

Recenzje pozytywna
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

Prof. dr hab. nauk med. Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

02-776 Warszawa

Indiry Gandhi 14

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. KATARZYNY GĄGOLI

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

Na początku marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia pandemii COVID-19 ogłosiła stan pandemii spowodowany masowym zachorowaniem, wywołanym przez koronawirusa SARS-CoV-2.

Rozwój pandemii miał duży wpływ na funkcjonowanie służby krwi w Polsce. Zachorowania wśród dawców krwi jak i personelu centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa, ograniczenia w dostępności materiałów i sprzętu, stanowiły zagrożenie dla ciągłości zaopatrzenia szpitali w krew i jej składniki.

Tak też się stało. W pierwszej fali pandemii zmniejszyła się liczba dawców krwi, z powodu obostrzeń dotyczących przemieszczania się i gromadzenia się, braku możliwości pobierania krwi w czasie ekip wyjazdowych w szkołach, na uczelniach i w zakładach pracy, które pracowały zdalnie. Ale zmniejszyło się także zapotrzebowanie na krew i jej składniki, związane z zawieszeniem planowych zabiegów chirurgicznych, przekształceniem wielu oddziałów z przeznaczeniem na hospitalizację chorych na COVID 19.

Pandemia, która zawsze jest stanem zagrożenia dla zdrowia publicznego o zasięgu globalnym, przyczyniła się do gwałtownego wzrostu liczby prowadzonych badań dotyczących między innymi diagnostyki, leczenia, ale przede wszystkim profilaktyki COVID 1 SARS Cov-2 duże szanse wiązano ze stosowaniem osocza ozdrowieńców, które było dostępne natychmiast, albowiem okazało się, że przeciwciała klasy IgM i IgG przeciwko SARS-CoV-2 są obecne szybko, tj. w okresie 6-15 dni od zachorowania. Wykorzystane zostały doświadczenia związane ze stosowaniem osocza ozdrowieńców, szczególnie epidemii SARS-CoV-1 w 2003 r., pandemii wirusa grypy H1N1 w latach 2009-2010 oraz epidemii MERS-CoV w 2012 roku.

Stąd zgodnie z wytycznymi ECDC, zaleceniami AOTMiT i PTEiLChZ, w kwietniu 2020 roku, w centrach krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Polsce rozpoczęto pobieranie osocza od ozdrowieńców COVID-19.

W związku z powyższym, uważam, że wybrany przez Doktorantkę temat rozprawy doktorskiej, dotyczący pobierania, preparatyki i zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19, zaliczyć należy do tematów oryginalnych i bardzo istotnych w aspekcie nie tylko poznawczym, ale mającym niezwykle istotne implikacje kliniczne w momencie wybuchu pandemii i braku innych opcji terapeutycznych .

1. Poprawność redakcyjna rozprawy

Praca oceniana na stopień doktora nauk medycznych liczy 145 stron, ma układ typowy i składa się z następujących części: Wstęp, Cel Pracy, Metodyka, Wyniki, Dyskusja i Wnioski. Uzupełniona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz wykazem stosowanych skrótów, spisem rycin i tabel oraz dodatkowo 9 aneksami zawierającymi wytyczne i zalecenia postępowania z chorymi zakażonymi SARS-Cov-2, kwestionariuszami dla dawczyń i dawców osocza ozdrowieńców, kryteria dyskwalifikacji czasowej i stałej dawców krwi, akty prawne oraz zgodę komisji bioetycznej. W tekście Autorka umieściła 22 tabele i 13 rycin.

Piśmiennictwo jest wyczerpujące, bardzo obszerne, pochodzi przede wszystkim z okresu ostatnich dwóch lat i składa się z 85 angielskojęzycznych pozycji. Na uwagę zasługuje fakt, że 73 pozycje pochodzą z lat 2020 – 2021, ale spowodowane jest odkryciem wirusa SARS-Cov-2 na przełomie lat 2019-2020 i związanym z tym gwałtownym wzrostem prowadzonych badań a tym samym publikacji, dotyczących tego zagadnienia.

2. Wartość naukowa i merytoryczna rozprawy

Wprowadzenie w tematykę badawczą jest wyczerpujące i nowocześnie napisane. Obszerny **Wstęp**, liczący 20 stron, podzielony jest na 9 podrozdziałów, w których przedstawione zostały: rozwój pandemii SARS-Cov-2 na świecie i w Polsce, jej wpływ na zadania publicznej służby krwi, współpraca Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy ze szpitalami w zakresie przygotowania i dostarczania osocza ozdrowieńców, stosowanego w leczeniu pacjentów z COVID 19, hospitalizowanych na terenie województwa kujawsko-pomorskiego.

Wstęp jest przejrzysty, kolejność następujących po sobie rozdziałów przemyślana. W sposób wyczerpujący przedstawione zostały wszystkie zagadnienia poruszane w pracy. Dotyczy celowości wybranego tematu, odpowiada współczesnemu stanowi wiedzy i oparty jest o aktualne piśmiennictwo. Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą, dotyczącą nie tylko wybranego zagadnienia, ale wielu aspektów transfuzjologicznych, które znalazły odzwierciedlenie w przygotowanej pracy.

Cele pracy Doktorantka sformułowała przejrzysto, planując analizę danych dotyczących: pobierania osocza ozdrowieńców na terenie Polski, procesu kwalifikacji ozdrowieńców do oddania krwi lub jej składników, pobierania, preparatyki i wydawania osocza ozdrowieńców przez RCKiK w Bydgoszczy do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego. Na koniec Doktorantka podjęła się trudnego zadania oceny klinicznej zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w okresie od maja 2020 roku do kwietnia roku 2021.

Rozdział **Metodyka** w jasny sposób przedstawia etapy prowadzonego badania. Na początku, przedstawiony został plan badania. Wymienione zostały przesłanki do podjęcia w kwietniu 2020 roku decyzji o rozpoczęciu programu otrzymywania osocza ozdrowieńców w RCKiK w Bydgoszczy, do których należały: rozwijająca się pandemia COVID-19, informacje o wysokiej śmiertelności w krajach Europy Zachodniej i USA, brak skutecznych metod zapobiegania i leczenia tej choroby oraz doświadczenie historyczne o możliwości zastosowania osocza ozdrowieńców. Konstruując plan badania, Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Autorka w sposób szczegółowy opisała organizację poszukiwania ozdrowieńców, ich kwalifikację do oddania osocza, następnie metody jego otrzymywania, badania laboratoryjne,

w tym oznaczanie miana przeciwciał anty-SARS-Cov-2. W kolejnej części rozdziału Doktorantka przedstawiła: sposób gromadzenia danych dotyczących pobierania osocza ozdrowieńców w centrach krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem RCKiK w Bydgoszczy, danych dotyczących przetaczania osocza ozdrowieńców u pacjentów hospitalizowanych w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego, oraz zastosowane metody statystyczne. Konstruując plan badania, Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wyniki zostały przedstawione czytelnie w 5 podrozdziałach i zebrane w 13 tabelach i na 11 rycinach, które obrazują zaplanowane analizy danych.

W analizowanym okresie otrzymano w Polsce 121 896,2 jednostek terapeutycznych osocza ozdrowieńców, z tego 12% w RCKiK w Bydgoszczy (14 683 j). Do szpitali wydano w Polsce 75 853,3 j, z czego w województwie kujawsko-pomorskim 12,3% (9 330j). Najwięcej osocza ozdrowieńców przetaczano pacjentom hospitalizowanym na terenie województwa kujawsko-pomorskiego pomiędzy grudniem 2020 roku a marcem roku 2021 (Rycina 6).

Dane kliniczne, dotyczące zastosowania osocza ozdrowieńców u 3 596 pacjentów, którym przetoczono 5 178,6 jednostek, Doktorantka uzyskała z 10 szpitali. Wyniki tej analizy zostały przedstawione w Tabelach 15 – 19 i na Rycinach 7 – 13.

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). Nie stwierdzono różnic w czasie podania osocza w zależności do wieku pacjenta (Rycina 8C).

Mediana liczby transfuzji osocza ozdrowieńców pacjentom z COVID-19 wynosiła 1 (1 – 4).

Czas od początku hospitalizacji do podania osocza nie miał wpływu na przeżycie pacjentów, a rozkład czasu podania pierwszej dawki osocza był taki sam dla pacjentów, którzy przeżyli, jak i tych, którzy zmarli (Rycina 8F).

Autorka wykazała korelację pomiędzy czasem od początku hospitalizacji do podania pierwszej dawki osocza, a dobą wypisu (Rycina 9).

Podanie osocza ozdrowieńców w ciągu pierwszej doby od początku hospitalizacji sprzyjało statystycznie znacząco skróceniu czasu hospitalizacji zarówno u pacjentów, którzy przeżyli jak i pacjentów w stanie dobrym lub średnim, a także u pacjentów z chorobami

współistniejącymi lub bez ich obecności oraz u pacjentów, którzy nie wymagali respiratora (Tabela 16).

Korzystniejszy wpływ na czas przeżycia pacjentów miało podanie osocza 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.

Miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w preparacie osocza nie miało wpływu na przeżycie pacjentów (Rycina 12D).

W analizie wielowariantowej czynników ryzyka zgonu Autorka wykazała, że na przeżycie pacjenta korzystny wpływ miał wiek <50 , 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).

W **Dyskusji**, Autorka omówiła osobno wyniki przeprowadzonych analiz, powołując się na wyniki niektórych badań, natomiast osobno wyniki dostępnych w tym okresie najważniejszych badań klinicznych i przeglądów systematycznych, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania osocza ozdrowieńców u chorych na COVID-19. Omówienie prowadzone jest w sposób dojrzały, dyskusji przez Doktorantkę poddana była rozbieżność wyników badań z innymi autorami.

W podsumowaniu swoich badań Autorka przedstawiła 3 obszerne **Wnioski**, zawierających odniesienie do postawionych sobie celów.

Nowatorski aspekt pracy polega na analizie danych dotyczących pobierania i stosowania osocza ozdrowieńców w okresie, kiedy nie było dostępnych leków do stosowania we wczesnej fazie zakażenia SARS-Cov-2 oraz podjęciu próby oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów z COVID-19, hospitalizowanych w szpitalach na terenie województwa kujawsko-pomorskiego.

3. Uwagi krytyczne

Nie mam uwag do części pracy dotyczącej poszukiwania osób, które przechorowały COVID 19 i które oddawały osocze do celów klinicznych. Nie mam także uwag do części pracy dotyczącej

pobierania osocza ozdrowieńców, analizy jego przetaczania i bezpieczeństwa stosowania osocza ozdrowieńców.

Natomiast szkoda, że w retrospektywnej analizie danych klinicznych nie została wyodrębniona grupa kontrolna. Autorka wykazała w analizie wielowariantowej, że czynnikami ryzyka niepowodzenia leczenia pacjentów z COVID-19 był starszy wiek, współistnienie innych chorób i zastosowanie mechanicznej wentylacji, że ani miano przeciwciał anty-SARS-Cov-2 w przetaczanym osoczu, ani grupa krwi pacjenta nie miały wpływu na skuteczność leczenia. Natomiast wniosek nr 3 jest moim zdaniem wykraczający poza zaprezentowane wyniki, dotyczące tej części pracy, właśnie dlatego, że nie było wyłonionej grupy kontrolnej. Oczywiście badana grupa była dzielona w zależności od badanego parametru, i Doktorantka wykazywała różnice właśnie w zależności od np. stanu klinicznego (lekki, średni i ciężki, w jaki sposób oceniany?), czy grup wiekowych.

Nie znalazłam w treści pracy Spisu Rycin i Tabel. Taki spis ułatwia „poruszanie się” zwłaszcza w rozdziale Wyniki.

Autorka w tekście pracy stosowała nazewnictwo kolokwialne, takie jak: „pobór krwi czy osocza” zamiast pobieranie, „pobór ekipowy”, zamiast pobieranie krwi podczas ekip wyjazdowych, „rozchód” zamiast wydawanie, „wytwarzanie”, które jest procesem produkcyjnym, zamiast otrzymywanie, „preparaty krwi”, „preparat CCP”, zamiast składniki krwi czy CCP. Słowo „preselekcja” można było zastąpić słowami wstępna kwalifikacja dawcy czy kandydata na dawcę. Zwraca także uwagę stosowanie takich wyrażen jak: „przeżycie pacjentów było lepsze”, czy „pacjenci młodszy mieli lepszą wyleczalność”.

Mam też uwagę dotyczącą zapisu grupy krwi O. W języku polskim mówimy zero „0”, ale zapisujemy „O” (str. 65, 73). Układ tych antygenów opisujemy jako ABO a nie AB0. Zapewne ta pomyłka powstała tylko z powodu przeoczenia.

4. Podsumowanie i ocena końcowa

Pragnę wyraźnie podkreślić, że przedstawione powyżej uwagi krytyczne nie wpływają na wartość przedstawionej do recenzji pracy.

W rozprawie Autorka przeprowadziła w sposób właściwy analizę literatury, w tym literatury światowej, co świadczą o głębokiej wiedzy Autorki na temat badanego zagadnienia. Raz jeszcze pragnę wspomnieć, że literatura cytowana w pracy jest obszerna, prawidłowo zestawiona i uwzględnia przede wszystkim najnowsze pozycje z uwagi na zupełnie

nową sytuację epidemiologiczną, a tym samym kliniczną, która stała się wyzwaniem także dla Autorki tego opracowania.

Wyniki Autorka przedstawiła zwięźle, jasno i poprawnie. Pragnę dodać, że praca napisana jest ładnym językiem i czyta się ją z zainteresowaniem.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Katarzyny Gągoli spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami), a tym samym stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk medycznych, a zaprezentowana przeze mnie ocena upoważnia mnie do skierowania do Wysokiej Rady wniosku o dopuszczenie lek. KATARZYNY GĄGOLI do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 11 października 2022 roku

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska
Specjalista chorób wewnętrznych
i transtuzjologii
ZUS 2474797

