

# Kratkoročni i dugoročni ishodi u bolesnika s terapijskom izmjenom plazme

---

Đuričić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:647783>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Sara Đuričić**

**KRATKOROČNI I DUGOROČNI ISHODI**

**U BOLESNIKA S TERAPIJSKOM**

**IZMJENOM PLAZME**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Sara Đuričić**

**KRATKOROČNI I DUGOROČNI ISHODI  
U BOLESNIKA S TERAPIJSKOM  
IZMJENOM PLAZME**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Diplomski je rad ostvaren na Zavodu za nefrologiju i Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih pacijenata u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Neposredni voditelj: dr. sc. Damir Mihić, dr. med.

Diplomski rad ima 20 stranica, 3 tablice i 1 sliku.

## Predgovor radu

Zahvaljujem mentorici prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med., na neizmjernom strpljenju, vodstvu i korisnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem dr. sc. Damiru Mihiću, dr. med., za izdvojeno vrijeme i pomoć u prikupljanju podataka za analizu.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i Filipu na podršci tijekom studiranja.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 1.1. Terapijska izmjena plazme .....                        | 1  |
| 1.2. Indikacije za primjenu terapijske izmjene plazme ..... | 1  |
| 1.3. Ishodi liječenja terapijskom izmjenom plazme .....     | 2  |
| 2. HIPOTEZA .....   | 4  |
| 3. CILJEVI .....  | 5  |
| 4. ISPITANICI I POSTUPCI .....                              | 6  |
| 4.1. Ustroj istraživanja.....                               | 6  |
| 4.2. Ispitanici .....                                       | 6  |
| 4.3. Metode .....   | 6  |
| 4.4. Statističke metode.....                                | 6  |
| 5. REZULTATI.....   | 8  |
| 6. RASPRAVA.....  | 12 |
| 7. ZAKLJUČAK .....  | 14 |
| 8. SAŽETAK.....   | 15 |
| 9. SUMMARY .....  | 16 |
| 10. LITERATURA.....   | 17 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....   | 20 |

## POPIS KRATICA

ADAMTS 13 - od engl. *A Disintegrin And Metalloprotease With Thrombospondin Type 1 Motif 13*

ASFA - Američko društvo za aferezu, engl. *American Society for Apheresis*

COVID-19 - od engl. *Coronavirus disease 2019*

EDSS - proširena ljestvica statusa onesposobljenosti, od engl. *Expanded Disability Status Scale*

GCS - glasgovska ljestvica kome, od engl. *Glasgow Coma Scale*

GGT - gama-glutamil transferaza

HELLP - od engl. *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*

HUS - hemolitičko-uremijski sindrom

IgA - imunoglobulin A

IVIG - intravenski imunoglobulini

JIL - Jedinica intenzivnog liječenja

PF - plazmafereza, terapijska izmjena plazme

TMA - trombotička mikroangiopatija

TTP - trombotička-trombocitopenična purpura

## 1.UVOD

### 1.1. Terapijska izmjena plazme

Terapijska izmjena plazme (plazmafereza, PF) je postupak izvantjelesnog pročišćavanja plazme koja se koristi za uklanjanje autoprotutijela/imunoglobulina, imunskih kompleksa, citokina, toksina i metabolita iz plazme (1). Cilj postupka je uklanjanje štetnih tvari i smanjenje njihovog patološkog učinka te nadomještanje nedostatne tvari (ADAMTS 13) (2).

Terapijskim postupkom se krv izdvaja iz cirkulacije, nakon čega se membranskom filtracijom odvaja krvna plazma od krvnih stanica. Plazmatski dio krvi sa štetnim tvarima uklanja se i zamjenjuje svježom smrznutom plazmom, otopinom albumina, kristaloidnom otopinom ili kombinacijom otopina. Potom se intravenskim ili središnjim venskim kateterom krv vraća u krvotok bolesnika u jednakom volumenu kao uklonjena plazma, kako bi se izbjegao negativan utjecaj na hemodinamiku (3).

Terapija može biti primijenjena samostalno ili u kombinaciji s drugim oblicima liječenja, primjerice kombinacija s imunosupresivnom terapijom, intravenskom primjenom imunoglobulina (IVIG) i terapijom monoklonskim protutijelima pokazala se vrlo učinkovitom u liječenju imunoloških bolesti (4,5). Terapija se može primijeniti jednokratno, ali često pruža privremeno poboljšanje simptoma te je potrebno ponoviti postupak. PF se također može koristiti za prijeoperacijsku pripremu bolesnika, kao i za poslijeoperacijsko liječenje, posebno u bolesnika s presađenim organom (6,7).

Većinom se radi o sigurnom postupku s rijetkim i blagim nuspojavama kao što su prolazna hipotenzija, hipotermija, hipokalcijemija, elektrolitski poremećaj, vrućica, vrtoglavica, mučnina i povraćanje (8).

### 1.2. Indikacije za primjenu terapijske izmjene plazme

Bolesti koje ispunjavaju uvjete za liječenje PF-om Američko društvo za aferezu (ASFA) svrstava u četiri kategorije.

- Kategorija 1 obuhvaća bolesti kod kojih se PF preporučuje kao početno liječenje (Guillain-Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija,



mijastenija gravis, antifosfolipidni sindrom, trombotička mikroangiopatija (TMA), Wilsonova bolest, Waldenströmova makroglobulinemija, Goodpastureov sindrom, hiperviskozni sindrom, presađba jetre i bubrega u slučaju nepodudarnog živog donora, akutno jetreno zatajenje).

- Kategorija 2 obuhvaća bolesti kod kojih se PF preporučuje kao dodatno liječenje, nakon što je pružena standardna terapija (akutni diseminirani encefalomijelitis, optički neuromijelitis, sistemski eritematozni lupus, multipla skleroza, trovanja).
- Kategorija 3 obuhvaća bolesti kod kojih su koristi PF-a minimalne, a liječenje mora biti prilagođeno pojedincu (autoimuna hemolitička anemija, hipertrigliceridemijski pankreatitis, sepsa s višeorganskim zatajenjem, IgA nefropatija).
- Kategorija 4 obuhvaća bolesti za koje je PF ili neučinkovita ili potencijalno štetna, ali se može primijeniti uz odobrenje etičkog odbora (amiloidoza, HELLP sindrom - od engl. *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets, lupus nephritis*) (9).

### 1.3 Ishodi liječenja terapijskom izmjenom plazme

Ishodi liječenja ovise o dijagnozi, individualnim obilježjima bolesnika te o brzini i pravilnoj primjeni terapije.

Prema podacima Američkog društva za aferezu, PF se pokazala visoko učinkovitom u liječenju optičkog neuromijelitisa, spektralnog poremećaja optičkog neuromijelitisa i multiple skleroze. Primjena PF-a dovela je do boljih ishoda, osobito u bolesnika koji nisu dobro reagirali na intravensku primjenu metilprednizolona. U ovih bolesnika poboljšanje vidnih simptoma primijećeno je već nakon jednog do tri postupka PF-a (10). Također, rana primjena kombinirane terapije PF-om i intravenske primjene metilprednizolona povećala je vjerojatnost potpunog poboljšanja unutar šest mjeseci (11).

Kombinacija PF-a i standardnog liječenja kritično bolesnih sa sepsom i višestrukom organskim zatajenjem dovela je do hemodinamičke stabilizacije bolesnika i poboljšanja funkcije organa te smanjenja smrtnosti (12). Primjena PF-a dovela je do smanjenja smrtnosti bolesnika s akutnim jetrenim zatajenjem praćenim edemom mozga. Bolesnici liječeni PF-om imali su poboljšano povlačenje moždanog edema i sustavnog upalnog odgovora (13).

PF je pokazao izvrsne rezultate u liječenju trombotičke trombocitopenične purpure (TTP), smanjenjem smrtnosti s 90 % u neliječenih na manje od 20 % u liječenih bolesnika, stoga se PF počela primjenjivati i kod drugih oblika TMA (14). Međutim, unatoč poboljšanju kratkoročnih ishoda liječenja, stopa relapsa je i dalje visoka i otprilike 10 % bolesnika umire u roku od tri godine od pojave simptoma (15).

Bolesnici s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom liječeni PF-om tijekom 24 mjeseca imali su kliničko poboljšanje simptoma i smanjenje učestalosti relapsa, kao i smanjenje rezultata proširene ljestvice statusa onesposobljenosti (EDSS, od engl. Expanded Disability Status Scale) unutar 6 i 24 mjeseca (16).

## 2. HIPOTEZA

Terapijska izmjena plazme je u više od polovice bolesnika praćena lošim kratkoročnim (četiri tjedna) i dugoročnim ishodima (šest mjeseci), mjerenih učestalošću smrtnih ishoda.

### 3. CILJEVI

Ciljevi rada su:

- Procijeniti kratkoročni ishod, odnosno preživljenje nakon četiri tjedna od početka liječenja PF-om.
- Procijeniti dugoročni ishod, odnosno preživljenje šest mjeseci nakon početka liječenja PF-om.
- Analizirati kratkoročne i dugoročne ishode s obzirom na indikaciju za PF (dijagnozu osnovne bolesti), spol, dob i popratni pobol (bubrežna funkcija, funkcija dišnog sustava, zloćudna bolest, teška infekcija, stanje svijesti).
- Procijeniti učinkovitost PF-a kao postupka liječenja, procjenom poboljšanja ili pogoršanja tijekom bolesti.

## 4. ISPITANICI I POSTUPCI

### 4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je provedeno kao povijesno kohortno istraživanje (17).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi bolesnici koji su tijekom 2021., 2022. i 2023. godine bili liječeni PF-om u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO), u Zavodu za nefrologiju i Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih pacijenata. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

### 4.3. Metode

Podatci o bolesnicima, preuzeti iz medicinskih zapisa bolničkog informacijskog sustava bili su: 1. demografski (spol, dob), 2. indikacija za terapijsku izmjenu plazme (dijagnoza), 3. odjel na kojem su pacijenti bili liječeni (nefrologija, JIL), 4. broj postupaka terapijskih izmjena plazme, 5. vrijeme tijekom kojega su vršeni postupci terapijske izmjene plazme (dani), 6. vrsta nadomjesne tekućine (svježe smrznuta plazma ili albumini), 7. potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije i trajanje nadomještanja bubrežne funkcije (dani), 8. potreba za mehaničkom ventilacijom i trajanje boravka na mehaničkoj ventilaciji (dani), 9. zloćudna bolest (da, ne, vrsta), 10. teška infekcija (da, ne, vrsta).

### 4.4. Statističke metode

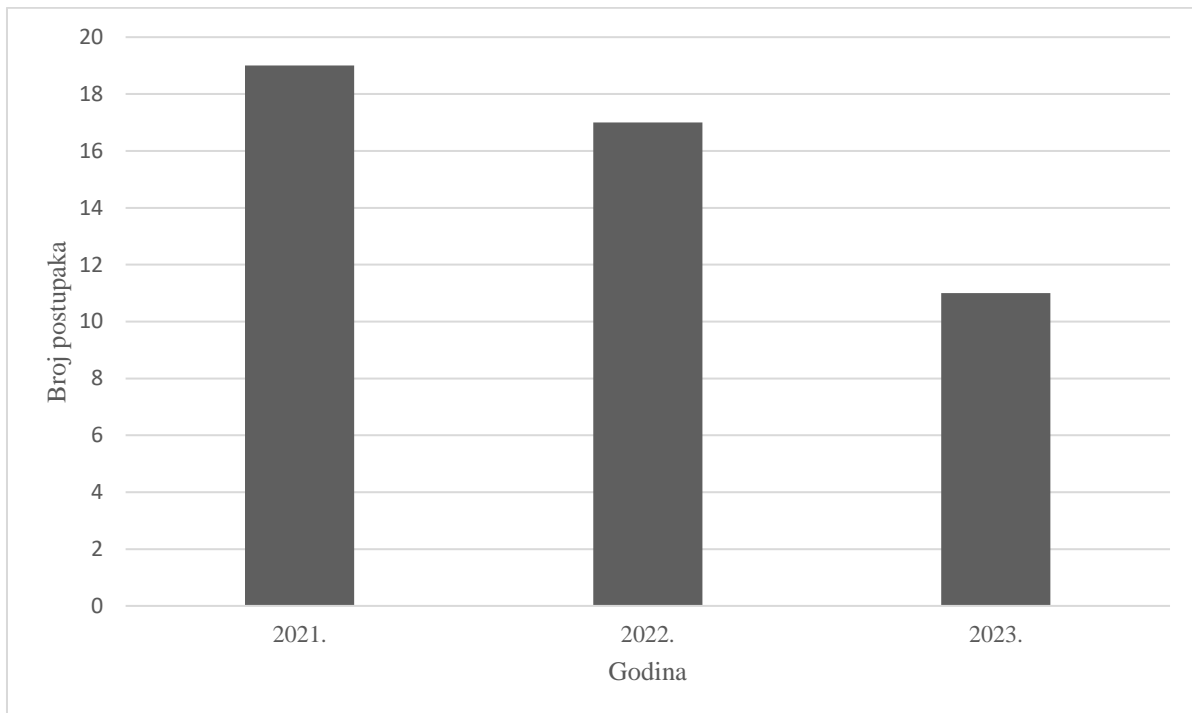
Nominalni podaci deskriptivno su prikazani apsolutnom i relativnom učestalošću, a razlike u njima testirane  $\chi^2$ -testom (ili Fisherovim egzaktnim testom). Numerički podaci deskriptivno su prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR, od engl. *interquartile range*), a razlike

#### 4. ISPITANICI I POSTUPCI

između nezavisnih uzoraka ispitane su Mann-Whitneyevim testom. Razina značajnosti je postavljena na  $P < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 2021. do 2023. PF-om je bilo liječeno 47 bolesnika, od kojih 29 muških (61 %) i 18 ženskih (38 %). Tijekom 2021. postupak je proveden na 19 bolesnika, 2022. na njih 17, a 2023. na 11 bolesnika (Slika 1.).



Slika 1. Prikaz broja bolesnika kojima je provedena terapijska izmjena plazme od 2021. do 2023. godine (N = 47).

Medijan dobi bolesnika bio je 55 godina (IQR 36 – 66), od najmanje 20 do najviše 79 godina. Žene su bile značajno mlađe od muškaraca, medijana dobi 37 godina (IQR 30,5 – 63,5), od 24 do 71, u odnosu na medijan 57 godina (IQR 44 – 67), od 20 do 79, u muškaraca ( $P = 0,042$ , Mann-Whitneyev U test).

34 bolesnika je PF imalo na Zavodu za nefrologiju, a njih 13 u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja. Sedam je bolesnika imalo svježe smrznutu plazmu kao nadomjesnu tekućinu (TTP, hemolitičko-uremijski sindrom - HUS, oštećenje jetre lijekovima), a ostali humane albumine uz fiziološku otopinu natrijevog klorida. Dva su bolesnika u vrijeme PF-a imali potrebu i za nadomještanjem bubrežne funkcije zbog akutnog bubrežnog oštećenja, jedan muškarac (hiperviskozni sindrom, 56 godina) i jedna žena (HUS, 27 godina), oba bolesnika s jednim postupkom hemodijalize. Osam ih je bilo na mehaničkoj ventilaciji, četiri muškarca i četiri žene, bez razlike prema spolu ( $P = 0,455$ ,  $\chi^2$  test). Jedna je bolesnica imala poznatu zloćudnu bolest. Osam je bolesnika imalo i tešku infekciju (od toga četiri COVID-19), bez razlike prema spolu ( $P = 0,455$ ,  $\chi^2$  test). (Tablica 1.)

**Tablica 1. Obilježja svih bolesnika (N = 47)**

| Obilježje                       | N  |
|---------------------------------|----|
| Spol                            |    |
| Muškarci                        | 29 |
| Žene                            | 18 |
| Odjel                           |    |
| Nefrologija                     | 34 |
| JIL                             | 13 |
| Vrsta nadomjesne tekućine       |    |
| Svježe smrznuta plazma          | 7  |
| Albumini i fiziološka otopina   | 40 |
| Nadomještanje bubrežne funkcije | 2  |
| Mehanička ventilacija           | 8  |
| Zloćudna bolest                 | 1  |
| Teška infekcija                 | 8  |

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

Medijan broja postupaka PF-a bio je 5 (IQR 3 – 6), od 1 do 15, bez razlike prema spolu ( $P = 0,893$ , Mann-Whitneyev U test). Medijan vremena tijekom kojega je provedeno liječenje PF-om bilo je 8 dana (IQR 5 – 10), od 1 do 15.



Četiri je bolesnika umrlo tijekom vremena planiranog liječenja PF-om, svi u JIL-u, dvije žene (s dijagnozama Waldenströмова makroglobulinemija i TTP), u dobi od 71 i 34 godine, nakon 1 i 6 postupaka PF-a) i dva muškarca (Guillain-Barréov sindrom oba, u dobi od 79 i 71 godinu, nakon 2 i 1 postupka PF-a), nijedno nije imalo potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije, svi su bili mehanički ventilirani, svi su imali tešku infekciju (od toga dvoje COVID-19), a jedna je bolesnica imala i poznatu zloćudnu bolest. (Tablica 2.)

**Tablica 2. Obilježja umrlih bolesnika (N = 4)**

| Obilježje                       | N |
|---------------------------------|---|
| Spol                            |   |
| Muškarci                        | 2 |
| Žene                            | 2 |
| Odjel                           |   |
| Nefrologija                     | 0 |
| JIL                             | 4 |
| Vrsta nadomjesne tekućine       |   |
| Svježe smrznuta plazma          | 1 |
| Albumini i fiziološka otopina   | 3 |
| Nadomještanje bubrežne funkcije | 0 |
| Mehanička ventilacija           | 4 |
| Zloćudna bolest                 | 1 |
| Teška infekcija                 | 4 |

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

Četiri tjedna nakon terapije preživjelo je 45 bolesnika (96 %), dva bolesnika su umrla (4 %), nakon šest mjeseci preživjela su 43 bolesnika (91 %), a četiri bolesnika su umrla (9 %).

Indikacije za PF bile su sljedeće: mijastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom, TTP, encefalitis, poliradikulopatija, Lewis-Sumnerov sindrom, HUS, hiperviskozni sindrom, Waldenströмова makroglobulinemija, paraparesis flaccida, poliartralgija, optički neuromijelitis, oštećenje jetre lijekovima, antifosfolipidni sindrom i akutni pankreatitis. (Tablica 3.)

**Tablica 3. Indikacije za terapijsku izmjenu plazme (N = 47)**

| Dijagnoza                         | N  |
|-----------------------------------|----|
| Mijastenija gravis                | 15 |
| Guillain-Barréov sindrom          | 13 |
| TTP                               | 4  |
| Encefalitis                       | 2  |
| Poliradikulopatija                | 2  |
| Lewis-Sumnerov sindrom            | 1  |
| HUS                               | 1  |
| Hiperviskozni sindrom             | 1  |
| Waldenströмова makroglobulinemija | 1  |
| Paraparesis flaccida              | 1  |
| Poliartralgija                    | 1  |
| Optički neuromijelitis            | 1  |
| Oštećenje jetre lijekovima        | 2  |
| Antifosfolipidni sindrom          | 1  |
| Akutni pankreatitis               | 1  |

TTP – trombotička-trombocitopenična purpura; HUS – hemolitičko-uremijski sindrom

Muškarci su češće imali dijagnozu Guillain-Barréovog sindroma (11 muškaraca i 2 žene), dok su žene češće imale mijasteniju gravis (10 žena i 5 muškarca).

## 6. RASPRAVA

Od 47 bolesnika liječenih PF-om 45 bolesnika (96 %) je preživjelo unutar četiri tjedna od primjene terapije, a dva bolesnika su umrla (4 %). Rezultati dugoročnog ishoda dobiveni su praćenjem preživljenja šest mjeseci nakon PF-a, od ukupnog broja bolesnika preživjelo je njih 43 (91 %), a četiri (9 %) su umrla. Retrospektivno istraživanje Sveučilišne bolnice u Zürichu u kojem se pratilo preživljenje bolesnika liječenih PF-om u razdoblju od 2010. do 2021. pokazalo je ukupno preživljenje od 86 % (14).

U KBCO-u su najčešće indikacije za primjenu PF-a bile mijastenija gravis (32 %) i Guillain-Barréov sindrom (27 %). Česta primjena PF-a u liječenju neuroloških bolesti može se objasniti malim brojem nuspojava, brzim učinkom, ali i time što su mnoga istraživanja pokazala jednaku učinkovitost PF-a i IVIG-a u liječenju neuroloških bolesti (20). Terapija se u ovom istraživanju primjenjivala tijekom 1 do 15 dana, s daleko češćom primjenom kombinacije albumina i fiziološke otopine (40 bolesnika) u odnosu na svježe smrznutu plazmu (sedam bolesnika), a medijan broja postupaka bio je pet. Ovakvi rezultati mogu se usporediti s istraživanjem u kojem je terapija primijenjena u pet postupaka u razdoblju do 14 dana, a humani albumin uz fiziološku otopinu natrijevog klorida su najčešća nadomjesna tekućina, osim u TTP-u i HUS-u, gdje je prednost imala svježe smrznuta plazma zbog nadomještanja koagulacijskih faktora i drugih bjelančevina plazme (18, 19). U ovom istraživanju svježe smrznuta plazma osim u TTP-u i HUS-u koristila se i u liječenju oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima. Kako u ovom tako i u prethodno provedenim istraživanjima dokazan je povoljan učinak PF-a u poboljšanju simptoma tijekom kratkoročne primjene terapije, osobito u neuroloških bolesnika. Neurološki bolesnici imali su pozitivan odgovor na terapiju već nakon drugog ili trećeg postupka PF-a, sa zamjetnim poboljšanjem mišićne snage i ubrzanja oporavka, osobito u slučaju rane primjene terapije (unutar četiri tjedna od pojave simptoma) (20, 21, 22). Neurološke bolesti bile su najčešća indikacija za liječenje PF-om u KBCO-u (od ukupno 47 bolesnika, neurološku bolest imalo je 35 pacijenta, 74,45 %, unutar četiri tjedna od primijenjene terapije umro je samo jedan bolesnik, a nakon šest mjeseci njih dvojica, s dijagnozom Guillain-Barréovog sindroma, starije životne dobi (79 i 71 godina), s teškom infekcijom (COVID-19, sepsa) i potrebom za mehaničkom ventilacijom). Dosadašnja istraživanja procjenjuju da je smrtnost bolesnika s Guillain-Barréovim sindromom otprilike 3 – 7 % na početku liječenja, unatoč intenzivnom liječenju, a povećanju smrtnosti značajno pridonosi starija životna dob, teška mišićna slabost i potreba za mehaničkom ventilacijom (čak 20 % bolesnika na mehaničkoj ventilaciji umire tijekom

liječenja). Ipak, dugoročni izgledi pozitivni su za većinu bolesnika s Guillain-Barréovim sindromom. Oko 80 % bolesnika postigne poboljšanje motoričke funkcije, a više od 50 % doživi potpun oporavak unutar godinu dana (22).

U KBCO-u PF se koristio i za liječenje hematoloških bolesti (Waldenströmova makroglobulinemija, TTP, hiperviskozni sindrom, HUS). Ukupno je bilo sedam hematoloških bolesnika (14,89 %), u prva četiri tjedna preživjelo je njih šest (85,71 %), jedan bolesnik s dijagnozom TTP-a je preminuo. U razdoblju od 6 mjeseci nakon liječenja preminuo je još jedan bolesnik s dijagnozom Waldenströmove makroglobulinemije, tako da je ukupno preživljenje bolesnika nakon šest mjeseci bilo 71,42 %. Nekoliko istraživanja potvrdilo je učinkovitost PF-a u liječenju bolesnika s TTP-om. Istraživanje provedeno 1991. uključivalo je 102 bolesnika s dijagnozom TTP-a, stopa preživljavanja u prvih devet dana primjene terapije bila je 96 % i nakon šest mjeseci 78 % (23). U drugom istraživanju, također provedenom 1991. istraživala se učinkovitost hitnog PF-a u bolesnika koji nisu reagirali na početno liječenje glukokortikoidima, od 108 bolesnika s TTP-om većina (78 bolesnika) doživjela je pozitivan ishod, sa stopom preživljavanja od 91 % (24). Tijekom liječenja PF-om dva bolesnika su tijekom liječenja imala potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije, a to nije neobično s obzirom na dijagnoze (HUS-a i hiperviskoznog sindroma), a oporavak bubrežne funkcije postignut je nakon prve hemodijalize, u oba bolesnika došlo je do poboljšanja simptoma unutar četiri tjedna od PF-a. Od ukupnog broja hematoloških bolesnika liječenih PF-om dvoje je imalo potrebu za mehaničkom ventilacijom (s dijagnozama Waldenströmove makroglobulinemije i TTP-om), oba bolesnika završila su smrtnim ishodom, jedan unutar četiri tjedna od primjene terapije i drugi unutar šest mjeseci. U jedinici intenzivnog liječenja KBCO-a dva bolesnika bila su liječena terapijskom izmjenom plazme zbog oštećenja jetre izazvanog lijekovima, oba s poboljšanjem jetrene funkcije unutar četiri tjedna od primjene terapije. To potvrđuje i nedavno provedeno istraživanje bolesnika s akutnim jetrenim zatajenjem podvrgnutih liječenju PF-om, preživljenje bolesnika u ovom istraživanju bilo je 95 % (25). I ovo istraživanje govori u prilog učinkovitosti PF-a u propisanim indikacijama, barem u pogledu kratkoročnog preživljenja i preživljenja nakon šest mjeseci.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata izvode se sljedeći zaključci:

- Rezultati istraživanja potvrđuju visoku učinkovitost PF-a u pogledu preživljenja pacijenata u prvih četiri tjedna (kratkoročno) i šest mjeseci (dugoročno) nakon terapije.
- Najčešće bolesti liječene PF-om u KBCO-u su mijastenija gravis i Guillain-Barréov sindrom.
- Neurološki bolesnici imali su pozitivan odgovor na terapiju već nakon drugog ili trećeg postupka PF-a.
- Svi preminuli bolesnici su bili mehanički ventilirani, s teškom infekcijom (dvoje s COVID-19), a jedna bolesnica je imala zloćudnu bolest, niti jedan nije imao potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja.** Procijeniti preživljenje nakon četiri tjedna (kratkoročni ishod) i nakon šest mjeseci (dugoročni ishod) od početka liječenja terapijskom izmjenom plazme.

**Nacrt istraživanja.** Povijesno kohortno istraživanje.

**Ispitanici i metode.** U istraživanje su uključeni svi bolesnici liječeni terapijskom izmjenom plazme (plazmafereza, PF) u razdoblju od 2021. do 2023. u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Podatci o pacijentima preuzeti su iz bolničkog informacijskog sustava i statistički obrađeni.

**Rezultati.** Od 47 bolesnika liječenih PF-om, 96 % je preživjelo unutar četiri tjedna, a nakon šest mjeseci 91 %. Najčešće indikacije za PF-a bile su mijastenija gravis (32 %) i Guillain-Barréov sindrom (27 %). Medijan broja postupaka PF-a bio je pet, interkvartilni raspon 1–15. Dva bolesnika su trebala nadomještanje bubrežne funkcije, a osam ih je mehanički ventilirano. Četiri preminula bolesnika bila su mehanički ventilirana, svi su imali tešku infekciju (od toga dvoje COVID-19), a jedna je bolesnica imala i poznatu zloćudnu bolest, nisu trebali nadomještanje bubrežne funkcije. Dva od njih su imala Guillain-Barréov sindrom, jedan Waldenströmovu makroglobulinemiju i jedan s trombotičkom-trombocitopeničnom purpurom.

**Zaključak.** Istraživanje potvrđuje visoku učinkovitost PF-a u pogledu kratkoročnih i dugoročnih ishoda liječenja u zastupljenim indikacijama.

**Ključne riječi.** *terapijska izmjena plazme, kratkoročni ishod, dugoročni ishodi, indikacije, preživljenje, mijastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom*

## 9. SUMMARY

### Short-term and long-term outcomes in patients with therapeutic plasma exchange

**Objectives.** To assess the survival rates at four weeks (short-term outcome) and six months (long-term outcome) after starting treatment with therapeutic plasma exchange, evaluate the effectiveness of therapeutic plasma exchange as a treatment procedure by analyzing any improvements or worsening of the disease's progression.

**Study design.** Historical cohort study.

**Participants and methods.** All patients who underwent therapeutic plasma exchange at the Osijek Clinical Hospital Center between 2021 and 2023 were included in the study. Patient data were extracted from the hospital information system and subjected to statistical analysis.

**Results.** Among the cohort of 47 patients who underwent plasmapheresis (PF) treatment, the survival rates were 96% at four weeks and 91% at six months. The primary indications for PF treatment were myasthenia gravis (32%) and Guillain-Barré syndrome (27%). The median number of PF procedures administered was five, with an interquartile range of 1–15. Two patients needed renal function replacement, and eight were mechanically ventilated. Four deceased patients were mechanically ventilated, all had a severe infection (two of them COVID-19), and one patient also had a known malignancy, they did not need replacement of renal function. Two of them had Guillain-Barré syndrome, one had Waldenström's macroglobulinemia and one had thrombotic thrombocytopenic purpura.

**Conclusion.** Research confirms the high effectiveness of PF for short-term and long-term treatment outcomes in the represented indications.

**Keywords:** *Therapeutic plasma exchange, short-term outcomes, long-term outcomes, survival, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome*

**10. LITERATURA**

1. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases* 2023. 81(4), 475-492.
2. Schmidt JJ, Asper F, Einecke G, Eden G, Hafer C, Kielstein JT Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments-a one-year retrospective analysis. *BMC nephrology* 2018. 19, 1-7.
3. Williams ME, Balogun RA Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014.,9:181–90.
4. Wijdicks EF The Self-Confirmatory History of Plasmapheresis and IVIG. *Neurocritical Care* 2024. 1-4.
5. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP. Plasma Exchange in Clinical Practice. IntechOpen [Internet]; 2018. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/60542> (pristupljeno 01.06.2024.)
6. Motokazu M, Kanae K, Yuichiro S, Terutaka N, Kenichi N, Tetsuya F, i sur. Case report: heparin-induced thrombocytopenia treated with plasmapheresis before living-donor kidney transplantation. In *Transplantation Proceedings* 2022.
7. Han CZ, Wei Q, Yang MF, Zhuang L, Xu X The critical role of therapeutic plasma exchange in ABO-incompatible liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2022. 21(6), 538-542.
8. Ahmed N, Ahmad I, Siddiqi FA, Nawaz KH, Liaqat J, Ahmad F, Complications of Therapeutic Plasmapheresis in Patients with Neurologic Diseases at A Tertiary Care Hospital. *Life and Science* 2024. 5(2), 07-07.
9. Kim HJ, Chung Y, Kim H, Hwang SH, Oh HB, Ko DH, Trends in category and grade for therapeutic plasma exchange in the latest guideline on therapeutic apheresis by the American Society for Apheresis: Hurdles in pursuing evidence-based medicine. *Vox Sanguinis* 2024.
10. Iancu R, Pirvulescu R, Anton N, Iancu G, Istrate S, Romanitan MO, i sur. Visual Function Improvement after Plasma Exchange Therapy for Acute Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Case Series and Review. *Diagnostics* 2024. 14(9), 863.



11. Restrepo-Aristizábal C, Giraldo LM, Giraldo YM, Pino-Pérez AM, Álvarez-Gómez F, Franco CA, i sur. PLEX: the best first-line treatment in nmosd attacks experience at a single center in Colombia. *Heliyon* 2021. 7(4).
12. Kuklin V, Sovershaev M, Bjerner J, Keith P, Scott LK, Thomas OMT, i sur. Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2024. 28(1), 12.
13. Maiwall R., Bajpai M, Singh A, Agarwal T, Kumar G, Bharadwaj A, i sur. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022. 20(4), e831-e854.
14. Ring A, Sieber WA, Studt JD, Schuepbach RA, Ganter CC, Manz MG, i sur. Indications and outcomes of patients receiving therapeutic plasma exchange under critical care conditions: a retrospective eleven-year single-center study at a tertiary care center. *Journal of clinical medicine* 2023. 12(8), 2876.
15. Thejeel B, Garg AX, Clark WF, Liu AR, Iansavichus AV, Hildebrand AM Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *American Journal of Hematology* 2016. 91(6), 623-630.
16. Marrodán M, Crema S, Rubstein A, Alessandro L, Fernández J, Correale J, i sur. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021. 55, 103168.
17. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
18. Chen J, Feng L, Li S, Wang H, Huang X, Shen C i sur. Therapeutic Plasma Exchange in AChR-Ab Positive Generalized Myasthenia Gravis: A Real World Study About Its Early Response. *Journal of Inflammation Research* 2024. 2299-2308.
19. Seyhanli A, Yavuz B, Selimoglu I, Sengun IS, Aslan AT, Ozsan GH, i sur. Therapeutic plasma exchange. in neurological diseases: Eleven years experience at a tertiary care center in Turkey. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2022. 26(2), 465-470.

20. Kalita J, Mahajan R, Kumar M. Effect of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis on nerve conduction parameters compared to the natural course of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience* 2024. 125, 76-82.
21. Nandeesh SS, Kasagga A, Hawrami C, Ricci E, Hailu KT, Salib K, i sur. Treatment Efficacy of Plasmapheresis Versus Intravenous Immunoglobulin in Guillain-Barré Syndrome Management: A Systematic Review. *Cureus*, 2024.16-3.
22. Muley SA, Rabinstein AAGuillain-Barré syndrome in adults: treatment and prognosis. *UpToDate. Waltham (MA)* 2022.
23. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG Canadian Apheresis Study Group Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine* 1991. 325(6), 393-397.
24. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *New England Journal of Medicine*. 1991. 325(6), 398-403.
25. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, i sur. Indian national association for the study of liver consensus statement on acute liver failure (Part-2): management of acute liver failure. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020; 10(5), 477-517.

## 11. ŽIVOTOPIS

Sara Đuričić

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicine

### OSOBNİ PODATCI

Datum rođenja: 20. prosinca 1997.

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

E-mail: sduricic97@gmail.com

### OBRAZOVANJE

Medicinska škola Osijek, 2012. - 2016.

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek,  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2017. –