



**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

STRESZCZENIE

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 ozdowieńców 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 lecznictwa 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%; $p < 0,001$).

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 anty-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 ($p=0,077$).