gorączka Chagasa); 9) promienica; 10) tularemia; 11) gorączka Q – postać przewlekła
16	Gąbczaste zwyrodnienie mózgu (TSE) (np. choroba Creutzfeldta-Jakoba, wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba)	<p>Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u których wywiad medyczny wskazuje na zagrożenie TSE oraz u których wykonano w przeszłości przeszczep rogówki lub opony twardej albo którzy byli leczeni preparatami uzyskanymi z ludzkich przysadek; 2) przebywający łącznie przez 6 miesięcy lub dłużej na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii w okresie od dnia 1 stycznia 1980 r. do dnia 31 grudnia 1996 r.; 3) którym po dniu 1 stycznia 1980 r. przetoczono krew lub jej składniki na terytorium Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej, Republiki Francuskiej lub Irlandii
17	Kiła	kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, u których kiedykolwiek rozpoznano kiłę
18	Produkty lecznicze stosowane drogą iniekcji	każdy przypadek stosowania produktów leczniczych w postaci zastrzyków, które nie zostały przepisane przez lekarza
19	Zachowania seksualne	kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy ze względu na swoje zachowania seksualne należą do grup podwyższonego ryzyka zakażenia poważnymi chorobami mogącymi przenosić się drogą przetoczenia krwi
20	Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych	
21	Biorecy ksenoprzeszczepów	
22	Reakcja anafilaktyczna	każdy przypadek przebycia reakcji anafilaktycznej

2.2. Kryteria dyskwalifikacji czasowej oraz przeciwwskazania do pobrania krwi od dawców krwi allogenicznej

2.2.1. Choroby zakaźne – czas trwania dyskwalifikacji

Po przebyciu choroby zakaźnej kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi zostają zdyskwalifikowani na co najmniej dwa tygodnie od dnia pełnego wyleczenia.

Jednak w przypadku chorób wymienionych w poniższej tabeli stosuje się następujące okresy dyskwalifikacji:

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	Brucelozą	2 lata od dnia pełnego wyzdrowienia

2	Gorączka Q	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
3	Toksoplazmoza	6 miesięcy od dnia potwierdzonego wyleczenia
4	Gruźlica	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
5	Gorączka reumatyczna	2 lata od dnia ustąpienia objawów, jeżeli nie wystąpiła przewlekła choroba serca
6	Gorączka ponad 38°C	2 tygodnie od dnia ustąpienia objawów
7	Grypa, infekcja grypopodobna	2 tygodnie od dnia ustąpienia objawów
8	Zapalenie szpiku	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
9	<p>Malaria:</p> <p>1) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy w dowolnym okresie życia nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy zamieszkiwali na terenach endemicznego występowania malarii;</p> <p>2) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy przebyli malarię;</p> <p>3) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy powracają z terenów endemicznego występowania malarii bez objawów choroby;</p> <p>4) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, u których w czasie pobytu na obszarach endemicznego występowania malarii lub w ciągu 6 miesięcy po powrocie występowała gorączka o niejasnym pochodzeniu</p>	<p>– 4 miesiące po powrocie z ostatniego pobytu na terenach endemicznego występowania malarii; warunkiem późniejszej kwalifikacji jest uzyskanie negatywnych wyników badań w kierunku malarii przeprowadzonych metodami immunologicznymi; jeżeli wynik badania jest powtarzalnie reaktywny – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie konieczne jest wykonanie kolejnego badania; jeżeli nie przeprowadzono badań w kierunku malarii – dyskwalifikacja do czasu ich wykonania i uzyskania wyniku negatywnego,</p> <p>– na czas występowania objawów i leczenia; warunkiem późniejszej kwalifikacji jest uzyskanie negatywnych wyników badań w kierunku malarii przeprowadzonych metodami immunologicznymi, wykonanych nie wcześniej niż 4 miesiące po ustąpieniu objawów i zakończeniu leczenia; jeżeli wynik badania jest powtarzalnie reaktywny – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie wykonanie kolejnego badania; jeżeli nie przeprowadzono kolejnych badań w kierunku malarii – dyskwalifikacja do czasu ich wykonania i uzyskania wyniku negatywnego,</p> <p>– 12 miesięcy od dnia opuszczenia terenów endemicznego występowania malarii; okres ten może być skrócony do 4 miesięcy, jeżeli badania w kierunku malarii przeprowadzone metodami immunologicznymi dają wyniki negatywne; jeżeli wyniki badań są powtarzalnie reaktywne – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie wykonanie kolejnych badań; jeżeli nie przeprowadzono kolejnych badań w kierunku malarii – dyskwalifikacja do czasu ich wykonania i uzyskania wyniku negatywnego,</p> <p>– na czas występowania objawów i leczenia oraz do uzyskania negatywnych wyników badań immunologicznych (wykonanych nie wcześniej niż 4 miesiące po ustąpieniu objawów/zakończeniu leczenia); jeżeli badania dają wynik powtarzalnie reaktywny – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie kolejne badanie; jeżeli nie przeprowadzono badań w kierunku malarii – dyskwalifikacja do czasu ich wykonania i uzyskania wyniku negatywnego</p>
10	<p>Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, powracający z obszaru ryzyka zakażenia:</p> <p>1) wirusem Zachodniego Nilu (WNV);</p> <p>2) wirusem dengi;</p> <p>3) wirusem chikungunya</p>	<p>– 28 dni od dnia opuszczenia obszaru ryzyka zakażenia, chyba że badania wykonane metodami biologii molekularnej dają wyniki negatywne,</p> <p>– w przypadku zakażenia – 120 dni od dnia wyleczenia</p>

11	Rzeżączka	w okresie choroby i 12 miesięcy od dnia zakończenia leczenia
12	Mononukleozą zakaźną	6 miesięcy od dnia wyzdrowienia
13	<p>Wirus Zika (nie dotyczy dawców krwi lub kandydatów na dawców krwi oddających osocze metodą plazmaferezy przeznaczonego do przetworzenia w produkty krwiopochodne):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy powracają z terenów potwierdzonej transmisji wirusa Zika; 2) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi zgłaszający kontakty seksualne z osobami, u których stwierdzono zakażenie wirusem Zika lub które przybywały na terenach występowania zakażeń wirusem Zika (w ciągu ostatnich 2 miesięcy w przypadku kobiet i w ciągu ostatnich 6 miesięcy w przypadku mężczyzn) 	<ul style="list-style-type: none"> – 28 dni od opuszczenia obszaru ryzyka, na którym występuje zakażenie, – 28 dni od dnia ostatniego kontaktu

2.2.2. Narażenie na niebezpieczeństwo zakażenia chorobami przenoszonymi drogą przetoczenia krwi

Lp.	Kryterium/przeciwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie endoskopowe przy użyciu fiberoendoskopu; 2) kontakt śluzówki z krwią lub ukłucie igłą; 3) przetoczenie składników krwi; 4) przeszczep tkanek lub komórek pochodzenia ludzkiego; 5) duży zabieg chirurgiczny; 6) tatuaż lub przekłucie części ciała; 7) akupunktura, o ile nie została wykonana przez wykwalifikowanego lekarza przy użyciu jałowych jednorazowych igieł; 8) zabiegi kosmetyczne połączone z naruszeniem powłok skórnych 	Dyskwalifikacja na okres 6 miesięcy albo na 4 miesiące w przypadku, gdy badania metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, a także HIV dają wyniki ujemne
2	Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy byli albo są narażeni na ryzyko z powodu bliskiego kontaktu w warunkach domowych z chorymi na wirusowe zapalenie wątroby lub nosicielami wirusów zapalenia wątroby	Dyskwalifikacja na okres 6 miesięcy albo na 4 miesiące w przypadku, gdy badanie metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C daje wynik ujemny
3	Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy ze względu na swoje zachowania czy działalność są szczególnie narażeni na zakażenie chorobami przenoszonymi drogą przetoczenia krwi	Po zaprzestaniu ryzykownych zachowań dyskwalifikacja na okres zależny od rodzaju choroby i od dostępności odpowiednich testów. Osoby utrzymujące kontakty seksualne z partnerami, u których testy w kierunku AIDS (HIV) wypadły dodatnio – po zaprzestaniu kontaktów dyskwalifikacja na okres 12 miesięcy

4	Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi przymusowo pozbawieni wolności (pobyty w zakładzie karnym, areszcie śledczym lub w zakładzie poprawczym, schronisku dla nieletnich albo w innym miejscu, w których przebywają osoby, wobec których zastosowano środki zapobiegawcze o charakterze izolacyjnym)	Okres przymusowego pozbawienia wolności i okres 6 miesięcy po zakończeniu przymusowego pozbawienia wolności albo 4 miesiące w przypadku, gdy badania metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, a także HIV dają wyniki ujemne
5	Kontakt z osobą chorą na chorobę zakaźną (poza wirusowym zapaleniem wątroby)	Na czas odpowiadający dwukrotnemu okresowi inkubacji, a w przypadku narażenia na zakażenie kilkoma czynnikami chorobotwórczymi – dyskwalifikacja jak dla choroby o najdłuższym okresie inkubacji
6	Powrót z obszaru endemicznego występowania chorób tropikalnych	6 miesięcy od dnia powrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jeżeli w tym czasie nie wystąpiły niewyjaśniona gorączka lub inne objawy choroby

2.2.3. Szczepienia

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	Wirusy lub bakterie atenuowane	4 tygodnie
2	Inaktywowane/zabite wirusy, bakterie lub riketsje	48 godzin
3	Anatoksyny	48 godzin
4	WZW typu A	48 godzin pod warunkiem braku ekspozycji na zakażenie
5	WZW typu B	2 tygodnie pod warunkiem braku ekspozycji na zakażenie
6	Wścieklizna	48 godzin w przypadku ryzyka zakażenia – dyskwalifikacja na okres 1 roku
7	Kleszczowe zapalenie mózgu	48 godzin w przypadku ryzyka zakażenia – dyskwalifikacja na okres 1 roku
8	Poddanie się biernemu uodpornianiu surowicami odzwierzęcymi	dyskwalifikacja na 3 miesiące

2.2.4. Inne przyczyny dyskwalifikacji czasowej oraz przeciwwskazania do pobrania krwi

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	Ciąża	6 miesięcy po porodzie albo po zakończeniu ciąży – nie dotyczy sytuacji wyjątkowych po uzyskaniu zgody lekarza
2	Miesiączka	3 dni po zakończeniu
3	Mały zabieg chirurgiczny	1 tydzień
4	Leczenie stomatologiczne	leczenie stomatologiczne lub wizyta u higienistki stomatologicznej – odroczenie do następnego dnia (uwaga: ekstrakcję zęba, leczenie przewodowe itp. uważa się za mały zabieg chirurgiczny)

5	Przyjmowanie leków	zależnie od rodzaju przepisanej leku, jego sposobu działania i leczonego schorzenia
6	Ostre choroby układu oddechowego	do zakończenia leczenia
7	Ostre choroby układu pokarmowego	
8	Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek	5 lat od całkowitego wyleczenia
9	Inne ostre choroby układu moczowego	do zakończenia leczenia
10	Choroby zapalne i uczuleniowe skóry	
11	Ostre stany uczuleniowe	do czasu ustąpienia objawów
12	Zaostrzenie przebiegu przewlekłej choroby alergicznej	
13	Okres odczulania w alergii	cały okres
14	Hemochromatoza	w czasie występowania objawów choroby, w trakcie stosowanego innego leczenia niż krwiopusty (o możliwości oddania krwi oraz częstotliwości pomiędzy kolejnymi donacjami decyduje lekarz w jednostce organizacyjnej publicznej służby krwi, w porozumieniu z lekarzem prowadzącym leczenie hemochromatozy)

2.2.5. Dyskwalifikacja ze względu na szczególną sytuację epidemiologiczną

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi od kandydata na dawcę krwi lub dawcy krwi
1	Szczególna sytuacja epidemiologiczna (np. wystąpienie epidemii choroby zakaźnej)	okres uzależniony od sytuacji epidemiologicznej i ryzyka zakażenia drogą przetoczenia krwi

3. Kryteria dyskwalifikacji dawców krwi autologicznej oraz przeciwwskazania do jej pobrania

Lp.	Kryterium/przeciwwskazanie	Szczegółowy opis kryterium/przeciwwskazania oraz warunki pobierania krwi
1	Poważne choroby układu krążenia lub układu nerwowego	Decyduje lekarz prowadzący
2	Osoby, u których wykryto obecność markerów wirusów: 1) HBV; 2) HCV; 3) HIV; 4) HTLV I/II	W uzasadnionych przypadkach lekarz może dopuścić do pobrania krwi
3	Aktywne zakażenie bakteryjne	

DOPUSZCZALNA ILOŚĆ ODDAWANEJ KRWI I JEJ SKŁADNIKÓW ORAZ CZĘSTOTLIWOŚĆ ICH ODDAWANIA

I. Krew pełna

1. Jest pobierana nie częściej niż 6 razy w roku od mężczyzn i nie częściej niż 4 razy w roku od kobiet, z tym że przerwa pomiędzy pobraniami nie może być krótsza niż 8 tygodni.
2. Jednorazowo od osoby ważącej co najmniej 50 kg lub więcej można pobrać 450 ± 45 ml krwi (1 jednostka).
3. Jeżeli dawca krwi został poddany zabiegowi aferezy, pobranie krwi pełnej może nastąpić najwcześniej po upływie 48 godzin od tego zabiegu, z wyjątkiem zabiegu erytroaferezy.
4. Całkowita jednorazowa utrata krwinek czerwonych przez dawcę nie może przekroczyć wartości, która w warunkach izowolemicznych doprowadziłaby do obniżenia stężenia hemoglobiny u dawcy poniżej 110 g/l (6,8 mmol/l).

II. Osocze

1. Objętość każdorazowo pobieranego osocza (bez antykoagulantu) nie przekracza 16% szacowanej całkowitej objętości krwi, obliczonej na podstawie płci, wzrostu i masy ciała dawcy. Odpowiada to w przybliżeniu 10 ml objętości pobieranej na 1 kg masy ciała.
2. Od jednego dawcy nie można pobrać w okresie roku więcej niż 25 litrów osocza (objętość netto, bez antykoagulantu).
3. Od jednego dawcy można pobrać w okresie jednego tygodnia nie więcej niż 1,5 litra osocza (objętość netto, bez antykoagulantu).
4. Jednorazowo, bez uzupełnienia objętości krwi krążącej, od dawcy można pobrać metodą plazmaferezy 650 ml osocza (objętość netto, bez antykoagulantu).
5. Przerwa pomiędzy pobraniami osocza metodą plazmaferezy nie może być krótsza niż 2 tygodnie, chyba że lekarz wyrazi zgodę na skrócenie tej przerwy.
6. Pobranie osocza metodą plazmaferezy może być wykonane po przerwie wynoszącej co najmniej:
 - 1) 4 tygodnie od dnia pobrania krwi pełnej;
 - 2) 4 tygodnie od dnia wykonania zabiegu trombaferezy albo zabiegu leukaferazy, albo pobrania 1 jednostki KKCz metodą erytroaferezy;
 - 3) 12 tygodni od dnia pobrania 2 jednostek KKCz metodą erytroaferezy.

III. Zabiegi aferezy

1. Zabiegi trombaferezy i leukaferazy mogą być wykonywane nie częściej niż 12 razy w roku.
2. Przerwy pomiędzy zabiegami trombaferezy i leukaferazy nie są krótsze niż 4 tygodnie.
3. W szczególnych przypadkach, takich jak konieczność kilkukrotnego przetoczenia krwinek płytkowych od jednego dawcy, przerwy między zabiegami mogą zostać, za zgodą lekarza, skrócone do 48 godzin.
4. W przypadku pobierania metodą aferezy jednocześnie osocza, krwinek płytkowych lub krwinek czerwonych łączna objętość pobranych składników krwi netto nie przekracza 13% całkowitej objętości krwi dawcy, jednakże maksymalnie 650 ml. W przypadku przekroczenia tej objętości stosuje się odpowiedni płyn uzupełniający.
5. Przerwa pomiędzy dwoma kolejnymi oddaniami jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) metodą erytroaferezy jest taka sama jak w przypadku pobrania krwi pełnej.
6. Przerwa pomiędzy pobraniem krwi pełnej i pobraniem 2 jednostek KKCz metodą erytroaferezy nie może być krótsza niż 12 tygodni.
7. Przerwa pomiędzy pobraniem 2 jednostek KKCz metodą erytroaferezy a pobraniem krwi pełnej lub następnym zabiegiem podwójnej erytroaferezy nie może być krótsza niż 24 tygodnie; całkowita utrata krwinek czerwonych w ciągu roku nie może przekraczać wartości dozwolonej dla dawców krwi pełnej; jednorazowo od dawcy można pobrać metodą erytroaferezy najwyżej 400 ml krwinek czerwonych (objętość bez płynu konserwującego).

8. Przerwa pomiędzy pobraniem krwi pełnej lub pobraniem 1 jednostki KKCz metodą erytroaferezy a następnym pobraniem krwi metodą aferezy, nieobejmującym pobrania jednostki KKCz, nie może być krótsza niż 4 tygodnie.
9. Zabieg trombaferezy może być wykonany po przerwie wynoszącej co najmniej:
 - 1) 8 tygodni od dnia pobrania krwi pełnej;
 - 2) 4 tygodnie od dnia pobrania osocza metodą plazmaferezy albo pobrania 1 jednostki KKCz metodą erytroaferezy;
 - 3) 12 tygodni od dnia pobrania 2 jednostek KKCz metodą erytroaferezy.

IV. Inne zabiegi

Częstotliwość wykonywania innych zabiegów jest ustalana przez lekarza.

Aneks 6. Kryteria dyskwalifikacji stałej dawców krwi allogeniczej

1. Poważna choroba aktywna, przewlekła lub nawracająca układu krążenia (oprócz wad wrodzonych całkowicie wyleczalnych), pokarmowego, oddechowego, moczowo-płciowego i nerek, immunologicznego, endokrynnego, krwiotwórczego
2. Przebycie poważnej choroby OUN
3. Skłonność do patologicznych krwawień
4. Nawracające omdlenia albo napady drgawkowe (Poza drgawkami wieku dziecięcego lub sytuacją, w której co najmniej przez 3 lata po zakończeniu leczenia nie obserwuje się nawracających drgawek)
5. Poważna aktywna, przewlekła lub nawracająca choroba metaboliczna, krwi, skóry, choroby układowe, np. kolagenozy
6. Cukrzyca
7. Choroby nowotworowe (Nowotwory złośliwe poza rakiem in situ, pod warunkiem całkowitego wyleczenia)
<p>8. Choroby zakaźne</p> <ul style="list-style-type: none"> • WZW typu B, poza osobami HBsAg-ujemnymi, u których stwierdzono przeciwciała anti-HBs • WZW typu C • Wirusowe zapalenie wątroby w wywiadzie, żółtaczka o niejasnej etiologii • HIV-1/2 • HTLV I/II • Babeszjoza • Kala Azar (leiszmanioza trzewna) • Trypanosomoza cruzi (Gorączka Chagasa) • Promienica • Tularemia • Malaria – osoby, które w dowolnym okresie życia nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy zamieszkiwały na terenach endemicznego występowania malarii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ - jeśli wynik badań w kierunku malarii przeprowadzonych 4 miesiące po powrocie z terenów endemicznego występowania malarii jest dodatni, ▪ - jeśli nie przeprowadzono badań w kierunku malarii. • Gorączka Q – osoby cierpiące na postać przewlekłą gorączki Q
<p>9. Gąbczaste zwyrodnienie mózgu (TSE) (np. choroba Creutzfeldta-Jakoba, wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby, których wywiad rodzinny wskazuje na zagrożenie TSE. Także osoby, u których wykonano w przeszłości przeszczep rogówki lub opony twardej albo były leczone preparatami uzyskanymi z ludzkich przysadek. • Osoby przebywające łącznie przez 6 miesięcy lub dłużej w Wielkiej Brytanii, Francji lub Irlandii w okresie od 01.01.1980 do 31.12.1996. • Osoby, które po 01.01.1980 otrzymały przetoczenie krwi lub jej składników na terenie Wielkiej Brytanii, Francji lub Irlandii.
10. Kiła
11. Każdy przypadek stosowania domięśniowo lub dożylnie leków, które nie zostały przepisane przez lekarza.
12. Zachowania seksualne osoby, które ze względu na swoje zachowania seksualne należą do grup podwyższonego ryzyka zakażenia poważnymi chorobami, mogącymi przenosić się drogą przetoczenia krwi.
13. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem środków (substancji) psychoaktywnych.
14. Biorcy ksenoprzeszczepów

Wg: Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi z dnia 6 marca 2019 r.

Aneks 7. Kryteria dyskwalifikacji tymczasowej dawców krwi i jej składników.

Kryterium	Czas odroczenia donacji
Bruceleza	2 lata od dnia pełnego wyzdrowienia
Gorączka Q	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
Toksoplazmoza	6 miesięcy dnia potwierdzonego wyleczenia
Gruźlica	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
Gorączka reumatyczna	2 lata od dnia ustąpienia objawów, jeśli nie wystąpiła przewlekła choroba serca
Gorączka ponad 38°C	2 tygodnie od dnia ustąpienia objawów
Grypa, infekcja grypopodobna	2 tygodnie od dnia ustąpienia objawów
Zapalenie szpiku	2 lata od dnia potwierdzonego wyleczenia
Malaria: - osoby, które w dowolnym okresie życia, nieprzerwanie, przez co najmniej 6 miesięcy zamieszkiwały na terenach endemicznego występowania malarii	4 miesiące po powrocie z ostatniej wizyty na terenach endemicznego występowania malarii; warunkiem późniejszej kwalifikacji jest uzyskanie negatywnych wyników badań w kierunku malarii przeprowadzonych metodami immunologicznymi lub metodami biologii molekularnej
- osoby, które przebyły malarię	na czas występowania objawów i leczenia oraz uzyskania negatywnych wyników badań immunologicznych lub metodami biologii molekularnej (wykonanych nie wcześniej niż 4 miesiące po ustąpieniu objawów lub zakończeniu leczenia). Jeżeli badania dają wynik dodatni – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie kolejne badanie
- osoby powracające z terenów endemicznego występowania malarii bez objawów choroby	12 miesięcy od dnia opuszczenia terenów endemicznego występowania malarii. Okres ten może być skrócony do 4 miesięcy, jeżeli badania w kierunku malarii przeprowadzone metodami immunologicznymi lub metodami biologii molekularnej dają wyniki negatywne. Jeżeli wyniki badań są dodatnie – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie kolejne badanie
- osoby, u których w czasie pobytu na obszarach endemicznego występowania malarii lub w ciągu 6 miesięcy po powrocie występowała gorączka o niejasnym pochodzeniu	3 lata od dnia ustąpienia objawów lub zakończenia leczenia; okres ten może być skrócony do 4 miesięcy, jeżeli badania w kierunku malarii przeprowadzone metodami immunologicznymi lub metodami biologii molekularnej dają wyniki negatywne. Jeżeli wyniki badań są dodatnie – dyskwalifikacja na 3 lata, następnie kolejne badanie
Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, powracający z obszaru ryzyka zakażenia: 1) wirusem Zachodniego Nilu (WNV); 2) wirusem dengi; 3) wirusem chikungunya	- 28 dni od dnia opuszczenia obszaru ryzyka zakażenia, chyba że badania wykonane metodami biologii molekularnej dają wyniki negatywne, - w przypadku zakażenia – 120 dni od dnia wyleczenia
Rzeżączka	W okresie choroby i 12 miesięcy od dnia zakończenia leczenia
Mononukleozą zakaźną	6 miesięcy od dnia wyzdrowienia
Wirus Zika 1) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy powracają z terenów potwierdzonej transmisji wirusa Zika; 2) kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi zgłaszający kontakty seksualne z osobami, u których stwierdzono zakażenie wirusem Zika lub które przybywały na terenach występowania zakażeń wirusem Zika (w ciągu ostatnich 2 miesięcy w przypadku kobiet i w ciągu ostatnich 6 miesięcy w przypadku mężczyzn)	- 28 dni od opuszczenia obszaru ryzyka, na którym występuje zakażenie, - 28 dni od dnia ostatniego kontaktu
Pozostałe choroby zakaźne	zdyskwalifikowani na co najmniej dwa tygodnie od chwili pełnego wyleczenia
1) badanie endoskopowe przy użyciu fibroendoskopu; 2) kontakt śluzówki z krwią lub ukłucie igłą; 3) przetoczenie składników krwi; 4) przeszczep tkanek lub komórek pochodzenia ludzkiego; 5) duży zabieg chirurgiczny; 6) tatuaż lub przekłucie części ciała; 7) akupunktura, o ile nie została wykonana przez lekarza przy użyciu jałowych jednorazowych igieł; 8) zabiegi kosmetyczne połączone z naruszeniem powłok skórnych	Dyskwalifikacja na okres 6 miesięcy albo na 4 miesiące w przypadku, gdy badania metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, a także HIV dają wyniki ujemne

Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy byli albo są narażeni na ryzyko z powodu bliskiego kontaktu w warunkach domowych z chorymi na wirusowe zapalenie wątroby lub nosicielami wirusów zapalenia wątroby	Dyskwalifikacja na okres 6 miesięcy albo na 4 miesiące w przypadku, gdy badanie metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C daje wynik ujemny
Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi, którzy ze względu na swoje zachowania czy działalność są szczególnie narażeni na zakażenie chorobami przenoszonymi drogą przetoczenia krwi	Po zaprzestaniu ryzykownych zachowań dyskwalifikacja na okres zależny od rodzaju choroby i od dostępności odpowiednich testów. Osoby utrzymujące kontakty seksualne z partnerami, u których testy w kierunku AIDS (HIV) wypadły dodatnio – po zaprzestaniu kontaktów dyskwalifikacja na okres 12 miesięcy
Kandydaci na dawców krwi lub dawcy krwi przymusowo pozbawieni wolności (pobyt w zakładzie karnym, areszcie śledczym lub w zakładzie poprawczym, schronisku dla nieletnich albo w innym miejscu, w których przebywają osoby, wobec których zastosowano środki zapobiegawcze o charakterze izolacyjnym)	Okres przymusowego pozbawienia wolności i okres 6 miesięcy po zakończeniu przymusowego pozbawienia wolności albo 4 miesiące w przypadku, gdy badania metodami biologii molekularnej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, a także HIV dają wyniki ujemne
Kontakt z osobą chorą na chorobę zakaźną (poza wirusowym zapaleniem wątroby)	Na czas odpowiadający dwukrotnemu okresowi inkubacji, a w przypadku narażenia na zakażenie kilkoma czynnikami chorobotwórczymi – dyskwalifikacja jak dla choroby o najdłuższym okresie inkubacji
Powrót z obszaru endemicznego występowania chorób tropikalnych	6 miesięcy od dnia powrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jeżeli w tym czasie nie wystąpiły niewyjaśniona gorączka lub inne objawy choroby
Szczepienia	
• Wirusy lub bakterie atenuowane	4 tygodnie
• Inaktywowane/zabite wirusy, bakterie lub riketsje, • anatoksyny	48 godzin
• WZW typu A	48 godzin pod warunkiem braku ekspozycji na zakażenie
• WZW typu B	2 tygodnie pod warunkiem braku ekspozycji na zakażenie
• Wścieklizna	48 godzin w przypadku ryzyka zakażenia – dyskwalifikacja na okres 1 roku
• Kleszczowe zapalenie mózgu	48 godzin, w przypadku ryzyka zakażenia – dyskwalifikacja na okres 1 roku
• Poddanie się biernemu uodpornianiu surowicami odzwierzęcymi	dyskwalifikacja na 3 miesiące
Ciąża	6 miesięcy po porodzie albo po zakończeniu ciąży – nie dotyczy sytuacji wyjątkowych po uzyskaniu zgody lekarza
Miesiączka	3 dni po zakończeniu
Mały zabieg chirurgiczny	1 tydzień
Leczenie stomatologiczne	leczenie stomatologiczne lub wizyta u higienistki stomatologicznej – odroczenie do następnego dnia (uwaga: ekstrakcję zęba, leczenie przewodowe itp. uważa się za mały zabieg chirurgiczny)
Przyjmowanie leków	zależnie od rodzaju przepisane leku, jego sposobu działania i leczonego schorzenia
Ostre choroby układu oddechowego	do zakończenia leczenia
Ostre choroby układu pokarmowego	do zakończenia leczenia
Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek	5 lat od całkowitego wyleczenia
Inne ostre choroby układu moczowego	do zakończenia leczenia
Choroby zapalne i uczuleniowe skóry	do zakończenia leczenia
Ostre stany uczuleniowe	do czasu ustąpienia objawów
Zaostrzenie przebiegu przewlekłej choroby alergicznej	do czasu ustąpienia objawów
Okres odczulania w alergii	cały okres
Hemochromatoza	w czasie występowania objawów choroby, w trakcie stosowanego innego leczenia niż krwiopusty
Szczególne sytuacje epidemiologiczne (np. wystąpienie epidemii choroby zakaźnej)	okres uzależniony od sytuacji epidemiologicznej i ryzyka zakażenia drogą przetoczenia krwi

Aneks 8. System klasyfikacji zaleceń ECIL-9/ESCMID.

Siła zalecenia (<i>strength of recommendation – SoR</i>)	Definicja
A	Silne zalecenia wspierające stosowanie danej interwencji
B	Umiarkowane uzasadnienie stosowania danej interwencji
C	Niewielkie uzasadnienie stosowania danej interwencji
D	Zalecenie niestosowania danej interwencji
Jakość dowodów (<i>quality of evidence – QoE</i>)	Definicja
Poziom I	Dowody z co najmniej 1 właściwie zaplanowanego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego (wnioski z pierwotnego punktu końcowego badania).
Poziom II	Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych przypadkowo badań analitycznych (najlepiej z > 1 ośrodka; z kilku punktów/szeregów czasowych; lub na podstawie jednoznacznych wyników eksperymentów prowadzonych bez kontroli.
Poziom III	Dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowych studiach przypadków lub sprawozdaniach komitetów ekspertów.

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 507/2021

Bydgoszcz, 12.10.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **12.10.2021 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. med. Jan Styczyński

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie

lek. Katarzyna Gągola, dr n. med. Robert Dębski, dr n. med. Monika Pogorzala

w sprawie badania:

„Zastosowanie osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy”.

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (12.10.2021 r.) do końca 2022 r.

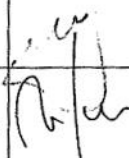
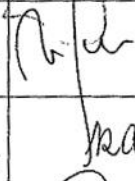
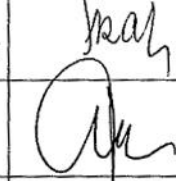
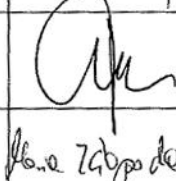
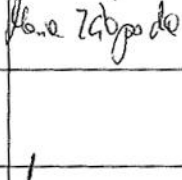
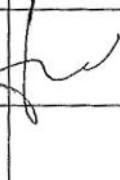
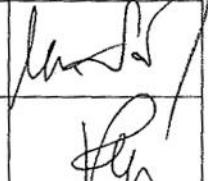
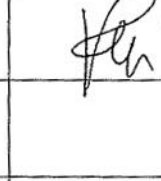
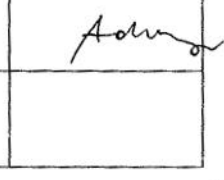
Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. med. Jan Styczyński
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 12.10.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywne terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	