

# Promjene u indikacijama za postupak plazmafereze u Kliničkom bolničkom centru Split od 2009. do 2021. godine

---

**Vuković, Miro**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:719187>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miro Vuković**

**PROMJENE U INDIKACIJAMA ZA POSTUPAK PLAZMAFEREZE U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT OD 2009. DO 2021. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.**

**Split, rujn 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miro Vuković**

**PROMJENE U INDIKACIJAMA ZA POSTUPAK PLAZMAFEREZE U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT OD 2009. DO 2021. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.**

**Split, rujna 2022.**

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	7
1.1.	Terapeutska afereza i plazmafereza .....	2
1.2.	Vrste plazmafereze .....	2
1.2.1.	Centrifugalna plazmafereza .....	2
1.2.2.	Membranska plazma separacija .....	3
1.2.3.	Usporedba membranskih i centrifugalnih uređaja .....	3
1.3.	Vaskularni pristup .....	4
1.4.	Antikoagulacija za vrijeme postupka plazmafereze.....	4
1.5.	Zamjenske otopine .....	5
1.5.1.	Svježe smrznuta plazma.....	5
1.5.2.	Albumin .....	6
1.6.	Komplikacije postupka plazmafereze.....	7
1.7.	Indikacije za postupak plazmafereze.....	7
1.8.	Guillain-Barreov sindrom (GBS).....	7
1.8.1.	Opis bolesti.....	7
1.8.2.	Liječenje i suportivne mjere .....	8
1.8.3.	Osnova za postupak plazmafereze .....	8
1.9.	Trombotska trombocitopenična purpura .....	9
1.9.1.	Opis bolesti.....	9
1.9.2.	Trenutni postupci liječenja .....	10
1.9.3.	Osnova za plazmaferezu .....	11
1.9.4.	Tehničke napomene.....	11
1.10.	Mijastenija gravis .....	11
1.10.1.	Opis bolesti.....	11
1.10.2.	Trenutno liječenje.....	12
1.10.3.	Osnova za plazmaferezu .....	12
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	15

2.1.	Cilj istraživanja .....	15
2.2.	Hipoteze .....	15
3.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	16
3.1.	Odabir bolesnika, podaci i ishodi.....	17
3.2.	Statistička analiza i izračuni.....	17
4.	REZULTATI.....	17
4.1.	Opće karakteristike bolesnika.....	19
4.2.	Trendovi broja liječenih bolesnika i postupaka plazmafereze.....	20
4.3.	Analiza učestalosti pojedinih dijagnoza .....	22
4.4.	Promjene u indikacijama za postupak plazmafereze.....	24
4.5.	Analiza postupaka plazmafereze indiciranih zbog drugih dijagnoza.....	27
5.	RASPRAVA .....	32
5.1.	Opći rezultati studije.....	33
5.2.	Bolesnici sa Guillain-Barreovim sindromom .....	33
5.3.	Bolesnici s mijastenijom gravis .....	33
5.4.	Bolesnici sa trombotskom trombocitopeničnom purpurom i hemolitičko uremičkim sindromom .....	34
5.5.	Plazmafereza u pedijatrijskim slučajevima .....	34
5.6.	Ostale indikacije za postupak plazmafereze .....	35
5.7.	Ograničenja studije .....	35
6.	ZAKLJUČCI .....	37
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	39
8.	SAŽETAK.....	42
9.	SUMMARY.....	45
10.	ŽIVOTOPIS.....	48

*„Ako sam i vidio dalje od drugih, to je zato što sam stajao na ramenima divova.“*

*Sir Isaac Newton*

*Zahvalan Ocu za dar poziva da Mu služim u bolesnima i posvetim svoj život otkrivajući misterije čovjeka.*

*Hvala dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Josipi Radić, na ukazanom povjerenju tijekom protekle tri godine. Pokazali ste mi ne samo kako biti vrstan kliničar i produktivan znanstvenik, već i kako inspirirati buduće generacije na izvrsnost! Zadužili ste me svojim primjerom te ću sve mlađe kolege koje susretnem u svojoj karijeri Vašim primjerom nastojati podučiti.*

*Hvala velika i mojoj obitelji i prijateljima koji su me tijekom cijelog života, a naročito tijekom ovih šest godina studija, podupirali i hrabрили. Vaša imena upisana su u svako dobro koje sam postigao, pa tako i u ovaj diplomski rad.*

*Zahvalan sam i svom ostalom nastavnom i nenastavnom osoblju i svim drugim pojedincima koji su zaslužni što sam došao do kraja ovog puta. Neka moja buduća dobra djela i uspjesi i Vama budu hvala.*

## **POPIS KRATICA**

ASFA – Američko Društvo za Aferezu, *engl. American Society for Apheresis*

AChR – acetilkolinski receptor

GD1a –gangliozid GD1a

GM1 – gangliozid GM1

GBS – Guillain-Barreov sindrom

HUS – hemolitičko-uremički sindrom

LDH – laktat-dehidrogenaza

LRP4 – protein povezan sa lipoproteinskim receptorom

MG – Mijastenija gravis

MuSK – mišićno specifična kinaza

TTP – Trombotska trombocitopenična purpura

## **1. UVOD**



## **1.1. Terapeutska afereza i plazmafereza**

Terapeutska afereza predstavlja grupu izvantjelesnih postupaka kod kojih se koristi tehnologija razdvajanja krvi kako bi se uklonile abnormalne krvne stanice i/ili sastojci plazme. Pojmovi plazmafereze, leukafereze, eritrocitafereze i trombocitafereze opisuju točan element krvi koji se uklanja. Kod plazmafereze velike količine krvne plazme uklanjaju se i zamjenjuju svježim smrznutom plazmom ili otopinama albumina u fiziološkoj otopini. Plazmafereza također uklanja druge proteine velike molekularne težine koji mogu sudjelovati u upalnom procesu pojedine bolesti (neaktivirani komplement C3 i C4, produkti aktivacije komplementa, fibrinogen i citokini). Postupkom plazmafereze također je omogućena infuzija normalne plazme koja može nadoknaditi plazmatske komponente koje su u nedostatku, što predstavlja bitan mehanizam djelovanja plazmafereze u određenim bolestima (1).

## **1.2. Vrste plazmafereze**

Plazmafereza se može vršiti koristeći centrifugirajuće uređaje za razdvajanje krvnih stanica ili koristeći membransku plazma separaciju.

### **1.2.1. Centrifugalna plazmafereza**

Centrifugirajući uređaji obično se koriste u bankama krvi s obzirom da uz plazmaferezu mogu selektivno razdvajati krvne stanice. Tijekom centrifuge, krvne stanice se razdvajaju silom teže na osnovu različite gustoće različitih komponenti krvi. Crvene krvne stanice prolaze izvan rotirajućeg spremnika dok plazma koja predstavlja najlakšu komponentu krvi ostaje unutar. Trombociti i leukociti nalaze se između eritrocita i sloja plazme. Bilo koja od ovih komponenti može se prikupiti, odbaciti ili ponovno infundirati. Postoje dvije vrste uređaja za razdvajanje krvnih stanica koji se razlikuju na osnovi metode centrifuge koju koriste: uređaji naizmjeničnog protoka i uređaji kontinuiranog protoka.

Kod uređaja naizmjeničnog protoka, višestruki alikvoti krvi se sekvencijalno izvlače i usmjeravaju u zasebnu posudu gdje se svaki alikvot procesira i zatim ponovno infundira. Kod uređaja kontinuiranog protoka, uzima se bolesnikova krv, centrifugira i razdvaja, te se zatim željena komponenta uklanja ili vraća bolesniku. Uređaji naizmjeničnog protoka zahtijevaju jedan vaskularni pristup, dok uređaji kontinuiranog protoka zahtijevaju dva venska pristupa (jedan za uklanjanje i jedan za vraćanje) ili dijalizni kateter dvostrukog lumena. Uređaji naizmjeničnog protoka koriste se za svrhe razdvajanja krvnih stanica i rijetko se koriste za postupke plazmafereze. Uređaji kontinuiranog protoka su poželjniji za postupke plazmafereze

s obzirom na manji izvantjelesni volumen krvi, značajno kraće vrijeme trajanja postupka i manjeg zahtijeva za antikoagulantnom terapijom (2).

### **1.2.2. Membranska plazma separacija**

Membranska plazma separacija koristi visoko propusne filtre nalik onima koji se koriste za dijalizu, ali sa većim promjerom pora i prilagođenu opremu za dijalizu. Ipak, uklanjanje plazme fiziološki je drugačiji postupak od uklanjanja ultrafiltrata. Kada se voda uklanja iz intravaskularnog odjeljka, ekstravaskularna tekućina može difundirati kako bi nadoknadila gubitak volumena. Kada se uklanja plazma iz intravaskularnog odjeljka, stopa kojom se odvija ponovno punjenje intravaskularnog odjeljka je niža te je stoga povećan rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija za vrijeme postupka plazmafereze. Pri postupku membranske plazma separacije koriste se membrane sa graničnim vrijednostima molekularne težine od oko 3 milijuna daltona, što je dovoljno da se omogući prolaz imunih kompleksa. Membransku plazma separaciju potrebno je vršiti pri niskom transmembranskom tlaku (manje od 500 mm Hg) kako bi se izbjegla hemoliza. Idealan protok krvi iznosi obično 100-150 ml/min. Pri brzini protoka krvi od 100 ml/min, količina uklonjene plazme iznosi oko 30-50 ml/min. Stoga, prosječno vrijeme potrebno da se provede prosječna membranska filtracija iznosi nešto manje od 2 sata (2).

### **1.2.3. Usporedba membranskih i centrifugalnih uređaja**

Centrifugalni uređaji za razdvajanje krvnih stanica preferirani su oblik uređaja za aferezu u Sjedinjenim Državama. Takvi uređaji mogu vršiti citaferezu i plazmaferezu. Centrifugalni uređaji također funkcioniraju na nižim razinama protoka pune krvi i plazme koji se mogu dobiti vaskularnim pristupom iz velike periferne vene (antekubitalna vena), uklanjajući time rizike povezane s centralnim venskim pristupom.

Membranska plazma separacija predstavlja brži način za postupak plazmafereze. Ipak, nije prikladna za bolesnike sa hiperviskoznim sindromima zbog paraproteinemija (najčešće Waldenstromova makroglobulinemija) ili za bolesnike s krioglobulinemijom zbog činjenice da dostupni uređaji nisu učinkoviti u uklanjanju vrlo velikih makromolekula. Membranska plazma separacija obično koristi heparin kao antikoagulans (2).

### **1.3. Vaskularni pristup**

Centrifugalni uređaji zahtijevaju protok od 40-50 ml/min što se može postići venskim pristupom kroz veliku perifernu venu. S druge strane, centralni je venski pristup potreban ukoliko se koristi membranska plazma separacija s obzirom da je potreban protok između 100 i 150 ml/min za učinkovito i uspješno funkcioniranje filtracijskog sustava. Za membransku plazma separaciju najbolje je koristiti katetere velikog promjera i dvostrukog lumena. Ukoliko priroda bolesti zahtijeva kronične postupke plazmafereze, preporuča se formacija trajnog načina vaskularnog pristupa poput centralnog katetera za dugotrajno korištenje, arteriovenske fistule ili politetrafluoroetilnog grafta (1).

### **1.4. Antikoagulacija za vrijeme postupka plazmafereze**

Antikoagulacija je obavezna za postupke plazmafereze, bilo da se radi o membranskoj plazma separaciji ili o uporabi centrifugalnih uređaja. Obično separacijski uređaji koriste heparin, dok centrifugalni koriste citrat. Kod primjene heparina potrebna je individualna prilagodba doze s obzirom da njegova osjetljivost i vrijeme poluživota značajno variraju između pojedinaca. Također, u bolesnika sa niskim hematokritom potrebno je povećati dozu heparina s obzirom na povećani volumen distribucije, kao i u slučajevima kada su plazmatski protoci visoki (visoki plazma protoci uzrokuju povećani neto gubitak heparina). Kod primjene citrata koristi se obično otopina antikoagulacijske citrat dekstroze. Citrat kelira kalcij koji je ključan kofaktor u reakcijama koagulacijske kaskade što inhibira stvaranje tromba i nakupljanje trombocita. Antikoagulacijska citrat dekstroza dolazi u dvije standardne otopine: formula A sadrži 2.2 g/dL natrijeva citrata i 0.73 g/dL citratne kiseline dok formula B sadrži 1.32 g/dL natrijeva citrata i 0.44 g/dL citratne kiseline. Formula A se koristi u svim centrifugalnim uređajima kontinuiranog protoka.

Unatoč tome što krvarenje nije česta pojava kod korištenja citrata, niske plazmatske vrijednosti ioniziranog kalcija se često pojavljuju. Stoga, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati za bilo koje znakove i simptome hipokalcemije (perioralne i/ili akralne parestezije, drhtavica, mišićni trzajevi i tremor te u rijetkim slučajevima kontinuirane mišićne kontrakcije koje dovode do nekontroliranog karpopedalnog spazma). Ako plazmatske razine ioniziranog kalcija drastičnije se smanje, simptomi mogu progredirati do potpune tetanije sa spazmima i u ostalim mišićnim skupinama, uključujući i životno ugrožavajući laringospazam. Grand mal napadaji su također opisani. Simptome ove vrste također može potaknuti i alkalozna zbog hiperventilacije. Smanjenja u vrijednostima ioniziranog kalcija također produžavaju plato fazu

depolarizacije miokarda koja se u EKG zapisu prikazuje kao produljeni QT interval. Vrlo visoke razine citrata, sa pripadajućom niskom razinom ioniziranog kalcija, dovode do depresije kontraktilnosti miokarda, koja, iako vrlo rijetko, može provocirati smrtonosne aritmije u bolesnika na postupku afereze (3).

## **1.5. Zamjenske otopine**

Odabir vrste i količine zamjenske tekućine važna je stavka u propisivanju plazmafereze. Raznovrsnost bolesti i bolesničkih stanja čini teškim objašnjenje uniformnih sugestija za odabir zamjenskih otopina. Svakako, određene smjernice su korisne te mogu biti modificirane u svjetlu konkretnih uvjeta koji se zateknu. Količina zamjenske tekućine ponajprije ovisi o volumnom statusu bolesnika. Zamjenski volumen može biti prilagođen bilo automatski bilo manualno sa 100% zamijenjenog volumena na manje od 85%. Uporaba manjih zamjenskih volumena općenito nije preporučljiva i može dovesti do hemodinamske nestabilnosti.

### **1.5.1. Svježe smrznuta plazma**

U većini postupaka plazmafereze, zamjena s koloidima ključna je u održavanju hemodinamske stabilnosti. U praksi to znači da je izbor ograničen na albumin, obično u obliku 5% albumina otopljenog u fiziološkoj otopini, ili na plazmu u obliku svježe smrznute plazme. Svježe smrznuta plazma ima prednost što je slična filtratu koji se uklanja iz tijela bolesnika, ali je povezana s nuspojavama kao što su alergijske reakcije. Urtikarija i osip, koji mogu biti i teški, često su prisutni kod uporabe svježe smrznute plazme. U rijetkim slučajevima anafilaktične reakcije uzrokuju nekardiogeni plućni edem koji nastaje pasivnom transfuzijom leukoaglutinina. Drugi uzrok anafilakse je infuzija svježe smrznute plazme koja sadržava IgA protutijela bolesniku koji ima selektivni nedostatak IgA. S obzirom da svježe smrznuta plazma može sadržavati značajne količine anti-A i anti-B izoaglutinina, nužna je ABO podudarnost između darivatelja i primatelja. Svježe smrznuta plazma sadržava i citrat te stoga njezina uporaba povećava rizik od nastanka citratima posredovanih reakcija niske razine ioniziranog kalcija. Također, postoji mala ali mjerljiva incidencija prijenosa hepatitisa B putem svježe smrznute plazme (0.0005% po jedinici), kao i hepatitisa C (0.03% po jedinici) i HIV-a (0.0004% po jedinici). Iako su ovi rizici prijenosa zaraznih bolesti značajno niži s obzirom na testiranja koja se vrše, treba imati na umu da svakom plazmaferezom kojom zamjenjujemo 3 litre plazme svježe smrznutom plazmom te 3 litre zamjenske plazme dolaze iz 10-15 jedinica plazme od isto toliko različitih darivatelja. Također, svježe smrznuta plazma može zamijeniti

određene faktore uklonjene postupkom plazmafereze koji mogu imati ulogu u upalnom procesu.

Trenutno, specifične indikacije za odabir svježe smrznute plazme kao zamjenske tekućine su TTP i HUS, postojeći nedostatak u procesu hemostaze i/ili niska razina fibrinogena u krvi prije postupka liječenja (<125 mg/dL) te bolesnici koji su pod rizikom krvarenja. Generalno, s obzirom da plazmafereza uklanja i faktore koagulacije, zamjena albuminom ili samo kristaloidima može dovesti do nedostatka tih faktora i dovesti bolesnika u povećani rizik od krvarenja. Ipak, nije vjerojatno da se ovakav scenarij dogodi nakon zamjene 1 do 2 jedinice plazme, pogotovo ako je razmak između postupaka više od jednog dana, s obzirom da je poluvrijeme života većine faktora koagulacije 24-36 sati (4).

### **1.5.2. Albumin**

S obzirom na prethodno navedene rizike uporabe svježe smrznute plazme, albumin se preporučuje kao inicijalna zamjenska tekućina. 5% otopina albumina u koncentraciji od 5g/dL u fiziološkoj otopini sa 130 – 160 mmol natrijeva klorida po litri može biti zamjena jednakoj količini volumena uklonjene plazme. Koristeći modernu opremu ovaj postupak zamjene može se odvijati paralelno i istom brzinom kao i proces uklanjanja plazme. Ipak, s obzirom da je značajna količina albumina koji se infundira na početku postupka zamijenjena tijekom trajanja postupka plazmafereze, pristup koji je više ekonomski prilagođen sastoji se od zamjene početnih 20-30% uklonjene plazme s kristaloidima (0.9% otopina natrijeva klorida) te potom dodavanja do ravnoteže otopinu 5% albumina. Ova metoda dovodi do konačne koncentracije albumina u vaskularnom prostoru od oko 3.5 g/dL što je dovoljno da održava osmotski tlak i izbjegne se hipotenzija. Ovaj pristup ne smije se koristiti u bolesnika sa hiperviskoznošću te bolesnika sa neurološkim bolestima.

Otopina pročišćenog humanog serumskog albumina ne prenosi virusne bolesti zbog produljenog tretmana toplinom tijekom postupka obrade i postala je preferirana vrsta zamjenske tekućine u postupku plazmafereze. Sveukupni sigurnosni profil otopine je izvrstan. Učestalost neželjenih reakcija bilo kakve vrste je procijenjena na 1 na 6,600 infuzija. Teške, potencijalno životno ugrožavajuće reakcije pojavljuju se 1 na 30,000 infuzija (5).

## **1.6. Komplikacije postupka plazmafereze**

Komplikacije primijećene tijekom postupka plazmafereze generalno nisu teške i mogu biti jednostavno otklonjene ukoliko su očekivane. Komplikacije se pojavljuju u 4 do 25% slučajeva s prosjekom na 10% slučajeva. Minimalne reakcije pojavljuju se u oko 5% postupaka i obilježene su urtikarijom, parestezijama, mučninom, vrtoglavicom i grčevima u nogama. Umjerene reakcije (5-10% postupaka) uključuju hipotenziju, bol u prsima i ventrikularnu ektopiju. Sve su obično kratke i bez posljedica. Teške reakcije pojavljuju se u manje od 3% postupaka i uglavnom su povezane s anafilaktoidnim reakcijama povezanim s primjenom svježe smrznute plazme. Procijenjena smrtnost povezana s plazmaferezom iznosi 3-6 na 10.000 postupaka. Većina smrti uključuje anafilaksu povezanu sa nadomještanjem svježe smrznutom plazmom, plućnu emboliju i vaskularnu perforaciju (6).

## **1.7. Indikacije za postupak plazmafereze**

Najsveobuhvatnije smjernice za upotrebu terapijske afereze izdaju se od strane ASFA koje zagovaraju pristup temeljen na dokazima te dodjeljuje kategorije pojedinim bolestima nakon sistemnog pregleda literature. Također, kvaliteta dokaza za svaku od preporuka se također procjenjuje. Kategorija 1 uključuje poremećaje za koje je afereza prihvaćena kao terapija prvog izbora. Kategorija 2 uključuje bolesti za koje afereza je prihvaćena kao terapijska opcija drugog izbora, obično nakon neuspjeha terapije prvog izbora. Kategorija 3 uključuje entitete za koje optimalna uloga afereze nije uspostavljena te u ovom slučaju donošenje odluka treba biti individualizirano. Kategorija 4 uključuje poremećaje kod kojih objavljeni dokazi pokazuju da je afereza štetna ili neučinkovita (7).

## **1.8. Guillain-Barreov sindrom (GBS)**

### **1.8.1. Opis bolesti**

GBS predstavlja akutni, obično simetrični i tipično uzlazni paralizirajući poremećaj izazvan upalom perifernih živaca. Akutna inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija koja sačinjava do 90% svih slučajeva GBS-a akutna je progresivna paralizirajuća bolest koja zahvaća i motorne i senzorne periferne živce. Ostatak slučajeva GBS-a definiran je kliničkim značajkama klasificiranim kao akutna motorna aksonalna neuropatija, akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija, Miller Fisherov sindrom i akutna autonomna neuropatija. Slabost ili senzorni poremećaj pogoršava se u razdoblju od 12 sati do 28 dana prije nego što dosegne vrhunac te u teškim slučajevima može uključivati respiratornu i

orofaringealnu muskulaturu. Stoga, mehanička ventilacija potrebna je u otprilike 25% bolesnika. Autonomna disfunkcija može uzrokovati poremećaje u regulaciji krvnog tlaka i pulsa dovodeći do životno ugrožavajućih komplikacija. Spontani oporavak je moguć, ali neurološke komplikacije perzistiraju u do 20% bolesnika, s polovicom bolesnika s teškim invaliditetom jednu godinu nakon. Smrtnost je procijenjena na 3.5%. GBS-u obično prethodi infekcija ili druga imunološka stimulacija koja inducira aberantni autoimuni odgovor koji cilja periferne živce i njihove spinalne korijenove. Molekularna mimikrija između mikrobnih i živčanih antigena značajan je mehanizam u pozadini razvoja ovog poremećaja. Ipak, točan mehanizam kako se imunološki odgovor prebacuje u smjeru neželjene auto-reaktivnosti još uvijek nije dobro razjašnjen. Auto-antitijela protiv različitih gangliozida, naročito GM1 i GD1a, imaju ulogu naročito u podtipovima poput Miller Fisher sindroma i akutne motorne aksonalne neuropatije (8).

### **1.8.2. Liječenje i suportivne mjere**

S obzirom da se većina bolesnika spontano oporavi, suportivna terapija predstavlja osnovu liječenja. Bolesnici sa težom kliničkom slikom mogu zahtijevati intenzivnu njegu, mehaničku ventilaciju i pomoć u vidu paralize i nužne rehabilitacije tijekom više mjeseci do više od godinu dana. Kortikosteroidi nisu učinkoviti u liječenju ove bolesti. Postupak plazmafereze bio je prvi terapijski modalitet koji je imao povoljan utjecaj na bolest te je nekoliko velikih randomiziranih kliničkih studija potvrdilo učinkovitost takvog postupka (6-9). Također, usporedba između postupka plazmafereze, intravenskog liječenja imunoglobulinima kao i kombinacija postupka plazmafereze i intravenskog imunoglobulinskog liječenja u odraslih bolesnika sa teškom akutnom upalnom demijelinizirajućom poliradikuloneuropatijom pokazala je da su sva tri izbora ekvivalentna. S obzirom da je intravenska terapija imunoglobulinima dostupnija i prikladnija forma imunomodulatornog tretmana, često se koristi kao inicijalna terapija u uobičajenoj dozi od 0.4 g/kg tijekom 5 uzastopnih dana (9,10).

### **1.8.3. Osnova za postupak plazmafereze**

Postupak plazmafereze u liječenju Guillain-Barreova sindroma prihvaćen je kao prva linija liječenja snage preporuke 1A (snažna preporuka temeljena na visoko kvalitetnim dokazima), kategorije 1 (poremećaji kod kojih je afereza prihvaćena kao prva linija liječenja bilo kao samostalna opcija ili u kombinaciji s drugim načinima liječenja). Opće prihvaćeni patogenetski mehanizam Guillain-Barreova sindroma jest autoimuno antitijelima posredovanog oštećivanje mijelinskog omotača perifernog živca. Dosadašnja istraživanja

pokazuju da postupak plazmafereze u usporedbi s suportivnom njegom samom ubrzava oporavak motoneurona, smanjuje vrijeme provedeno na respiratoru i smanjuje vrijeme potrebno za postizanje drugih klinički bitnih ciljeva. Unatoč činjenici da je oporavak s postupcima plazmafereze ubrzan, trajanje onesposobljenosti zbog akutne upalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije ostaje značajno. Ipak, postupak plazmafereze predstavlja učinkovit način liječenja GBS-a i trebalo bi se s postupcima započeti unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti. Također, postupci plazmafereze imaju pozitivan učinak i u teškim i u blagim oblicima bolesti.

S obzirom da se može javljati autonomna disfunkcija u zahvaćenih bolesnika, intravaskularne promjene volumena tijekom postupka afereze mogu dovesti do značajnijih učinaka te stoga bolesnici trebaju biti pažljivo nadzirani. Relapsi bolesti se mogu javiti u do 5-10% bolesnika 2-3 tjedna nakon tretmana ili plazmaferezom ili intravenskim imunoglobulinima. U slučaju relapsa, obično pomogne dodatna plazmafereza. Uobičajen pristup kod postupaka plazmafereze je zamjena 1 do 1.5 jedinice volumena plazme 5 do 6 puta kroz 10 do 14 dana s učestalošću svaki dan ili svako drugi dan. Zamjenska tekućina može biti ili otopina albumina ili plazma (2).

## **1.9. Trombotska trombocitopenična purpura**

### **1.9.1. Opis bolesti**

TTP sistemska je trombotska bolest koja zahvaća većinom male krvne žile. Originalno je definirana pentadom teške trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije, promjena u mentalnom statusu, bubrežnim zatajenjem i vrućicom. Ipak, klinička zapažanja neobjašnjene trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije dovoljna su za presumptivnu dijagnozu TTP-a. S obzirom da je ovo stanje potencijalno fatalno ukoliko se ne liječi (~90% smrtnost), sumnju na TTP potrebno je na vrijeme postaviti. Liječenje se obično započinje hitno unutar 4 do 8 sati od postavljanja dijagnostičke sumnje te nakon isključivanja ostalih vjerojatnih uzroka sistemske trombotske mikroangiopatije. TTP povezan je sa teškom (<10%) deficijencijom plazmatske ADAMTS13 enzimske aktivnosti koja je potrebna za održavanje normalne distribucije multimeri von Willebrandovog faktora. Razvijeni su i bodovni sustavi kako bi se predvidjela teška ADAMTS13 deficijencija te uključuje 5 neovisnih varijabli koji su multivarijabilnom regresijom pokazani visoko prediktivnima (broj trombocita < 30 x 10<sup>9</sup>/L, kreatinin <2.0 mg/dL, INR < 1.5, MCV < 90 fL i hemoliza). Kongenitalna forma TTP-a predstavlja maleni dio slučajeva i povezana je sa somatskim mutacijama koje dovode do



teške deficijencije ADAMTS13 funkcije. Većina bolesnika ima imunološki posredovani TTP sa prisutnim auto-protutijelima na ADAMTS13. IgG4 je najčešći anti-ADAMTS13 podtip te se čini da je povezan sa ponovnom pojavom bolesti (11).

### **1.9.2. Trenutni postupci liječenja**

Postupci plazmafereze smanjili su sveukupnu smrtnost imunološki posredovanog TTP-a sa gotovo 100% na manje od 10-20%. Postupke plazmafereze trebalo bi započeti po hitnom postupku jednom kada se dijagnoza prepozna. Ako postupci plazmafereze nisu odmah dostupni, velike doze infuzije plazme (25-30 ml/kg) mogu biti dane ukoliko su podnošljive za bolesnika do trenutka kada se može započeti s postupcima plazmafereze. Kortikosteroidi se trebaju koristiti kao dodatak, ili u obliku dnevne doze prednizona od 1mg/kg/dan, ili u obliku pulsog tretmana metilprednizonom nekoliko dana, ili u obliku kombinacije ta dva lijeka. Nažalost, ne postoje trenutno definitivna istraživanja koja bi pokazala njihovu komparativnu učinkovitost. Rituksimab se uobičajeno koristi za liječenje refraktornog ili relapsirajućeg TTP-a. Također je opisana i dvojna uporaba rituksimaba kao dodatka inicijalnom postupku plazmafereze. Drugi dodaci za refraktorni ili relapsirajući TTP uključuju ciklosporin, azatioprin, vinkristin, bortezomib i druge imunosupresivne agente. Splenektomija se koristila u prošlosti i može se koristiti kod teških refraktornih slučajeva. Kaplacizumab je nanotijelo usmjereno na von Willebrandov faktor usmjeren protiv A1 domene trombocita koje ukoliko se doda plazmaferezi uz imunosupresiju značajno ubrzava ozdravljenje od akutne epizode TTP-a. Drugi obećavajući lijekovi uključuju N-acetilcistein i rekombinantni ADAMTS13.

Bolesnici sa TTP-om skloniji su trombozi nego hemoragiji te krvarenje, ukoliko je prisutno, obično je ograničeno na kožu i mukozne membrane. Transfuzija trombocita je indicirana samo ako je prisutno potencijalno životno ugrožavajuće krvarenje. S obzirom da je kongenitalni TTP obilježen konstitutivnim nedostatkom ADAMTS13 aktivnosti bez inhibitora, u liječenju koristi se obična infuzija plazme (10-15 ml/kg), krioprecipitata (koji sadržava ADAMTS13) ili plazmatski deriviranog koncentrata von Willebrandovog faktora (12,13).

### **1.9.3. Osnova za plazmaferezu**

Plazmafereza sa zamjenom plazme značajno je unaprijedila kliničke ishode bolesnika. Jedna od pretpostavki je da plazmafereza uklanja anti-ADAMTS13 autoprotutijela, dok istovremeno zamjenjuje ADAMTS13 proteaznu aktivnost. Ipak, klinički tijek bolesti ne korelira uvijek sa plazmatskom aktivnošću ADAMTS13 ili razinama ADAMTS13 inhibitora. Postupci plazmafereze za ovu bolest spadaju u kategoriju 1 vrlo visoke snage dokaza (2).

### **1.9.4. Tehničke napomene**

Alergijske reakcije i citratne reakcije su češće s obzirom na veliki volumen zamjenske plazme koji je potreban. Razine fibrinogena mogu se smanjiti posljedično serijskim postupcima plazmafereze kada se kao zamjena koristi plazma bez krioprecipitata. Također je pokazano kako je uporaba plazme bez krioprecipitata kao zamjene povezana sa češćim akutnim egzacerbacijama. Plazmafereza se obično provodi svakodnevno sve dok broj trombocita ne poraste na više od  $150 \times 10^9$ , a razine LDH se smanje na gotovo normalne vrijednosti tijekom 2-3 uzastopna dana. Također, posebni protokoli provođenja plazmafereze u kojima se postupno smanjuje učestalost postupaka (3 postupka u prvom tjednu, 2 postupka u drugom te u tjednima nakon 1 postupak) pokazali su sveukupno smanjenu učestalost epizoda TTP-a nakon 6 mjeseci (2).

## **1.10. Mijastenija gravis**

### **1.10.1. Opis bolesti**

MG autoimuna je bolest u kojoj se protutijela vežu na acetilkolinske receptore ili na funkcionalno povezane molekule na postsinaptičkoj membrani neuromuskularne spojnice i u skeletnim mišićima. Protutijela uzrokuju slabost skeletnih mišića koja može biti generalizirana ili lokalizirana, i gotovo uvijek uključuje očne mišiće uzrokujući dvoslike i ptozu. Slabost se obično povećava vježbom i repetitivnim korištenjem mišića. 10% bolesnika koji boluju od MG imaju i timom. Juvenilna MG definirana je pojavom simptoma prije dobi od 15 godina. Rijetki slučajevi pojave simptoma u novorođenčadi opisani su zbog pasivnog prijenosa majčinih protutijela. Dijagnoza se potvrđuje kombinacijom tipičnih simptoma i pozitivnim testom na auto-protutijela. Protutijela na AChR, MuSK i na LRP4 specifična su i osjetljiva metoda otkrivanja bolesti te služe i za definiranje podtipova bolesti. Protutijela protiv titina, agrina i rajanodinskih receptora mogu indicirati teži oblik bolesti. U slučaju bolesti negativne na protutijela (10-15% slučajeva) neurofiziološkim testovima i karakterističnim odgovorom na

liječenje potvrđujemo dijagnozu. Mijastenična kriza još uvijek predstavlja ozbiljni, životno ugrožavajući događaj obilježen brzim pogoršanjem bolesti i potencijalnom kompromitacijom dišnog puta zbog ventilatorne ili bulbarne disfunkcije zahtijevajući mehaničku ili neinvazivnu ventilaciju (14).

### **1.10.2. Trenutno liječenje**

Povećana uporaba imunomodulatorne terapije bila je jedan od glavnih faktora poboljšanja prognoze kod bolesnika sa MG. Ipak, trenutno smrtnost od mijastenične krize još uvijek iznosi 2-3%. Liječenje bi trebalo biti usmjereno na potpunu ili gotovo potpunu remisiju bolesti. Glavni terapijski pristupi uključuju inhibitore kolinesteraze, timektomiju, imunosupresiju te ili plazmaferezu ili liječenje intravenskim imunoglobulinima. Inhibitori acetilkolinesteraze predstavljaju prvu liniju liječenja u svim podtipovima MG. MG sa pozitivnim protutijelima na MuSK obično ima nepovoljniji odgovor na liječenje. Kolinergični simptomi koji se javljaju kao nuspojava (proljevanje, abdominalni grčevi, povećana salivacija, znojenje i bradikardija) ovisni su o dozi lijeka. Timektomija rezultira kliničkim poboljšanjem i može smanjiti potrebu za imunosupresivima. Trenutni dokazi ne sugeriraju timektomiju kod bolesnika sa MG pozitivnom na MuSK ili LRP4 protutijela. Imunosupresivni lijekovi za dugoročnu kontrolu MG u prvoj liniji liječenja su kortikosteroidi, azatioprin ili mikofenolat, u drugoj liniji liječenja ciklosporin, takrolimus ili kao zadnji izbor ciklofosamid. Rituksimab se u zadnje vrijeme pokazao kao posebno učinkovita terapijska opcija, naročito kod MG pozitivne na MuSK protutijela. Ekulizumab koji predstavlja lijekove inhibitore komplementa nedavno je dobio odobrenje za uporabu u slučajevima generalizirane MG pozitivne na AChR protutijela u slučajevima kada imunosupresija nije djelovala (15,16).

### **1.10.3. Osnova za plazmaferezu**

Tri su glavna mehanizma djelovanja plazmafereze: trenutno smanjenje intravaskularne koncentracije auto-protutijela, pulsna indukcija redistribucije protutijela i posljedične imunomodulatorne promjene. Apsolutne razine auto-protutijela ne koreliraju s težinom bolesti. Ipak, pokazana je direktna individualna korelacija smanjenja razine AChR protutijela s porastom mišićne snage. Indikacije za postupak plazmafereze su mijastenična kriza, akutna egzacerbacija MG, osobito kod bolesnika sa bulbarnim ili teškim generaliziranim simptomima kao i u svrhu stabilizacije kliničkog stanja bolesnika prije timektomije. U bolesnika koji su terapijski rezistentni, postupak plazmafereze može predstavljati opciju u dugoročnom praćenju bolesnika. Iako ne postoji općeniti konsenzus glede rasporeda postupaka plazmafereze, studije

su pokazale kako 3-6 tretmana dnevno ili svako drugi dan daju jednaku učinkovitost kao i tretman intravenskim imunoglobulinima sa 60-70% poboljšanjem nakon dva tjedna. Glede liječenja teške MG, intravenski imunoglobulini i plazmafereza smatraju se jednako učinkovitima, ali analizirajući troškove postupka, intravenski imunoglobulini ipak preuzimaju prednost (2).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Primarni cilj ovog istraživanja bio je napraviti retrospektivnu analizu glede iniciranja postupka plazmafereze u Kliničkom Bolničkom Centru Split kao najvećoj zdravstvenoj ustanovi u ovom dijelu Republike Hrvatske koja pruža tercijarnu skrb za preko 1,000,000 stanovnika, poglavito glede medicinskih indikacija za taj postupak. Također, cilj je bio istražiti i kako su se navedene indikacije mijenjale tijekom promatranog vremenskog razdoblja u odnosu na spol ispitanika, u odnosu na dijagnozu koja je služila kao indikacija za postupak plazmafereze, u odnosu na bolničko odjeljenje koje je indiciralo postupak plazmafereze te u odnosu na specifična podrazdoblja ispitivanog vremena.

## **2.2. Hipoteze**

1. Najčešće indikacije za liječenje postupkom plazmafereze bit će neurološke bolesti, dok će najčešća medicinska dijagnoza biti MG;
2. Zastupljenost muškaraca i žena u ukupnom broju bolesnika liječenih postupkom plazmafereze neće se razlikovati;
3. Indikacije za liječenje postupkom plazmafereze razlikovat će se među pacijentima;
4. Ukupan broj bolesnika liječenih postupkom plazmafereze tijekom godina neće se značajno mijenjati, dok će ukupan broj postupaka plazmafereze značajno oscilirati.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Odabir bolesnika, podaci i ishodi**

Ispitanici uključeni u istraživanje su svi bolesnici liječeni postupkom plazmafereze u Kliničkom Bolničkom Centru Split od 1. siječnja 2009. godine do 1. rujna 2021. godine. Iz studije su isključeni bolesnici koji nisu imali zabilježenu medicinsku dijagnozu zbog koje je indiciran postupak plazmafereze (13 takvih bolesnika). Za svakog bolesnika uključeni su podaci vezano za spol bolesnika, datum postupka plazmafereze, medicinsku dijagnozu koja je indicirala postupak plazmafereze kao i podatak o bolničkom odjelu gdje je bolesnik bio hospitaliziran radi liječenja. Podatak o broju postupaka plazmafereze učinjenih tijekom jedne hospitalizacije je također bio uključen.

Ishodi ove studije su bili promjene u indikacijama za postupak plazmafereze tijekom ispitivanog razdoblja. Promjene su analizirane prema medicinskoj dijagnozi koja je zahtijevala postupak plazmafereze, prema bolničkom odjeljenju gdje je bolesnik bio hospitaliziran te prema specifičnim razdobljima unutar ispitivanog razdoblja (2009. – 2015. vs 2016. – 2021.). Spol bolesnika je također uzet u obzir prilikom potrage za potencijalnim razlikama u indikacijama za postupak plazmafereze.

Studija je dobila odobrenje i suglasnost za provođenje od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog Bolničkog Centra Split (Izvod iz zapisnika sjednice Etičkog povjerenstva KBC Split 2/2022, datum: 3. ožujka 2022., klasa: 500-03/22-01/12, Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-02).

### **3.2. Statistička analiza i izračuni**

Kako bi se analizirali prikupljeni podaci glede postupaka plazmafereze, korištene su metode deskriptivne statistike. Za pronalaženje potencijalnih razlika u definiranim podrazdobljima ispitivanog vremenskog perioda (2009. – 2015. vs 2016. – 2021.), korišten je hi-kvadrat test. U svim statističkim testovima granica statističke značajnosti postavljena je na  $\alpha=0.05$ . Podaci su analizirani koristeći statistički programski paket „IBM SPSS Statistics for Windows v20“ (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Grafička prezentacija podataka odrađena je koristeći MS Excel 365. Medijan broja postupaka plazmafereze po bolesniku izračunat je koristeći medijan broja postupaka plazmafereze koje je svaki bolesnik prošao tijekom cijelog ispitivanog razdoblja. Medijan broja postupaka plazmafereze po epizodi pojedine bolesti izračunat je koristeći medijan broja postupaka plazmafereze koje je bolesnik prošao za vrijeme trajanja jedne hospitalizacije.



## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Opće karakteristike bolesnika

Od 2009. do 2021. godine u KBC-u Split ukupno 250 bolesnika liječeno je s 2082 postupka plazmafereze. Od ukupnog broja bolesnika, muškaraca je bilo 129 (51.6% svih bolesnika uključenih u studiju) dok je žena bilo 121 (48.4% svih bolesnika uključenih u studiju). Analizirajući brojnost postupaka plazmafereze, muškarci su liječeni s ukupno 972 postupka (46.69% svih postupaka) dok su žene liječene s ukupno 1110 postupaka (53.31% svih postupaka). Medijan broja postupaka plazmafereze kojim su liječeni bolesnici bio je 8.33.

Uspoređujući bolesnike i postupke plazmafereze u kontekstu medicinske specijalnosti koja je indicirala postupak plazmafereze, rezultati pokazuju da je najčešća neurološka specijalnost sa 183 bolesnika (59.22% svih ispitanika) koja je indicirala 1103 postupka plazmafereze (52.97% svih postupaka plazmafereze). 89 bolesnika sa Klinike za unutarnje bolesti (28.8% svih ispitanika) liječeni su s ukupno 760 postupaka plazmafereze (36.5% svih postupaka plazmafereze) dok internistička jedinica intenzivne njege sa 29 bolesnika (9.39% svih ispitanika) čine 160 postupaka (7.68% svih postupaka plazmafereze). Od manje zastupljenih medicinskih specijalnosti navode se pedijatrijska jedinica intenzivne njege (4 bolesnika liječena s 45 postupaka plazmafereze), Klinika za infektivne bolesti (3 bolesnika liječena s 10 postupaka plazmafereze) kao i kirurška jedinica za intenzivnu njegu (1 bolesnik liječen s 4 postupka plazmafereze). Vrijedno je istaknuti da ukupan zbroj bolesnika analiziranih po pojedinoj medicinskoj specijalnosti je veći nego ukupan broj ispitanika, a razlog je što su se u određenim slučajevima bolesnici tijekom liječenja premještali s jednog odjela na drugi za vrijeme trajanja jedne hospitalizacije.

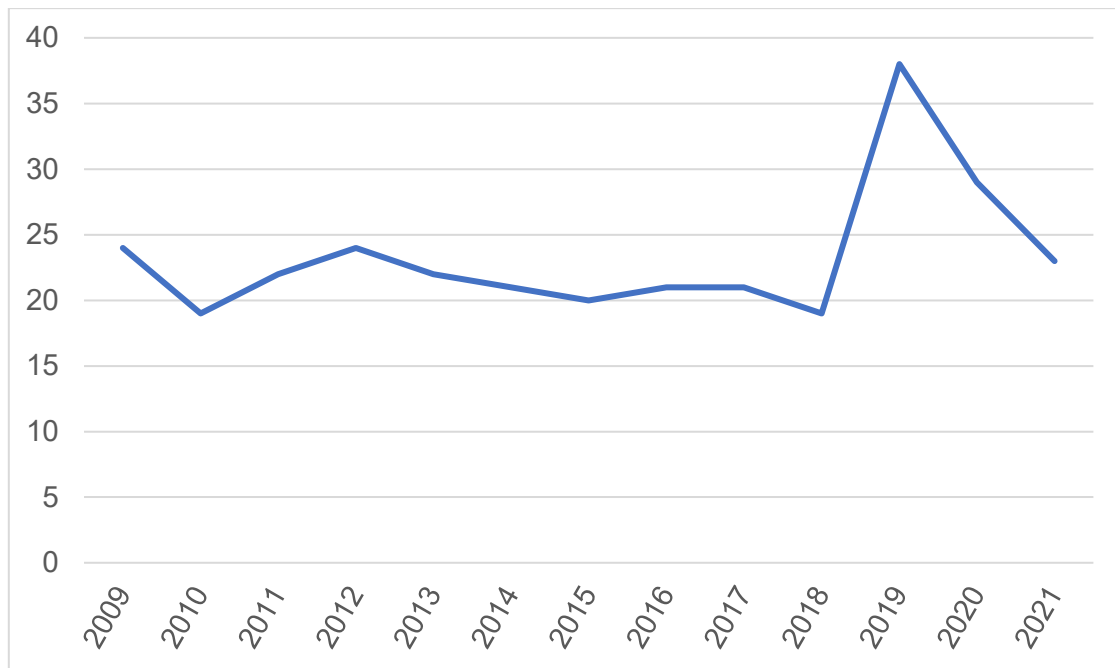
Tijekom ispitivanog perioda zabilježene su 43 različite medicinske dijagnoze koje su indicirale postupak plazmafereze, a tri najčešće su bile TTP i HUS, GBS i MG. TTP i HUS bila je dijagnoza za 574 postupka plazmafereze (25.57% svih postupaka), GBS za 572 postupka plazmafereze (27.47%) dok je 340 postupaka plazmafereze (16.33% svih postupaka plazmafereze) rađeno zbog MG (Tablica 1). Također, ukupan zbroj bolesnika razdijeljenih po dijagnozama veći je od ukupnog broja ispitanika s obzirom da su određeni bolesnici tijekom dijagnostičke obrade promijenili dijagnozu zbog koje su indicirani postupci plazmafereze.

**Tablica 1.** Pregled osnovnih karakteristika bolesnika i postupaka plazmafereze

	<i>Bolesnici</i>	<i>Postupci</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
Žene	121 (48.4)	1110 (53.31)
Muškarci	129 (51.6)	972 (46.69)
Prosječan broj postupaka plazmafereze po bolesniku (medijan)		8.33
<i>Odjeljenja</i>	<i>N=309</i>	<i>N=2082</i>
Klinika za neurologiju	183 (59.22)	1103 (52.97)
Klinika za unutarnje bolesti	89 (28.8)	760 (36.5)
Jedinica intenzivne skrbi	29 (9.39)	160 (7.68)
Pedijatrijska jedinica intenzivne skrbi	4 (1.29)	45 (2.16)
Klinika za infektivne bolesti	3 (0.96)	10 (0.48)
Kirurški šok	1 (0.32)	4 (0.19)
<i>Dijagnoze</i>	<i>N=261</i>	<i>N=2082</i>
TTP i HUS	40 (15.33)	574 (27.57)
GBS	95 (36.4)	572 (27.47)
MG	40 (15.33)	340 (16.33)
Ostale	86 (32.94)	596 (28.63)

#### 4.2. Trendovi broja liječenih bolesnika i postupaka plazmafereze

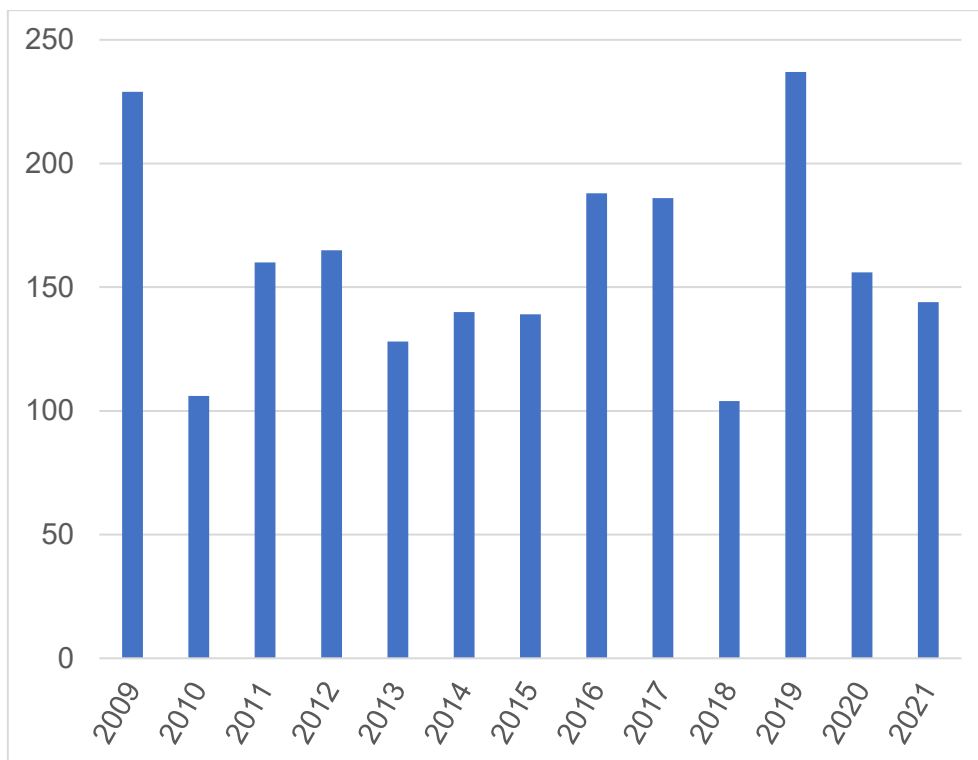
Analizirajući trendove glede broja bolesnika liječenih postupcima plazmafereze po pojedinoj ispitivanoj godini, rezultati pokazuju da je u prvih 10 godina broj bolesnika godišnje bio stabilan u rasponu između 19 i 24. 2019. godine zabilježen je snažan porast broja liječenih bolesnika (38 zabilježenih bolesnika), što se nastavilo u 2020. godini sa 29 bolesnika. U 2021. godini broj se ponovno smanjuje na prethodni raspon (Slika 1).



**Slika 1.** Prikaz broja bolesnika liječenih postupcima plazmafereze tijekom ispitivanog vremenskog perioda

Vrijedno je pak napomenuti da podaci za 2021. godinu nisu u potpunosti reprezentativni u odnosu na podatke iz prethodnih godina s obzirom da je studija uključila bolesnike liječene do 1. rujna te godine.

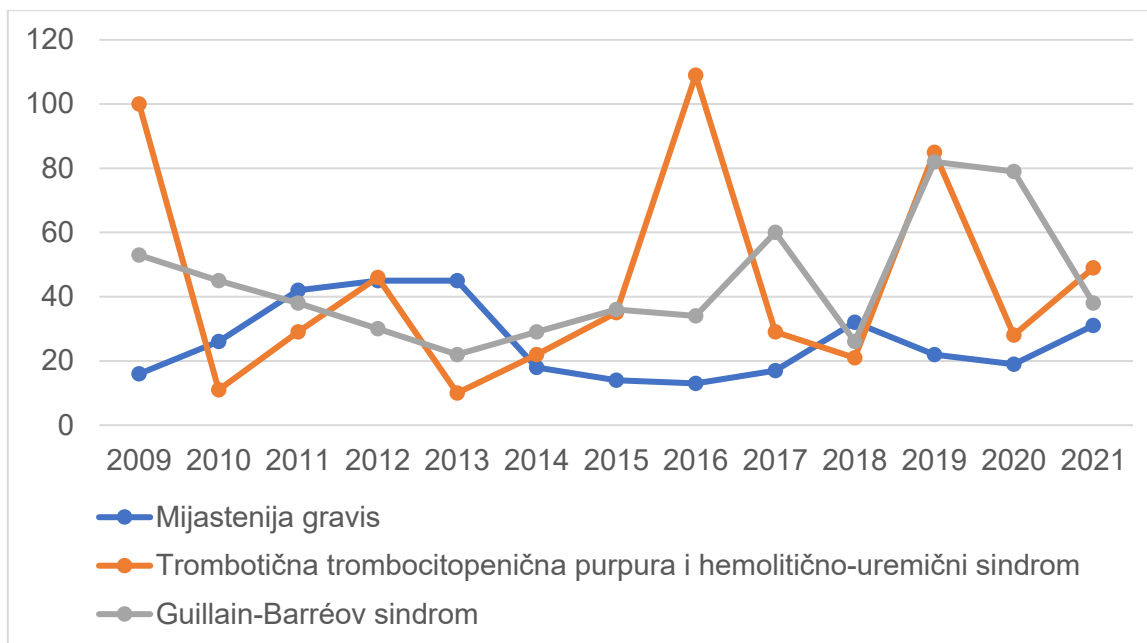
Analizirajući kretanje broja postupaka plazmafereze odrađenih tijekom godina ispitivanog perioda, rezultati pokazuju značajne oscilacije. Broj postupaka plazmafereze bio je najveći 2009. godine sa 229 postupaka i 2019. godine sa 237 postupaka plazmafereze. S druge pak strane, dva najniža broja postupaka plazmafereze zabilježena su 2010. godine sa 106 postupaka i 2018. godine sa 104 postupka. Kada se preklope podatci sa brojem postupaka plazmafereze s onima o broju bolesnika koji su prolazili te postupke, određene razlike se mogu primijetiti što može biti posljedica različite učestalosti pojedine bolesti, odnosno činjenice da pojedina bolest zahtjeva različiti broj postupaka plazmafereze za izlječenje/stavljanje bolesti u remisiju (Slika 2).



**Slika 2.** Prikaz broja postupaka plazmafereze tijekom ispitivanog vremenskog perioda

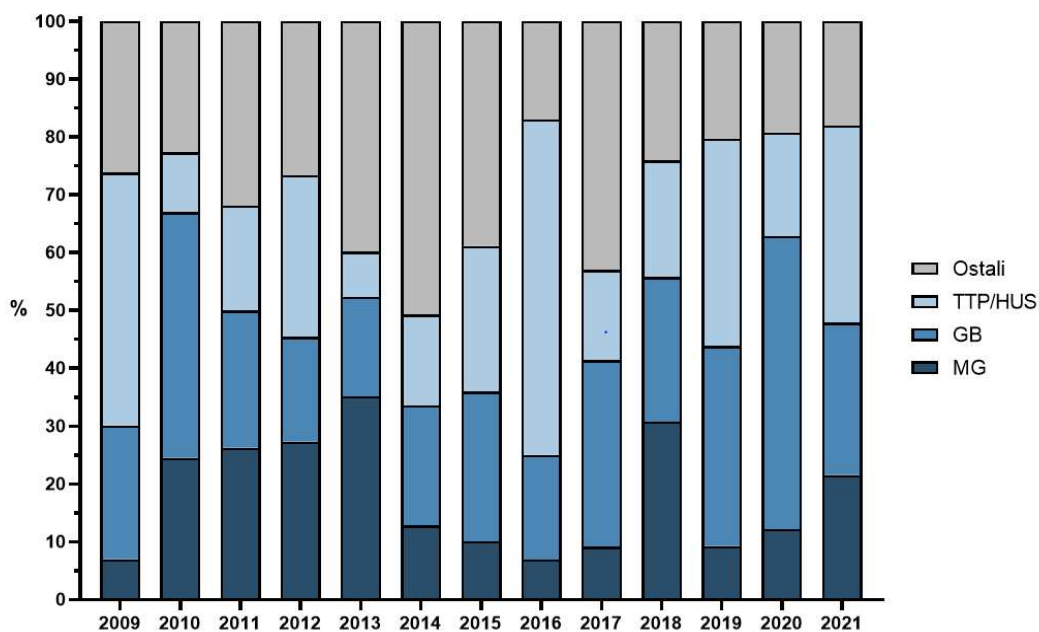
#### **4.3. Analiza učestalosti pojedinih dijagnoza**

Nakon uključivanja podataka o apsolutnoj prevalenciji tri najčešće dijagnoze (TTP i HUS, GBS, MG) tijekom ispitivanog vremenskog perioda, rezultati pokazuju značajne varijacije. Na primjer, prevalencija MG kretala se od 45 liječenih bolesnika u 2012. i 2013. godini do 13 liječenih bolesnika 2016. godine. S druge pak strane, rezultati za TTP i HUS pokazuju još značajnije varijacije, s rasponom od 109 liječenih bolesnika 2016. godine do samo 10 liječenih bolesnika 2013. godine. Podaci za GBS pokazuju da je najveći broj bolesnika liječenih plazmaferezom zbog ove bolesti zabilježen 2019. godine (82 bolesnika) dok je najmanji broj bolesnika zabilježen 2013. godine (22 bolesnika) (Slika 3).



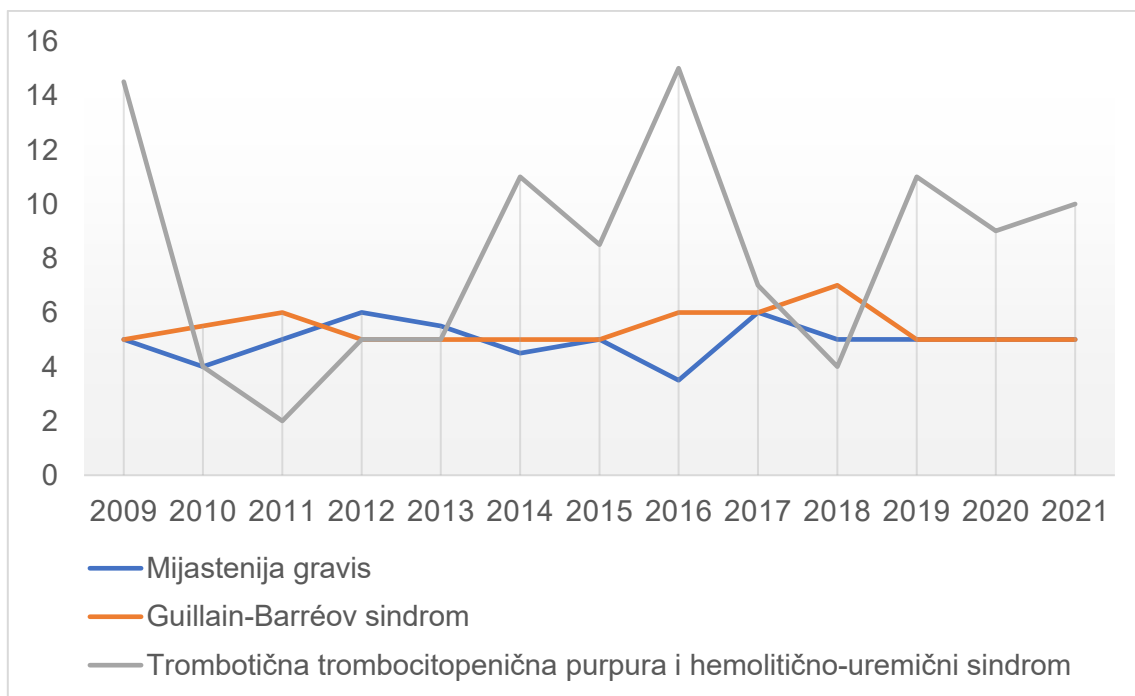
**Slika 3.** Broj bolesnika liječenih postupcima plazmafereze zbog tri najčešće dijagnoze tijekom ispitivanog vremenskog razdoblja

Relativna prevalencija tri najčešće dijagnoze prikazana je na Slici 4 gdje rezultati pokazuju kako nije bilo specifičnog obrasca promjene prevalencije spomenutih bolesti, bilo u smislu povećanja ili smanjenja incidencije u usporedbi s ukupnim brojem bolesnika liječenih plazmaferezom za pojedinu godinu.



**Slika 4.** Prikaz relativne prevalencije tri najčešće dijagnoze (TTP i HUS, GBS, MG) tijekom ispitivanog perioda

Glede tri najčešće indikacije za postupak plazmafereze, analiza je također rađena kako bi se uvidjelo kako se kretao tijekom godina studije prosječan broj postupaka plazmafereze potrebnih za izliječiti jednu epizodu pojedine bolesti. Podaci vezani za GBS i MG pokazuju relativno ujednačen broj potrebnih postupaka plazmafereze tijekom cijelog ispitivanog razdoblja (5 – 7 postupaka plazmafereze za GBS te 3.5 – 6 postupaka plazmafereze za MG). S druge pak strane podatci za TTP i HUS pokazuju značajne varijacije, krećući se između 2 postupka plazmafereze pa sve do 14.5 postupaka plazmafereze po pojedinoj epizodi bolesti (Slika 5).



**Slika 5.** Prosječan broj (medijan) TPE postupaka potrebnih za izliječiti jednu epizodu tri najčešće dijagnoze tijekom ispitivanog vremenskog razdoblja

#### 4.4. Promjene u indikacijama za postupak plazmafereze

Kako bi se dodatno razjasnile potencijalne promjene u upotrebi postupka plazmafereze nastale tijekom godina studije, ispitivano vremensko razdoblje podijeljeno je na dva manja koja su približno dobivena dijeleći na pola ukupno vremensko razdoblje (2009. do 2015. te od 2016. do 2021.). Analiza je uključivala podatke za tri najčešće indikacije za postupak plazmafereze (TTP i HUS, GBS, MG) kao i ukupan broj postupaka koji su rađeni zbog drugih medicinskih indikacija. Analiza je također rađena u odnosu na sve bolesnike kao i odvojeno u ovisnosti o spolu bolesnika.

Analizirajući sve bolesnike zajedno, rezultati pokazuju da se broj postupaka za MG smanjio sa 206 postupaka u prvom ispitivanom periodu (19.31% od svih postupaka u tom periodu) na 134 u drugom ispitivanom periodu (13.2% od svih postupaka u tom periodu). S druge pak strane, GBS i TTP i HUS kao indikacije su zabilježile porast broja postupaka plazmafereze. GBS je tako s 253 postupka u prvom ispitivanom periodu porastao na 319 postupaka (sa 23.71% na 31.43% svih postupaka za pojedino razdoblje) dok je TTP i HUS porastao s 253 postupka na 321 postupak (sa 23.71% na 31.63% svih postupaka za pojedino razdoblje). Što se tiče svih ostalih medicinskih dijagnoza, u prvom razdoblju poslužile su kao indikacija za 355 postupaka (33.27% svih postupaka za to razdoblje) dok u drugom razdoblju se taj broj smanjio na 241 (23.74% svih postupaka). Ukupan broj postupaka plazmafereze se nije značajno promijenio između dva razdoblja (1067 u prvom i 1015 postupaka u drugom razdoblju) dok su sve ostale razlike bile na razini statističke značajnosti ( $p < 0.0001$ ) (Tablica 2a).

S druge pak strane, podaci za bolesnice ponovno pokazuju pad broja postupaka plazmafereze zbog liječenja MG. U prvom promatranom razdoblju pacijentice su liječene s 189 postupaka plazmafereze (29.03% svih postupaka za bolesnice u promatranom razdoblju) dok je u drugom promatranom razdoblju taj broj iznosio 63 (13.73% svih postupaka za bolesnice u tom razdoblju). Postupci plazmafereze u bolesnica koje su liječene zbog GBS zabilježeni su 105 puta u prvom razdoblju čineći 16.13% svih postupaka za bolesnice u promatranom razdoblju, dok u drugom razdoblju bilježe 68 postupaka plazmafereze čineći 14.81% svih postupaka za bolesnice u tom promatranom razdoblju. Porast broja postupaka plazmafereze kod bolesnica zabilježen je kod liječenja TTP i HUS sa 194 postupka (29.8% svih postupaka za bolesnice u tom razdoblju) na 236 postupaka (51.42% svih postupaka za bolesnice u tom razdoblju). Druge medicinske dijagnoze zahtijevale su također manje postupaka plazmafereze kod bolesnica, bilježeći tako 92 postupka u drugom razdoblju (20.04% svih postupaka za bolesnice u tom razdoblju) u odnosu na 163 postupka u prvom razdoblju (25.04% svih postupaka za bolesnice u tom razdoblju). Ukupan broj postupaka plazmafereze kojim su liječene bolesnice u drugom razdoblju smanjio se za gotovo 30%, padajući tako sa 651 postupka na 459 postupaka. Sve promjene zabilježene u bolesnica bile su na razini statističke značajnosti ( $P < 0.001$ ) (Tablica 2b). Muški bolesnici pak su zabilježili porast broja postupaka plazmafereze kod sve tri najčešće dijagnoze. Tako su za MG kod muškaraca brojevi porasli sa 17 u prvom vremenskom razdoblju na 71 u drugom vremenskom razdoblju (4.09% svih postupaka za muške bolesnike u prvom razdoblju u usporedbi s 12.77% svih postupaka za muške bolesnike



u drugom razdoblju). Za GBS postupci su porasli sa 148 postupaka u prvom razdoblju na 251 postupak u drugom razdoblju. Konačno, TTP i HUS kod muškaraca bilježi porast sa 59 postupaka u prvom razdoblju (14.18% svih postupaka za muške bolesnike) na 85 postupaka u drugom (15.29% svih postupaka za muške bolesnike). Jedino u području broja postupaka za druge dijagnoze zabilježen je pad broja kod muških bolesnika, i to sa 192 postupka na 149 postupaka. Ukupan broj postupaka plazmafereze kojim su liječeni muški bolesnici porastao je također i to sa 416 postupaka u prvom razdoblju na 556 postupaka u drugom. Sve zabilježene promjene u muškaraca bile su na razini statističke značajnosti (Tablica 2c).

**Tablica 2.** Usporedba broja provedenih postupka plazmafereze tijekom razdoblja od 2009. do 2015. u odnosu na razdoblje od 2016. do 2021. godine za tri najčešće medicinske dijagnoze

a) svi ispitanici

Vremensko razdoblje	Mijastenija gravis (N=340)	Guillain-Barréov sindrom (N=572)	TTP/HUS (N=574)	Druge dijagnoze (N=596)	Ukupno (N=2082)
2009-2015	206 (19.31%)	253 (23.71%)	253 (23.71%)	355 (33.27%)	1067 (100%)
2016-2021	134 (13.2%)	319 (31.43%)	321 (31.63%)	241 (23.74%)	1015 (100%)

*2009-2015 vs 2016-2021:  $\chi^2 = 28.381, P < 0.001$*

b) samo ženski ispitanici

Vremensko razdoblje	Mijastenija gravis (N=252)	Guillain-Barréov sindrom (N=173)	TTP/HUS (N=430)	Druge dijagnoze (N=255)	Ukupno (N=1110)
2009-2015	189 (29.03%)	105 (16.13%)	194 (29.8%)	163 (25.04%)	651 (100%)
2016-2021	63 (13.73%)	68 (14.81%)	236 (51.42%)	92 (20.04%)	459 (100%)

*2009-2015 vs 2016-2021:  $\chi^2 (2) = 59.075, P < 0.001$*

c) samo muški ispitanici

Vremensko razdoblje	Mijastenija gravis (N=88)	Guillain-Barréov sindrom (N=399)	TTP/HUS (N=144)	Druge dijagnoze (N=341)	Ukupno (N=972)
2009-2015	17 (4.09%)	148 (35.58%)	59 (14.18%)	192 (46.15%)	416 (100%)
2016-2021	71 (12.77%)	251 (45.14%)	85 (15.29%)	149 (26.8%)	556 (100%)

*2009-2015 vs 2016-2021:  $\chi^2 (2) = 12.389, P = 0.002$*

#### **4.5. Analiza postupaka plazmafereze indiciranih zbog drugih dijagnoza**

Analizirajući podatke vezane za postupke plazmafereze indicirane zbog drugih medicinskih dijagnoza, Tablica 3 pokazuje iznimne varijacije u broju liječenih bolesnika na godišnjoj osnovi za različite dijagnoze koje su zabilježene tijekom ispitivanog perioda. Ukupno, 596 postupaka plazmafereze (28.63% svih postupaka plazmafereze) obavljeno je radi 38 različitih dijagnoza. Također, u tablici 4 mogu se vidjeti prikazani podaci za kretanje broja bolesnika po godinama u ovisnosti o bolničkim odjelima na kojima su bolesnici bili hospitalizirani tijekom postupaka plazmafereze, razlike u broju muškaraca i žena ovisno o bolničkom odjelu, razlike u broju pojedinih dijagnoza ovisno o bolničkom odjelu kao i razlike u broju bolesnika po bolničkom odjelu u kontekstu različitih vremenskih perioda (2009. do 2015. i 2016. do 2021.).

**Tablica 3.** Popis ostalih dijagnoza kao i pripadajući broj TPE postupaka tijekom proučavanog vremenskog razdoblja

Dijagnoza	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ASFA
Brzoprogresivni glomerulonephritis									2(46)					NA
Optički neuromijelitis	1(6)		(5)			1(5)		2(12)	1(9)			1(5)		II
Akutni diseminirani encefalomijelitis	2(15)					1(20) *	1(5)							II
Fokalna segmentalna glomeruloskleroza						1(4)	1(15)		1(20)					III
Poliradikuloneuritis	1(7)		(7)		1(6)	1(2)	2(11)			1(5)				NA
Goodpastureov sindrom				3(17)			1(13)					1(5)		I
Polineuropatija		1(4)				2(8)				1(5)	3(15)	1(2)		NA
Poliradikulitis		1(7)	2(10)	1(5)	2(11)									NA
Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija			1(6)		1(6)		1(5)				1(6)		1(5)	I
Poprečni mijelitis			1(6)			1(10) *		1(5)					1(6)	NA
Granulomatoza s poliangitisom†					(5)						2(6)	1(12)		NA‡
Hiperlipidemija	1(3)	1(6)		1(2)	(3)				1(2)			2(4)	2(6)	NA
Mijastenični sindrom		1(7)	1(9)											II

Dijagnoza	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ASFA
Akutna motorna aksonalna neuropatija				1(4)		1(6)	1(5)							I
Parapareza	1(7)					1(4)					1(4)			NA
Encefalitis					1(10) *				1(3)					NA
Multipla skleroza	1(5)		1(8)											II
Vaskulitis				1(1)							2(10)			NA‡
Opekotine				1(10)										III
HELLP Sindrom				1(5)		1(5)								III
Tetrapareza	1(10)													NA
Amiotrofna lateralna skleroza											1(7)			NA
Encefalopatija						1(7)								NA
Kranijalni polyneuritis	1(7)													NA
Isaacov sindrom										1(6)				NA
Cerebelarna ataksija										1(5)				NA
Diplopija								1(5)						NA
Miller-Fisherov sindrom								1(5)						I

Dijagnoza	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ASFA
Bolest motornog neurona								1(5)						II
Paraplegija													1(5)	NA
Encefalomijelitis					1(4)									NA
Ne-Hodgkinov limfom													1(4)	NA
Sistemska eritematozni lupus										1(4)				II
Hiperproteinemija					1(3)									NA‡
Multipli mijelom					1(3)									NA‡
Trombotska mikroangiopatija												1(1)		I
Waldenstromova makroglobulinemija												1(1)		NA

Broj u svakom stupcu ispod pripadajuće godine predstavlja broj bolesnika koji su liječeni pod pojedinom dijagnozom tijekom određene godine, dok broj u zagradama predstavlja broj postupaka plazmafereze po pojedinoj dijagnozi i u određenoj godini. Praznine označavaju da nije bilo bolesnika koji su te godine liječeni pod traženom dijagnozom.

NA – Nedostupno u ASFA smjernicama

\*Pedijatrijski bolesnici

†Prethodno nazivana Wegnerova granulomatoza

‡ Potrebni dodatni klinički podaci za prikladnu ASFA kategorizaciju

**Tablica 4.** Prikaz podataka u ovisnosti o bolničkim odjelima

	Neurologija	Nefrologija	Internistička intenzivna njege	Jedinica intenzivnog liječenja	Neurološka intenzivna njege	Ostali	UKUPNO (N=2082)
2009	114 (49.78%)	57 (24.89%)	0 (0%)	21 (9.17%)	0 (0%)	37 (16.16%)	229 (100%)
2010	75 (70.75%)	14 (13.21%)	0 (0%)	14 (13.21%)	0 (0%)	3 (2.83%)	106 (100%)
2011	97 (60.63%)	16 (10%)	0 (0%)	29 (18.13%)	0 (0%)	18 (11.25%)	160 (100%)
2012	74 (44.85%)	52 (31.52%)	0 (0%)	30 (18.18%)	4 (2.42%)	5 (3.03%)	165 (100%)
2013	83 (64.84%)	5 (3.91%)	0 (0%)	15 (11.72%)	0 (0%)	25 (19.53%)	128 (100%)
2014	74 (52.86%)	4 (2.86%)	18 (12.86%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (31.43%)	140 (100%)
2015	41 (29.5%)	24 (17.27%)	6 (4.32%)	15 (10.79%)	20 (14.39%)	33 (23.74%)	139 (100%)
2016	67 (35.64%)	80 (42.55%)	26 (13.83%)	7 (3.72%)	0 (0%)	8 (4.26%)	188 (100%)
2017	55 (29.57%)	47 (25.27%)	9 (4.84%)	18 (9.68%)	14 (7.53%)	43 (23.12%)	186 (100%)
2018	41 (39.42%)	15 (14.42%)	11 (10.58%)	9 (8.65%)	20 (19.23%)	8 (7.69%)	104 (100%)
2019	123 (51.9%)	38 (16.03%)	43 (18.14%)	0 (0%)	13 (5.49%)	20 (8.44%)	237 (100%)
2020	69 (44.23%)	17 (10.9%)	25 (16.03%)	0 (0%)	36 (23.08%)	9 (5.77%)	156 (100%)
2021	40 (27.78%)	8 (5.56%)	45 (31.25%)	2 (1.39%)	43 (29.86%)	6 (4.17%)	144 (100%)
Žene	434 (39.1%)	222 (20%)	119 (10.72%)	86 (7.75%)	66 (5.95%)	183 (16.49%)	1110(100%)
Muškarci	519 (53.4%)	155 (15.95%)	64 (6.58%)	74 (7.61%)	84 (8.64%)	76 (7.82%)	972 (100%)
Mijastenija gravis	251 (73.82%)	9 (2.65%)	0 (0%)	38 (11.18%)	37 (10.88%)	5 (1.47%)	340 (100%)
Guillain-Barréov sindrom	413 (72.2%)	0 (0%)	5 (0.87%)	43 (7.52%)	90 (15.73%)	21 (3.67%)	572 (100%)
TTP/HUS	0 (0%)	242 (42.16%)	162 (28.22%)	30 (5.23%)	0 (0%)	140 (24.39%)	574 (100%)
Ostale dg.	289 (48.49%)	126 (21.14%)	16 (2.68%)	49 (8.22%)	23 (3.86%)	93 (15.6%)	596 (100%)
2009 – 2015	558 (52.3%)	172 (16.12%)	24 (2.25%)	124 (11.62%)	24 (2.25%)	165 (15.46%)	1067 100%
2016 – 2021	395 (38.92%)	205 (20.2%)	159 (15.67%)	36 (3.55%)	126 (12.41%)	94 (9.26%)	1015 100%

## **5. RASPRAVA**

Plazmafereza predstavlja postupak za liječenje različitih medicinskih stanja. Indikacije za postupak plazmafereze drastično su se mijenjale tijekom godina uporabe. Rastuća količina dokaza proizašlih iz godina iskustva uporabe postupka uzrokovala je da su neke medicinske dijagnoze dodane na popis indikacija, dok su druge prestale biti indikacija za postupak plazmafereze. Rezultatima prezentiranim u ovom istraživanju analizirane su indikacije za postupak plazmafereze tijekom razdoblja od 13 godina u Kliničkom bolničkom centru Split koji pruža usluge tercijarne zdravstvene zaštite za preko 1,000,000 stanovnika Hrvatske i Bosne i Hercegovine. Također, analizirane su i potencijalne promjene u indikacijama, osobito u odnosu na spol bolesnika, podrazdoblja ispitivanog vremenskog perioda te u kontekstu medicinske djelatnosti koja je indicirala postupak plazmafereze.

### **5.1. Opći rezultati studije**

Tijekom razdoblja od 13 godina, ovo istraživanje zabilježilo je 2082 postupka plazmafereze koja su izvršena na 252 bolesnika. 43 različite dijagnoze služile su kao indikacija za postupak plazmafereze sa različitom učestalošću svake pojedine dijagnoze. Tri najčešće dijagnoze koje su bile indikacija za postupak plazmafereze bile su MG, TTP i HUS te GBS što se podudara sa nacionalnim istraživanjem provedenim u Turskoj koje također donosi ove dijagnoze kao najčešće indikacije za postupak plazmafereze (17).

### **5.2. Bolesnici sa Guillain-Barreovim sindromom**

Najčešća indikacija za postupak plazmafereze u ovom istraživanju bio je GBS sa 95 bolesnika (36.4% svih bolesnika uključenih u istraživanje) i 572 postupka plazmafereze (27.47% svih postupaka plazmafereze) sa medijanom od 5-7 postupaka plazmafereze po epizodi GBS-a. GBS također predstavlja indikaciju kategorije 1 za postupak plazmafereze što sugerira da je plazmafereza prva linija liječenja ove bolesti, bilo samostalno bilo u kombinaciji s drugim načinima liječenja. Pozitivni učinci postupka plazmafereze na manifestacije GBS-a istraženi su u kontekstu ubrzanog motornog oporavka, skraćenog vremena provedenog na respiratoru i skraćenog vremena potrebnog za ostvarivanje klinički značajnih ciljeva (2).

### **5.3. Bolesnici s mijastenijom gravis**

40 bolesnika (15.33% svih uključenih bolesnika) u ovoj studiji patili su od MG te su podvrgnuti 340 postupaka plazmafereze (16.33% svih postupaka plazmafereze) što je značajno više nego što su pokazali turski istraživači (5.5% uključenih bolesnika patili su od MG) (17). Prema ASFA smjernicama, MG se smatra indikacijom kategorije 1 što može poslužiti kao



objašnjenje zašto je uporaba postupka plazmafereze tako česta kod bolesnika s MG. Trenutna saznanja objašnjavaju pozitivne učinke plazmafereze na razvoj MG preko tri mehanizma: trenutno smanjenje intravaskularne koncentracije auto-protutijela, pulsna indukcija redistribucije protutijela te posljedične imunomodulatorne promjene (2). Medijan broja postupaka plazmafereze potrebnih za liječenje jedne epizode MG održan je na 4-6 postupaka tijekom cijelog ispitivanog razdoblja, što korelira sa kineskom studijom gdje je isti broj bio 5 (18). Moguće objašnjenje zašto je ovaj broj ostao isti iako se terapija za MG tijekom godina značajno unaprijedila i postala značajno učinkovitija je zato što samo najteži bolesnici koji ne odgovaraju na konvencionalne metode liječenja na kraju trebaju i postupak plazmafereze. Također, sami napredak u liječenju MG trebao je smanjiti broj bolesnika oboljelih od MG koji trebaju postupak plazmafereze, rezultat koji nije primijećen u ovoj studiji (19).

#### **5.4. Bolesnici sa trombotskom trombocitopeničnom purpurom i hemolitičko uremičkim sindromom**

S druge strane podaci vezano za TTP i HUS pokazuju istu relativnu prevalenciju kao i MG (15.33%) ali značajno veći broj postupaka plazmafereze (27.57% svih postupaka plazmafereze) što se može objasniti prosječnim brojem postupaka plazmafereze koji su potrebni da se izliječi jedna epizoda TTP i HUS-a koji je imao značajne varijacije u intervalu između 2 do 14.5 postupaka plazmafereze po epizodi. TTP se također smatra indikacijom kategorije 1 s obzirom da je postupak plazmafereze značajno unaprijedio kliničke ishode bolesnika koji pate od TTP-a. Moguća objašnjenja mogu biti da plazmafereza uklanja anti-ADAMTS13 auto-protutijela i zamjenjuje ADAMTS13 proteaznu aktivnost. Ipak, klinički tijek bolesti ne korelira uvijek s plazmatskom aktivnošću ADAMTS13 proteaze ili sa razinama ADAMTS13 inhibitora (2).

#### **5.5. Plazmafereza u pedijatrijskim slučajevima**

U ovoj studiji također je bilo i slučajeva postupka plazmafereze kod pedijatrijskih bolesnika koji su tijekom cjelokupnog ispitivanog perioda prošli 45 postupaka plazmafereze. Od ukupnog broja, 5 tretmana je rađeno zbog GBS-a, 10 zbog poprečnog mijelitisa, 20 zbog akutnog diseminiranog encefalomijelitisa te 10 zbog encefalitisa. Pedijatrijska populacija ima zasebne karakteristike što se tiče prevalencije bolesti, a svi pedijatrijski bolesnici uključeni u ovo istraživanje bili su liječeni u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja. Prilikom analize indikacija za postupke plazmafereze u pedijatrijskoj dobi u kontekstu ASFA smjernica, akutni diseminirani encefalomijelitis spada u kategoriju 2 (poremećaji za koje je plazmafereza

prihvaćena kao druga linija liječenja, bilo kao samostalna opcija ili u kombinaciji sa drugim modalitetima liječenja) dok GBS spada u kategoriju 1. S druge pak strane, dijagnoza poprečnog mijelitisa i encefalitisa nisu bile dostupne u ASFA smjernicama, vjerojatno s obzirom na nedostatak njihove specifičnosti.

## **5.6. Ostale indikacije za postupak plazmafereze**

Glede indikacija za postupak plazmafereze izvan MG, GBS-a i TTP i HUS-a, primijećena je značajna varijabilnost u dijagnozama i incidencijama. Ove dijagnoze zasebno doprinose vrlo malo ukupnom broju bolesnika i broju postupaka plazmafereze i nerijetko imaju upitnu validnost indikacije za postupak plazmafereze. Također, neke od navedenih dijagnoza nisu dovoljno specifične, predstavljaju radnu dijagnozu i odnose se na slučajeve kada bolesnicima nisu postavljene konačne dijagnoze. U određenim slučajevima, kliničari su se odlučili na postupak plazmafereze kao neki oblik spasonosnog oblika liječenja, nakon što su iscrpili druge potencijalne mogućnosti liječenja za dijagnozu koja konvencionalno ne predstavlja indikaciju za postupak plazmafereze.

Najčešće dijagnoza među svim manje čestimima je brzo progresivni glomerulonefritis (2.2% svih postupaka plazmafereze) što se po ASFA smjernicama odnosi na klinički sindrom koji nije dovoljno istražen kako bi se donijela odluka utemeljena na dokazima je li postupak plazmafereze adekvatan za uporabu u ovoj bolesti. Također, dodatna klinička obrada je također indicirana kod bolesnika koji pate od brzo progresivnog glomerulonefritisa prije indikacije postupka plazmafereze (2). Sličan slučaj je i sa 19 (od 38) drugih dijagnoza koje prema ASFA smjernicama zahtijevaju dodatnu kliničku obradu kako bi se donijela odluka je li bolesnik prikladan kandidat za postupak plazmafereze. Kod 3 dijagnoze od 38 rjeđih dijagnoza dodatni klinički podaci su bili potrebni što je spriječilo daljnju analizu opravdanosti postupka plazmafereze. Ipak, među manje zastupljenim dijagnozama bilo je i onih koje su liječene u skladu sa ASFA smjernicama (11 dijagnoza od 38 rjeđe zastupljenih). Za tri dijagnoze od 38 rjeđih dijagnoza, dosadašnji dostupni klinički dokazi ostaju nejasni čime se svrstavaju u kategoriju 3 indikacija za postupak plazmafereze prema ASFA smjernicama.

## **5.7. Ograničenja studije**

Ova studija također ima i svoja ograničenja. Jedno od najvažnijih ograničenja ove studije predstavlja činjenice da su analizirane samo promjene u indikacijama za postupak plazmafereze ne uzimajući u obzir nikakve kliničke podatke vezane za svakog pojedinog

bolesnika što je preveniralo analizu potencijalno pozitivnih promjena koje je postupak plazmafereze možda imao. Također, detaljne informacije vezane za protokol postupka plazmafereze (kolika količina zamjenske tekućine, trajanje postupka, razmak između pojedinog postupka) kao i sigurnosni profil te neželjene reakcije vezane za postupak plazmafereze dodatno su suzile snagu zaključaka koji proizlaze iz ove studije. Ipak, uzimajući u obzir sve negativne i pozitivne strane ove studije, studija je ipak doprinijela znanju glede promjena u indikacijama za postupak plazmafereze kao i u spoznaji koliko dobro kliničari koji propisuju postupak plazmafereze imaju na umu preporučene smjernice za indikacije postupka plazmafereze. Štoviše, ova studija po svojem opsegu druga je najveća studija ovog tipa u Hrvatskoj kao i prva koja svojim podacima pokriva ovo područje Hrvatske.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Zastupljenost muškaraca i žena, bilo po broju sudionika, bilo po broju postupaka plazmafereze gotovo je pa jednaka u ovom istraživanju;
2. Bolesnici kojima je indiciran postupak plazmafereze najčešće bivaju hospitalizirani na Klinici za neurologiju;
3. Najčešće indikacije prema broju postupaka plazmafereze bile su dijagnoze TTP i HUS-a, GBS-a i MG;
4. Broj bolesnika liječenih plazmaferezom tijekom ispitivanog razdoblja značajno se mijenjao;
5. Broj postupaka plazmafereze tijekom ispitivanog razdoblja značajno je varirao;
6. Relativna prevalencija tri najčešće dijagnoze (MG, TTP i HUS, GBS) tijekom godina značajno se razlikovala;
7. Broj postupaka plazmafereze potreban za izliječiti jednu epizodu bolesti bio je ujednačen tijekom ispitivanog razdoblja za bolesti MG i GBS dok je značajno oscilirao za bolest TTP i HUS-a.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kiproff DD, Sanchez A, Pusey C. Therapeutic Apheresis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, urednici. Handbook of dialysis. 5 izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. str. 333-59.
2. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014.,9:181–90.
3. Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher*. 1996.,11:204–10.
4. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher*. 2011;26:269–75.
5. Steinmuller DR. A dangerous error in the dilution of 25 percent albumin. *N Engl J Med*. 1998.,38:1226–7.
6. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apher*. 2001.,16:130–3.
7. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E i sur. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019.,34:171–354.
8. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders:report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 201.,76:294-300.
9. Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.,2:CD001789.
10. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial*. 2004.,8:409-12.
11. Sandler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2004.,1:407–23.
12. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion Med*. 2007.,17:17-35.

13. Coppo P, Bussel A, Charrier S, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2003.,82:27-38.
14. Kiproff DD, Hofmann J. Plasmapheresis in immunologically mediated polyneuropathies. *Ther Apher Dial*. 2003.,7:189–96.
15. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011.,76:2017-23.
16. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997.,41:789-96.
17. Korkmaz S, Solmaz Medeni S, Demirkan F, et al. The Turkish experience with therapeutic plasma exchange: A national survey. *Transfus Apher Sci*. 2019., 58:287–92.
18. Fu KS, Wong PY, Hiew FL. Therapeutic plasma exchange (TPE) for semi-critical neurology presentations in a non-acute neurology set-up: clinical practice and challenges. *BMJ Neurol Open*. 2020.,2: e000020.
19. Das J, Chauhan VD, Mills D, et al. Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience centre. *Transfus Apher Sci*. 2019.,58: 102654.



## **8. SAŽETAK**

## CILJEVI

Plazmafereza jedna je od najčešćih metoda afereze i njezina uporaba je u porastu. Ova studija ima za cilj opisati 13 godina iskustva u liječenju 250 bolesnika postupcima plazmafereze sa fokusom na promjene u indikacijama za postupak plazmafereze u ovisnosti o spolu, medicinskoj djelatnosti koja je indicirala postupak plazmafereze i u ovisnosti o bolesti koja je zahtijevala liječenje postupkom plazmafereze.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Studija je uključila 250 bolesnika koji su prošli postupak plazmafereze od 1. siječnja 2009. godine do 6. rujna 2021. godine. Ishodi studije su bili promjene u indikacijama za postupak plazmafereze koje su analizirane s obzirom na dijagnozu koja je zahtijevala postupak plazmafereze, medicinsko odjeljenje na kojem je bolesnik boravio tijekom hospitalizacije, specifična vremenska podrazdoblja ispitivanog perioda kao i s obzirom na spol bolesnika.

## REZULTATI

Od 2009. do 2021. godine ukupno 250 bolesnika prošlo je 2082 postupka plazmafereze. Broj bolesnika liječenih plazmaferezom tijekom prvih deset godina ispitivanog razdoblja kretao se između 19 i 24, dok je broj postupaka tijekom ispitivanog perioda oscilirao između 104 (2018. godine) i 237 (2019. godine). Od svih uključenih bolesnika, 121 osoba je bila ženskog spola, dok su 129 osobe bile muškog. Od ukupno 43 dijagnoze koje su služile kao indikacija za postupak plazmafereze, tri najčešće dijagnoze su bile trombotska trombocitopenična purpura sa hemolitičko-uremičnim sindromom (574 postupka plazmafereze, 27.57% svih postupaka), Guillain-Barréov sindrom (572 postupka plazmafereze, 27.47% svih postupaka plazmafereze) i mijastenija gravis (340 postupaka plazmafereze, 16.33% svih postupaka plazmafereze). Broj pacijenata liječenih zbog mijastenije gravis oscilirao je između 13 (2016. godine) i 45 (2012. i 2013. godine), dok za Guillain-Barréov sindrom te trombotsku trombocitopeničnu purpuru sa hemolitičko-uremičnim sindromom isti podatak se kreće između 22 (2013. godine) i 82 (2019. godine) te 10 (2013. godine) i 109 (2016. godine). Prosječan broj postupaka plazmafereze indiciran po pojedinoj epizodi bolesti kretao se između 3.5 i 6 postupaka za mijasteniju gravis, 5 – 7 postupaka za Guillain-Barréov sindrom te 2 – 14.5 postupaka za trombotska trombocitopenična purpura s hemolitičko-uremičnim sindromom. Osim tri najčešće indikacije, postupci plazmafereze indicirani su za 40 drugih dijagnoza koje su indicirale ukupno 596 postupaka plazmafereze.

## ZAKLJUČAK

Plazmafereza predstavlja učestali terapijski modalitet za liječenje određenih bolesti podjednako i kod muškaraca i kod žena bez značajnog trenda u promjenama najvažnijih indikacija za sam postupak. Ipak, s obzirom na raširenu uporabu postupka, potrebno je uložiti dodatan trud u pravilnu identifikaciju bolesnika i stanja koja su prikladna za liječenje ovim postupkom što bi trebalo biti temeljeno na najnovijim znanstvenim dokazima i dostupnim međunarodnim smjernicama.

## **9. SUMMARY**

## DIPLOMA THESIS TITLE:

Changes in the indications for the therapeutic plasma exchange in the University Hospital Center Split from 2009 to 2021.

## OBJECTIVES:

Therapeutic plasma exchange is one of the most frequent apheresis techniques and its usage is increasing. This study aimed to describe 13 years of experience in treating 250 patients with TPE with a focus on the changes of indications for therapeutic plasma exchange according to gender, a medical specialty that indicated the therapeutic plasma exchange procedure, and according to the disease that required therapeutic plasma exchange treatment.

## PATIENTS AND METHODS:

The study included 250 patients that underwent TPE from January 1<sup>st</sup>, 2009, to September 6<sup>th</sup>, 2021. Outcomes were changes in the indications for TPE procedures which were analyzed according to diagnosis that required therapeutic plasma exchange treatment, the medical department that the patient was hospitalized, specific subperiods of the study period, and according to the gender of the patients.

## RESULTS:

From 2009 to 2021, in total 250 patients underwent 2082 plasmapheresis treatments. The number of patients treated with plasmapheresis during the first ten years of the study period was between 19 and 24, while the number of treatments during the study period oscillated between 104 (2018) and 237 (2019). Out of all included patients, 121 were female, and 129 were male. Out of 43 medical diagnoses that were indications for plasmapheresis, the three most common were Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with the Hemolytic Uremic Syndrome (574 plasmapheresis treatments, 27.57% of all plasmapheresis treatments), Guillain-Barré syndrome (572 plasmapheresis treatments, 27.47% of all plasmapheresis treatments), and Myasthenia Gravis (340 plasmapheresis treatments, 16.33% of all plasmapheresis treatments). The average number of patients treated for Myasthenia Gravis oscillated between 13 (2016) and 45 (2012 and 2013), while the same number for Guillain-Barré syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with the Hemolytic Uremic Syndrome was between 22 (2013) and 82 (2019), and between 10 (2013) and 109 (2016), respectively. The average number of plasmapheresis treatments needed to treat a single episode of disease ranged from 3.5 to 6 treatments for Myasthenia Gravis, 5 - 7 treatments for Guillain-Barré syndrome, and 2 - 14.5

treatments for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with the Hemolytic Uremic Syndrome. Other than the three most common diagnoses, plasmapheresis was indicated for the treatment of 40 other medical diagnoses which resulted in 596 plasmapheresis treatments.

## CONCLUSION

Plasmapheresis is a frequent therapeutical modality for treating certain conditions equally in both women and men without any significant changes in the most important indications. However, taking into account widespread use, additional efforts are needed to properly identify eligible patients and conditions for this treatment option which should be based upon the most recent scientific evidence and available international guidelines.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Miro Vuković

Datum i mjesto rođenja: Split, 19. svibnja 1997.

Državljanstvo: Hrvatsko

E-mail: mirovukovi0@gmail.com

## OBRAZOVANJE:

Osnovna škola “Kman-Kocunar”, Split 2004. – 2012.

III. gimnazija, Split 2012. – 2016.

Medicinski fakultet Split (doktor medicine) 2016. – 2022.

Harvard Medical School, Department of Neurobiology, Rogulja Laboratory

Ljetno pripravništvo: 27. rujna 2021. – 8. listopada 2021.

Ljetno pripravništvo: 5. kolovoza 2022. – 6. rujna 2022.

## STRANI JEZICI:

Engleski jezik: Pisanje C1                      Čitanje C1                      Govor C1

Talijanski jezik: Pisanje A2                      Čitanje A2                      Govor A2

## PUBLIKACIJE U ZNANSTVENIM ČASOPISIMA:

Juginović A, Vuković M, Aranza I, Biloš V. Health impacts of air pollution exposure from 1990 to 2019 in 43 European countries. *Sci Rep* 2021;11:22516. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01802-5>.

Šljivo A, Juginović A, Ivanović K, Quraishi I, Mulać A, Kovačević Z, Ivanović S, Vuković M et al. Sleep quality and patterns of young West Balkan adults during the third wave of COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2022;12:e060381. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060381>.

Grubić M, Vuković M, Radić J. Peritoneal dialysis in Dalmatian County, Croatia: 21 years of a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13884.



Vuković M, Grubić M, Radić J. Changes of indications for therapeutic plasma exchange from 2009 to 2021 in Split – Dalmatia County in Croatia. *Ther Apher Dial* 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13904

#### PUBLIKACIJE SA STRUČNIH KONFERENCIJA:

Juginović A, Vuković M, Aranza I. Cognitive effects of antiepileptic drugs in the pediatric population: a literature review. *MIND & BRAIN - 59th International Neuropsychiatric Congress*. 2019 May 30 - June 02 2019: Pula, Croatia. Zagreb: International Institute for Brain Health; 2019.p.102.

Vuković M, Aranza I, Juginović A. Is music therapy an effective treatment option in Alzheimer's disease?. *MIND & BRAIN - 59th International Neuropsychiatric Congress*. 2019 May 30 - June 02 2019: Pula, Croatia. Zagreb: International Institute for Brain Health; 2019.p.100.

Juginović A, Aranza I, Vuković M. Importance of diagnosis and treatment of sleep apnea in adults. *MIND & BRAIN - 59th International Neuropsychiatric Congress*. 2019 May 30 - June 02 2019: Pula, Croatia. Zagreb: International Institute for Brain Health; 2019.p.99.

Grubić M, Vuković M, Radić J. Infectious complications and outcomes of peritoneal dialysis patient treatment at University Hospital Centre Split from 2000 to 2020. *8<sup>th</sup> Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021*. 2021 October 14 – 17: Opatija, Croatia. Opatija: DiaTransplant 2021; 2021.p.68.

Vuković M, Grubić M, Radić J. Frequency analysis of different microbiological causative agents of peritonitis in patients on peritoneal dialysis: seasonal variations. *8<sup>th</sup> Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021*. 2021 October 14 – 17: Opatija, Croatia. Opatija: DiaTransplant 2021; 2021.p.69.

#### SUDJELOVANJE NA STRUČNIM KONFERENCIJAMA

- 8th Congress of the Croatian Neurosurgical Society and Joint Meeting with the Italian Society of Neurosurgery (SiNch) (18. do 20. svibnja 2017.)
- The first Mediterranean Symposium of Comprehensive Joint Care (5. do 7. listopada 2018.)
- Mind & Brain - 59th International Neuropsychiatric Congress (30. svibnja do 2. lipnja 2019.)

- The International Student Congress Of (bio)Medical Sciences (3. do 7. lipnja 2019.)
- 11<sup>th</sup> ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine (17. do 22. lipnja 2019.)
- World Health Summit (24. do 27. listopada 2019.)
- 8th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021 (14. do 17. listopada 2021.)

#### OSTALE AKTIVNOSTI

- Međunarodna konferencija „Praktična znanja za studente“
  - 2018. – član Odbora za financije
  - 2019. – voditelj Odbora za financije
  - 2020. – predsjednik Organizacijskog odbora
- Međunarodna konferencija „Nobel Days“ – član organizacijskog odbora (rujan 2019.)
- Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split – rad na COVID trijaži (1. srpnja do 15. rujna 2020.)
- Sekcija za neuroznanost „NeuroSplit“ – predsjednik (ak. god. 2020./2021. – ak. god. 2021./2022.)
- Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju – demonstrator (ak. god. 2017./2018., 2018./2019., 2019./2020.)