

# Obilježja bolesnika liječenih plazmaferezom

---

**Brunetta Gavranić, Bruna**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:979143>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Bruna Brunetta Gavranić

Obilježja bolesnika liječenih plazmaferezom

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u Zagrebu.

Mentor rada je prof. dr. sc. Petar Kes.

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Povijest.....	3
1.2. Metode provođenja terapijske plazmafereze.....	5
1.3. Propisivanje terapijske plazmafereze.....	6
1.4. Otopine za nadoknadu odstranjenog volumena.....	7
1.5. Krvožilni pristup.....	10
1.6. Antikoagulantna terapija.....	11
1.7. Aparati i načini provođenja terapijske plazmafereze.....	12
1.8. Bolesnici.....	13
1.9. Indikacije.....	15
1.10. Komplikacije terapijske plazmafereze.....	28
1.11. LDL afereza.....	33
2. Hipoteza.....	34
3. Ciljevi istraživanja.....	34
4. Materijali i metode.....	35
4.1. Bolesnici.....	36
4.2. Indikacije.....	37
4.3. Postupci.....	38
4.4. Komplikacije.....	41
4.5. LDL afereze.....	42
4.6. Statistička analiza.....	43
5. Rezultati.....	44
5.1. Bolesnici.....	45
5.2. Prateće bolesti.....	53
5.3. Indikacije za terapijsku plazmaferezu.....	60
5.3.1. Neurološke indikacije.....	62
5.3.2. Hematološke indikacije.....	65
5.3.3. Imunološke indikacije.....	66
5.3.4. Nefrološke indikacije.....	67
5.3.5. Ostale indikacije.....	70
5.3.6. Skupine indikacija prema medicinskim specijalnostima tijekom razdoblja praćenja.....	73
5.3.7. Pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu.....	77
5.4. Volumeni izmjene i otopine za nadoknadu volumena.....	88
5.4.1. Dobne skupine i volumeni izmjene.....	94

5.5. Antikoagulantna terapija .....	96
5.5.1. Antikoagulantna terapija – dobne skupine .....	100
5.6. Krvožilni pristup.....	102
5.7. Komplikacije terapijske plazmafereze .....	106
5.7.1. Težina komplikacija .....	110
5.7.2. Komplikacije – volumen izmjene i otopine za nadoknadu volumena.....	116
5.7.3. Komplikacije i vrsta nadomjesne otopine .....	124
5.7.4. Komplikacije i primijenjena antikoagulantna terapija.....	130
5.7.5. Komplikacije i vrsta krvožilnog pristupa .....	132
5.7.6. Komplikacije i nadoknada kalija tijekom terapijske plazmafereze .....	134
5.7.7. Komplikacije i skupine indikacija za terapijsku plazmaferezu .....	135
5.7.8. Komplikacije pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu .....	141
5.7.9. Komplikacije i prateće dijagnoze .....	151
5.7.10. Komplikacije i kronični program terapijske plazmafereze.....	153
5.7.11. Komplikacije i aparati za provođenje terapijske plazmafereze .....	158
5.7.12. Komplikacije i dobne skupine .....	162
5.8. LDL afereze.....	166
6. Rasprava .....	170
6.1. Bolesnici.....	171
6.2. Indikacije .....	172
6.3. Promjene u protokolima za terapijsku plazmaferezu .....	175
6.4. Komplikacije .....	177
6.4.1. Otopine, volumeni izmjene i primijenjeni volumeni otopina u nadoknadi volumena i komplikacije .....	180
6.4.2. Antikoagulantna terapija i komplikacije.....	185
6.4.3. Krvožilni pristup i komplikacije.....	186
6.4.4. Nadoknada kalija i komplikacije .....	188
6.4.5. Prateće bolesti i komplikacije.....	189
6.4.6. Komplikacije pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu i četiri najčešće skupine indikacija za taj postupak .....	191
6.4.7. Aparatura za provođenje terapijskih plazmafereza i komplikacije.....	196
6.4.8. Raspored provođenja terapijske plazmafereze i komplikacije .....	197
6.4.9. Komplikacije i dobne skupine .....	198
6.5. LDL afereza.....	201
7. Zaključak .....	202
8. Kratak sadržaj na hrvatskom jeziku .....	206

9. Kratak sadržaj na engleskom jeziku .....	207
10. Popis literature.....	209
11. Kratak životopis .....	216

## **Popis oznaka i kratica**

AABB = *American Association of Blood Banks* (Američko udruženje banaka krvi)

ACE inhibitor = inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

AIHA = autoimuna hemolitička anemija

ASFA = *American Society for Apheresis* (Američko društvo za aferezu)

AV = arteriovenska

CVK = centralni venski kateter

DAK = difuzno alveolarno krvarenje

ECF = eritrocitafereza

FSGS = fokalna segmentalna glomeruloskleroza

GRADE = *grading of recommendations assessment, development and evaluation*

(ocjenjivanje preporuke za procjenu, razvoj i evaluaciju)

HIV = *human immunodeficiency virus* (virus humane imunodeficijencije)

HLA = *human leukocyte antigen* (humani leukocitni antigen)

HTLV = *human T-lymphotropic virus* (humani T-limfotropni virus)

IA = imunoadsorpcija

IgG = imunoglobulin G

IgM = imunoglobulin M

LCF = leukocitafereza

LDL = *low-density lipoprotein* (lipoprotein niske gustoće)

PRA = *percent reactive antibody* (postotak reaktivnih protutijela)

RKS = randomizirana kontrolirana studija

RPGN = rapidno-progresivni glomerulonefritis

SLE = sistemski eritemski lupus

SSP = svježa smrznuta plazma

TA = terapijske afereze

TMA = trombotička mikroangiopatija

TPF = terapijska plazmafereza

VFF = izvantjelesna fotofereza

VLDL = *very low-density lipoprotein* (lipoprotein vrlo niske gustoće)



# 1. Uvod

Afereza je postupak pri kojem krv bolesnika prolazi kroz medicinski uređaj koji odvaja jednu ili više sastavnica krvi i vraća preostalo bolesniku, s ili bez izvantjelesnog tretmana ili nadomještanja odvojenih sastavnica. U afereze spada cijeli niz postupaka: plazmafereza, eritrocitafereza, leukafereza, imunoadsorpcija...

Plazmafereza je postupak pri kojem krv bolesnika ili davatelja prolazi kroz medicinski uređaj koji odvaja plazmu od ostalih sastavnica krvi. Tako odvojena plazma uklanja se (obično manje od 15 % od ukupnog volumena plazme) bez uporabe nadomjesne tekućine. Terapijska plazmafereza, s druge strane, terapijski je postupak pri kojem krv bolesnika prolazi kroz medicinski uređaj gdje se plazmu odstranjuje od ostatka krvi i zamjenjuje tekućinom koja može biti koloidna otopina (npr. albumini), kristaloidna otopina (npr. Rinegerova otopina) ili kombinacija to dvoje. Postupak se primjenjuje radi izvantjelesnog pročišćavanja krvi odstranjivanjem tvari velike molekularne mase iz krvi (kao što su primjerice autoimuna protutijela, imuni kompleksi, krioglobulini, lipoproteini...).

Osnovna pretpostavka terapijske plazmafereze jest da se odstranjenjem patoloških tvari iz krvi zaustavlja patološki proces koji te tvari uzrokuju. Druga potencijalna korist smanjenje je opterećenja retikuloendotelnog sustava s posljedičnim poticanjem endogenog odstranjivanja cirkulirajućih toksina (1) i poticanje citotoksične terapije putem klonova limfocita (2). Terapijska plazmafereza također omogućuje infuziju velikih volumena plazme bez opasnosti od preopterećenja krvožilnog sustava.

Terapijska plazmafereza racionalan je izbor terapije ako tvar koju želimo odstraniti zadovoljava barem jedan od navedenih kriterija:

- Velika je (molekularna težina  $\geq 15\ 000\ \text{Da}$ ), tako da se ne može lako odstraniti jeftinijim postupcima kao što su hemofiltracija ili visokoprotokna hemodijaliza.
- Ima dugačak poluživot, tj. endogeni putovi odstranjenja patogene molekule mnogo su sporiji od izvantjelesnog odstranjenja molekule.
- Akutno je patogena i otporna na drugu konvencionalnu terapiju.

Najbolji primjer patogene tvari koja se učinkovito odstranjuje terapijskom plazmaferezom su autoimuna protutijela. IgG ima srednju molekularnu masu veću od  $150\ 000\ \text{Da}$  i vrijeme poluživota od oko 21 dan (3). Kada bi postojala „idealna imunosupresivna terapija“ koja bi istog trenutka u cijelosti zaustavila proizvodnju protutijela, njezina primjena smanjila bi koncentraciju IgG-a u plazmi za 50 % tek za 21 dan.

Tablica 1. Patološke tvari koje se odstranjuju terapijskom plazmaferezom

Patološka tvar	Bolest
Imunoglobulin	hiperviskozni sindrom, Waldenströmova makroglobulinemija, multipli mijelom
Autoprotutijelo	mijastenija gravis, Goodpastureov sindrom, protutijela na bazalnu membranu glomerula, sistemski eritemski lupus, sistemski vaskulitis, inhibitori faktora VIII, inhibitori ADAMTS
Lipoprotein	hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
cirkulirajući imunokompleks	glomerulonefritis uzrokovan cirkulirajućim imunokompleksima, sistemski eritemski lupus, sistemski vaskulitis
tvari vezane za bjelančevine i toksini	hormoni štitnjače (tiroidna oluja), toksin gljive <i>Amanita phalloides</i>

## 1.1. Povijest

Venesekcija, postupak puštanja krvi presijecanjem vene, preteča je plazmafereze. Pojam plazmafereza grčkog je podrijetla i u prijevodu znači „odstraniti ili oduzeti“. Prvi pokusi tehnikom plazmafereze započeli su na životinjama još davne 1902. godine. Godine 1914. utjecajni američki biokemičar i farmakolog John Jacob Abel i njegovi kolege opisali su postupak odstranjivanja plazme kao eksperimentalni terapijski postupak u nefrektomiranih pasa. Postupak je bio složen, a sastojao se od flebotomije, oduzimanja određenog volumena krvi, centrifugiranja te krvi i resuspenzije krvnih zrnaca. Kao antikoagulantna terapija primijenjen je hirudinom (4). Godine 1931. po prvi put opisan je postupak kontinuirane

plazmafereze na psu, tijekom kojega je korištena membrana za odvajanje celularnih elemenata krvi od plazme (5).

Plazmafereza je na ljudima prvi put primijenjena 1944. godine (Tui i sur.) u istraživačke svrhe. Znanstvenici su željeli utvrditi koja je normalna brzina sinteze bjelančevina. Grifols-Lucas je 1952. godine prvi put primijenio aferezu za dobivanje sastavnica krvi za transfuziju. U istom izvješću opisana je i plazmafereza kao metoda liječenja nekoliko bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Tako je zabilježen prvi placebo-učinak plazmafereze; naime, svi su bolesnici izvještavali o iznenađujućem subjektivnom poboljšanju, iako nije bilo zabilježeno poboljšanje objektivnih parametara (4).

Sâm postupak plazmafereze centrifugalnom tehnikom nastao je na osnovi tehnologije separacije vrhnja iz mlijeka osmišljene 1878. godine. Razvio ju je Edwin Joseph Cohn 1953. godine kako bi stvorio aparat za frakcioniranje krvi. On i njegovi suradnici proveli su brojna istraživanja kojima su otkrivene i izdvojene mnoge bjelančevine iz plazme (6). Za napredak plazmafereze zaslužna je i zamjena staklenih boca plastičnim vrećicama u tehnologiji prerade krvi, što se dogodio 50-ih godina prošlog stoljeća.

Prva terapijska plazmafereza kakvu danas poznajemo provedena je 1959. godine u Los Angelesu, u bolnici Cedars of Lebanon. Primijenio ju je liječnik Michael Rubinstein pri liječenju mladića koji je bolovao od trombotične trombocitopenične mikroangiopatije (7). Za daljnji intenzivan razvoj terapijske plazmafereze centrifugalnom tehnikom, u razdoblju između 1963. i 1968. godine, zaslužni su liječnici američkog Nacionalnog instituta za karcinome (7). Prva TPF uz pomoć membrane opisana je 1978. godine. Ovom tehnikom pri postupku se gubi manje trombocita i manja je opasnost od nastanka hemolize, a postupak je jednostavan, osobito u centrima koji rutinski provode izvantjelesnu terapiju (8). Od tada je

sâm postupak terapijske plazmafereze doživio mnoge promjene, kako u tehničkom pogledu, tako i u područjima primjene.

## 1.2. Metode provođenja terapijske plazmafereze

Plazma se iz krvi može izdvojiti na dva načina: centrifugalnom silom ili filtracijom kroz visokopropusni filter.

Terapijska plazmafereza obično se provodi uz pomoć centrifugalne sile na aparatima za citaferezu koji se koriste za preradu krvi u transfuzijskim jedinicama. Zbog različite gustoće sastavnica krvi, pod djelovanjem centrifugalne sile krv se raslojava na plazmu, trombocite, limfne stanice, granulocite i crvene krvne stanice. Nekad se plazma odvajala intermitentnom metodom pri kojoj se krv sakupljala u zasebnu posudu i centrifugirala. Njezin stanični dio vraćao se bolesniku s odgovarajućim volumenom otopine za nadoknadu volumena. Ovakav postupak ograničen je količinom krvi koja se može oduzeti bolesniku a da se ne razviju komplikacije, odnosno ograničen je izvantjelesnim volumenom. Noviji sustavi imaju kontinuirani protok, u njima se krv kontinuirano obrađuje, a izvantjelesni volumen sveden je na volumen cijevi i bubnja za centrifugu.

Odvajanje plazme od ostatka krvi visokopropusnom membranom popularniji je i u većini slučajeva učinkovitiji postupak, a provodi na posebnim aparatima za TPF. Može se provoditi i na aparatima za hemodijalizu. Ovom metodom krv se razdvaja na stanični i nestanični dio na membrani s porama veličine 0,6  $\mu\text{m}$  ili manje. Pore te veličine omogućuju prolaz bjelančevina plazme, ali ne i krvnih stanica.

### 1.3. Propisivanje terapijske plazmafereze

Tvari velike molekularne mase polako se uravnotežuju između intersticija i krvožilnog prostora tako da se izračun brzine odstranjenja toksične tvari terapijskom plazmaferezom može pojednostaviti i svesti na prvi stupanj kinetike. U procjeni volumena plazme u odraslih osoba koristi se formula (9):

$$\text{jedan volumen plazme (L)} = 0,065 \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (1 - \text{hematokrit})$$

Izmjena jednog volumena plazme smanjit će količinu makromolekula u plazmi za 60 %, a izmjena 1,4 volumena plazme smanjit će količinu makromolekula u plazmi za 75 % (10, 11). U praksi se izmjenjuje između jednog i jednog i pol volumena plazme po postupku. Povećanjem volumena plazme koja se izmjenjuje u jednom postupku produžuje se trajanje postupka, a bolesnik se iscrpljuje i povećavaju se troškovi postupka.

Učestalost i broj postupaka terapijske plazmafereze određuje tvar koja se odstranjuje i željeni učinak postupka, odnosno želi li se postići kliničko poboljšanje u bolesnika ili smanjenje razine specifične patogene tvari. U većini slučajeva TPF je pomoćno sredstvo za smanjenje razine patogena dok kemoterapija ili imunosupresivna terapija koju bolesnik prima ne postigne željeni učinak, odnosno smanji proizvodnju patogene tvari.

Prilikom određivanja rasporeda i broja TPF-a kod bolesti posredovanih protutijelima i paraproteinima, u obzir treba uzeti i uravnoteženje patogenih bjelančevina između različitih odjeljaka u tijelu (npr. između krvi i intersticija). Oko 75 % od ukupne količine IgM-a nalazi se intravaskularno. Zato je potreban svega jedan ili dva postupka za učinkovito smanjenje razine IgM-a. S druge strane, samo 45 % IgG-a nalazi se intravaskularno, tako da se njegova razina u krvi unutar 48 sati od TPF-a vraća na 40 % početne razine. Proizvodnju IgG-a karakterizira *rebound* fenomen, što znači da njegova razina nakon prestanka provođenja TPF-

a može biti ista kao i prije postupaka, ili čak i veća, ako bolesnik ne prima imunosupresivnu terapiju. Želimo li značajno smanjiti razinu IgG-a, moramo provesti nekoliko TPF-a u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom (12, 13). Brzina kojom se koncentracija IgG-a u izvankrvožilnom i unutarkrvožilnom prostoru uravnotežuje jest oko 1 do 2 % na sat. Uz učinkovitu imunosupresivnu terapiju uz koju je proizvodnja novih IgG-a zanemariva, potrebno je oko 5 terapijskih plazmafereza u razdoblju od 7 do 10 dana kako bi se odstranilo 90 % početne količine IgG-a (14). Ako proizvodnja IgG-a nije zaustavljena, potrebni su dodatni postupci.

Američko udruženje banaka krvi, AABB, preporučuje da se provede jedna TPF svaki drugi ili treći dan s volumenom izmjene od 1 do 1,5 volumena plazme do ukupno 3 do 5 postupaka kod većine bolesti. U nekim indikacijama (npr. akutni Guillain-Barréov sindrom) potreban je još jedan do dva postupka tjedno nakon početne serije do poboljšanja kliničkog stanja. Druga iznimka je TMA kod koje se TPF-a provode svakodnevno (čak i po nekoliko puta na dan) dok broj trombocita nije uredan i stabilan tijekom dva do tri dana. Treća iznimka je Goodpastureov sindrom kod kojeg se TPF provodi svakodnevno tijekom barem dva tjedna (12).

#### 1.4. Otopine za nadoknadu odstranjenog volumena

Volumen plazme odstranjen tijekom terapijske plazmafereze mora se nadoknaditi nekom koloidnom otopinom kako bi se izbjegao značajan gubitak volumena i posljedično sniženje krvnog tlaka i nastanak perifernih edema. Idealna otopina za nadoknadu volumena bila bi bolesnikova plazma iz koje je selektivno odstranjena toksična komponenta, no to je rijetko kada izvedivo. Najčešće se koriste otopina albumina, kristaloidne otopine te svježa smrznuta plazma, same ili u raznim kombinacijama. Svaka od tih otopina ima svoje prednosti i

nedostatke, a odabir ovisi o kliničkom stanju bolesnika i o indikaciji zbog koje se provode terapijske plazmafereze.

U većini se slučajeva koristi otopina albumina. Pet postotna otopina albumina ima isti onkotski tlak kao i normalna plazma (16, 17). Koncentracija albumina u otopini za nadoknadu volumena treba biti između 3 i 5 % kako bi se izbjegle nuspojave. Dakle, prilikom miješanja koloidnih i kristaloidnih otopina omjer bi trebao biti 60 – 80 % koloidne otopine uz 20 – 40 % kristaloidne otopine (12). Iznimka je hiperviskozni sindrom kod kojeg se u nadoknadi volumena rabi manji postotak albumina ili samo fiziološka otopina.

Nedostatak albumina kao otopine za nadoknadu volumena jest prolazno smanjenje svih sastojaka plazme osim albumina nakon TPF-a, što uključuje faktore koagulacije, transportne bjelančevine i komponente komplementa. Također, nedostatak albumina izaziva i dugotrajnije smanjenje razine protutijela, osobito IgG-a. Obično u praksi redistribucija i ponovna sinteza većine faktora koagulacije vraća njihovu razinu na zadovoljavajuću ako se TPF ne provodi češće od triput tjedno (ili svaki drugi dan). To nije slučaj s razinom fibrinogena. Češće terapijske plazmafereze mogu uzrokovati klinički značajno smanjenje njegove razine (18, 19).

Otopina 5 %-tnog albumina sadrži oko 145 mmol/L natrija, 2 mmol/L kalija, a ne sadrži kalcij ni magnezij. S druge strane, otopina albumina sadrži malu količinu citrata, oko 4 mmol/L, koji veže kalcij iz plazme (18). TPF u kojoj se kao otopina za nadoknadu volumena koriste albumini može rezultirati smanjenjem razine kalija, kalcija i magnezija u krvi te posljedično uzrokovati razvoj aritmija, grčeva i parestezija. Komplikacije uzrokovane neravnotežom elektrolita mogu se izbjeći njihovom profilaktičkom nadoknadom prilikom provođenja postupka (18, 20, 21). Otopine albumina također sadrže oko 4 mmol/L aluminijsku, tako da masivne infuzije otopine albumina mogu uzrokovati aluminijsku toksičnost (22).



Prednost albumina kao otopine za nadoknadu volumena jest vrlo nizak rizik za prijenos virusnih bolesti (23, 24). Nije ih potrebno otapati prije primjene, nije potrebno voditi računa o bolesnikovoj krvnoj grupi i vrlo se rijetko pojavljuju alergijske reakcije.

Nadoknada odstranjene plazme tijekom terapijske plazmafereze s jednakim volumenom svježe smrznute plazme vjerojatno je najbliža fiziološkom postupku. Na taj način nadoknađuju se svi sastavni dijelovi plazme, što uključuje faktore zgrušavanja i imunoglobuline. Međutim, u praksi se SSP nije pokazala boljom od otopine albumina u liječenju Guillain-Barréova sindroma (25) te je zaključeno da u većini indikacija primjena SSP-a tijekom TPF-a nema značajnije prednosti.

Nedostatci primjene svježe smrznute plazme tijekom terapijske plazmafereze jesu veća opasnost od virusne infekcije, potreba za usklađivanjem bolesnikove krvne grupe i SSP-a, a češće su i alergijske reakcije (25). SSP sadrži oko 14 % citrata tako da infuzije velikih volumena SSP-a mogu izazvati hipokalcemiju i metaboličku alkalozu (18). Profilaktička primjena kalcija može spriječiti razvoj simptomatske hipokalcemije. U bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega preporučuje se hemodijaliza nakon terapijske plazmafereze u kojoj je primijenjen velik volumen SSP-a kako bi se izbjegla metabolička alkalozu (27). Mora se naglasiti da je pojava komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza u kojima se koristi SSP daleko veća u odnosu na postupke u kojima se koristi otopina albumina (20 % nasuprot 1,4 %) (26, 28 – 33). Također, budući da se SSP čuva zamrznuta, prije uporabe potrebno ju je odmrznuti.

Naravno, SSP ima svoje mjesto i indikaciju za primjenu u terapijskoj plazmaferezi, a to su TMA i otrovanja (npr. *Amanita phalloides*) (15). Indikacija za primjenu 500 – 700 mL SSP-a na kraju TPF-a, uz već ranije planirane otopine za nadoknadu volumena, sklonost su bolesnika krvarenju zbog osnovne ili pratećih bolesti, nedavni operativni zahvat ili invazivna

pretraga (npr. biopsija), u bliskoj budućnosti planiran operativni zahvat (npr. transplantacija) te učestalo provođenje TPF-a u kratkom razdoblju (tablica 2).

Tablica 2. Prednosti i nedostaci otopina koje se koriste za nadoknadu volumena u terapijskoj plazmaferezi

Komplikacije	Otopina albumina	Svježa smrznuta plazma
rizik od nastanka anafilaktičke reakcije	-/+	+
rizik od prijenosa virusne infekcije	-	+
nastanak deplecijske koagulopatije	+	-
gubitak imunoglobulina	+	-
pojava hipokalcemije	+	+

### 1.5. Krvožilni pristup

Za provođenje učinkovite terapijske plazmafereze potreban je zadovoljavajući krvožilni pristup. Obično se koriste dvije velike periferne vene na rukama, dvoluminalni centralni venski kateter (CVK) ili arteriovenska fistula. CVK se uvodi u jednu od velikih vena vrata (jugularnu ili subklavijalnu) ili u femoralnu venu Seldingerovom metodom. U bolesnika koji je već imaju, AV fistula zbog potreba hemodijalize može se koristiti kao krvožilni pristup.

## 1.6. Antikoagulantna terapija

Antikoagulantna terapija nužna je za održavanje protoka u izvantjelesnom optoku krvi tijekom terapijske plazmafereze. Danas se tijekom afereza kao antikoagulans češće koristi citrat zbog svoje niske cijene, sigurnosti i brzog odstranjenja iz optoka krvi, osobito tijekom terapijskih plazmafereza koje se provode centrifugalnom metodom (32, 34). Heparin se upotrebljava sâm ili u kombinaciji s citratom tijekom membranske terapijske plazmafereze, LDL afereze, fotofereze, leukaferoze s velikim volumenima kod odraslih bolesnika te tijekom afereze kod pedijatrijskih bolesnika.

Citrat kao antikoagulans ima manje nuspojava kad je riječ o krvarenju ili grušanju. S druge strane, citrat veže slobodan kalcij iz krvi, pa je uz infuziju citrata na arterijsku liniju potrebno davati i odgovarajuću količinu kalcija u infuziji na vensku liniju kako bi se spriječio razvoj hipokalcemije (35, 36). Danas postoji mogućnost nadogradnje aparata za terapijsku plazmaferezu tako da se infuzija citrata i kalcija u bolesnikovu krv u cijelosti računalno regulira i na taj se način smanjuje mogućnost razvoja nuspojava. Kod primjene svježe smrznute plazme kao otopine za nadoknadu volumena i antikoagulantne terapije citratom mora se voditi računa da ne dođe do nastanka intoksikacije citratima i posljedične hipokalcemije, metaboličke alkaloze i poremećaja koagulacije (37, 38). Bolesnici sa smanjenim klirensom citrata zbog bolesti jetre ili bubrega osobito su podložni razvoju ovih komplikacija (37, 39).

Heparin je najčešće korišten antikoagulans kod membranske terapijske plazmafereze. Preporučena doza jest 5000 IJ primijenjenih u bolusu (ili 40 – 60 IJ/kg) na početku postupka te nakon toga kontinuirana infuzija od 1000 IJ heparina/sat (40). Dozu heparina treba povećati kod bolesnika s niskim hematokritom jer se u tim slučajevima odstranjuje relativno veća količina plazme (udio plazme u krvi je veći), što pridonosi većem gubitku heparina prilikom

postupka (41). Osim nefrakcioniranog heparina kao antikoagulans može se upotrebljavati i frakcionirani, niskomolekularni heparin. Dosad je objavljen mali broj stručnih radova o primjeni niskomolekularnog heparina tijekom terapijske plazmafereze, pa ne postoji preporuka doze ni za jednu vrstu niskomolekularnog heparina.

U slučaju potrebe, terapijska plazmafereza može se provesti bez primjene sredstava za antikoagulaciju uz periodično ispiranje izvantjelesnog optoka krvi fiziološkom otopinom. Takav način sprječavanja grušanja u izvantjelesnom optoku krvi tijekom TPF-a naziva se „ispiranje“. Također, u dosad objavljenoj literaturi vrlo je malo podataka o takvom načinu sprječavanja grušanja i o njegovim komplikacijama.

## 1.7. Aparati i načini provođenja terapijske plazmafereze

U početku terapijska plazmafereza provodila se uz pomoć aparata za hemodijalizu, no i danas se u ustanovama gdje nema dostupnih aparata za plazmaferezu postupci često provode na taj način. Za provođenje TPF-a potreban je plazmafiltar, aparat za hemodijalizu s programom za izoliranu ultrafiltraciju te dvije kružne pumpe. Jedna kružna pumpa potrebna je za regulaciju protoka krvi, a druga za regulaciju protoka ultrafiltrata. Brzina odstranjivanja bolesnikove plazme (ultrafiltrata) mora biti jednaka brzini infuzije otopine za nadoknadu volumena kako bi se smanjio rizik od nastanka hipotenzije ili preopterećenja volumenom. Prebrzo odstranjivanje ili infundiranje otopina koje sadrže bjelančevine uzrokuje promjene volumena koje su u prvom redu ograničene na unutarkrvožilni sustav. To znači da će i mala odstupanja u ravnoteži između odstranjene plazme i infundirane otopine mnogo više utjecati na krvni tlak nego isto takvo odstupanje nastalo, primjerice, tijekom hemodijalize (28).

Također, brzina protoka krvi tijekom terapijske plazmafereze mora biti niska (50 – 150 mL/min) kako bi i transmembranski tlak ostao nizak (< 75 mmHg) i kako bi se na taj način izbjeglo grušanje u izvantjelesnom optoku krvi te hemoliza (40, 42). Viši transmembranski

tlak prilikom terapijske plazmafereze ne povećava ultrafiltraciju već sklonost nastanku polarizacije koncentrata na membrani propusnoj za bjelančevine. To je fenomen u kojem se zbog stvaranja sloja bjelančevina s unutarnje strane membrane znatno smanjuje stupanj ultrafiltracije te povećava sklonost grušanju krvi u filtru. Uz smanjenje brzine protoka krvi, transmembranski tlak može se regulirati i brzinom protoka ultrafiltrata. Ako se upotrijebi pumpa s dvije glave istodobno se može kontrolirati i brzina infuzije otopine za nadoknadu volumena te na taj način smanjiti rizik od nastanka hipotenzije ili opterećenje volumenom.

Danas postoje posebni aparati za plazmaferezu kao i oni kojima je plazmafereza jedna od terapijskih mogućnosti uz, primjerice, kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije ili citaferezu. Aparati su opremljeni računalnim programima koji kontroliraju brzinu infuzije otopine za nadoknadu volumena, protok ultrafiltrata, protok krvne pumpe, transmembranski tlak i dr., pa je stoga terapijska plazmafereza daleko sigurnija za bolesnika i jednostavnija za osoblje.

## 1.8. Bolesnici

Na početku svake terapijske plazmafereze bolesnici trebaju proći osnovnu obradu koja se sastoji od analize kompletne krvne slike, elektroforeze bjelančevina u plazmi, koagulograma i razine elektrolita u krvi. U našem zavodu također se traži da se analizom sedimenta urina, urinokulturom, određivanjem razine C-reaktivnog proteina i rentgenogramom srca i pluća u bolesnika isključi akutna upala. Rentgenogram srca i pluća potrebno je napraviti nakon postavljanja CVK, ako se koristi kao krvožilni pristup, kako bi se provjerio položaj katetera i eventualne komplikacije, primjerice pneumotoraks. Planira li se u bolesnika u kraćem razdoblju provesti veći broj TPF-a, potrebno je češće ponavljati laboratorijske kontrole, što ovisi o kliničkom slučaju.

Kontraindikacija za primjenu TPF-a relativno je malo i većinom su vezane za primjenu antikoagulantne terapije (perikardijalni izljev, nekontrolirana hemoragijska dijateza), uspostavu izvantjelesnog optoka (hemodinamička nestabilnost, nestabilna angina pectoris) te za imunosupresiju (nekontrolirana upalna bolest kao što je sepsa) (11, 43).

Ne postoji dobna granica ispod ili iznad koje je kontraindicirana terapijska plazmafereza. Posebnosti i problemi ovog postupka u različitim dobnim skupinama rijetko se pronalaze u literaturi, osobito kad je riječ o starijim bolesnicima. Terapijska plazmafereza kod djece ( $\leq 18$  godina) tehnički je zahtjevan postupak za koji osoblje mora biti dobro uvježbano i poznavati bolest zbog koje se postupak provodi. Većina protokola za TPF i indikacija za djecu izvedena je iz studija provedenih na odraslima, iako je u većini studija sudjelovao manji broj bolesnika (44). TPF kod djece često nije prihvaćena kao terapija izbora, čak i u slučajevima kad je dokazana učinkovitost postupka kod odraslih bolesnika. Drugi problem je tehničke prirode: aparati za TPF namijenjeni su odrasloj populaciji i često je bez djelomične modifikacije teško provesti postupak kod vrlo male djece. Komplikacije kod djece češće su vezane uz krvožilni pristup i potrebu za sedacijom tijekom postupka. Osim krvožilnog pristupa, tijekom terapijske plazmafereze kod djece valja dodatno obratiti pozornost na antikoagulantnu terapiju, rizik od razvoja hipotermije te na komplikacije zbog mogućeg nerazmjera između odstranjenog i infundiranog volumena (45 – 48).

Kod starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina) TPF također ima svoje posebnosti. Strukturne i funkcionalne promjene povezane sa starenjem čine tu dobnu skupinu rizičnom za TPF. Smatra se da je vjerojatnost razvoja komplikacija veća te je sâm postupak zahtjevniji zbog više pratećih bolesti, osjetljivijeg hemodinamskog sustava i lošijeg krvožilja. Kako mnogi TPF smatraju skupim, složenim i potencijalno opasnim postupkom pročišćavanja krvi, često izbjegava u toj populaciji (49, 50).

Utjecaj komorbidnih stanja u bolesnika na TPF i pojavu komplikacija također do sada nije razjašnjen. Logično bi bilo očekivati veću učestalost komplikacija u toj populaciji bolesnika, no do sada nije provedena nijedna studija koja bi to potvrdila.

## 1.9. Indikacije

Iako se TPF već pet desetljeća provodi u cijelom svijetu, indikacije za njezinu primjenu nisu ni približno tako dobro definirane kao što bi se očekivalo. U prošlosti su se preporuke za primjenu TPF-a oslanjale većinom na rezultate pilot-studija i izvješća o anegdotalnim izlječenjima. Krajem prošlog stoljeća i početkom ovog objavljeni su rezultati nekoliko prospektivnih, kontroliranih studija, koji su suzili polje indikacija za TPF. Unatoč dosada objavljenim radovima još uvijek postoje područja primjene TPF-a gdje nedostaju rezultati velikih kliničkih studija ili su bolesti tako rijetke da se velika klinička ispitivanja ne mogu provesti. S druge pak strane napredak u medicini i tehnologiji, osobito u području transplantacijske medicine, stvorio je nove indikacije za primjenu TPF-a (51). S obzirom na to da je riječ o složenom i skupom terapijskom postupku, nedostatak pratećih medicinskih podataka ponukao je razvoj nacionalnih registara i smjernica.

Američko medicinsko udruženje (*American Medical Association*) objavilo je 1985. godine izvješće o stanju i primjeni terapijske plazmafereze. Godinu dana kasnije, Nacionalni instituti za zdravlje (*National Institutes of Health*) objavili su prve smjernice za primjenu TPF-a u neurološkim bolestima. Američko udruženje banaka krvi i Američko društvo za aferezu (ASFA) 1986. godine objavljuju Smjernice za primjenu terapijskih afereza, a nakon toga ažuriraju ih svakih nekoliko godina. Posljednje su objavljene 2013. godine i uz smjernice za primjenu TPF-a, sadrže i smjernice za uporabu eritrocitafereze, trombocitafereze, leukocitafereze, izvantjelesne fotofereze, imunoadsorpcije, adsorptivne citafereze, LDL

afereze i reofereze (44). Indikacije za primjenu terapijskih afereza svrstane su u kategorije prema učinkovitosti postupka u objavljenoj literaturi i razini kvalitete dokaza (tablica 3).

Tablica 3. Indikacije za terapijsku plazmaferezu, ASFA-ine kategorije za 2013. godinu

Kategorija	Opis
I.	Poremećaji kod kojih je afereza prihvaćena kao primarni terapijski postupak, bilo kao primarna samostalna terapija ili kao dodatak drugoj početnoj terapiji.
II.	Poremećaji kod kojih je afereza prihvaćena kao terapija druge linije, bilo kao samostalna terapija ili kao dodatak drugoj terapiji.
III.	Optimalna uloga afereze nije ustanovljena. Odluka treba biti donesena na individualnoj razini.
IV.	Poremećaji kod kojih objavljeni rezultati ukazuju ili sugeriraju da je primjena afereze neučinkovita ili štetna. Klinička primjena preporučena je samo u sklopu odobrenih istraživačkih protokola.

U smjernicama je naglašeno da određena indikacija iz kategorije III. ili IV. nužno ne znači da treba odustati od terapijske afereze, već odluku treba donijeti na individualnoj osnovi s obzirom na kliničke okolnosti u kojima se nalazi bolesnik te na prednosti i rizike koje sam postupak donosi.

Indikacije za primjenu terapijske afereze stupnjevane su prema jačini preporuke kako bi njihova primjena u kliničkoj praksi bila jednostavnija. Korišten je sustav GRADE koji mnoge publikacije smatraju vrlo primjenjivim. Važno je naglasiti da se stupanj dodijeljen indikaciji



može koristiti kao podrška za primjenu pojedine terapijske afereze, ali i kao razlog protiv njezine primjene (tablica 4).

Tablica 4. Stupanj preporuke, ASFA 2013. godine

Preporuka	Opis	Metodološka kvaliteta dokaza	Implikacija
IA	preporučljivo, visokokvalitetni dokazi	RKS bez važnih ograničenja ili značajni dokazi iz opservacijskih studija	preporučljivo, može se primijeniti kod većine bolesnika u većini slučajeva bez ograđivanja
IB	preporučljivo, umjerena kvaliteta dokaza	RKS s važnim ograničenjima (neusklađeni rezultati, nedostaci u metodologiji, nepreciznosti) ili značajni dokazi opservacijskih studija	preporučljivo, može se primijeniti kod većine bolesnika u većini slučajeva bez ograđivanja
IC	preporučljivo, loša ili vrlo loša kvaliteta dokaza	opservacijske studije ili niz kliničkih slučajeva	preporučljivo, no moguće su promjene u slučaju novih kvalitetnijih dokaza
IIA	slaba preporuka, visokokvalitetni dokazi	RKS bez važnih ograničenja ili značajnih dokaza opservacijskih studija	slaba preporuka, odluka o postupku može se razlikovati ovisno o okolnostima, bolesniku ili društvenim vrijednostima

Preporuka	Opis	Metodološka kvaliteta dokaza	Implikacija
IIB	slaba preporuka, umjerena kvaliteta dokaza	RKS s važnim ograničenjima (neusklađeni rezultati, nedostatci u metodologiji, nepreciznosti) ili značajni dokazi opservacijskih studija	slaba preporuka, odluka o postupku može se razlikovati ovisno o okolnostima, bolesniku ili društvenim vrijednostima
IIC	slaba preporuka, loša ili vrlo loša kvaliteta dokaza	opservacijske studije ili niz kliničkih slučajeva	izrazito slaba preporuka, druge mogućnosti liječenja mogu biti jednako prihvatljive

RKS = randomizirana kontrolirana studija

U ASFA-inim smjernicama iz 2013. godine, kao i u prethodnom izdanju iz 2010., nema razvrstavanja indikacija prema skupinama bolesti, odnosno na medicinske specijalnosti, zbog toga što se pojedine indikacije često preklapaju. Kategorije i razredi ASFA-inih preporuka za 78 bolesti/medicinskih stanja sažete su u tablici 5.

Tablica 5. Kategorizacija indikacija za terapijske afereze, ASFA 2013. godine

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
akutni diseminirani encefalomijelitis	TPF		II	2C
akutna upalna demijelinizirajuća polineuropatija (Guillain-Barréov sindrom)	TPF	nakon primjene imunoglobulina	I III	1A 2C
akutno zatajenje jetre	TPF		III	2B
degeneracija makule vezana uz dob	reofereza		I	1B
amiloidoza, sustavna	TPF		IV	2C
amiotrofična lateralna skleroza	TPF		IV	1C
RPGN, povezan s prisutnošću ANCA protutijela (Wegenerova granulomatoza, granulomatoza s poliangitisom)	TPF	ovisnost o dijalizi	I	1A
	TPF	DAK	I	1C
	TPF	nije prisutna ovisnost o dijalizi	III	2C
Goodpastureov sindrom – protutijela na bazalnu membranu glomerula	TPF	ovisnost o dijalizi bez DAK-a	III	2B
	TPF	DAK	I	1C
	TPF	nije prisutna ovisnost o dijalizi	I	1B
aplasična anemija, aplazija eritrocitne loze	TPF	aplasična anemija	III	2C
	TPF	autoimuna čista aplazija eritrocita	III	2C
AIHA: „topla“ protutijela : „hladna“ protutijela	TPF	teška AIHA, „topla“ protutijela	III	2C
	TPF	teška AIHA, „hladna“ protutijela	II	2C

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
babezioza (piroplazmoza)	ECF	teška	I	1B
	ECF	visokorizična populacija	II	2C
šok uzrokovan opeklinama – oživljavanje	TPF		III	2B
odbacivanje transplantiranog srca	VFF	profilaksa odbacivanja	II	2A
	VFF	stanično odbacivanje ili recidiv odbacivanja	II	1B
	TPF	desenzibilizacija, pozitivni <i>cross-match</i> zbog HLA protutijela specifičnih za davatelja	III	2C
	TPF	humoralno odbacivanje	III	2C
katastrofični antifosfolipidni sindrom	TPF		II	2C
kronična fokalna encefalopatija (Rasmussenov encefalitis)	TPF		III	2C
	IA		III	2C
kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija	TPF		I	1B
inhibitori faktora zgrušavanja	TPF	aloprotutijela	IV	2C
	IA	aloprotutijela	III	2B
	TPF	autoprotutijela	III	2C
	IA	autoprotutijela	III	1C
krioglobulinemija	TPF	teška/simptomatska	I	2A
	IA	teška/simptomatska	II	2B
T-stanični limfom kože, mikoza fungoides, Sézaryjev sindrom	VFF	eritrodermija	I	1B
	VFF	bez eritrodermije	III	2C

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
dermatomiozitis ili polimiozitis	TPF		IV	2A
	LCF		IV	2A
dilatativna kardiomiopatija, idiopatska	TPF	NYHA II – IV	III	2C
	IA	NYHA II – IV	II	1B
obiteljska hiperkolesterolemija	LDL afereza	homozigoti	I	1A
	LDL afereza	heterozigoti	II	1A
	TPF	homozigoti s malim volumenom krvi	II	1C
fokalna segmentalna glomeruloskleroza	TPF	povrat bolesti u transplantirani bubreg	I	1B
reakcija presatka protiv primatelja	VFF	koža (kronično)	II	1B
	VFF	koža (akutno)	II	1C
	VFF	druga lokacija osim kože (kronično/akutno)	III	2B
presađivanje hepatopoetskih matičnih stanica, ABO nepodudarnost	TPF	„major“ geni, koštana srž	II	1B
	TPF	„major“ geni, afereza	II	2B
	izmjena eritrocita	„minor“ geni, afereza	III	2C
nasljedna hemokromatoza	ECF		I	1B
hemolitičko-uremički sindrom, atipičan	TPF	mutacija gena komplementa	II	2C
	TPF	protutijela na faktor H	I	2C
	TPF	mutacija MCP	IV	1C
hemolitičko-uremički sindrom povezan s infekcijom	TPF	povezan sa Shiga-toksinom	IV	1C
	TPF	povezan sa <i>S. pneumoniae</i>	III	2C

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
Henoch-Schönleinova purpura	TPF	polumjeseci	III	2C
	TPF	teška bolest i u drugim organima, a ne samo u bubregu	III	2C
heparinom inducirana trombocitopenija	TPF	prije kardiopulmonalne premosnice	III	2C
	TPF	tromboza	III	2C
hiperleukocitoza	LCF	leukostaza	I	1B
	LCF	profilaksa	III	2C
pankreatitis zbog hipertrigliceridemije	TPF		III	2C
hiperviskozni sindrom u monoklonoj gamapatiji	TPF	liječenje simptoma	I	1B
	TPF	profilaksa za rituksimab	I	1C
imuna trombocitopenija	TPF	refraktorna	IV	2C
	IA	refraktorna	III	2C
RPGN-imuni kompleksi	TPF		III	2B
IgA nefropatija	TPF	polumjeseci	III	2B
	TPF	kronična progresivna	III	2C
miozitis inkluzijskih tjelešaca	TPF		IV	2C
	LCF		IV	2C
upalna bolest crijeva	adsorptivna citaferaza	ulcerativni kolitis	III/II	1B/2B
	adsorptivna citaferaza	Chronova bolest	III	1B
	ECF	Chronova bolest	III	2C
Lambert-Eatonov mijastenični sindrom	TPF		II	2C
lipoprotein (a) hiperlipoproteinemija	LDL afereza		II	1B

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
transplantacija jetre – ABO nepodudarna	TPF	desenzibilizacija, živi davatelj	I	1C
	TPF	desenzibilizacija, kadaverični davatelj	III	2C
	TPF	humoralno odbacivanje	III	2C
odbacivanje transplantiranih pluća	ECF	sindrom obliterirajućeg bronhiolitisa	II	1C
	TPF	posredovano protutijelima	III	2C
malarija	ECF	teška	II	2B
multipla skleroza	TPF	akutna demijelinizirajuća upala središnjeg živčanog sustava	II	1B
	IA	akutna demijelinizirajuća upala središnjeg živčanog sustava	III	2C
	TPF	kronični progresivni oblik	III	2B
mijastenija gravis	TPF	umjerena do teška	I	1B
	TPF	prije timektomije	I	1C
mijelomska odljevna nefropatija	TPF		II	2B
sistemska fibroza koja zahvaća bubrege	ECF		III	2C
	TPF		III	2C
optički neuromijelitis (Devicov sindrom)	TPF	akutno	II	1B
	TPF	održavanje	III	2C



Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
predoziranje lijekovima, otrovanje	TPF	trovanje gljivama	II	2C
	TPF	trovanje životinjskim otrovom (ugriz ili ubod)	III	2C
	TPF	natalizumab i PML	III	2C
	izmjena eritrocita	takrolimus	III	2C
paraneoplastični neurološki sindromi	TPF		III	2C
	IA		III	2C
paraproteinemična demijelinizirajuća polineuropatija	TPF	IgG/IgA	I	1B
	TPF	IgM	I	1C
	TPF	multipli mijelom	III	2C
	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C
PANDAS; Sydenhamova korea	TPF	PANDAS egzacerbacija	I	1B
	TPF	Sydenhamova korea	I	1B
pemfigus vulgaris	TPF	teška	III	2C
	ECF	teška	III	2C
	IA	teška	III	2C
periferna krvožilna bolest	LDL afereza		III	2C
bolest pohrane fitanske kiseline (Refsumova bolest)	TPF		II	2C
	LDL afereza		II	2C
policitemija vera i eritrocitoza	ECF	policitemija vera	I	1B
	ECF	sekundarna eritrocitoza	III	1C
POEMS (polineuropatija, organomegalija, endokrinopatija, M protein, promjene kože)	TPF		IV	1C

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
posttransfuzijska purpura	TPF		III	2C
psorijaza	TPF	diseminirane pustule	IV	2C
	adsorptivna citafereza		III	2C
	LCF		III	2C
	ECF		III	2B
aloimunizacija eritrocitima u trudnoći	TPF	prije dostupnosti intrauterine transfuzije	III	2C
presađivanje bubrega, ABO podudarno	TPF	humoralno odbacivanje desenzibilizacija, živi davatelj, pozitivna križna reakcija zbog specifičnih HLA protutijela davatelja, visok PRA, kadaverični davatelj	I	1B
	TPF		I	1B
	TPF		III	2C
presađivanje bubrega, ABO nepodudarno	TPF	desenzibilizacija, živi davatelj	I	1B
	TPF	humoralno odbacivanje krvna grupa A2/A2B u B, kadaverični davatelj	II	1B
	TPF		IV	1B
shizofrenija	TPF		IV	1A
skleroderma (progresivna sustavna skleroza)	TPF		III	2C
	ECF		III	2B
sepsa s višestrukim organskim zatajenjem	TPF		III	2B

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
bolest srpastih stanica	izmjena eritrocita	akutni moždani udar	I	1C
	izmjena eritrocita	akutni koronarni sindrom, težak	II	1C
	izmjena eritrocita	pirijapizam	III	2C
	izmjena eritrocita	višestruko zatajenje organa	III	2C
	izmjena eritrocita	sekvestracija slezene; sekvestracija jetre; intrahepatalna kolestaza	III	2C
bolest srpastih stanica	izmjena eritrocita	profilaksa inzulta/prevencija opterećenja željezom	II	1C
	izmjena eritrocita	vazookluzivna bolna kriza	III	2C
	izmjena eritrocita	prije operativnog zahvata	III	2A
Stiff-person sindrom	TPF		III	2C
iznenadni gubitak perceptivnog sluha	LDL afereza		III	2A
	reofereza		III	2A
	TPF		III	2C
sistemska eritemski lupus	TPF	teški	II	2C
	TPF	nefritis	IV	1B
trombocitoza	trombocitafereza	simptomatska	II	2C
	trombocitafereza	profilaktična ili sekundarna	III	2C
trombotička mikroangiopatija: vezana uz lijekove	TPF	tiklopidin	I	1B
	TPF	klopidogrel	III	2B
	TPF	ciklosporin/takrolimus	III	2C
	TPF	gemcitabin	IV	2C
	TPF	kinin	IV	2C

Indikacija	Modalitet terapijske afereze	Posebna situacija	Kategorija	Razred preporuke
trombotička mikroangiopatija: nakon transplantacije matičnih hematopoetskih stanica	TPF	refraktorna	III	2C
trombotska trombocitopenična purpura	TPF		I	1A
tiroidna oluja	TPF		III	2C
toksična epidermalna nekroliza	TPF	refraktorna	III	2B
protutijela na kalijeve kanale regulirane naponom	TPF		II	1C
Wilsonova bolest	TPF	fulminantna	I	1C

DAK, difuzno alveolarno krvarenje; AIHA, autoimuna hemolitička anemija; ECF, eritrocitafereza; VFF, izvantjelesna fotofereza; IA, imunoadsorpcija; LCF, leukocitafereza; HLA (engl. *human leukocyte antigen*), humani leukocitni antigen; PRA (engl. *percent reactive antibody*), postotak reaktivnih protutijela

## 1.10. Komplikacije terapijske plazmafereze

Komplikacije terapijske plazmafereze mogu biti povezane s krvožilnim pristupom, otopinama za nadoknadu volumena, kliničkim stanjem bolesnika, aparaturom za TPF, antikoagulantnom terapijom i dr. (28 – 34). Iako je TPF relativno siguran postupak s vrlo niskom stopom mortaliteta, bojazan od razvoja komplikacija često je jedan od glavnih razloga zbog kojih se bolesnicima uskraćuje taj postupak.

Najčešće komplikacije tijekom terapijske plazmafereze nekad su bile hipotenzije koje su obično posljedica smanjenja cirkulirajućeg volumena u krvožilju. Određena količina krvi tijekom postupaka nalazi se u izvantjelesnom optoku. Razlozi nastanka hipotenzije tijekom postupaka na aparatima za hemodijalizu već su objašnjeni. Aparati za TPF mogu se koristiti

tehnologijom diskontinuiranog ili kontinuiranog optoka krvi. Kod tehnologije kontinuiranog optoka krvi volumen u izvantjelesnom optoku nikada nije veći od 15 % bolesnikova intravaskularnog volumena, no kod tehnologije diskontinuiranog optoka krvi taj postotak volumena krvi može biti i veći, što pogoduje nastanku hipotenzija. Infuzija dodatnog volumena u krvožilni sustav ponovno može povisiti krvni tlak.

Ako sniženje krvnog tlaka prati usporen srčani ritam, preznajavanje i/ili sinkopa, najvjerojatnije je riječ o vazovagalnoj reakciji pa je u tom slučaju bolesniku potrebno spustiti glavu, dodati u infuziju fiziološku otopinu te privremeno zaustaviti postupak.

U današnje vrijeme problemi s krvožilnim pristupom tijekom terapijske plazmafereze smatraju se češćim komplikacijama, a njihova učestalost i tip ovisi o vrsti pristupa koji se koristi. Uobičajene komplikacije, ako se za krvožilni pristup koriste antekubitalne vene, jesu: nedostatan protok krvi, infekcije ubodnog mjesta, bolnost i oštećenje živaca, formiranje arteriovenskih fistula, hematomi, perforacije i tromboze vena te produženo krvarenje iz ubodnog mjesta nakon postupka. Iste komplikacije javljaju se i pri uporabi arteriovenske fistule i centralnog venskog katetera, ali su komplikacije kod centralnog venskog katetera znatno opasnije i mogu ugroziti bolesnikov život jer se razvijaju na velikim venama (hematomi, jatrogene arteriovenske fistule, tromboze, infekcije izlazišta katetera, oštećenja živca i dr.). Usto, samo postavljanje centralnog venskog katetera može biti komplicirano nastankom pneumotoraksa, hematotoraksa, hematomneumotoraksa, a iz infekcije centralnog venskog katetera češće se razvije sepsa.

Komplikacije vezane uz primjenu citrata koji se u terapijskoj plazmaferezi rabi kao antikoagulans ili kao sastavni dio otopina za nadoknadu volumena već su dijelom opisane. Citrat se veže sa slobodnim kalcijem i formira topljivi kalcijev citrat smanjujući na taj način količinu slobodnog kalcija u serumu (ali ne i ukupnog). Simptomi hipokalcemije uključuju

peroralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, srčanu aritmiju, tetanije i konvulzije. Usporavanjem postupka i infuzijom kalcija mogu se otkloniti simptomi. Druga je mogućnost profilaksa hipokalcemije primjenom infuzije s kalcijem ili rjeđe peroralnom nadoknadom kalcija, tijekom svakog postupka (26, 28, 35, 36).

Citrati se u organizmu metaboliziraju u jetri u bikarbonate koje bubrezi izlučuju iz tijela. Druga komplikacija primjene citrata jest razvoj metaboličke alkaloze u bolesnika sa zatajenjem jetre ili bubrega. Zbog toga se preporučuje, kao što je već navedeno, kod bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega nakon terapijske plazmafereze u kojoj su primijenjeni veći volumeni provesti hemodijalizu (27).

Otopina albumina sadrži manju količinu kalija u odnosu na plazmu i ako se upotrebljava kao otopina za nadoknadu volumena može izazvati smanjenje koncentracije kalija u krvi tijekom ili nakon TPF-a. Najteža manifestacija hipokalemije je srčana aritmija, a mogu se razviti i grčevi i parestezije. Hipokalemija se lako može ispraviti dodatkom kalija u infuziji ili peroralno tijekom svakog postupka (52).

Kao što je već opisano, TPF s albuminima u otopini za nadoknadu volumena uzrokuje predvidivo smanjenje faktora koagulacije što povećava sklonost bolesnika krvarenju. Nakon jednog postupka protrombinsko vrijeme povećava se za 30 %, dok se aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme udvostručuje. Vrijednosti parametara koagulacije najčešće se vraćaju u normalu unutar četiri sata od završetka postupka, osim razine fibrinogena, čija je sinteza sporija (18, 19, 53). Ako se provodi veći broj postupaka u kraćem razdoblju (tri ili više postupaka tijekom sedam dana), poremećaji koagulacije postaju teži i traju dulje. Zato se u bolesnika s intenzivnim rasporedom TPF-a ili u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja 500 – 700 mL volumena izmjene treba nadoknaditi sa SSP-om na kraju postupka.

Odstranjivanje imunoglobulina i komponenta sustava komplementa teoretski može dovesti do imunodeficijencije i sklonosti razvoju infekcija (43). Provedenim randomiziranim, kontroliranim istraživanjem bolesnika koji boluju od lupus nefritisa i koji su primali sličnu imunosupresivnu terapiju nije dokazana veća sklonost razvoju infekcija skupine bolesnika liječenih TPF-om i imunosupresivima u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo imunosupresivima (54). Neovisno, učestale terapijske plazmafereze s otopinom albumina snizit će bolesnikovu rezervu imunoglobulina tijekom nekoliko tjedana (11). Ako se u tom razdoblju razvije teška infekcija potrebno je primijeniti intravensku infuziju imunoglobulina (100 – 400 mg/kg).

Izmjena jednog volumena plazme od tri litre tijekom TPF-a sa SSP-om podrazumijeva infuziju 10 – 15 vrećica svježe smrznute plazme od jednakog broja davatelja, što sa sobom nosi rizik od prijenosa virusnih infekcija (npr. hepatitis B i C, HIV, HTLV). Kako bi se smanjio rizik od prijenosa infekcija kod TPF-a sa SSP-om, poželjno je koristiti vrećice plazme što većeg volumena sakupljenog od jednog davatelja. Na taj način smanjujemo i izloženost bolesnika multiplim alogenim krvnim proizvodima. Poželjno je također bolesnike kod kojih se očekuju učestale terapijske plazmafereze s većim volumenima SSP-a (kao npr. kod bolesnika s TMA-om) cijepiti protiv hepatitisa B.

Najčešći uzrok teških i smrtonosnih komplikacija TPF-a su alergijske reakcije na SSP ili na druge otopine koje sadrže sastavnice plazme, a mogu se pojaviti i reakcije na membranu plazmafiltra ili na sredstvo za dezinfekciju membrane i cijevi kojima prolazi bolesnikova krv (etilen-oksid) (55). Te se reakcije pojavljuju u čak 21 % bolesnika koji primaju SSP u otopini za nadoknadu volumena. Najčešće se manifestiraju temperaturom, tresavicom, urtikarijom, dispnejom i sniženjem krvnog tlaka. Pravi anafilaktički šok razvije se rijetko (28 – 34). Ako se razvije alergijska reakcija, liječi se primjenom epinefrina, kortikosteroida i difenhidramina

te drugim mjerama za suzbijanje šoka. Rizik od nastanka anafilaktičke reakcije može se smanjiti profilaktičkom primjenom kortikosteroida i difenhidramina prije TPF-a.

Gubitak daha ili dispneja tijekom terapijske plazmafereze može se javiti zbog različitih razloga. Kada su se postupci provodili na aparatima za hemodijalizu, bez kontrole brzine protoka ultrafiltrata i infuzije otopine za nadoknadu volumena, bez suvremenih monitora za sprječavanje zračne embolije ili embolije trombom kao i monitora za kontrolu volumena danog antikoagulansa, dispneja je bila jedna od češćih komplikacija. Uzrok dispneje bio je plućni edem uzrokovan preopterećenjem bolesnika volumenom primljene tekućine te zračna embolija ili tromboembolija pluća. Dispneja se može javiti i zbog angine pectoris ili kronične opstruktivne bolesti pluća. Rjeđe je riječ o nekardiogenom edemu pluća, alergijskoj reakciji koja rezultira bronhospazmom. Manifestira se dispnejom, hipotenzijom i bolovima u prsištu, a češće se pojavljuje u bolesnika koji primaju SSP, no može biti riječ i o reakciji na membranu plazmafiltra ili na sredstvo za dezinfekciju membrane i krvnih linija.

Lijekovi koji se vežu za bjelančevine i većim se dijelom nalaze unutar krvožilnog prostora odstranjuju se TPF-om. Primjer takvih lijekova su ciklofosamid i azatioprin, dok se tim postupkom, primjerice, kortikosteroidi ne odstranjuju u značajnoj mjeri (52). Primjenom navedenih lijekova nakon postupka, problem se u određenoj mjeri može riješiti.

Primjena ACE inhibitora u bolesnika kod kojih se provodi TPF veže se uz sniženje krvnog tlaka, crvenilo lica, bolove u abdomenu i prsima i razvoj drugih gastrointestinalnih komplikacija. Ovakve komplikacije zabilježene su u bolesnika koji su 24 do 30 sati prije postupka primili u terapiji ACE inhibitor, a kao otopina za nadoknadu volumena tijekom terapijske plazmafereze primijenjeni su albumini (56, 57). Razlog nastanka ove komplikacije nije u cijelosti jasan. Rješenje je ponuđeno u studiji u kojoj je kao uzrok hipotezija naveden prekalikrein aktivator, tvar koja se nalazi u 5 %-tnom albuminu, a uzrokuje povećano



otpuštanje bradikinina koji bolesnici na terapiji ACE inhibitorima ne mogu inaktivirati (56). Ista tvar smatra se odgovornom za nastanak angioedema i kašlja kod primjene ACE inhibitora. Stoga se preporučuje ACE inhibitor zamijeniti drugim antihipertenzivom 24 sata prije TPF-a.

Posljedica najteže komplikacije TPF-a je smrt, što je zabilježeno u 0,02 – 0,05 % postupaka (28, 35, 55, 58). Najčešće je uzrokovana kardiogenim ili respiratornim zatajenjem, npr. srčanim aritmijama, osobito u bolesnika koji primaju SSP kao otopinu za nadoknadu volumena. Od respiratornih komplikacija koje mogu uzrokovati smrt bolesnika najčešće je riječ o respiratornom distress sindromu i nekardiogenom plućnom edemu. Također, te se komplikacije češće pojavljuju u bolesnika koji primaju SSP. Rjeđi uzroci smrti bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi su sepsa, anafilaksa, hepatitis, vaskularne komplikacije i tromboze.

### 1.11. LDL afereza

LDL afereza oblik je afereze kojim se iz krvi bolesnika odstranjuje lipoproteine koji sadrže apoprotein B što uključuje LDL čestice, lipoprotein (a) i VLDL čestice. Danas postoji pet različitih postupaka kojima je moguće ciljano odstraniti lipoproteine niske gustoće i lipoprotein a. Kolumne kojima se provodi LDL afereza sadrže protutijela na LDL čestice, heparin, dekstran sulfat... (59). LDL afereze obrađene u ovom radu provedene su metodom LDL hemoperfuzije s poliakrilnim ligandom, pri čemu se adsorpcija LDL čestica i lipoproteina odvija na temelju elektrostatičkih načela izravno iz pune krvi (izravna adsorpcija lipoproteina; DALI) (60). Metoda liječenja vrlo je učinkovita: jednokratno smanjuje razinu LDL kolesterola do 76 %, dugotrajno snižava razinu LDL kolesterola za 40 do 50 %, povećava razinu HDL kolesterola, poboljšava funkciju endotela (61), prokrvljenost miokarda (62) i usporava proces ateroskleroze (63, 64). Postupak je indiciran u bolesnika koji su

homozigoti za gen za obiteljsku hiperkolesterolemiju (odnosno poremećaj u funkciji LDL receptora) i bolesnike s tvrdokornom hiperkolesterolemijom i koronarnom bolešću ili visokim rizikom od nastanka koronarne bolesti (obično je riječ o heterozigotima za obiteljsku hiperkolesterolemiju s visokim vrijednostima LDL kolesterola unatoč maksimalnoj konzervativnoj terapiji) (65, 66). Provodi se jedanput, dvaput ili triput tjedno, ovisno o nalazima pojedinačnog bolesnika. Jedina kontraindikacija za LDL aferezu istovremena je primjena ACE inhibitora zbog česte pojave anafilaktičkih reakcija u toj konstelaciji. Mehanizam nastanka reakcije nije u cijelosti razjašnjen. Smatra se da je uzrok nakupljanje bradikinina u krvi koji ne inaktivira kininaza II jer je blokirana ACE inhibitorima (67).

## **2. Hipoteza**

Predložiti kliničke i laboratorijske parametre, indikacije, metode provođenja i komplikacije liječenja terapijskom plazmaferezom potrebne ekspertnoj skupini za izradu cjelovitog registra na nacionalnom planu.

## **3. Ciljevi istraživanja**

- U retrospektivnom istraživanju prikupiti podatke Referentnog centra Ministarstva zdravstva za nadomještanje bubrežne funkcije, plazmaferezu i aferezu tijekom razdoblja od 1982. do 2009. i analizirati dinamiku promjena postavljanja indikacija, načina provođenja, komplikacija i ishoda bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi.
- Dobivene podatke usporediti s postojećim međunarodnim smjernicama te istaknuti specifičnosti ispitane populacije čime bi se utvrdila istovjetnost ili moguća odstupanja budućih nacionalnih smjernica od do sada poznatih smjernica.

- Odrediti komplikacije terapijske plazmafereze tijekom razdoblja praćenja i njihovu težinu.
- Odrediti indikacije za terapijsku plazmaferezu tijekom razdoblja praćenja i učestalost pojave komplikacija kod pojedinih indikacija.
- Odrediti učestalost komplikacija s obzirom na promjene u načinu primjene terapijske plazmafereze.
- Odrediti epidemiološka obilježja bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi tijekom razdoblja praćenja.
- Odrediti utjecaj bolesnikove dobi na indikacije i komplikacije terapijske plazmafereze.

## **4. Materijali i metode**

Prvi postupak terapijske plazmafereze u Kliničkom bolničkom centru Zagreb proveden je 19. siječnja 1982. godine. Terapijska plazmafereza provedena je metodom separacije plazme na membrani, i to je bio prvi takav postupak proveden u Republici Hrvatskoj. Podatci o bolesnicima podvrgnutim terapijskoj plazmaferezi, kao i o samim postupcima, dosljedno su bilježeni od prvog dana. Elektronička baza podataka osnovana je 2002. godine i u nju su retrospektivno uneseni podatci o svim do tada provedenim terapijskim plazmaferezama. Daljnje praćenje bolesnika i postupaka je prospektivno. Zbog potrebe za usporedbom promjena kad je riječ o indikacijama, komplikacijama, metodama provođenja postupka i bolesnicima, razdoblje praćenja podijeljeno je na tri dijela: prvo razdoblje je od 1982. do 1990., drugo od 1991. do 1999. i treće od 2000. do 2009. godine.

S provođenjem LDL afereze u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju započelo se 7. travnja 2004. godine. Od samog početka sustavno prospektivno

bilježeni su podatci o bolesnicima i postupcima. U ovom radu obuhvaćeni su podatci o bolesnicima i postupcima provedenim od 19. siječnja 1982. do 31. prosinca 2009. godine.

#### 4.1. Bolesnici

Svim bolesnicima podvrgnutim terapijskoj plazmaferezi ili LDL aferezi prije započinjanja terapije određena je krvna grupa i Rh-faktor te je učinjena analiza krvi koja se sastojala od kompletne krvne slike, koncentracije elektrolita u krvi (kalij, natrij, kalcij), C-reaktivnog proteina, parametara bubrežne (ureja, kreatinin) i jetrene funkcije (bilirubin, AP, ALT, AST, GGT) i protinograma. Također, analiziran je sediment urina, urinokultura i rendgenogram srca i pluća. Ako je bolesniku postavljan centralni venski kateter za krvožilni pristup, rendgenogram se radio dva sata nakon njegova postavljanja. Nalazi su rađeni na početku svake serije TPF-a, izuzev kod bolesnika u programu kronične terapijske plazmafereze i LDL afereze. Kod njih su pretrage rađene u slučaju kliničke indikacije. Kada je TPF-om odstranjivana tvar iz krvi koju je bilo moguće laboratorijski određivati (npr. titar protutijela) ili ako je postojao drugi indirektni parametar putem kojeg se mogla određivati učinkovitost postupka (npr. LDH ili broj trombocita kod TMA) nastojalo se navedene parametre odrediti prije svake TPF ili u redovitim intervalima. Kod bolesnika u programu LDL afereze periodično se radio lipidogram zajedno s analizom krvi kako bi se procijenila učinkovitost postupaka. Prije svakog postupka bolesnika je pregledao nefrolog ili specijalist interne medicine, odnosno stručnjak educiran za terapijsku plazmaferezu i LDL aferezu. U slučaju potrebe ili kliničke indikacije radila se dodatna obrada, mijenjao se protokol postupka ili se od postupka odustajalo.

Najčešći razlog za odgađanje postupka bila je prisutnost znakova infekcije u bolesnika, naravno samo ako bolest zbog koje je indicirana TPF ne ugrožava bolesnikov život. Najčešće je u tom slučaju umjesto TPF-a primijenjena infuzija imunoglobulina. Ako se postupak

terapijske plazmafereze nije mogao odgoditi jer je bolesnikov život bio ugrožen, a otopina za nadoknadu volumena su 5 %-tni albumini, postupak se provodio uz primjenu antibiotske terapije i uz dodatak infuzije imunoglobulina na kraju postupka.

Bilježeni su bolesnikova dob i spol te kraća anamneza uz prateće bolesti od kojih je bolovao. Za potrebe studije u prateće bolesti ubrajale su se samo one dijagnoze koje nisu izravno u vezi s osnovnom bolešću zbog koje je indicirana terapijska plazmafereza. Primjerice, akutno zatajenje bubrega kod rapidno progresivnog glomerulonefritisa ili TMA nije ubrajano u prateće bolesti. No ako je bolesnik imao arterijsku hipertenziju, a terapijske plazmafereze provodile su se zbog mijastenije gravis, ta je dijagnoza bila ubrojena u prateće bolesti. Velika je pozornost posvećena posebnostima terapijske plazmafereze u dječjoj populaciji, tj. kod bolesnika u dobi od 18 godina i mladih te u starijoj populaciji, odnosno kod bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Određivane su indikacije i komplikacije u te dvije skupine i uspoređene su s indikacijama i komplikacijama u bolesnika u dobi između 18 i 65 godina. Također su se uspoređivali volumen izmjene, krvožilni pristup i antikoagulantna terapija.

## 4.2. Indikacije

Kod analize indikacija zbog kojih se provodila terapijska plazmafereza određivala se učestalost pojedinih indikacija sveukupno i promjene u učestalosti pojedinih indikacija tijekom razdoblja praćenja. Indikacije su bile podijeljene i prema području medicinske specijalnosti iz koje je osnovna bolest zbog koje se provodi TPF (neurologija, hematologija, nefrologija, reumatologija i dr.) te je uspoređena njihova učestalost u tri razdoblja praćenja. Za svaku pojedinu godinu praćenja određeno je pet najčešćih indikacija za TPF i udio koji te indikacije čine u ukupnom broju indikacija u godini. Zatim je međusobno uspoređeno prvih pet godina praćenja (1982. – 1986.) s posljednjih pet (2005. – 2009.). Uspoređeno je i pet

glavnih indikacija za terapijsku plazmaferezu i njihov udio u ukupnom broju indikacija u tri razdoblja praćenja.

### 4.3. Postupci

Svi postupci terapijskih plazmafereza provedeni su metodom odvajanja plazme visokopropusnom membranom. Brzina odstranjivanja plazme i infuzija otopine za nadoknadu volumena kretala se između 20 i 30 mL/min, a protok krvi od 50 do 100 mL/min. Postupci su provedeni na aparatima Trio, Diapact, Prisma, Prismaflex, Multifiltrate i priručnom metodom na aparatima za hemodijalizu.

Za krvožilni pristup korištene su antekubitalne odnosno periferne vene, centralni venski kateter ili AV fistula. Nastojalo se primarno koristiti periferne vene, dok je drugi izbor krvožilnog pristupa bio centralni venski kateter. Njega se rabilo kod bolesnika s neadekvatnim antekubitalnim venama za uspostavu dostatnog protoka krvi za provođenje terapijske plazmafereze. CKV se također upotrebljavao kod indikacija koje zahtijevaju veći broj postupaka u kraćem razdoblju (npr. TTP, Goodpasturov sindrom) te kod bolesnika koji nisu bili suradljivi. U odraslih bolesnika CVK je najčešće uvođen u jugularne vene i vene subklavije, a kod malene djece najčešće su se koristile femoralne vene. AV fistule koristile su se većinom kod nefroloških bolesnika koji su ih već imali konstruirane otprije zbog hemodijalize te kod nekoliko bolesnika koji su bili na programu kronične terapijske plazmafereze u prvom desetljeću praćenja.

U našem zavodu tijekom terapijske plazmafereze kao antikoagulantna terapija uglavnom se upotrebljava nefrakcionirani heparin, dok se tijekom LDL afereze koristi kombinacija citrata i nefrakcioniranog heparina. Nefrakcionirani heparin upotrebljavao se kod bolesnika u kojih

nije bilo povećanog rizika od krvarenja. Primijenjene doze i protokoli mijenjali su se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika, ali i tijekom vremena ovisno o tadašnjim saznanjima.

Kod bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja nije primjenjivana antikoagulantna terapija već su krvne linije i plazmafiltar ispirani s 500 ml fiziološke otopine. U bolesnike s povećanim rizikom od krvarenja ubrajani su bolesnici s poremećajem koagulacije, trenutno prisutnim ili nedavnim aktivnim krvarenjem te bolesnici koji su nedavno imali operativni zahvat ili neku drugu invazivnu pretragu (npr. biopsija bubrega).

Ako se procijenilo da je rizik vezan uz primjenu antikoagulantne terapije prihvatljiv ili da je nužan kako bi se proveo planirani postupak, primjenjivao se niskomolekularni heparin ili nefrakcionirani heparin u nižoj dozi. Tijekom 2005. i 2006. godine u Republici Hrvatskoj nedostajalo je nefrakcioniranog heparina. U tom se razdoblju većina terapijskih plazmafereza u Zavodu provodila uz antikoagulantnu terapiju niskomolekularnim heparinom u dozama određenim na osnovu tjelesne težine, kao i kod hemodijalize.

Nadoknada elektrolita tijekom TPF-a nije bila ujednačena u cijelom razdoblju praćenja, što je i očekivano s obzirom na to da nije riječ o kontroliranom istraživanju. Kalcij se nadoknađivao tijekom svih terapijskih plazmafereza. U duljem razdoblju praćenja, do 2002. godine, količina kalcija koja će se dati u infuziji tijekom TPF-a određivana je na osnovu vrijednosti serumskog kalcija u bolesnika na početku serije postupaka, a u obzir se uzimala vrsta otopine kojom je nadoknađivan volumen (tijekom TPF-a sa SSP-om davala se veća količina kalcija). Davalo se između 20 i 40 mL kalcijevog glukonata. Ako bi se kod bolesnika pojavili simptomi hipokalcemije, u infuziju mu se davalo 10 ml kalcijevog glukonata.

Do 2002. godine kalij se u većini postupaka nadoknađivao prema istom načelu. Davalo se uglavnom 1,5 g kalijevo citrata peroralno ili oko 20 mL 7,45 %-tnog kalijevo klorida

intravenski. U manjem broju postupaka kalij nije nadoknađivan profilaktički na početku svake terapijske plazmafereze, već tek nakon pojave simptoma hipokalemije. Tada se obično davalo oko 10 mL 7,45 %-tnog kalijevog klorida intravenski ili 1,5 g kalijevog citrata peroralno.

Godine 2002. uvedeno je sustavno praćenje vrijednosti kalcija i kalija u bolesnika na početku i na kraju terapijske plazmafereze te se na osnovu nalaza određuje količina elektrolita za nadoknadu tijekom postupka. Magnezij se nije nadoknađivao tijekom terapijskih plazmafereza.

Volumen izmjene računao se prema dvjema formulama; kod djece tijekom cijelog praćenja i kod odraslih bolesnika do 2002. godine formula je glasila:

$$\text{jedan volumen plazme (L)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times 40 \text{ mL}$$

a kod odraslih bolesnika od 2002. godine rabila se formula:

$$\text{jedan volumen plazme (L)} = 0,065 \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (1 - \text{hematokrit})$$

Tijekom terapijske plazmafereze izmjenjivalo se između jednog i dva volumena plazme.

Kao otopina za nadoknadu volumena većinom je korištena kombinacija kristaloidne otopine i 5 %-tnog albumina. SSP se rabila kao otopina za nadoknadu volumena kod TMA, nekih slučajeva otrovanja te u kombinaciji s 5 %-tnim albuminima i kristaloidnom otopinom kod bolesnika s poremećajem koagulacije, kod većeg broja i učestalijih terapijskih plazmafereza te ako se postupak provodio nakon operativnog ili dijagnostičkog zahvata. Sastav otopine za nadoknadu volumena određivao je ordinirajući nefrolog ili internist. Prije primjene otopina za nadoknadu volumena zagrijavala se do visine tjelesne temperature. Analizirale su se i promjene u načinu provođenja TPF-a tijekom tri razdoblja praćenja, primjena antikoagulantne



terapije, korišteni krvožilni pristupi, otopine za nadoknadu volumena, volumeni izmjene te aparati za provedbu terapijske plazmafereze.

"Serija TPF" definirana je kao određen broj terapijskih plazmafereza primijenjenih u jednog bolesnika nakon koje slijedi jasan prekid postupaka u trajanju od barem 30 dana. Jedna „indikacija za TPF“ definirana je kao potreba za liječenjem bolesnika TPF-om, neovisno o njihovoj broju, nakon koje slijedi prekid postupaka u trajanju od barem od 60 dana i prekid hospitalizacije. Bolesnici liječeni terapijskom plazmaferezom u nekoliko navrata tijekom iste godine zbog recidiva osnovne bolesti svaki put su se računali kao nova indikacija za TPF i novu seriju postupaka. Osnovna razlika između serije TPF i indikacije za TPF su bolesnici u programu kronične terapijske plazmafereze. To su bolesnici kod kojih se zbog prirode osnovne bolesti terapijska plazmafereza provodila ambulantno u redovitim intervalima od jedanput tjedno do svaka dva mjeseca. U njihovom slučaju svaki postupak proveden u razmaku većem od 30 dana smatrao se novom serijom terapijske plazmafereze, ali svi su postupci činili jednu indikaciju godišnje, neovisno o tome koliko je postupaka provedeno tijekom te godine. Naravno, ako je u bolesnika došlo do pogoršanja bolesti koje je zahtijevalo hospitalizaciju i češće provođenje TPF-a ta serija TPF-a smatrala se novom indikacijom za TPF.

#### 4.4. Komplikacije

Tijekom cijelog praćenja vođene su i detaljne bilješke o pojavi komplikacija tijekom postupaka i o njihovom rješavanju. Komplikacije su dodatno kategorizirane ovisno o njihovoj povezanosti s krvožilnim pristupom, alergijskim reakcijama, komplikacijama aparature za TPF te s kardiovaskularnim i gastrointestinalnim sustavom. Komplikacije su još kategorizirane i prema težini na blage (nije bila potrebna medicinska intervencija), srednje teške (bila je potrebna medicinska intervencija) i teške (prekinut je postupak zbog

komplikacije). Kada je u jednom postupku zabilježeno više komplikacija, u analizu je ulazila teža komplikacija.

Uspoređen je postotak terapijskih plazmafereza s komplikacijama, vrste komplikacija i njihova težina u tri razdoblja praćenja. Određena je i učestalost komplikacija s obzirom na volumen izmjene, krvožilni pristup, primijenjenu antikoagulantnu terapiju i metodu provođenja TPF-a. Pojava komplikacija uspoređivana je s obzirom na upotrijebljenu nadomjesnu tekućinu tijekom TPF-a (SSP i albumini) te s obzirom na razrjeđenje 5 %-tnih albumina postignuto miješanjem različitih omjera kristaloidne otopine s 5 %-tnim albuminima. Pritom su postupci podijeljeni u skupine prema postignutom razrjeđenju albumina: 1. skupina: 5 – 4,5 %-tni albumini; 2. skupina: 4,49 – 3,75 %-tni albumini; 3. skupina: 3,74 – 2,5 %-tni albumini; 4. skupina: 2,49 % i manje koncentracije albumina. Uspoređena je i pojava te vrste komplikacija ovisno o tome je li se terapijska plazmafereza provodila u sklopu akutnog ili kroničnog programa. Također su uspoređene i indikacije za TPF u te dvije skupine postupaka.

Pojava komplikacija i njihova vrsta kao i njihova težina uspoređivana je i s obzirom na primijenjenu profilaktičku nadoknadu kalija te s obzirom na prisutnost pratećih bolesti. Komplikacije, njihova učestalost, vrsta i težina analizirane su ovisno o skupini indikacija zbog kojih je postupak proveden te o prisutnosti pratećih dijagnoza i dobnoj skupini bolesnika koji je bio podvrgnut TPF-u. Analizirane su također učestalost, vrsta i težina komplikacija u pet najčešćih indikacija za TPF u bazi podataka.

#### 4.5. LDL afereze

Na isti način kao i u slučaju kad se provodila terapijska plazmafereza analizirani su bolesnici i komplikacije LDL afereze. Komplikacije su prema težini također razvrstane u iste kategorije, a kategorizirane su i s obzirom na povezanost s krvožilnim pristupom i alergijskim

reakcijama. Komplikacije LDL afereze uspoređene su s komplikacijama terapijskih plazmafereza provedenih kod bolesnika s hiperlipidemijom. Uspoređen je njihov postotak, vrsta i težina.

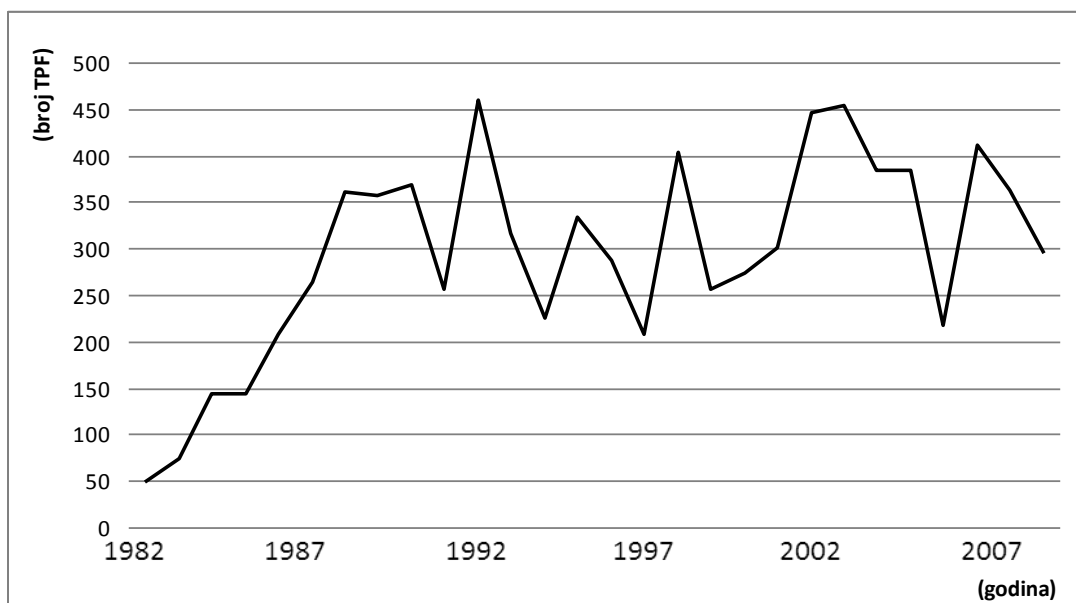
#### 4.6. Statistička analiza

Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti s pomoću programa SPSS 17 (IBM, Somers, New York) i MedCalc Software 12.2.1 (Mariakerke, Belgija). Normalnom raspodjelom kontinuirane varijable smatrala se svedenost i zaobljenost raspodjela manja od 1. Također se pravilnost raspodjele provjerila Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka pravilne raspodjele upotrijebljen je Studentov t test. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka nepravilne raspodjele upotrijebljen je Mann-Whitneyev test. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između dva nezavisna uzorka upotrijebljen je  $\chi^2$  test, a za više od dva Pearsonov  $\chi^2$  test. Za utvrđivanje povezanosti uzorka upotrijebljen je Kendallov tau b test za neparametrijsku analizu i Spearmanov rho. Statistička značajnost je prihvaćena uz  $P < 0,05$  i u tablicama je označena s \*.

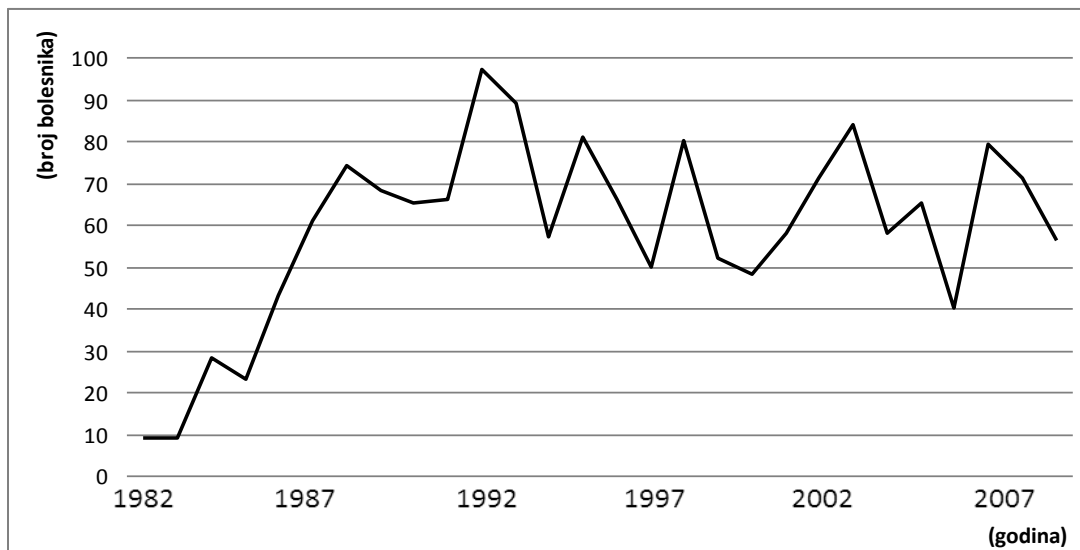
## 5. Rezultati

U Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Zagreb od veljače 1982. godine, kada je proveden prvi postupak terapijske plazmafereze, do 31. prosinca 2009. obavljeno je ukupno 8233 terapijskih plazmafereza kod 897 bolesnika. To u prosjeku iznosi 9,18 ( $\pm$  13,56) postupaka po bolesniku. Najmanji broj postupaka proveden u jednog bolesnika jest jedan, dok je najveći broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednog bolesnika 157 (slike 1 i 2).

Slika 1. Broj provedenih terapijskih plazmafereza u godini dana tijekom razdoblja praćenja



Slika 2. Broj bolesnika liječenih terapijskom plazmaferezom u godini dana tijekom razdoblja praćenja

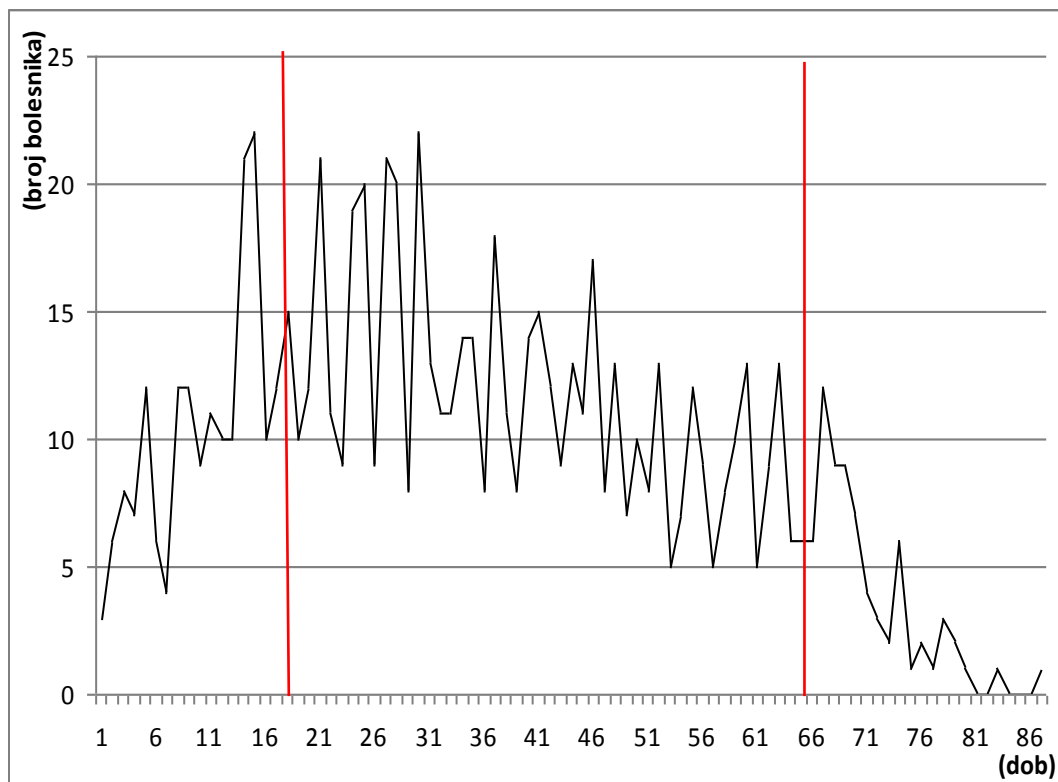


U samo jednom slučaju 650 bolesnika liječeno je terapijskom plazmaferezom, dok je ostalih 247 zbog prirode svoje bolesti terapijskom plazmaferezom liječeno u više navrata tijekom godina. Posljedično, bolesnici su liječeni terapijskom plazmaferezom u ukupno 2722 serije. Najmanji broj serija koje je jedan bolesnik primio je jedna, dok je najveći broj serija terapijskih plazmafereza provedenih u istog bolesnika 127. Prosječno je u jednog bolesnika provedeno 3,03 ( $\pm$  9,06) serija. U jednoj seriji provedeno je u prosjeku 3,02 ( $\pm$  3,01) terapijskih plazmafereza, a raspon terapijskih plazmafereza po seriji je od 1 do 34.

## 5.1. Bolesnici

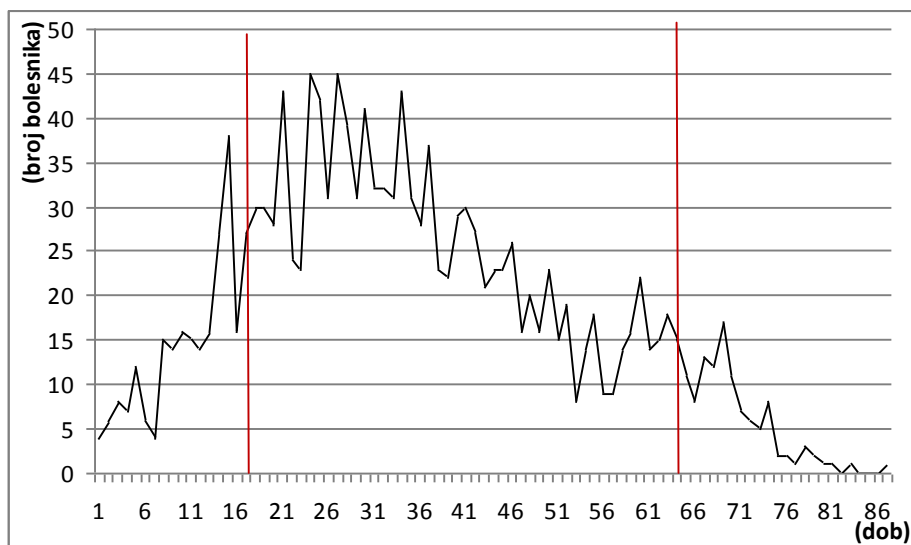
Od 897 bolesnika koji su bili podvrgnuti terapijskim plazmaferezama, 59,8 % bile su žene. Prosječna je životna dob bolesnika pri prvom postupku 33 godine, a raspon od 8 mjeseci i 5 dana do 87 godina. Od toga je 17,4 % bolesnika u vrijeme provođenja prve terapijske plazmafereze u dobi od 18 godina ili mlađe, dok je 8,5 % starije od 64 godine (slika 3).

Slika 3. Dob bolesnika u vrijeme provođenja prve terapijske plazmafereze



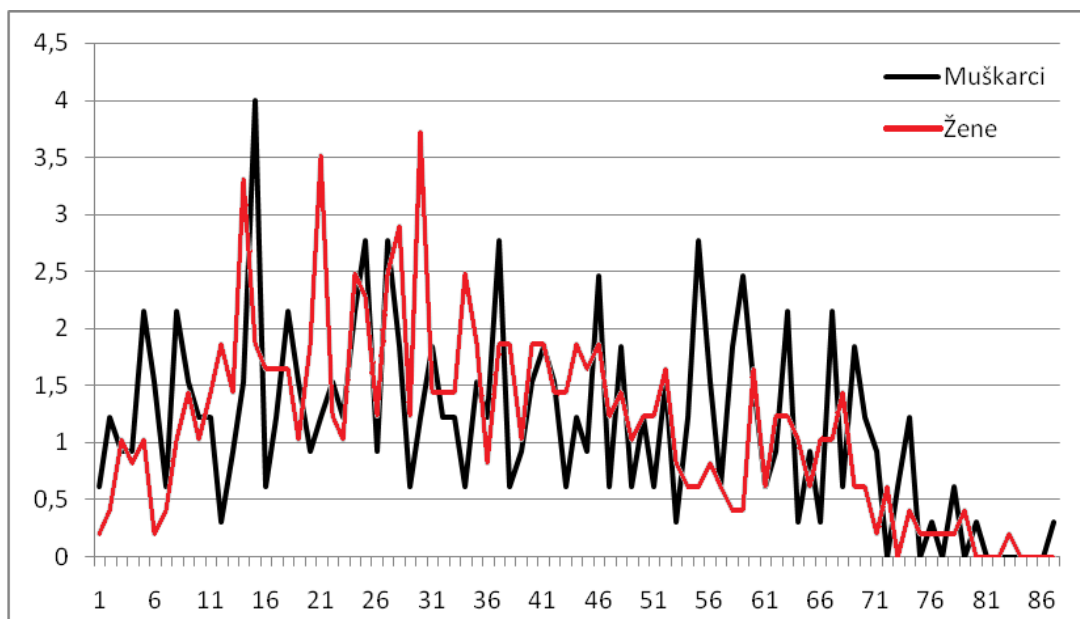
Analizom dobi bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije za TPF, neovisno o tome je li im to prvi postupak u životu ili su prije toga tijekom godina već bili podvrgnuti terapijskoj plazmaferezi, prosječna dob bolesnika je nešto viša – 35 godina. Raspon je isti, od 8 mjeseci i 5 dana do 87 godina. Bolesnika u dobi od 18 godina ili mlađe je 16,7 %, a u dobi od 65 godina ili starije 6,8 % (slika 4).

Slika 4. Dob bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije za terapijsku plazmaferezu



Prosječna je dob žena koje su prvi put podvrgnute terapijskoj plazmaferezi u Zavodu 33 godine (raspon od 1 do 83 godine), a muškaraca 36 godina (raspon od 1 do 87 godina). Kada usporedimo dob žena i muškaraca u vrijeme kad su prvi put podvrgnuti terapijskoj plazmaferezi može se zamijetiti da su žene započinjale terapiju u mlađoj dobi, a razlika je i statistički značajna ( $Z = -0,937$ ;  $P = 0,349$ ) (slika 5).

Slika 5. Raspodjela bolesnika prema spolu i dobi u vrijeme prve terapijske plazmafereze



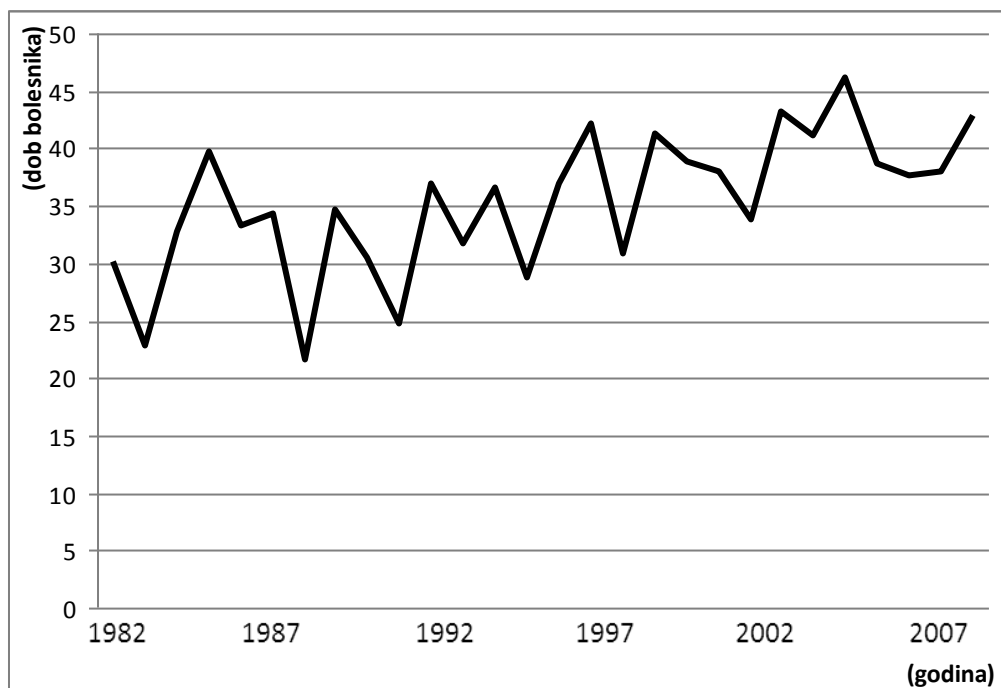
Medijan dobi bolesnika podvrgnutih prvoj terapijskoj plazmaferezi u jednoj godini također se promijenio tijekom praćenja (slika 6). Usporedimo li tri razdoblja praćenja nalazimo statistički značajnu razliku između sva tri razdoblja u dobi bolesnika ( $P < 0,001$ ) (tablica 6).

Tablica 6. Dob bolesnika podvrgnutih prvoj terapijskoj plazmaferezi u tri razdoblja praćenja

Razdoblje	Dob bolesnika (godine)		
	medijan	minimum	Maksimum
1982. – 1990.	30	2	76
1991. – 1999.	33	3	74
2000. – 2009.	35	1	87



Slika 6. Prosječna dob bolesnika podvrgnutih prvoj terapijskoj plazmaferezi prema godinama



Također možemo zamijetiti i smanjenje udjela žena među bolesnicima zabilježeno tijekom godina. Žene, kao što je već spomenuto, čine više od polovine bolesnika podvrgnutih TPF-u. Usporedimo li, međutim, udio bolesnika koji čine žene tijekom tri razdoblja praćenja, nalazimo statistički značajnu razliku između prvog i posljednjeg razdoblja praćenja, kao što se može i vidjeti u tablici 7.

Tablica 7. Udio žena među bolesnicima prema razdobljima praćenja

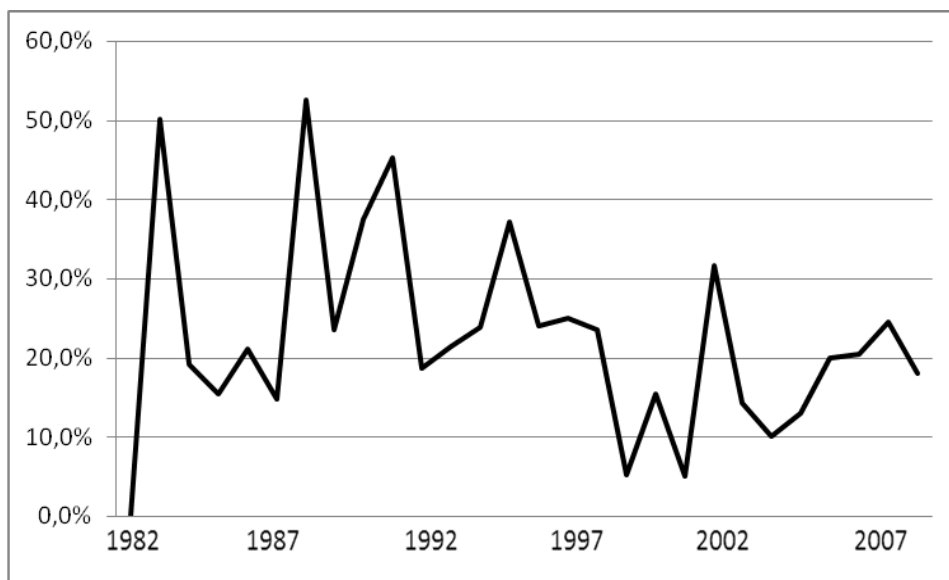
Prva terapijska plazmafereza			Spol		Ukupno
			muškarci	žene	
Razdoblje	1982. – 1990.	N	82	144	226
		% unutar Razdoblje	36,3 %	63,7 % <sup>A*</sup>	100,0 %
		% unutar Spol	22,7 %	26,9 %	25,2 %
		% od Ukupno	9,1 %	16,1 %	25,2 %
	1991. – 1999.	N	110	189	299
		% unutar Razdoblje	36,8 %	63,2 %	100,0 %
		% unutar Spol	30,4 %	35,3 %	33,3 %
		% od Ukupno	12,3 %	21,1 %	33,3 %
	2000. – 2009.	N	170	202	372
		% unutar Razdoblje	45,7 %	54,3 % <sup>B*</sup>	100,0 %
		% unutar spol	47,0 %	37,8 %	41,5 %
		% od ukupno	19,0 %	22,5 %	41,5 %
Ukupno	N	362	535	897	
	% unutar Razdoblje	40,4 %	59,6 %	100,0 %	
	% unutar Spol	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
	% od Ukupno	40,4 %	59,6 %	100,0 %	

Pearson  $\chi^2 = 7,550$ ;  $P = 0,023$ , post hoc (\*A : B)  $\chi^2 = 4,771$ ;  $P = 0,030$

Da bi se odredio utjecaj dobi na komplikacije i način provođenja terapijske plazmafereze bolesnici su podijeljeni u tri dobne skupine: u prvoj su skupini bolesnici u dobi od 18 i manje godina, drugu čine bolesnici u dobi između 18 i 65 godina, a treću bolesnici u dobi od 65 i više godina.

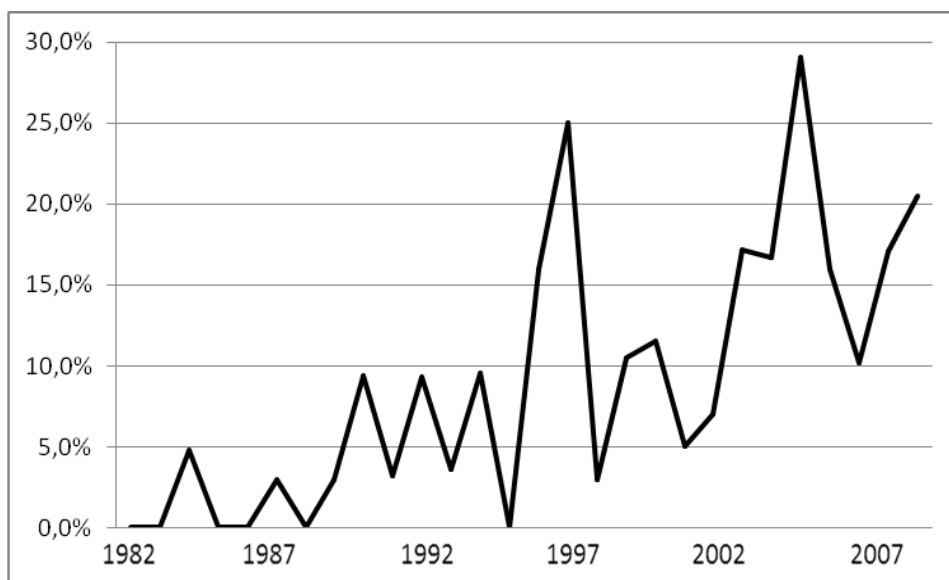
Sveukupno je 275 bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije za terapijsku plazmaferezu bilo u dobi 18 godina ili manje (16,7 % od svih indikacija). Medijan dobi je 12 godina, najmlađe dijete imalo je 8 mjeseci i 5 dana u vrijeme prvog postupka. Među mlađim bolesnicima prevladavaju djevojčice, 57,4 %. Sveukupno je provedeno 1436 postupaka (18,3 % od svih terapijskih plazmafereza) (slika 7).

Slika 7. Udio bolesnika u dobi od 18 godina i mlađih u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih terapijskom plazmaferezom



Zabilježeno je ukupno 112 bolesnika koji su u vrijeme postavljanja indikacije za terapijsku plazmaferezu bili u dobi od 65 godina ili stariji. To je 6,8 % od ukupnog broja indikacija, a također prevladavaju žene u 51,3 % slučajeva. Medijan dobi je 70 godina, najstariji bolesnik imao je 87 godina u vrijeme provođenja prvog postupka. Kod starije populacije provedeno je ukupno 545 terapijskih plazmafereza, što je 6,9 % od svih terapijskih plazmafereza (slika 8).

Slika 8. Udio bolesnika u dobi od 65 godina i starijih u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih terapijskom plazmaferezom



U 97 indikacija i 383 terapijske plazmafereze nije zabilježena dob bolesnika.

Usporedi li se udio bolesnika prema dobnim skupinama u naša tri razdoblja praćenja može se uočiti značajan porast bolesnika starije životne dobi. Porast udjela bolesnika starije životne dobi liječenih terapijskom plazmaferezom statički je značajan između sva tri razdoblja praćenja: u prvom iznosi svega 0,7 %, u drugom 6,4 %, a u trećem 10,7 %. S druge strane, udio najmlađih bolesnika u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih terapijskom plazmaferezom najviši je tijekom prvog razdoblja praćenja (25,8 %) i statistički je značajno veći u odnosu na druga dva razdoblja praćenja (15,3 % i 16,4 %). Udio bolesnika srednje životne dobi najveći je u drugom razdoblju praćenja (78,3 %) i statistički se značajno razlikuje od druga dva razdoblja praćenja (73, % u prvom razdoblju i 72,8 % u posljednjem razdoblju) (tablica 8, slike 9 i 10).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema dobnim skupinama u tri razdoblja praćenja

			Dobna skupina			Ukupno
			≤ 18	18 – 65	≤ 65	
Razdoblje	1982. – 1990. (A)	N	481	1372	14	1867
		% od Razdoblje	25,8 %	73,5 %	0,7 %	100 %
		% od Ukupno	6,1 %	17,5 %	0,2 %	23,8 %
	1991. – 1999. (B)	N	390	1997	164	2551
		% od Razdoblje	15,3 %	78,3 %	6,4 %	100 %
		% od Ukupno	5,0 %	25,4 %	2,1 %	32,5 %
	2000. – 2009. (C)	N	565	2500	367	3432
		% od Razdoblje	16,5 %	72,8 %	10,7 %	100 %
		% od Ukupno	7,2 %	31,8 %	4,7 %	43,7 %
Ukupno		N	1436	5869	545	7850
		% od Razdoblje	18,3 %	74,8 %	6,9 %	100 %
		% od Ukupno	18,3 %	74,8 %	6,9 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 255,804$ ;  $P < 0,001$

Dobna skupina ≤ 18: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 74,364$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 65,334$ ;  $P < 0,001$ ;  
B : C  $\chi^2 = 1,481$ ;  $P = 0,224$

Dobna skupina 18 – 65: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 13,460$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 0,266$ ;  $P = 0,606$ ;  
\*B : C  $\chi^2 = 23,407$ ;  $P < 0,001$

Dobna skupina ≤ 65: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 89,921$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 180,019$ ;  $P < 0,001$ ;  
\*B : C  $\chi^2 = 32,954$ ;  $P < 0,001$

## 5.2. Prateće bolesti

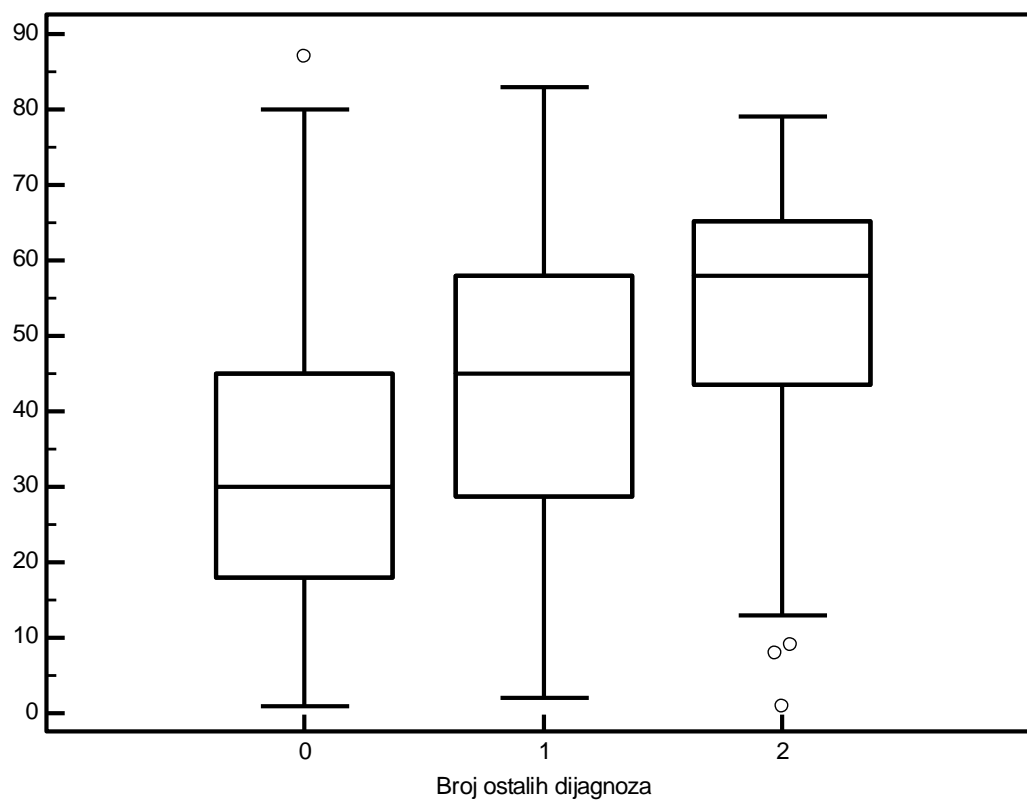
Ukupno 180 bolesnika (20,0 % od ukupnog broja bolesnika) uz osnovnu bolest zbog koje su liječeni terapijskom plazmaferezom bolovalo je od još jedne ili više pratećih bolesti. Prosječna dob tih bolesnika u vrijeme prve TPF bila je 46 godina. Najmlađi bolesnik s pratećom bolešću imao je godinu dana kada je liječen terapijskom plazmaferezom, a najstariji 83 godine. Bolesnici s pratećim bolestima statistički su značajno stariji od opće populacije bolesnika liječenih terapijskom plazmaferezom (tablica 9).

Tablica 9. Prosječna dob bolesnika s pratećim bolestima i bez njih

		Dob pri prvom postupku (godine)		
		C	minimalno	maksimalno
Ostale dijagnoze	bez	30	1	87
	jedna	45	2	83
	dvije i više	58	1	79

H = 64.919; P < 0,001; post hoc (Mann-Whitney) A : B, A : C, B : C svi P < 0,05

Slika 9. Prosječna dob bolesnika s pratećim bolestima i bez njih



0 = bolesnici bez pratećih bolesti, 1 = bolesnici s jednom pratećom bolešću, 2 = bolesnici s dvije ili više od dvije prateće bolesti

Žene su brojnije i u skupini bolesnika s pratećim bolestima; u toj je skupini njihov udio 57,2 posto. Sto trideset i jedan bolesnik bolovao je od samo jedne prateće bolesti (72,8 % od ukupnog broja bolesnika s pratećim bolestima), a preostali bolesnici imali su dvije ili više od dvije prateće bolesti.

U bolesnika s pratećim bolestima tijekom razdoblja praćenja provedeno je ukupno 2020 terapijskih plazmafereza.

Najčešća je prateća bolest arterijska hipertenzija (55 bolesnika, 6,1 % od svih bolesnika podvrgnutih TPF-u), a zatim slijedi dijabetes (28 bolesnika, 3,1 % od svih bolesnika podvrgnutih TPF-u). Treća je po redu koronarna bolest koju ima 14, tj. 1,7 % od svih bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi.

S obzirom na to da je arterijska hipertenzija najčešća prateća bolest, najveći broj pratećih bolesti, očekivano je, iz područja nefrologije (71 bolesnik, 7,9 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi). Osim bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije, zabilježeni su bolesnici s različitim stupnjevima zatajenja bubrega, njih 11 (1,2 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi). Tri bolesnika bila su u programu kronične nadoknade bubrežne funkcije, dva su imala nefrotski sindrom, dva kronični pijelonefritis, a dva transplantirani bubreg. Dva bolesnika imala su bubrežne kamence, a od ostalih pratećih nefroloških dijagnoza još je bilo zabilježeno i akutno zatajenje bubrega usred akutne tubularne nekroze te posttraumatska ruptura bubrega.

Prema kriteriju brojnosti, sljedeća skupina pratećih bolesti su endokrinološke bolesti (44 bolesnika, 4,9 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi). U toj skupini najčešće su dijabetes i bolesti štitnjače (po 13 bolesnika, 1,4 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). Devet bolesnika bolovalo je od hipertireoze (1 % od ukupnog broja bolesnika), a 4 bolesnika bolovala su od hipotireoze (0,4 % od ukupnog broja

bolesnika). U skupinu endokrinoloških bolesti spada još jedan bolesnik s dijabetesom insipidusom, bolesnik s Cushingovom bolešću u remisiji i bolesnik s tumorom nadbubrežnih žlijezda.

Treća po učestalosti skupina pratećih bolesti je gastroenterologija (31 bolesnik, 3,5 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). U toj skupini najčešća prateća bolest je ulkus (15 bolesnika, 1,7 % od ukupnog broja bolesnika). Nakon toga slijede hepatitisi (10 bolesnika, 1,1 % od ukupnog broja bolesnika) od kojih je devet virusne etiologije (1 % od ukupnog broja bolesnika). Pet bolesnika imalo je hepatitis B, a četiri hepatitis C. Etiologija hepatitisa u jednog bolesnika bila je nepoznata. Ostale gastroenterološke prateće bolesti vrlo su raznolike: akutni enterokolitis, glutenska enteropatija, kronični pankreatitis, divertikuloza kolona i alkoholizmom uzrokovane lezije jetre.

Kardiološku prateću bolest imalo je 29 bolesnika (3,2 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u) i to najčešće koronarnu bolest (14 bolesnika, 1,6 % od ukupnog broja bolesnika). Šest bolesnika imalo je grešku srčanog zaliska, četiri poremećaj srčanog ritma, a pet kardiomiopatiju.

Od neuroloških pratećih bolesti bolovalo je 17 bolesnika (1,9 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u), većinom je bila riječ o bolesnicima s epilepsijom (13 bolesnika, 1,4 % od ukupnog broja bolesnika). Od ostalih neuroloških bolesti dva su bolesnika imala cerebrovaskularnu insuficijenciju, a dva bolesnika preboljela su cerebrovaskularni incident.

Petnaest bolesnika u vrijeme provođenja TPF-a bolovalo je od prateće plućne bolesti (1,7 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). Većinom su bolovali od opstruktivne bolesti pluća (sedam bolesnika imalo je kroničnu opstruktivnu bolest pluća, a pet astmu). Tri bolesnika imala su upalu pluća, od čega je u jednoga upala pluća bila uzrokovana aspergilusom.



Nakon plućnih bolesti po učestalosti slijede hematološke bolesti, koje je imalo ukupno devet bolesnika (1,0 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). Među njima nalazimo četiri bolesnika s anemijama, dvoje s teškom sideropeničnom anemijom i dvoje s talasemijom. Četiri bolesnika bolovala su od maligne hematološke bolesti ili su liječena od nje. Jedan je bio liječen zbog ne-Hodgkinova limfoma, drugi je nakon transplantacije koštane srži bio razvio Graft versus host sindrom. Među hematološkim bolesnicima bilo je još jedno dijete s imunodeficijencijom.

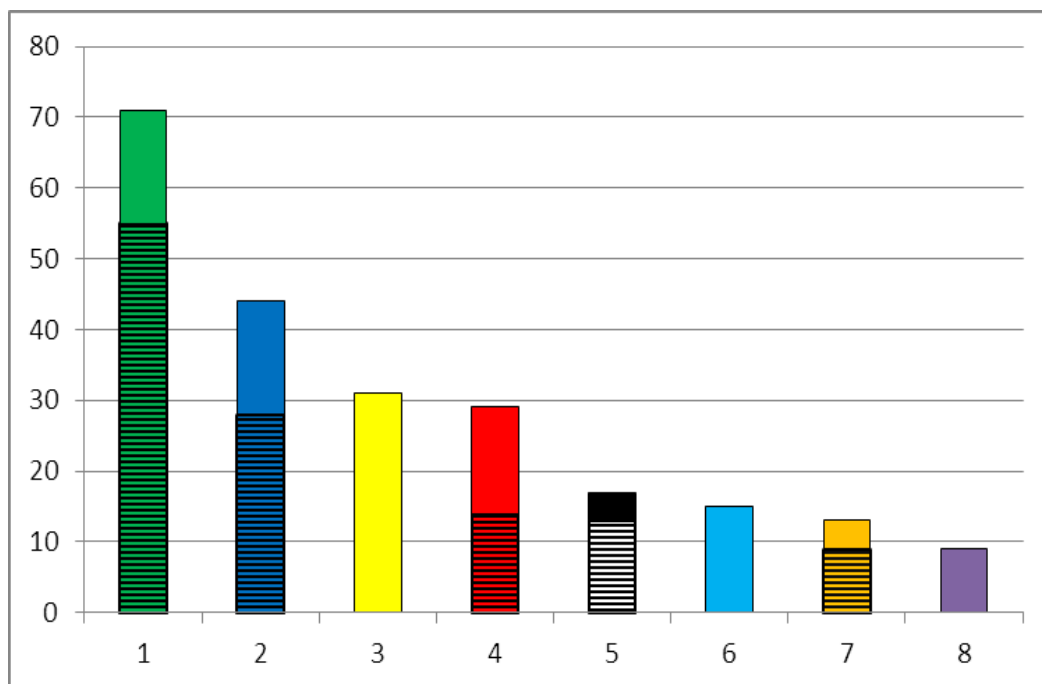
Bolesti prostate imalo je pet bolesnika; od toga su tri bolesnika imala karcinom prostate, jedan od njih proširenu bolest s metastazama. Jedan bolesnik imao je adenom prostate, a drugi je bolovao od kroničnog prostatitisa.

U našoj bazi zabilježeno je ukupno 13 bolesnika koji su ili bolovali od maligne bolesti u vrijeme provođenja TPF-a ili su prethodno bili liječeni od maligne bolesti (1,4 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). Od toga su četiri bolesnika bila u remisiji, dok ih je devet imalo aktivnu malignu bolest (1,0 % od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TPF-u). Najčešće su bile neoplazme dojke (tri bolesnice) i karcinomi prostate (tri bolesnika). Dva bolesnika bolovala su od limfoma, jedan od akutne limfatične leukemije, a drugom je tri mjeseca prije terapijske plazmafereze transplantirana koštana srž zbog akutne mijeloične leukemije. Od ostalih tumora bolesnice su imale karcinom maternice i tumor adneksa, a u jednog bolesnika primarno sjelo tumora nije bilo poznato.

Šest bolesnika u vrijeme liječenja terapijskom plazmaferezom imalo je zaraznu bolest. Dva su bolesnika imala citomegalovirusnu bolest, jedan je imao upalu pluća uzrokovanu *Aspergillusom*, a jedan upalu pluća uzrokovanu *Legionellom*. Jedan bolesnik imao je akutni enterokolitis nepoznate etiologije, a drugi je imao bakterijsku upalu pluća (nije poznata točna etiologija upale).

Četiri bolesnika u vrijeme provođenja terapijske plazmafereze bolovala su od psihijatrijske bolesti: dva su bolovala od shizofrenije, jedan od posttraumatskog stresnog poremećaja, a jedan je imao psihoorganski sindrom. Od ostalih pratećih bolesti možemo još naći miješanu kolagenozu u dva bolesnika, zatim Bechterewovu bolest, antifosfolipidni sindrom, pemfigus i insuficijenciju krvožilja nogu. Dvije bolesnice bile su trudne u vrijeme provođenja terapijske plazmafereze, što nije bolest, no vrijedno je spomenuti.

Slika 10. Broj bolesnika s pratećim bolestima prema medicinskim specijalnostima



1 – nefrološke bolesti (iscrtano – bolesnici s povišenim krvnim tlakom)

2 – endokrinološke bolesti (iscrtano – dijabetes)

3 – gastroenterološke bolesti

4 – kardiološke bolesti

5 – neurološke bolesti (iscrtano – epilepsija)

6 – plućne bolesti

7 – maligne bolesti (iscrtano – maligna bolest u remisiji)

8 – hematološke bolesti

Broj terapijskih plazmaferaza u bolesnika s pratećim bolestima tijekom praćenja postupno se povećavao. Najmanje ih je u prvom razdoblju praćenja, 17,4 % od svih terapijskih

plazmafereza. U drugom razdoblju praćenja terapijske plazmafereze u bolesnika s pratećim bolestima čine četvrtinu svih TPF-a (24,9 %), a u posljednjem razdoblju praćenja taj je postotak još veći i čini 28,3 % od svih TPF-a. Sva tri razdoblja međusobno se statistički značajno razlikuju (tablica 10).

Tablica 10. Udio bolesnika s pratećim bolestima prema razdobljima praćenja

			Prateće dijagnoze		Ukupno
			ne	da	
Razdoblje	1982. – 1990. (A)	N	1626	342	1968
		% od Razdoblje	82,6 %	17,4 %	100,0 %
		% od Ukupno	19,7 %	4,2 %	23,9 %
	1991. – 1999. (B)	N	2058	682	2740
		% od Razdoblje	75,1 %	24,9 %	100,0 %
		% od Ukupno	25,0 %	8,3 %	33,3 %
	2000. – 2009. (C)	N	2529	996	3525
		% od Razdoblje	71,7 %	28,3 %	100,0 %
		% od Ukupno	30,7 %	12,1 %	42,8 %
Ukupno		N	6213	2020	8233
		% od Razdoblje	75,5 %	24,5 %	100,0 %
		% od Ukupno	75,5 %	24,5 %	100,0 %

Pearsonov  $\chi^2 = 80,981$ ;  $P < 0,001$

Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 37,397$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 80,764$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 8,909$ ;  $P = 0,003$

### 5.3. Indikacije za terapijsku plazmaferezu

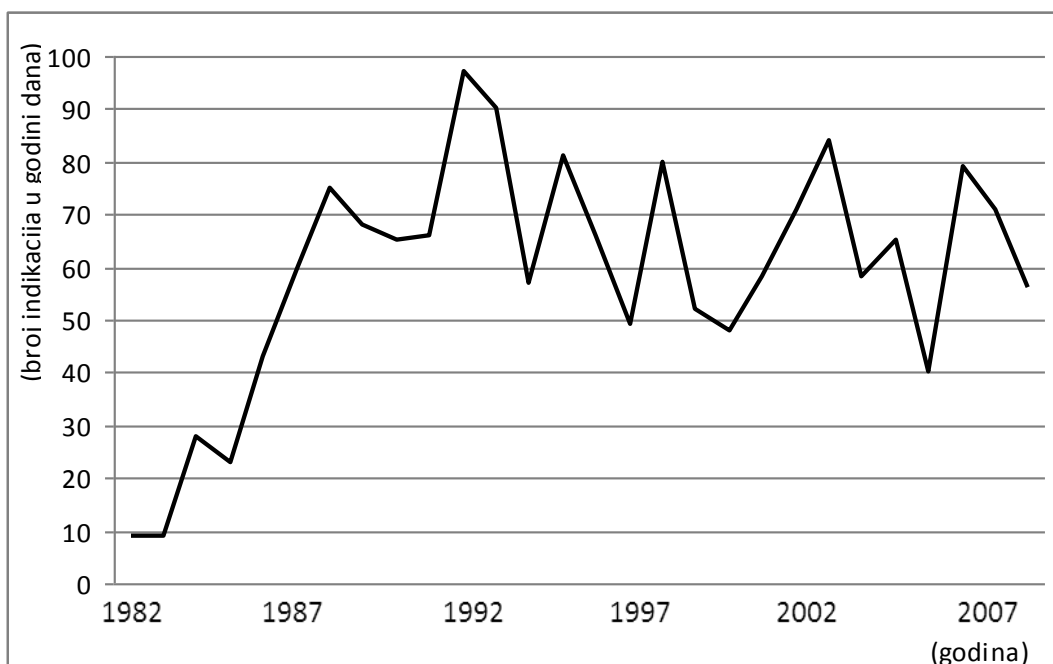
Terapijske plazmafereze primjenjivale su se u liječenju osoba oboljelih od 52 različite bolesti, odnosno u 52 različite indikacije. Sveukupan broj indikacija je 1648, odnosno  $1,8 \pm 2,2$  indikacije po bolesniku i  $5,0 \pm 3,7$  terapijske plazmafereze po indikaciji. Najmanji broj terapijskih plazmafereza provedenih za jednu indikaciju je jedan, a najveći 34. Najmanji broj postavljenih indikacija za terapijsku plazmaferezu u jednog bolesnika je jedan, a najveći 25.

Prosječan broj indikacija u godini dana tijekom cijelog razdoblja praćenja je  $58,9 \pm 22,2$ .

Najmanji broj indikacija za TPF bio je na početku 1982. i 1983. godine. Od tada je broj

indikacija za TPF očekivano rastao do početka 1990-ih, kada imamo najveći broj indikacija za TPF u jednoj godini: 97 (1992. godine). Nakon toga prosječan broj indikacija iznosi 63 indikacije godišnje (slika 11).

Slika 11. Broj indikacija za terapijsku plazmaferezu u godini dana tijekom praćenja



Usporedimo li prosječan broj terapijskih plazmafereza po indikaciji tijekom naša tri razdoblja praćenja nalazimo statistički značajnu razliku između sva tri razdoblja. Najmanje terapijskih plazmafereza po indikaciji provedeno je u 1990-ima, dok se u posljednjem razdoblju praćenja, unatoč raspoloživosti daleko učinkovitije imunosupresije, provodi najveći broj TPF-a po indikaciji (tablica 11).

Tablica 11. Broj terapijskih plazmafereza po indikaciji u tri različita razdoblja praćenja

Razdoblje	Broj postupaka/ indikaciji				
	X	SD	C	25, P,	75, P,
1982. – 1990. (A)	5	4	4	2	7
1991. – 1999. (B)	4	3	3	3	5
2000. – 2009. (C)	6	4	5	3	6

H = 52,154; P < 0,001

Post hoc \*A : B Z = -3,070; P = 0,002; \*A : C Z = -2,262; P = 0,024; \*B : C Z = -7,533; P < 0,001

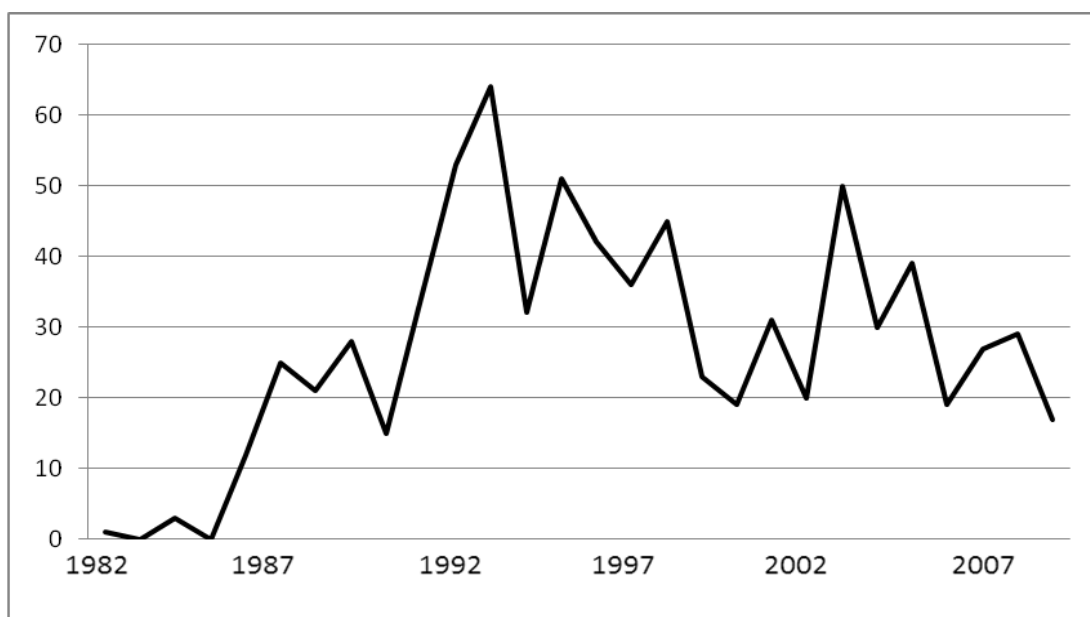
### 5.3.1. Neurološke indikacije

Najveći broj indikacija za terapijsku plazmaferezu postavljen je zbog neuroloških bolesti. Zabilježeno je ukupno 897 indikacija (54,4 % od ukupnog broja indikacija) u 430 bolesnika (47,9 % od ukupnog broja bolesnika), a provedeno je ukupno 3606 postupaka (43,8 % od ukupnog broja postupaka).

Najčešća indikacija za terapijsku plazmaferezu tijekom 28 godina praćenja je mijastenija gravis sa 766 indikacija (46,5 % od ukupnog broja indikacija) i 2938 postupaka (35,7 % od ukupnog broja TPF-a) provedenih u 310 bolesnika (34,6 % od ukupnog broja bolesnika) (slika 12). Od toga je 138 bolesnika liječeno terapijskom plazmaferezom u nekoliko navrata tijekom vremena zbog recidiva bolesti. Najveći broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednog bolesnika zbog mijastenije gravis je 112, a najmanji jedna. Prosječan broj terapijskih plazmafereza po bolesniku je  $9,5 \pm 10,8$ , a prosječan broj terapijskih plazmafereza provedenih po jednoj indikaciji je  $3,8 \pm 1,6$  (raspon od 1 do 13 terapijskih plazmafereza). Među bolesnicima prevladavaju žene, muškarci čine svega 26,1 % bolesnika. Udio muškaraca među bolesnicima u kojih je terapijska plazmafereza indicirana u više navrata nešto je veći, 44,5 %. Najmlađi bolesnik u vrijeme prve indikacije za terapijsku plazmaferezu imao je 12 godina, a

najstariji 83 godine. Prosječna životna dob bolesnika kod postavljanja prve indikacije za terapijsku plazmaferezu je 40 godina.

Slika 12. Broj indikacija za terapijsku plazmaferezu zbog mijastenije gravis tijekom razdoblja praćenja



Druga najčešća neurološka indikacija, a ujedno i peta najčešća indikacija za TPF u našoj bazi podataka je Guillain-Barréov sindrom. Zbog tog poremećaja postavljeno je ukupno 89 indikacija (5,4 % od ukupnog broja indikacija) za TPF kod jednako toliko bolesnika (9,9 % od ukupnog broja bolesnika), a provedeno je 470 postupaka (5,7 % od ukupnog broja TPF-a). Prosječan broj provedenih terapijskih plazmafereza zbog Guillain-Barréova sindroma je  $5,5 \pm 2,3$ ; najveći broj u jednog bolesnika je 16, a najmanji jedan. Muškarci prevladavaju među bolesnicima (61,8 %), a prosječna dob bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije su 42 godine. Najmlađi bolesnik imao je dvije godine, a najstariji 76.

Treća po učestalosti neurološka indikacija je multipla skleroza zbog koje je TPF-om liječeno 10 bolesnika (1,1 % od ukupnog broja bolesnika). Postavljeno je 14 indikacija (0,8 % od ukupnog broja indikacija), a provedeno 76 postupaka, što je 0,9 % od ukupnog broja provedenih terapijskih plazmafereza. Prosječna dob bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije bila je 30 godina, najmlađi bolesnik imao je 20 godina, a najstariji 41 godinu. Devedeset posto bolesnika bile su žene. U jednoj indikaciji provedeno je u prosjeku  $5,4 \pm 3,6$  terapijskih plazmafereza, najmanje jedna, a najviše 11.

Od rjeđih neuroloških indikacija nalazimo akutni diseminirani encefalomijelitis zbog kojeg je TPF-om liječeno sedam bolesnika (0,8 % od ukupnog broja bolesnika). Jedan bolesnik liječen je u dva navrata tako da je zabilježeno osam indikacija (0,5 % od ukupnog broja indikacija), a provedeno je ukupno 39 postupaka (0,5 % od ukupnog broja TPF-ova). Većina bolesnika bile su žene, svega 27,57 % bolesnika su muškarci. Prosječna dob bolesnika u vrijeme postavljanja indikacije za TPF bila je 26 godina. Najmlađi bolesnik imao je svega dvije godine, dok je najstariji imao 42 godine.

U tri bolesnika indikacija za TPF bila je neuromiotonija, a provedeno je ukupno 13 postupaka. Dva su bolesnika liječena s 11 terapijskih plazmafereza zbog transverznog mijelitisa. Jedan bolesnik je u tri navrata liječen terapijskom plazmaferezom (ukupno sedam postupaka) zbog kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije, a drugi je bolesnik u četiri navrata liječen terapijskom plazmaferezom zbog akutne spinalne amiotrofije (11 postupaka). Terapijskom plazmaferezom liječen je jedan bolesnik s Devicovom bolešću (pet postupaka), jedan zbog PANDAS sindroma (pet postupaka) i jedna bolesnica sa Stiff-person sindromom (tri postupka).



Nekoliko bolesnika liječeno je terapijskom plazmaferezom iako im nije bila postavljena točna dijagnoza; TPF-u se pribjelo kao jednom od posljednjih pokušaja liječenja bolesti nejasnih uzroka i otpornih na svaku drugu terapiju.

### 5.3.2. Hematološke indikacije

Druga po učestalosti skupina indikacija za terapijsku plazmaferezu su hematološke indikacije. Najčešća hematološka indikacija, a ujedno i druga indikacija po učestalosti u našoj bazi podataka, jest trombotička mikroangiopatija. Postavljeno je 167 indikacija za TPF, što čini 10,1 % od ukupnog broja indikacija, a provedeno je 1426 postupaka (17,3 % od svih postupaka). TPF-om je liječeno ukupno 69 bolesnika (7,7 % od svih bolesnika), od toga 20 bolesnika u nekoliko navrata (29,0 % od svih bolesnika s TMA-om). Prosječan broj postupaka po indikaciji jest  $8,5 \pm 5,2$ , najmanji jedna TPF, a najveći 26. Muškaraca je 52,2 %, a prosječna dob bolesnika je 30 godina. Najmlađi bolesnik u vrijeme postavljanja indikacije imao je godinu dana dok je najstariji bolesnik imao 78 godina.

Od hematoloških indikacija na drugome mjestu je desenzibilizacija zbog ABO nepodudarnosti prije transplantacije koštane srži. To je ujedno i treća indikacija po učestalosti u bazi sa 112 postavljenih indikacija (6,8 % od svih indikacija). Terapijska plazmafereza provedena je kod ukupno 109 bolesnika (12,2 % od ukupnog broja bolesnika), prosječne dobi 19 godina. Najmlađi bolesnik u vrijeme provođenja prvog postupka imao je tri godine, a najstariji 46 godina. Među bolesnicima je 49,5 % muškaraca. Provedeno je ukupno 258 TPF-a (3,1 % od svih postupaka), što u prosjeku iznosi  $2,3 \pm 1,1$  postupaka po indikaciji. Najveći broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednoj indikaciji zbog ove bolesti je osam, a najmanji jedna.

U češće hematološke indikacije spada još i hiperviskozni sindrom nastao zbog Waldenströmове makroglobulinemije ili multiplog mijeloma. Zbog hiperviskoznog sindroma

TPF-om su liječena 22 bolesnika, što je 3,2 % od ukupnog broja bolesnika. Provedeno je ukupno 168 TPF-a (2 % od svih TPF-a) u 35 indikacija (2,1 % od svih indikacija), što iznosi u prosjeku  $4,8 \pm 5,7$  terapijskih plazmafereza po indikaciji. Najmanji broj postupaka po indikaciji je jedan, a najveći 22. Prosječna dob bolesnika u vrijeme prve terapijske plazmafereze je 56 godina, najmlađi bolesnik imao je sedam godina, a najstariji 77 godina. Većina bolesnika s ovom indikacijom su žene, muškaraca je 44,8 %.

U hematološke indikacije ubrajamo i autoimunu hemolitičku anemiju zbog koje je terapijskim plazmaferezama liječeno devet bolesnika u jednako toliko indikacija (1,0 % od ukupnog broja bolesnika i 0,5 % od ukupnog broja indikacija). Provedeno je ukupno 48 postupaka, u prosjeku  $5,3 \pm 3,1$  terapijskih plazmafereza po indikaciji. U jedne bolesnice provedene su dvije terapijske plazmafereze zbog autoimune trombocitopenije, jednak broj postupaka proveden je i u trudne bolesnice koja je razvila protutijela na eritrocite fetusa.

Tijekom razdoblja praćenja postavljeno je ukupno 325 hematoloških indikacija (19,7 % od ukupnog broja indikacija), a provedeno 1904 terapijske plazmafereze (23,1 % od ukupnog broja postupaka). Liječeno je ukupno 218 hematoloških bolesnika (24,3 % od svih bolesnika), od čega su 49,1 % bili muškarci.

### 5.3.3. Imunološke indikacije

Tijekom praćenja zbog imunoloških bolesti TPF-om je liječeno ukupno 75 bolesnika (8,4 % od ukupnog broja bolesnika). U njih je postavljeno ukupno 160 indikacija (9,7 % od ukupnog broja indikacija), a provedeno je 1140 postupka (13,8 % od ukupnog broja postupaka).

Najčešća imunološka indikacija za TPF sa 105 indikacija (6,4 % od ukupnog broja indikacija) jest sistemski eritemski lupus. To je četvrta indikacija za terapijsku plazmaferezu po učestalosti u cjelokupnoj bazi podataka, iako u posljednjih pet godina nije provedena nijedna TPF s tom indikacijom. Liječeno je 55 bolesnika (6,1 % od ukupnog broja bolesnika) sa 729

terapijskih plazmafereza (8,9 % od ukupnog broja postupaka). Prosječno je provedeno  $6,9 \pm 4,1$  postupaka po indikaciji, najmanji broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednoj indikaciji je jedan, najveći 28. Muškarci čine svega 20 % bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, a prosječna dob bolesnika je 25 godina. Najmlađa bolesnica imala je 11 godina u vrijeme provođenja prve TPF, a najstarija 60 godina.

Zbog krioglobulinemije postavljena je 21 indikacija za TPF (1,3 % od svih indikacija), a provedeno je 127 postupaka (1,5 % od svih postupaka) u samo tri bolesnika. Prosječan broj terapijskih plazmafereza po indikaciji je  $6,0 \pm 3,1$ , najmanji broj postupaka po indikaciji jest jedan, a najveći 12.

Treća po učestalosti imunološka indikacija jest reumatoidni artritis. Ukupno je postavljeno 18 indikacija (1,1 % od ukupnog broja indikacija) u sedam bolesnika (0,8 % od ukupnog broja bolesnika), a provedeno je 95 terapijskih plazmafereza (1,2 % od svih postupaka). Najmlađi bolesnik u vrijeme postavljanja prve indikacije imao je 34 godine, a najstariji 52 godine. Prosječna dob bolesnika je 41 godina, a svi su bolesnici bili žene. Prosječan broj terapijskih plazmafereza po indikaciji je  $5,3 \pm 3,3$ , najmanji broj postupaka provedenih po indikaciji je jedan, a najveći 12.

Šest indikacija za TPF imala je jedna bolesnica zbog Sjögrenovog sindroma, a provedene su 32 terapijske plazmafereze. Šest indikacija za TPF bilo je zbog vaskulitisa (dva alergijska vaskulitisa, jedan poliarteritis nodoza, u ostalih nije točnije definiran tip vaskulitisa). S 54 terapijske plazmafereze liječeno je ukupno pet bolesnika. Dvije indikacije i po dva bolesnika liječena su TPF-om zbog polimiozitisa, a provedeno je ukupno 15 terapijskih plazmafereza. Po jedna indikacija i jedan bolesnik liječeni su ovim postupkom zbog dermatomiozitisa i sustavne skleroze.

#### 5.3.4. Nefrološke indikacije

Najčešća nefrološka indikacija je RPGN zbog kojeg je terapijskom plazmaferezom liječen 51 bolesnik (5,7 % od ukupnog broja bolesnika) u 85 indikacija (5,2 % od ukupnog broja indikacija). To je ujedno i peta indikacija za terapijsku plazmaferezu po učestalosti u našoj bazi podataka. Provedene su 762 terapijske plazmafereze (9,3 % od ukupnog broja postupaka), prosječno  $8,9 \pm 5,5$  postupaka po indikaciji. Najmanji broj provedenih postupaka u jednoj indikaciji je jedan, a najveći 34. Najmlađi bolesnik u vrijeme provođenja prvog postupka bio je u dobi od osam godina, a najstariji u dobi od 74 godine. Prosječna dob bolesnika je 39 godina, a većina bolesnika su muškarci (56,9 % bolesnika).

Druga nefrološka indikacija po učestalosti jest akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega. Postavljeno je 27 indikacija (1,6 % od svih indikacija) i provedeno 115 terapijskih plazmafereza (1,4 % od ukupnog broja postupaka). Prosječan broj postupaka po indikaciji je  $4,3 \pm 2,7$ , najmanji broj provedenih postupaka po indikaciji je jedan, a najveći 15. Liječeno je ukupno 20 bolesnika, što je 2,2 % od ukupnog broja bolesnika, a 70,0 % bolesnika su muškarci. Prosječna dob bolesnika bila je 31 godinu, najmlađi bolesnik u vrijeme postavljanja prve indikacije imao je 15 godina, a najstariji 65 godina.

Zbog recidiva ili novonastale fokalne segmentalne glomeruloskleroze nakon transplantacije bubrega postavljeno je 20 indikacija za terapijsku plazmaferezu (1,2 % od svih indikacija) u sedam bolesnika (0,8 % od svih bolesnika), a provedeno je 137 terapijskih plazmafereza (1,9 % od svih postupaka). To je ujedno treća po učestalosti indikacija za TPF iz područja nefrologije. Bolesnici su većinom muškarci (71,4 %) prosječne dobi 29 godina. Najmlađi bolesnik u vrijeme postavljanja indikacije za TPF imao je 15 godina, a najstariji 41 godinu. Prosječan broj postupaka po indikaciji je  $7,4 \pm 4,7$ , najmanji broj provedenih postupaka u jednoj indikaciji je jedna, a najveći 17.

Dvoje bolesnika (od bolesnika navedenih u prethodne dvije skupine) nastavilo je liječenje u kroničnom programu terapijske plazmafereze tijekom nekoliko godina. Prvi zbog razvoja kronične graft glomerulopatije (postavljene su četiri indikacije i provedene 43 terapijske plazmafereze). Indikacija za nastavak liječenja TPF-om u drugog bolesnika nije u cijelosti jasna. On je liječen TPF-om zbog akutnog humoralnog odbacivanja nakon kojeg je razvio nefrotsku proteinuriju čija etiologija nije bila razjašnjena biopsijom (recidiv FSGS-a?). Provedeno je ukupno 58 terapijskih plazmafereza u devet indikacija. Još dva bolesnika liječena su TPF-om zbog komplikacija nakon transplantacije bubrega. Jedan bolesnik zbog posttransplantacijske hemolitičke anemije (jedna indikacija, šest terapijskih plazmafereza), a drugi u pripremi za transplantaciju kadaveričnog bubrega zbog postojanja protutijela prema eritrocitima kadavera (jedna indikacija, jedna TPF).

Od nefroloških indikacija u bazi su zabilježeni još i kronični glomerulonefritis (dvije indikacije, jedan bolesnik, 13 terapijskih plazmafereza), Henoch-Schönleinova purpura (tri indikacije, jedan bolesnik, devet terapijskih plazmafereza) i nefrotski sindrom zbog FSGS-a (jedna indikacija, jedan bolesnik, dvije terapijske plazmafereze).

Sve nefrološke indikacije činile su ukupno 143 indikacije za TPF (8,7 % od ukupnog broja indikacija) u 82 bolesnika (9,1 % od ukupnog broja bolesnika). Zbog nefroloških indikacija provedeno je ukupno 1088 terapijskih plazmafereza (13,2 % od ukupnog broja postupaka).

### 5.3.5. Ostale indikacije

Hiperlipidemije i različita otrovanja indikacije su za terapijsku plazmaferezu koje se ne mogu smjestiti ni u jednu od dosada spomenutih medicinskih skupina. Zbog otrovanja je postavljeno 47 indikacija za terapijsku plazmaferezu (2,9 % od ukupnog broja indikacija), a liječeno je 47 bolesnika (5,2 % od ukupnog broja bolesnika). Provedeno je ukupno 175 terapijskih plazmafereza, što je 2,1 % od svih provedenih terapijskih plazmafereza. Raspon postupaka po indikaciji jest od jednog do deset, u prosjeku  $3,9 \pm 2,2$  po indikaciji. Terapijskom plazmaferezom liječeni su bolesnici u dobi od dvije do 66 godina, prosječna dob je deset godina. Većina bolesnika su žene, muškarci čine 42,6 %. Većina otrovanja bila je gljivama, 38 indikacija (80,9 % od svih otrovanja). Od ostalih otrova, zbog kojih su se provodile terapijske plazmafereze, nalazimo još digitalis, fenobarbiton, valproat, aminofilin i paracetamol, a u dva slučaja nije bila zabilježena tvar kojom su bili otrovani.

Zbog hiperlipidemija terapijskom plazmaferezom liječeno je 14 bolesnika (1,6 % od ukupnog broja bolesnika) u 100 postupaka (1,2 % od ukupnog broja postupaka). Postavljene su 24 indikacije, što je 1,5 % od svih indikacija. Većina bolesnika su muškarci (57,1 %), prosječna dob bolesnika je 45 godina. Raspon dobi bolesnika u vrijeme postavljanja prve indikacije bila je od 32 do 58 godina. Prosječan broj terapijskih plazmafereza po indikaciji je  $4,2 \pm 3,6$ , a raspon od jednog do 16 postupaka po indikaciji. Tri su bolesnika u vrijeme prve TPF bolovali i od akutnog pankreatitisa.

Tijekom prvog desetljeća praćenja zbog poremećaja funkcije štitnjače postavljeno je osam indikacija za TPF (0,5 % od ukupnog broja indikacija), a provedene su 33 terapijske plazmafereze (0,4 % od svih postupaka) u osam bolesnika (0,9 % od ukupnog broja bolesnika). Većinom su liječene žene (svega 20 % muškaraca), prosječne dobi 46 godina. Raspon dobi bolesnika u vrijeme provođenja prve TPF bio je između 31 i 62 godine, a raspon

provedenih postupaka po jednoj indikaciji kreće se između jednog i 13. Prosječan broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednoj indikaciji je  $4,1 \pm 4,0$ . Gotovo svi bolesnici bolovali su od hipertireoze, dvoje od Gravesove bolesti, jedan od Hashimotove bolesti. Samo u jednog bolesnika nije bilo poremećaja ravnoteže hormona štitnjače već je bila riječ o metastatskom karcinomu štitnjače.

Jedna od češćih indikacija za TPF tijekom prvog razdoblja praćenja bio je pemfigus. Zbog te bolesti terapijskom plazmaferezom liječeno je sedam bolesnika (0,8 % od ukupnog broja bolesnika), od čega su većina muškarci (71,4 %). Ukupno je provedeno 74 postupaka (0,8 % od svih terapijskih plazmafereza) u osam indikacija (0,5 % od ukupnog broja indikacija), što znači da je u prosjeku provedeno  $9,3 \pm 6,1$  terapijskih plazmafereza po indikaciji. Raspon učinjenih postupaka u jednoj indikaciji je između jednog i 20. Prosječna dob bolesnika je 38 godina, a raspon dobi u vrijeme postavljanja prve indikacije bio je između 18 i 74 godine.

Jedan bolesnik je liječen TPF-om zbog metastatskog hipernefroma, postavljene su dvije indikacije za TPF, a provedeno je šest postupaka.

U bazi podataka dvije su indikacije za TPF zbog paraneoplastičnog sindroma (Lambert-Eatonov sindrom i paraneoplastična cerebelarna degeneracija), zbog čega je provedeno devet terapijskih plazmafereza u dva bolesnika. Zatim, po jedna indikaciju za TPF zbog porfirije (provedeno je pet postupaka), fulminantnog hepatitisa (provedene dvije TPF), respiratorne insuficijencije nepoznate etiologije (provedena jedna TPF). Zbog desenzibilizacije u pripremi za transplantaciju srca TPF-om su liječena dva bolesnika u dvije indikacije. Provedeno je ukupno 18 postupaka, jedna TPF u prvog bolesnika, a 17 u drugog. Desenzibilizacija terapijskom plazmaferezom provedena je i zbog ABO inkompatibilnosti bolesnika pri transplantaciji jetre. Provedena su ukupno tri postupka u jednoj indikaciji. Indikacija za TPF u 14 bolesnika nije zabilježena (82 TPF).

Tablica 12. Indikacije za terapijsku plazmaferezu prema medicinskim specijalnostima te broj indikacija, bolesnika i postupaka

Medicinska specijalnost Dijagnoza	Broj indikacija N (%)	Broj bolesnika N (%)	Broj postupaka N (%)
<b>NEUROLOGIJA</b>	897 (54,4)	430 (47,9)	3606 (43,8)
mijastenija gravis	766 (46,5)	310 (34,6)	2938 (35,7)
Guillain-Barréov sindrom	89 (5,4)	89 (9,9)	470 (5,7)
multipla skleroza	14 (0,8)	10 (1,1)	76 (0,9)
Ostalo	28 (1,7)	21 (2,3)	122 (1,5)
<b>HEMATOLOGIJA</b>	325 (19,7)	218 (24,3)	1904 (23,1)
trombotička mikroangiopatija	167 (10,1)	69 (7,7)	1426 (17,3)
desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži	112 (6,8)	109 (12,2)	258 (3,1)
hiperviskozni sindrom	35 (2,1)	29 (3,2)	168 (2,0)
Ostalo	11 (0,7)	11 (1,2)	52 (0,6)
<b>IMUNOLOGIJA</b>	160 (9,7)	75 (8,4)	1140 (13,8)
sistemska eritemski lupus	105 (6,4)	55 (6,1)	729 (8,9)
krioglobulinemija	21 (1,3)	3 (0,3)	127 (1,5)
reumatoidni artritis	18 (1,1)	7 (0,8)	95 (1,2)
Ostalo	16 (1,0)	10 (1,1)	189 (2,3)
<b>NEFROLOGIJA</b>	146 (8,9)	82 (9,1)	1088 (13,2)
rapidno progresivni glomerulonefritis	85 (9,3)	51 (5,7)	762 (9,3)
akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega	27 (1,6)	20 (2,2)	115 (1,4)
recidiv fokalne segmentalne glomeruloskleroze nakon transplantacije bubrega	20 (1,2)	7 (0,8)	137 (1,9)
Ostalo	11 (0,7)	4 (0,4)	74 (0,9)
<b>OSTALO</b>	120 (7,3)	92 (10,3)	495 (6,0)
Trovanja	47 (2,9)	47 (5,2)	175 (2,1)
Hiperlipidemija	24 (1,5)	14 (1,6)	100 (1,2)



### 5.3.6. Skupine indikacija prema medicinskim specijalnostima tijekom razdoblja praćenja

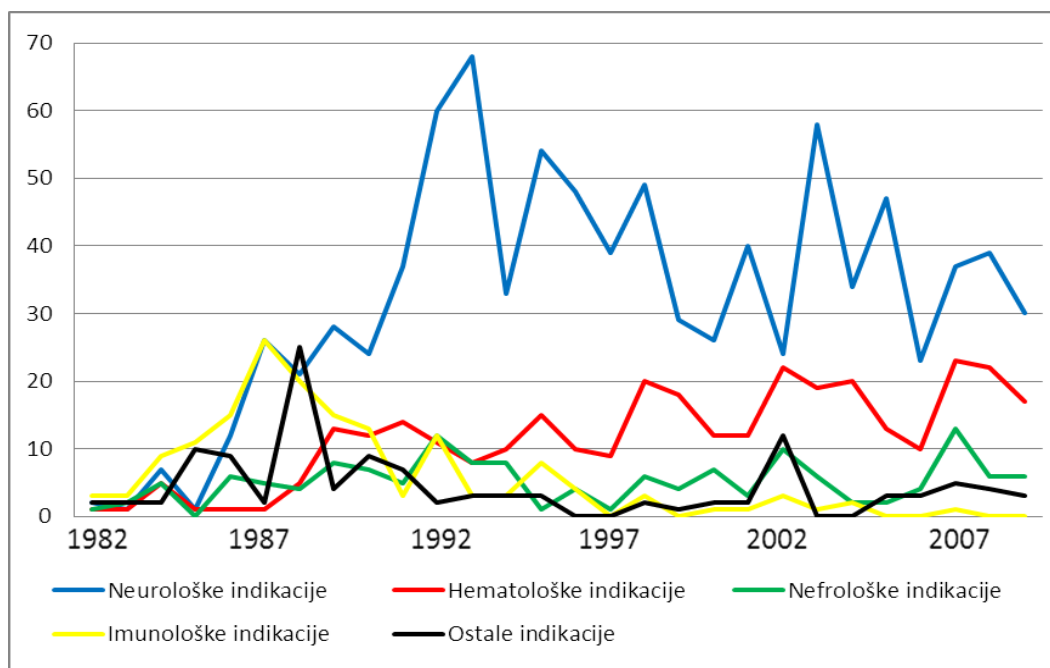
Skupine indikacija prema medicinskim specijalnostima i njihov omjer mijenjali su se tijekom razdoblja praćenja kako je prikazano u priloženim slikama i tablicama (slike 13 i 14, tablica 13). Najveću skupinu indikacija, kao što je već spomenuto, čine neurološke bolesti. Njihov broj naglo raste nakon 1987. godine i od tada čine najveću skupinu indikacija za TPF. Godine 1997. neurološke bolesti čine 80 % od svih indikacija za TPF. Početkom ovog tisućljeća broj neuroloških indikacija počinje stagnirati i smanjivati se, iako one i dalje ostaju najčešće indikacije za TPF.

Broj indikacija iz područja hematologije postupno raste tijekom cijelog razdoblja praćenja, osobito u posljednjih deset godina, tako da su hematološke indikacije postale druge po učestalosti.

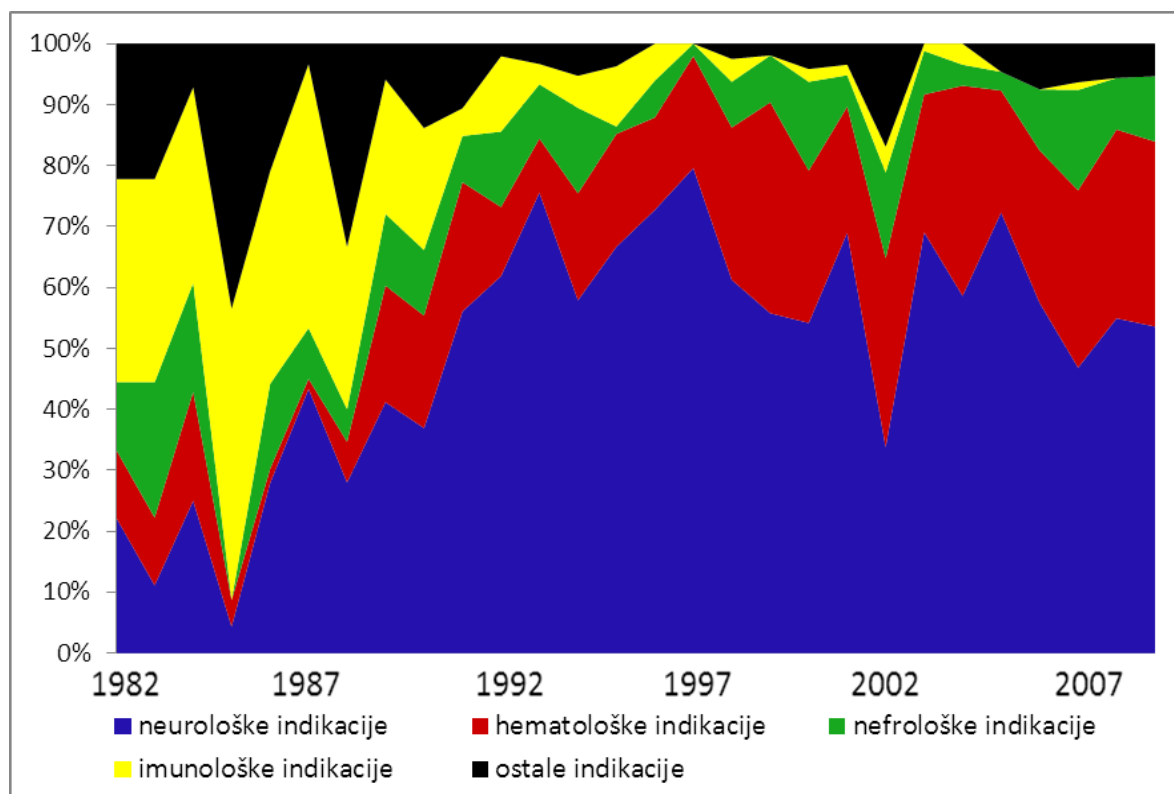
Imunološke bolesti treća su po učestalosti indikacija za TPF. Njihova učestalost posljedica je velikog broja postavljenih indikacija za TPF iz tog medicinskog područja tijekom prvih deset godina praćenja. Tada su imunološke bolesti činile gotovo polovicu svih indikacija za TPF. Primjerice, 1985. godine imunološke indikacije čine 48 % od svih indikacija za TPF.

Četvrto medicinsko područje po učestalosti indikacija za TPF je nefrologija. Broj nefroloških indikacija više-manje je konstantan tijekom cijelog razdoblja praćenja, samo se vrsta indikacija promijenila. Zbog porasta broja transplantacija bubrega u našem zavodu porastao je i broj indikacija za TPF radi rješavanja komplikacija transplantacije.

Slika 13. Udio terapijskih plazmafereza prema skupinama medicinskih specijalnosti tijekom praćenja



Slika 14. Udio terapijskih plazmafereza prema skupinama medicinskih specijalnosti tijekom praćenja



Uspoređujući prethodno spomenute skupine indikacija u tri razdoblja praćenja može se uočiti da su najčešće indikacije za TPF u prvom razdoblju iz područja imunologije. Taj je udio u sljedećim razdobljima praćenja značajno manji, svega 7,2 % u drugom razdoblju praćenja i 1,4 % u trećem razdoblju praćenja. Udjeli imunoloških indikacija za TPF statistički se značajno razlikuju između sva tri razdoblja praćenja. Udio neuroloških indikacija tijekom cijelog razdoblja praćenja je visok te se također statistički značajno razlikuje između sva tri razdoblja praćenja. Tijekom prvog razdoblja praćenja neurološke indikacije druge su po učestalosti, čine 24,5 % od svih indikacija. U drugom i trećem razdoblju neurološke indikacije na prvome su mjestu s 55,9 % od svih indikacija (drugo razdoblje praćenja) i 47,5 % od svih indikacija (treće razdoblje praćenja). S druge strane, kao što je već spomenuto, tijekom cijelog razdoblja praćenja udio hematoloških indikacija progresivno i statistički značajno raste: s 8,7

% od svih indikacija u prvom razdoblju, na 21,0 % od svih indikacija u drugom i, na koncu, na 32,8 % od svih indikacija u trećem razdoblju. Udio nefroloških indikacija ne mijenja se statistički značajno tijekom tri razdoblja praćenja te iznosi od 13,5 do 14,2 % od svih indikacija. Statistički značajno veći je i broj indikacija koje se ne mogu svrstati u ranije spomenute skupine u sva tri razdoblja praćenja. Najveći je u prvom razdoblju, 14,9 % od svih indikacija, dok u drugom razdoblju praćenja iznosi svega 2,4 %.

Tablica 13. Udio skupina indikacija za terapijsku plazmaferezu prema razdobljima praćenja

		Indikacije					Ukupno	
		Ostalo	Neurološke	Hematološke	Imunološke	Nefrološke		
Razdoblje	1982. – 1990. (A)	N	294	482	172	740	280	1968
		% od Razdoblje	14,9 %	24,5 %	8,7 %	37,6 %	14,2 %	100 %
		% od Ukupno	3,6 %	5,9 %	2,1 %	9,0 %	3,4 %	23,9 %
	1991. – 1999. (B)	N	67	1531	575	196	371	2740
		% od Razdoblje	2,4 %	55,9 %	21,0 %	7,2 %	13,5 %	100 %
		% od Ukupno	0,8 %	18,6 %	7,0 %	2,4 %	4,5 %	33,3 %
	2000. – 2009. (C)	N	151	1675	1155	48	496	3525
		% od Razdoblje	4,3 %	47,5 %	32,8 %	1,4 %	14,1 %	100 %
		% od Ukupno	1,8 %	20,3 %	14,0 %	0,6 %	6,0 %	42,8 %
Ukupno		N	512	3688	1902	984	1147	8233
		% od Razdoblje	6,2 %	44,8 %	23,1 %	12,0 %	13,9 %	100 %
		% od Ukupno	6,2 %	44,8 %	23,1 %	12,0 %	13,9 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 2377,523$ ;  $P < 0,001$

Ostalo: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 252,301$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 189,255$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 16,057$ ;  $P < 0,001$

Neurološke: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 460,061$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 279,197$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 43,200$ ;  $P < 0,001$

Hematološke: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 128,941$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 398,949$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 106,741$ ;  $P < 0,001$

Imunološke: post hoc \*A : B  $\chi^2 = 632,321$ ; P < 0,001; \*A : C  $\chi^2 = 1300,477$ ; P < 0,001; \*B : C  $\chi^2 = 135,610$ ; P < 0,001

Nefrološke: post hoc A : B  $\chi^2 = 0,415$ ; P = 0,520; A : C  $\chi^2 = 0,004$ ; P = 0,951; B : C  $\chi^2 = 0,417$ ; P = 0,519

### 5.3.7. Pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu

Uspoređeno je pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu tijekom prvih pet godina praćenja (1982. – 1986.) s pet najčešćih indikacija za TPF tijekom posljednjih pet godina praćenja (2005. – 2009.). Ukupan broj postupaka i indikacija za TPF posljednjih pet godina gotovo je triput veći u odnosu na broj postupaka i indikacija za TPF tijekom prvih pet godina praćenja. Vrsta indikacija također se značajno promijenila. Samo je mijastenija gravis prisutna među pet najčešćih indikacija u oba spomenuta razdoblja praćenja. Tri indikacije koje su među pet najčešćih indikacija za TPF u prvih pet godina praćenja (SLE, reumatoidni artritis i hipertireoza) nisu postavljene na kraju praćenja nijedanput. Peta najčešća indikacija za TPF u razdoblju od 1982. do 1986., akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega, još uvijek je aktualna, ali ne u tolikom broju kao na početku praćenja. U posljednjih su pet godina praćenja najčešće indikacije za TPF, uz mijasteniju gravis, trombotička mikroangiopatija, Guillain-Barréov sindrom, desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži i povrat FSGS-a nakon transplantacije bubrega. Sve te indikacije, osim desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži, bile su prisutne i u prvom razdoblju praćenja, ali u daleko manjem broju (tablica 14).

Tablica 14. Pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu u razdoblju od 1982. do 1986. godine te od 2005. do 2009. godine, kao i udio koji one čine u ukupnom broju indikacija u tom razdoblju praćenja

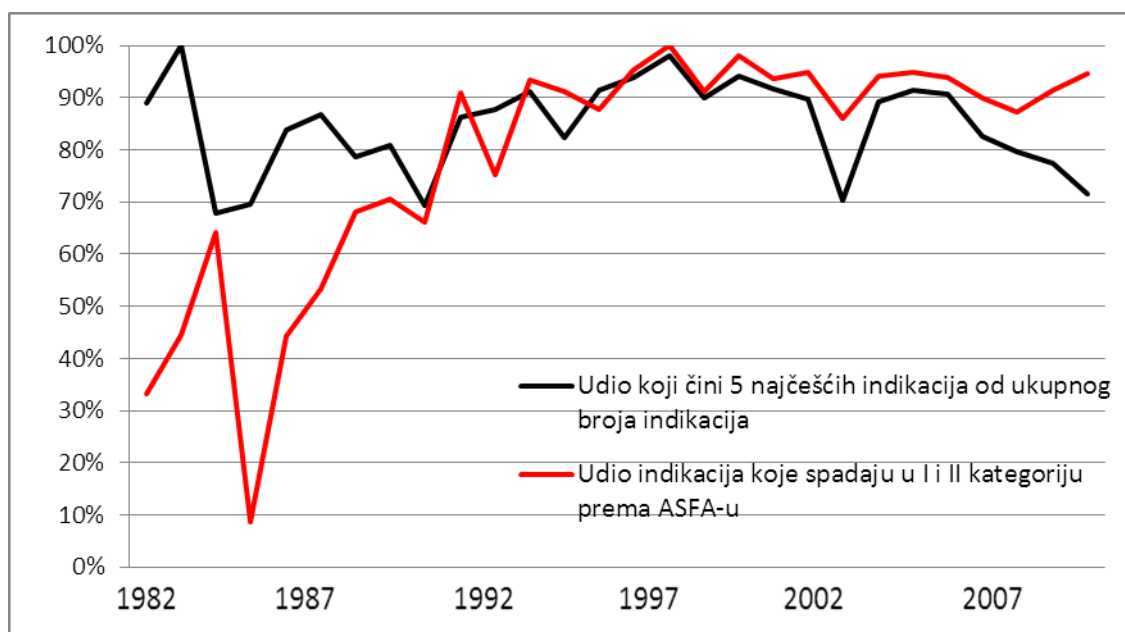
Razdoblje (godina)	<u>1982. – 1986.</u>	<u>2005. – 2009.</u>
Indikacija	N (%)	N (%)
sistemska eritemski lupus	24 (21,4)	0
mijastenija gravis	16 (14,3)	131 (42,1)
akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega	11 (9,8)	3 (1,00)
Hipertireoza	8 (7,1)	0
reumatoidni artritis	8 (7,1)	0
trombotička mikroangiopatija	4 (3,6)	56 (18,0)
Guillain-Barréov sindrom	1 (0,9)	21 (6,8)
ABO nepodudarnosti kod transplantacije koštane srži	0	21 (6,8)
povrat fokalne segmentalne glomeruloskleroze nakon transplantacije bubrega	3 (2,7)	17 (5,5)
ukupan broj pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu	67 (59,8)	246 (79,1)

Od 1982. do 1986. godine pet najčešćih indikacija za TPF čini 59,8 % od ukupnog broja indikacija za taj postupak u navedenom razdoblju. Taj je udio u posljednjih pet godina praćenja statistički značajno veći i iznosi 79,1 % ( $\chi^2 = 14,902$ ;  $P < 0,001$ ) (tablica 14).

Izračun je proširen na svih 28 godina praćenja i uočeno je da je udio pet najčešćih indikacija za TPF u ukupnom broju indikacija visok prve dvije godine praćenja, no nakon toga pada i ostaje niži do 1993. godine. Nakon te godine udio ponovno raste i čini više od 90 % od svih indikacija gotovo cijelo vrijeme praćenja do 2001. godine. Tada udio pet najčešćih indikacija za TPF u ukupnom broju indikacija ponovno počinje polako padati zbog ponovnog proširenja

spektra indikacija. Pad udjela u pet glavnih indikacija za TPF u ukupnom broju indikacija postaje još izraženiji posljednje četiri godine praćenja. S druge strane, udio indikacija iz I. i II. kategorije prema smjernicama ASA-e u ukupnom broju indikacija za TPF progresivno raste od početka praćenja do 1994. godine, nakon čega gotovo cijelo vrijeme iznosi više od 90 % od svih indikacija (slika 15).

Slika 15. Udio pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu u ukupnom broju indikacija i udio indikacija za terapijsku plazmaferezu iz I. i II. kategorije prema smjernicama ASA-e u ukupnom broju indikacija



Promjene u rasponu indikacija vidljive su i kada vrijeme praćenja podijelimo na tri razdoblja praćenja te odredimo pet najčešćih indikacija za TPF u svakom razdoblju i udio koji one čine u ukupnom broju indikacija u svakom tom razdoblju. U prvom razdoblju pet najčešćih indikacija čini 62,4 % od ukupnog broja indikacija, u drugom 86,8 %, a u trećem 81,3 %. Razlika u udjelu između sva tri razdoblja statistički je značajna (tablice 15, 16 i 17).

U sva tri razdoblja najčešća indikacija za TPF je mijastenija gravis. Ostale četiri najčešće indikacije u posljednja dva razdoblja praćenja su iste, samo se njihov raspored mijenja, a to su TMA, Guillain-Barréov sindrom, desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži i RPGN. U prvom razdoblju uz mijasteniju gravis među pet najčešćih indikacija nalazimo još i akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega, SLE, intoksikacije i reumatoidni artritis (tablice 15, 16 i 17).

Tablica 15. Najčešće indikacije u prvom razdoblju od 1982. do 1990. godine

Indikacija	Frekvencija	%
mijastenija gravis	105	27,6
sistemska eritemski lupus	72	18,9
Intoksikacija	23	6,1
akutno odbacivanje bubrega	19	5,0
reumatoidni artritis	18	4,7
desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži	15	3,9
trombotička mikroangiopatija	14	3,7
hiperlipoproteinemije	12	3,2
Guillain-Barréov sindrom	10	2,6
rapidno-progresivni glomerulonefritis	9	2,4
krioglobulinemija	9	2,4
hiperviskozni sindrom	9	2,1
Ostalo	66	17,4
Ukupno	380	100,0

Prvih pet indikacija: 62,3 % (A)



Tablica 16. Najčešće indikacije u drugom razdoblju od 1991. do 1999. godine

Indikacije	Frekvencija	%
mijastenija gravis	380	59,6
trombotička mikroangiopatija	52	8,2
desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži	52	8,2
rapidno-progresivni glomerulonefritis	40	6,3
Guillain-Barréov sindrom	30	4,7
sistemska eritemski lupus	25	3,9
hiperviskozni sindrom	18	2,8
Intoksikacija	17	2,7
krioglobulinemija	7	1,1
akutno odbacivanje bubrega	3	0,5
hiperlipoproteinemije	3	0,5
Ostalo	11	1,7
Ukupno	638	100,0

Prvih pet indikacija: 87 % (B)

Tablica 17. Najčešće indikacije u trećem razdoblju od 2000. do 2009. godine

Indikacije	Frekvencija	%
mijastenija gravis	281	44,6
trombotička mikroangiopatija	101	16,0
Guillain-Barréov sindrom	49	7,8
desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži	45	7,1
rapidno-progresivni glomerulonefritis	36	5,7
hiperviskozni sindrom	17	2,7
povrat FSGS nakon transplantacije bubrega	16	2,5
hiperlipoproteinemije	10	1,6
multipla skleroza	8	1,3
sistemska eritemski lupus	8	1,3
Intoksikacija	7	1,1
akutni demijelinizirajući encefalitis	7	1,1
Ostalo	45	7,1
Ukupno	630	100,0

Prvih pet indikacija: 81,2 % (C)

Razlika u udjelu indikacija:  $\chi^2 = 63,509$ ;  $P < 0,001$

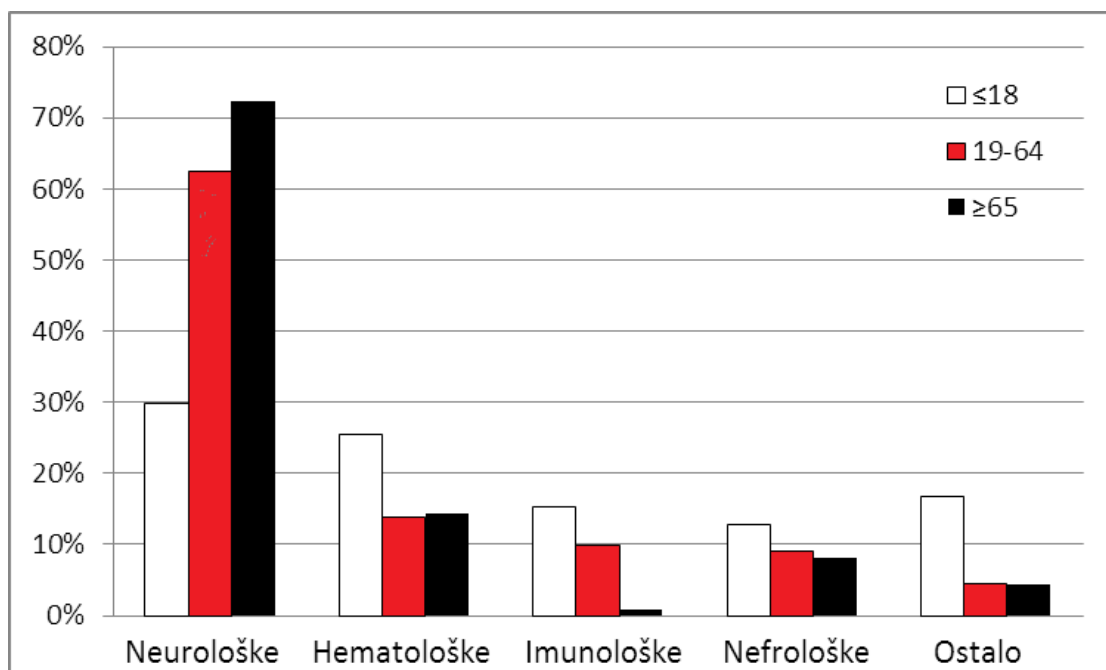
Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 82,646$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 48,065$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 5,462$ ;  $P = 0,020$

### 5.3.8. Indikacije prema dobnim skupinama

Postavljeno je ukupno 275 indikacija za liječenje terapijskom plazmaferezom u bolesnika u dobi od 18 godina ili manje, dok je u skupini bolesnika starijih od 64 godine postavljeno ukupno 112 indikacija. Preostala 1261 indikacija provedena je u bolesnika u dobi između 18 i 65 godina.

Najveći udio indikacija u svim dobnim skupinama je iz područja neurologije, no sâm udio razlikuje se među dobnim skupinama. U najstarijoj skupini bolesnika udio je najveći, a najmanji je u najmlađoj skupini bolesnika (72,3 % i 29,8 % indikacija u odgovarajućim skupinama). Nakon toga slijede hematološke indikacije, koje u najvećem postotku nalazimo u skupini najmlađih bolesnika (25,5 % indikacija), dok je njihov udio u skupini najstarijih bolesnika i bolesnika srednje dobi gotovo jednak (14,3 % i 13,9 % indikacija). Najveći udio imunoloških i nefroloških indikacija te indikacija koje ne spadaju u spomenute skupine medicinskih specijalnosti u skupini je najmlađih bolesnika (15,3 %, 12,7 % i 16,7 % indikacija). Udio nefroloških indikacija i indikacija koje ne spadaju u spomenute medicinske specijalnosti gotovo je jednak u skupinama najstarijih bolesnika i bolesnika srednje dobi (8,0 % i 9,0 % te 4,5 % i 4,5 % indikacija). Udio indikacija za TPF iz područja imunologije najmanji je u najstarijoj dobnoj skupini i razlikuje se u istom postotku u skupini odraslih bolesnika (0,9 % naspram 10,0 %) (slika 16).

Slika 16. Udio indikacija za terapijsku plazmaferezu u medicinskim specijalnostima prema dobnim skupinama



Prosječan broj provedenih terapijskih plazmafereza po indikaciji statistički se značajno ne razlikuje između dobnih skupina (tablica 18).

Tablica 18. Broj terapijskih plazmafereza po indikaciji u tri dobne skupine

		Broj postupaka		
		C	25. P.	75. P.
Dobna skupina	≤ 18	4	2	6
	19 – 64	4	3	6
	≥ 65	4	3	6

H = 0,699; P = 0,705

### *Indikacije – najmlađa dobna skupina bolesnika*

Najčešća indikacija za terapijsku plazmaferezu u najmlađoj skupini bolesnika je mijastenija gravis, s ukupno 67 indikacija i 242 provedena postupka kod 28 bolesnika. To je 24,4 % od svih indikacija kod najmlađih bolesnika i 8,7 % od svih indikacija za mijasteniju gravis zabilježenih tijekom razdoblja praćenja u Zavodu.

Druga indikacija za TPF po učestalosti u skupini najmlađih bolesnika su intoksikacije, s 41 indikacijom, 168 provedenih postupaka i 41 tretiranim bolesnikom. To čini 87,2 % od svih indikacija za TPF zbog intoksikacija i 14,9 % od svih indikacija među najmlađim bolesnicima. U većini slučajeva bila je riječ o micetizmu (35 indikacija), samo u šest slučajeva bila je riječ o intoksikaciji drugim tvarima: valproatom, paracetamolom, fenobarbitonom, aminofilinom i sulofonom. U jednom slučaju nije zabilježena tvar kojom je bolesnik bio intoksiciran.

Treća indikacija je SLE s 39 indikacija, što čini 14,2 % od svih indikacija u najmlađoj skupini i 37,1 % od svih indikacija za TPF zbog tog poremećaja. Provedeno je 286 postupaka kod 25 bolesnika.

Samo dvije indikacija manje, 37 indikacija za TPF, postavljeno je zbog TMA-e. Provedeno je ukupno 297 postupaka kod 23 bolesnika. Indikacije za TPF zbog TMA-e u najmlađih bolesnika čine 22,2 % od svih indikacija za TPF zbog TMA-e i 13,5 % od svih indikacija za TPF kod bolesnika u dobi od 18 godina ili manje.

Zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži u bolesnika u dobi od 18 godina ili manje postavljeno je 30 indikacija za TPF. To čini 26,8 % od svih indikacija za TPF zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži u bazi podataka i 10,9 % od svih indikacija u najmlađoj skupini bolesnika. Provedeno je ukupno 59 postupaka kod 28 bolesnika.

Među češćim indikacijama za TPF u najmlađoj skupini bolesnika nalazimo još RPGN sa 16 indikacija kod 11 bolesnika i provedenih 135 postupaka. Indikacije za TPF zbog RPGN-a čine 5,86 % od svih indikacija u najmlađoj skupini bolesnika i 18,8 % od svih indikacija za TPF zbog RPGN-a.

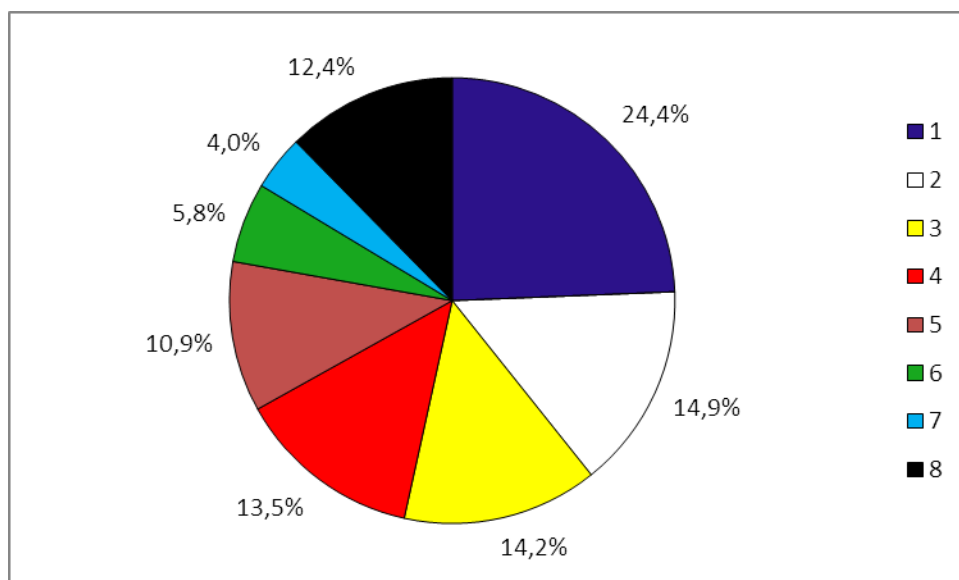
Jedanaest bolesnika liječeno je sa 63 terapijske plazmafereze u 11 indikacija zbog Guillain-Barréova *sindroma*. Indikacije za TPF zbog Guillain-Barréova *sindroma* čine 4 % od svih indikacija u skupini najmlađih bolesnika i 12,4 % od svih indikacija za TPF zbog tog sindroma.

Zbog recidiva FSGS-a nakon transplantacije bubrega postavljeno je osam indikacija za TPF kod dva bolesnika, a provedeno je 80 postupaka. To je 2,9 % od svih indikacija u najmlađoj dobnoj skupini i čini 40 % od svih indikacija za TPF radi povratka FSGS-a nakon transplantacije bubrega.

Akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega kod bolesnika u dobi od 18 godina ili manje čini 18,5 % od svih indikacija za TPF zbog te bolesti. Liječena su ukupno tri bolesnika s 20 postupaka. Taj poremećaj čini 1,8 % od svih indikacija za TPF u najmlađoj skupini bolesnika.

Preostala 21 indikacija za TPF postavljena je zbog vrlo različitih bolesti. Po dvije indikacije postavljene su zbog AIHA-e, hiperlipidemije i transverzalnog mijelitisa. Sve ostale bolesti imaju po jednu indikaciju. To su encefalitis, fulminantni hepatitis, poliarteritis nodoza, dermatomiozitis, progresivna sustavna skleroza, nefrotski sindrom zbog FSGS-a, PANDAS sindrom i dr. Kod jednog bolesnika nije zabilježena bolest zbog koje je postavljena indikacija za TPF (slika 17).

Slika 17. Udio pojedinih indikacija za terapijsku plazmaferezu u ukupnom broju indikacija u mlađoj populaciji



1. mijastenija gravis, 2. otrovanja, 3. SLE, 4. TMA, 5. desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži, 6. RPGN, 7. Guillain-Barréov sindrom, 8. ostalo

#### *Indikacije – najstarija dobna skupina bolesnika*

Najčešća indikacija u najstarijoj skupini bolesnika jest mijastenija gravis, zbog koje je postavljeno 68 indikacija za TPF (8,9 % od ukupnog broja indikacija zbog mijastenije gravis). Mijastenija čini 60,7 % od svih indikacija za TPF u starijoj populaciji bolesnika te su zbog nje provedena 272 postupka kod 38 bolesnika.

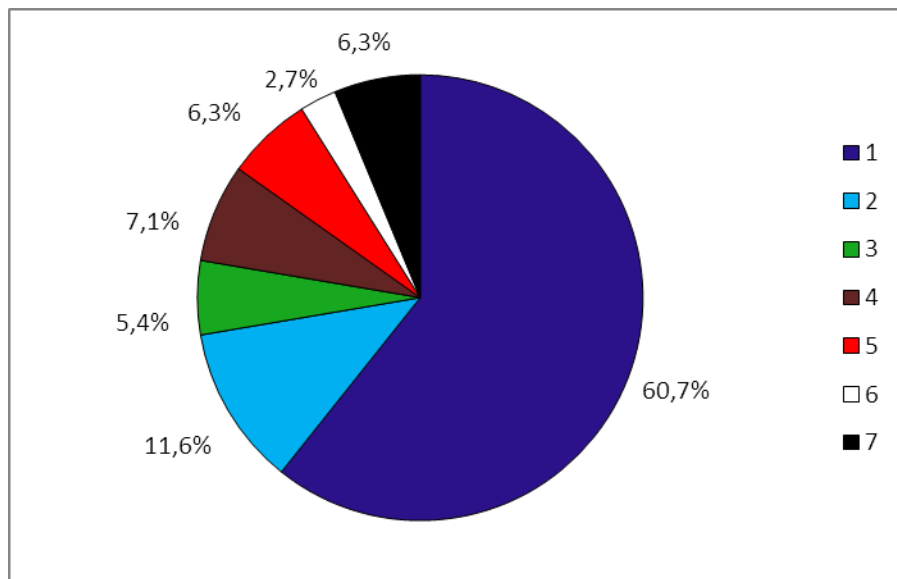
Druga po učestalosti indikacija je Guillain-Barréov sindrom s 13 indikacija, jednako toliko bolesnika i 65 provedenih terapijskih plazmafereza. To je 11,6 % od svih indikacija u starijoj populaciji bolesnika i 14,6 % od svih indikacija za TPF zbog Guillain-Barréova sindroma.

Zbog RPGN-a postavljeno je osam indikacija za TPF u starijoj skupini bolesnika. To je treća po učestalosti indikacija u toj skupini, čini 7,1 % od svih indikacija u starijoj populaciji i 9,4

% od svih indikacija za TPF zbog RPGN-a. Liječeno je ukupno šest bolesnika sa 76 terapijskih plazmafereza. Sljedeća indikacija po učestalosti je hiperviskozni sindrom sa sedam indikacija i 23 postupka kod 6 bolesnika. Hiperviskozni sindrom čini 8,2 % od svih indikacija u starijoj populaciji, a indikacije u ovoj skupini čine 20 % od svih indikacija za TPF zbog hiperviskoznog sindroma. Zbog TMA provedene su 62 terapijske plazmafereze kod pet bolesnika u šest indikacija. Indikacije za terapijsku plazmaferezu zbog TMA u starijoj populaciji čine svega 5,4 % od svih indikacija, ali svega 3,6 % od svih indikacija za TPF zbog TMA-e.

Od rjeđih indikacija u starijoj dobnoj skupini možemo još naći tri indikacije za TPF zbog AIHA-e kod tri bolesnika. Provedeno je ukupno 19 terapijskih plazmafereza, a ova indikacija čini svega 2,8 % od svih indikacija kod starijih bolesnika, ali i 33,3 % od svih indikacija za TPF zbog AIHA-e. Dvije indikacije kod starijih bolesnika postavljene su zbog otrovanja (u oba slučaja bila je riječ o otrovanju digitalisom). Provedene su ukupno tri terapijske plazmolize, a indikacije u starijoj dobnoj skupini čine 4,3 % od svih indikacija za TPF zbog otrovanja. Po jedna indikacija za TPF u najstarijoj skupini bolesnika zabilježena je zbog paraneoplastičnog sindroma (pet postupaka, 50 % od svih indikacija zbog paraneoplastičnog sindroma), akutnog humoralnog odbacivanja presatka bubrega (četiri postupka, 3,85 % od svih indikacija za TPF zbog akutnog humoralnog odbacivanja presatka bubrega). Zatim, po jedna indikacija za TPF zabilježena je zbog pemfigusa (jedan postupak, 14,29 % od svih indikacija zbog pemfigusa) i vaskulitisa (11 postupaka, 16,6 % od svih indikacija za TPF zbog vaskulitisa). Indikacija za TPF kod jednog bolesnika je nepoznata (Slika 18).

Slika 18. Udio pojedinih indikacija za terapijsku plazmaferezu u ukupnom broju indikacija u najstarijoj dobnoj skupini



1 = mijastenija gravis, 2 = Guillain-Barréov sindrom, 3 = RPGN, 4 = hiperviskozni sindrom, 5 = TMA, 6 = autoimuna hemolitička anemija, 7 = ostalo

#### 5.4. Volumeni izmjene i otopine za nadoknadu volumena

Prosječno je po postupku obavljena izmjena  $2412,9 \pm 794,7$  mL. Najmanja količina izmijenjene tekućine iznosila je 200 mL, a najveća 7000 mL. Kao nadomjesna otopina korišteni su 5%-tni albumini, SSP, Ringerova otopina, fiziološka otopina i 5 %-tna glukoza, bilo sami ili u različitim kombinacijama. Najčešće korištena otopina za zamjenu volumena su 5 %-tni albumini. Primijenjeno je u ukupno 6528 postupaka, a u prosjeku je primjenjivano  $1674,3 \pm 947,3$  mL po postupku. Druga najčešće korištena otopina za nadoknadu volumena je Ringerova otopina koja je primijenjena u 5651 postupku s prosječno  $837,9 \pm 260,4$  mL. SSP korištena je u 1780 postupaka, a u prosjeku je mijenjano  $2330,6 \pm 978,5$  mL po postupku. Fiziološka otopina korištena je u svega 98 postupaka, prosječno primijenjen volumen u jednoj izmjeni bio je  $493,9 \pm 297,3$  mL. Kao otopina za nadoknadu volumena najmanje je



primjenjivana 5 %-tna glukoza, u svega 13 postupaka, prosječan volumen u izmjeni iznosi  $392,3 \pm 138,2$  mL.

Isključivo 5 %-tni albumini primijenjeni su kod 131 bolesnika u 903 postupka, prosječan volumen izmjene iznosio je 2740 mL. Najčešće su 5 %-tni albumini korišteni u kombinaciji s Ringerovom otopinom. Takva kombinacija primijenjena je u ukupno 611 bolesnika u 5429 postupaka. Omjer 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine u prosjeku je iznosio 1,7 : 1 (1474 mL : 852 mL). Petnaest bolesnika primilo je kao nadomjesnu otopinu kombinaciju 5 %-tnih albumina i fiziološke otopine, u ukupno 58 postupaka. Omjer 5 %-tnih albumina i fiziološke otopine u prosjeku je bio 4,8 : 1 (2328 mL : 481 mL). SSP i 5 %-tni albumini korišteni su u kombinaciji kod šest bolesnika u 15 postupaka s omjerom 1,9 : 1 (1700 mL 5 %-tnih albumina : 907 mL SSP-a). Samo u jednog bolesnika u jednoj terapijskoj plazmaferezi primijenjena je kombinacija 5 %-tnih albumina i 5 %-tne glukoze 7 : 1 (3500 mL : 500 mL).

Kombinacija 5 %-tnih albumina, Ringerove otopine i SSP-a (u prosjeku 2513 mL : 511 mL : 794 mL odgovarajuće otopine, odnosno 4,9 : 1 : 1,6) primijenjena je kod 19 bolesnika u 108 postupaka. Tri su bolesnika u šest postupaka kao nadomjesnu tekućinu primila kombinaciju 5 %-tnih albumina, Ringerove otopine i fiziološke otopine (u prosjeku 1057 mL : 333 mL : 417 mL odgovarajuće otopine, odnosno 3,2 : 1 : 1,3). Dva su bolesnika u četiri postupka primila nadoknadu volumena kombinacije 5 %-tnih albumina, SSP-a i 5 %-tne glukoze (1624 mL : 900 mL : 500 mL). Jedan bolesnik je kao volumen nadoknade u dva postupka primao nadoknadu 5 %-tnih albumina, Ringerove otopine i 5 %-tne glukoze (2000 mL : 1000 mL : 500 mL). Nadalje, jedan bolesnik je kao otopinu za nadoknadu volumena u tri postupka primao kombinaciju 5 %-tnih albumina, SSP i fiziološke otopine (750 mL; 750 mL; 200 mL)

Kod 123 bolesnika u 1509 postupaka od početka tretmana primijenjena je isključivo SSP. Primijenjeno je prosječno 2420 mL SSP-a po postupku. Osim u već ranije opisanim

kombinacijama s 5 %-tnim albuminima, SSP se koristila kao nadomjesna tekućina i u kombinaciji s Ringerovom otopinom kod 16 bolesnika u 105 postupaka. Prosječan omjer SSP-a i Ringerove otopine jest 5,9 : 1 (2879 mL : 488 mL). Kombinacija SSP-a i fiziološke otopine u prosječnom omjeru 5,4 : 1, ili 2747 mL : 513 mL odgovarajućih otopina, primijenjena je kod šest bolesnika u 30 postupaka kao otopina za nadoknadu volumena. Tri bolesnika u šest su postupaka kao nadomjesnu tekućinu primali kombinaciju SSP-a i 5 %-tne glukoze (1186 mL : 267 mL, odnosno 4,4 : 1).

Samo je jedan bolesnik u jednom postupku kao otopinu za nadoknadu volumena primio isključivo fiziološku otopinu (2000 mL). U 52 postupka (šest bolesnika) izgubljeni su podatci o volumenu i sastavu otopine za nadoknadu volumena (tablica 19).

Tablica 19. Primijenjene kombinacije otopina za nadoknadu volumena

Broj bolesnika/ broj postupaka	5 %-tni albumini (mL)	SSP (mL)	Ringerova otopina (mL)	Fiziološka otopina (mL)	5 %-tna glukoza (mL)
131/903	2 740				
611/5429	1 474		852		
15/58	2 328			481	
6/15	1700	907			
1/1	3500				500
19/108	2513	794	511		
2/4	1624	900			500
1/3	750	750		200	
3/6	1057		333	417	
½	2000		1000		500
123/1509		2420			
16/105		7879	488		
6/30		2747		513	
3/6		1185			267
1/1				2000,00	

Kada se usporede prosječni volumeni izmjene tijekom terapijske plazmafereze korištene u tri razdoblja praćenja nalaze se statistički značajne razlike između sva tri. Najmanji volumeni izmjene korišteni su u prvom razdoblju praćenja, a najveći u posljednjem razdoblju praćenja (tablica 20).

Tablica 20. Prosječni volumeni izmjene tijekom terapijske plazmafereze u tri razdoblja praćenja

		Volumen izmjene (mL)		
		C	25, P,	75, P,
Razdoblje	1982. – 1990.	2000	2000	2000
	1991. – 1999.	2000	2000	2000
	2000. – 2009.	3000	2000	3500

$H = 2464,859; P < 0,001$

Post hoc \*A : B  $Z = -17,405; P < 0,001$ ; \*A : C  $Z = -41,821; P < 0,001$ ; \*B : C  $Z = -36,704$ ;

$P < 0,001$

		Volumen izmjene (mL)	
		Srednja vrijednost	Standardna devijacija
Razdoblje (godine)	1982. – 1990.	1974	441
	1991. – 1999.	2184	516
	2000. – 2009.	2836	912

Statistički značajne razlike tijekom tri razdoblja praćenja postoje i u volumenima upotrijebljenih 5 %-tnih albumina, Ringerove otopine i SSP-a. Volumen upotrijebljenih 5 %-tnih albumina u otopini za nadoknadu tekućine raste gotovo paralelno s porastom volumena izmjene. Najveći volumeni 5 %-tnih albumina upotrebljavani su u posljednjem razdoblju praćenja, a najmanji u prvom razdoblju praćenja. SSP tijekom prvih pet godina praćenja nije upotrebljavana u otopinama za nadoknadu volumena. Nakon toga volumen upotrijebljene SSP počinje rasti (slika 19), no statistički značajna razlika nalazi se samo između prvog razdoblja praćenja s jedne strane i preostala dva razdoblja praćenja s druge strane. Nasuprot tome, volumen upotrijebljene Ringerove otopine u otopini za nadoknadu volumena postupno opada tijekom cijelog razdoblja praćenja i postoje statistički značajne razlike između sva tri razdoblja praćenja. Volumen upotrijebljene Ringerove otopine u prvom razdoblju praćenja je

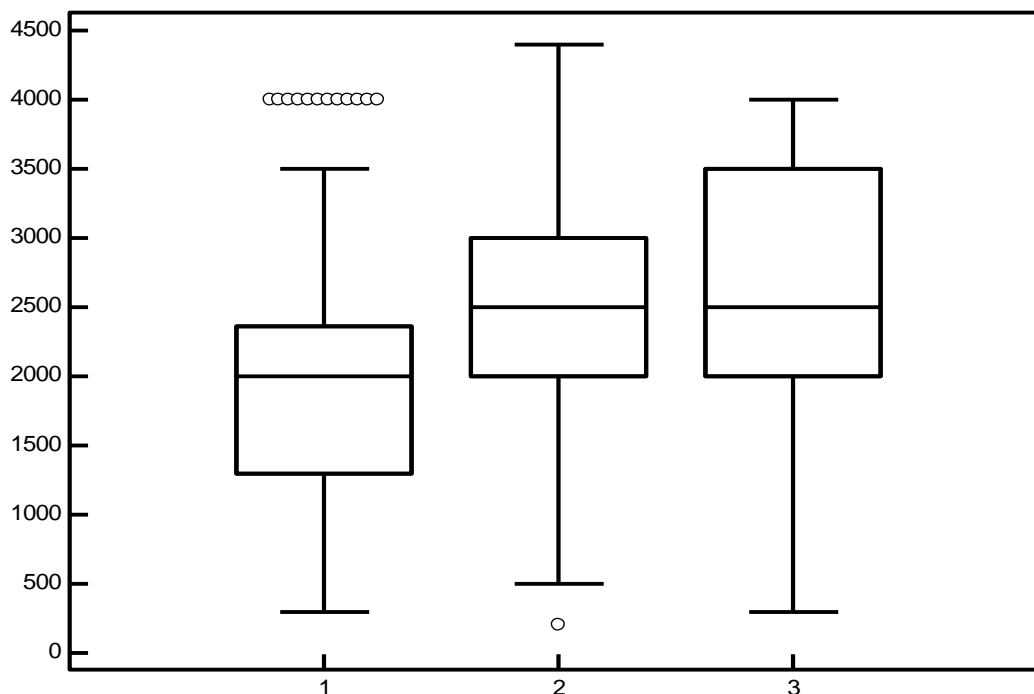
najveći, a u posljednjem razdoblju je najmanji, obrnuto proporcionalno volumenima upotrijebljenih 5 %-tnih albumina (tablica 21).

Volumeni upotrijebljene 5 %-tne glukoze i fiziološke otopine mali su u odnosu na volumene Ringerove otopine, SSP-a i 5 %-tnih albumina te stoga nisu zasebno uspoređivani.

Tablica 21. Promjena prosječnog volumena izmjene tijekom tri razdoblja praćenja

		Razdoblje			H	P	Post hoc P < 0,05*
		1982. – 1990. (A)	1991. – 1999. (B)	2000. – 2009. (C)			
SSP (mL)	C	2000	2500	2500	51,487	< 0,001	A : B, A : C
	25. P.	1300	2000	2000			
	75. P.	2400	3000	3500			
5 %-tni albumini (mL)	C	1000	1000	2500	2541,770	< 0,001	A : B, A : C, B : C
	25. P.	1000	1000	2000			
	75. P.	1000	1000	3000			
Ringerova otopina (mL)	C	1000	1000	500	2770,170	< 0,001	A : B, A : C, B : C
	25. P.	1000	1000	500			
	75. P.	1000	1000	500			

Slika 19. Volumeni svježe smrznute plazme upotrijebljene u otopini za nadoknadu volumena tijekom tri razdoblja praćenja



1 = prvo razdoblje, 2 = drugo razdoblje, 3 = treće razdoblje

#### 5.4.1. Dobne skupine i volumeni izmjene

Prosječan volumen izmjene u skupini najstarijih bolesnika iznosi  $2725,1 \pm 773,0$  mL, što je statistički značajno veći volumen u usporedbi s istim volumenom primijenjenim kod odraslih bolesnika (dob između 18 i 65 godina). Prosječan volumen izmjene u skupini odraslih bolesnika je  $2483,2 \pm 718,1$  mL. Prosječan volumen izmjene u najmlađoj je skupini bolesnika  $1857,4 \pm 713,9$  mL, što je statistički značajno manje od volumena izmjene u odraslih bolesnika i bolesnika iz najstarije dobne skupine (tablica 22).

Tablica 22. Volumen izmjene tijekom terapijske plazmafereze prema dobnim skupinama

		Volumen izmjene (mL)		
		C	25. P.	75. P.
Dobna skupina	≤ 18 (A)	2000	1500	2000
	19 – 64 (B)	2000	2000	3000
	≥ 65 (C)	2500	2000	3500

H = 918,263; P < 0,001

Post hoc \*A : B Z = -28,233; P < 0,001; \*A : C Z = -20,975; P < 0,001; \*B : C Z = -9,039; P < 0,001

		Volumen izmjene (mL)	
		X	SD
Dobna skupina	≤ 18	1857	714
	19 – 64	2483	718
	≥ 65	2725	773

Primjena SSP-a također se značajno razlikuje među svim dobnim skupinama. Najveći postotak terapijskih plazmafereza tijekom kojih je primijenjena SSP kao otopina za nadoknadu volumena zabilježen je u najmlađoj dobnj skupini (32,0 % terapijskih plazmafereza), zatim slijedi skupina bolesnika srednje dobi (20,1 % terapijskih plazmafereza) i na kraju skupina najstarijih bolesnika (12,7 % terapijskih plazmafereza) (tablica 23).

Tablica 23. Primjena smrznute svježe plazme kao otopine za nadoknadu volumena tijekom terapijske plazmafereze prema dobnim skupinama

			SSP		Ukupno
			neda		
Dobna skupina	≤ 18 (A)	N	977	459	1436
		% od Dobna skupina	68,0 %	32,0 %	100 %
		% od Ukupno	12,5 %	5,8 %	18,3 %
	19 – 64 (B)	N	4691	1178	5869
		% od Dobna skupina	79,9 %	20,1 %	100 %
		% od Ukupno	59,8 %	15,0 %	74,8 %
	≥ 65 (C)	N	476	69	545
		% od Dobna skupina	87,3 %	12,7 %	100 %
		% od Ukupno	6,0 %	0,9 %	6,9 %
Ukupno		N	6144	1706	7850
		% od Dobna skupina	78,3 %	21,7 %	100 %
		% od Ukupno	78,3 %	21,7 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 124,253$ ;  $P < 0,001$

Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 79,107$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 105,159$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 23,856$ ;  $P < 0,001$

## 5.5. Antikoagulantna terapija

Radi sprječavanja grušanja u izvantjelesnom optoku krvi tijekom terapijske plazmafereze bolesnik je primao nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin, koji su davani u arterijsku liniju (cijev kojom krv teče od bolesnika prema plazmafiltru). Ako je kod bolesnika postojala kontraindikacija za primjenu antikoagulantnog sredstva, u arterijsku liniju umjesto heparina davani su bolusi fiziološke otopine. Bolusi su obično iznosili oko 100 mL, primjenjivani su svakih 30 minuta. Bolesnik je na taj način tijekom postupka primio u infuziji oko 500 mL fiziološke otopine. U svega nekoliko postupaka korištena je regionalna heparinizacija, što znači da je u arterijsku liniju davan heparin u infuziji, a u vensku infuzija protamina u točno određenom omjeru. Ta se antikoagulantna terapija također koristila u



bolesnika s visokim rizikom od krvarenja. Antikoagulantna terapija koja se koristi kod LDL afereza kombinacija je nefrakcioniranog heparina i citrata.

Nefrakcionirani heparin u Zavodu je najčešće primjenjivan antikoagulans tijekom terapijskih plazmafereza. Primijenjen je u 723 bolesnika u 6698 postupaka. Doza i način primjene nefrakcioniranog heparina varirao je tijekom godina, ovisno o kliničkom stanju i tjelesnoj težini bolesnika i o tadašnjem antikoagulantnom protokolu. Najmanja primijenjena doza je 500 IJ danih kontinuirano tijekom pet TPF-ova kod jednog bolesnika. Najveća primijenjena doza je 15 000 IJ primijenjena kod jednog bolesnika u 16 postupaka. Protokol antikoagulantne terapije tada je bio: početni bolus 5000 IJ, a nakon toga još 10 000 IJ kontinuirano tijekom cijelog postupka. Većina bolesnika, njih 326 u 3232 TPF-a, primilo je antikoagulantnu terapiju u obliku početnog bolusa od 2500 IJ, nakon kojeg je slijedilo 10 000 IJ nefrakcioniranog heparina kontinuirano. Drugi najčešće primjenjivani antikoagulantni protokol je 2500 IJ na početku postupka kao bolus i nakon toga 1000 IJ/sat. Primijenjen je u 42 bolesnika u 316 postupaka. Slična doza nefrakcioniranog heparina primijenjena je kod 33 bolesnika u 311 postupaka: početni bolus 2500 IJ te nakon toga još 5000 IJ nefrakcioniranog heparina kontinuirano. Antikoagulantni protokoli kod ostalih bolesnika varirali su između navedenih ekstrema.

Niskomolekularni heparin primijenjen je u 59 bolesnika u 382 postupka. Najčešće korišten niskomolekularni heparin je enoksaparin (18 bolesnika i 90 postupaka), zatim dalteparin (14 bolesnika, 73 postupka) i nadroparin (21 bolesnik, 175 postupaka) i na kraju reviparin (5 bolesnika, 44 postupka).

Antikoagulantnu terapiju tijekom TPF-a nisu primila 122 bolesnika u 1096 postupaka, tj. sustav za TPF ispiran je fiziološkom otopinom kao što je već opisano. U dva bolesnika je u 12

postupaka primijenjena regionalna heparinizacija. Vrsta antikoagulantne terapije nije zabilježena u šest bolesnika u 45 postupaka.

Tijekom godina došlo je do značajnih promjena u primjeni antikoagulantne terapije. Prvih pet godina svi su postupci provođeni uz primjenu nefrakcioniranog heparina. Usporedbom tri razdoblja praćenja, mogu se naći statistički značajne razlike u primjeni antikoagulantne terapije (tablice 24, 25 i 26, slika 20).

Tablica 24. Promjene u primjeni nefrakcioniranog heparina tijekom tri razdoblja praćenja

			Heparin		Ukupno
			ne	da	
Razdoblje	1982. – 1990.	N	122	1836	1958
		% unutar Razdoblje	6,2 %	93,8 % <sup>A</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	1,5 %	22,4 %	23,9 %
	1991. – 1999.	N	409	2328	2737
		% unutar Razdoblje	14,9 %	85,1 % <sup>B</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	5,0 %	28,4 %	33,4 %
	2000. – 2009.	N	992	2511	3503
		% unutar Razdoblje	28,3 %	71,7 % <sup>C</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	12,1 %	30,6 %	42,7 %
Ukupno		N	1523	6675	8198
		% unutar Razdoblje	18,6 %	81,4 %	100,0 %
		% od Ukupno	18,6 %	81,4 %	100,0 %

Pearson  $\chi^2 = 440,964$ ;  $P < 0,001$

post hoc \*A : B  $\chi^2 = 90,636$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 376,732$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 124,719$ ;  $P < 0,001$

Tablica 25. Promjene u primjeni niskomolekularnog heparina tijekom tri razdoblja praćenja

			Niskomolekularni heparin		Ukupno
			ne	da	
Razdoblje	1982. – 1990.	N	1958	0	1958
		% unutar Razdoblje	100,0 %	,0 % <sup>A</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	23,9 %	,0 %	23,9 %
	1991. – 1999.	N	2737	0	2737
		% unutar Razdoblje	100,0 %	,0 % <sup>B</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	33,4 %	,0 %	33,4 %
	2000. – 2009.	N	3121	382	3503
		% unutar Razdoblje	89,1 %	10,9 % <sup>C</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	38,1 %	4,7 %	42,7 %
Ukupno		N	7816	382	8198
		% unutar Razdoblje	95,3 %	4,7 %	100,0 %
		% od Ukupno	95,3 %	4,7 %	100,0 %

Pearson  $\chi^2 = 537,010$ ;  $P < 0,001$

post hoc \*A : C  $\chi^2 = 227,793$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 227,793$ ;  $P < 0,001$

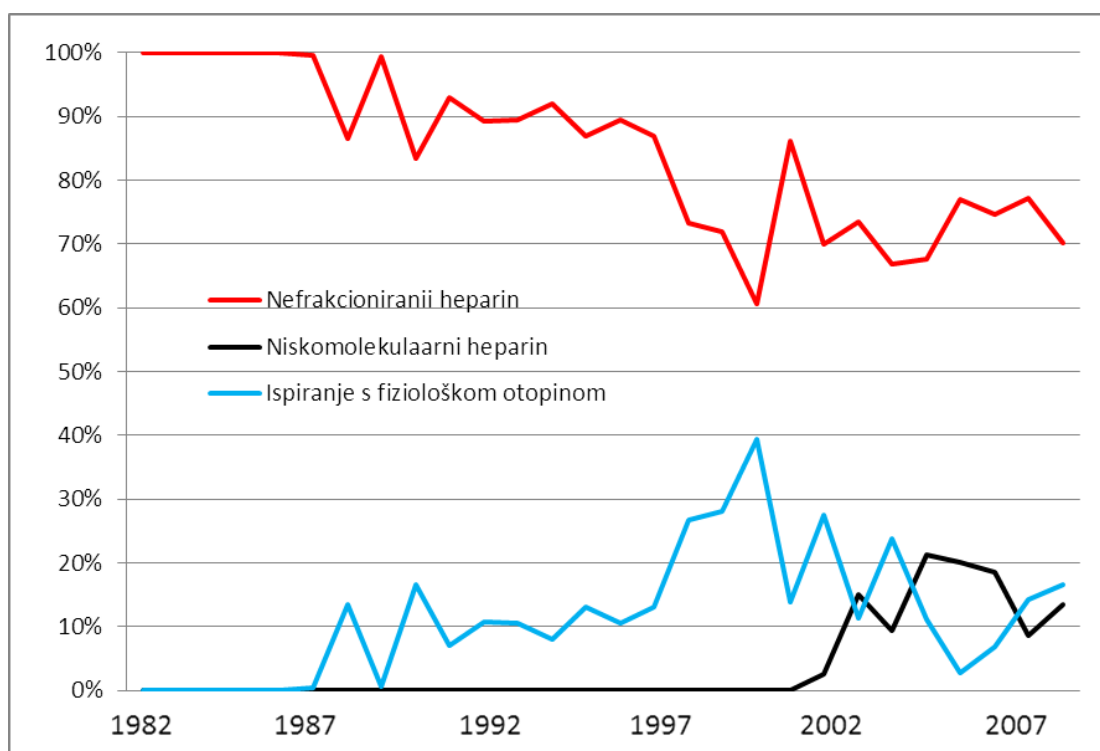
Tablica 26. Promjene u broju provedenih terapijskih plazmafereza bez antikoagulantne terapije tijekom tri razdoblja praćenja

			Primjena antikoagulantne terapije		Ukupno
			da	ne	
Razdoblje	1982. – 1990.	N	1845	113	1958
		% unutar Razdoblje	94,2 %	5,8 % <sup>A</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	22,5 %	1,4 %	23,9 %
	1991. – 1999.	N	2339	398	2737
		% unutar Razdoblje	85,5 %	14,5 % <sup>B</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	28,5 %	4,9 %	33,4 %
	2000. – 2009.	N	2918	585	3503
		% unutar Razdoblje	83,3 %	16,7 % <sup>C</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	35,6 %	7,1 %	42,7 %
Ukupno		N	7102	1096	8198
		% unutar Razdoblje	86,6 %	13,4 %	100,0 %
		% od Ukupno	86,6 %	13,4 %	100,0 %

Pearson  $\chi^2 = 134,399$ ;  $P < 0,001$

post hoc \*A : B  $\chi^2 = 93,398$ ; P < 0,001; \*A : C  $\chi^2 = 132,790$ ; P < 0,001; \*B : C  $\chi^2 = 4,380$ ; P = 0,036

Slika 20. Promjena udjela terapijskih plazmafereza u odnosu na primijenjenu antikoagulantnu terapiju tijekom godina praćenja



### 5.5.1. Antikoagulantna terapija – dobne skupine

Najčešće primjenjivana antikoagulantna terapija u sve tri dobne skupine jest nefrakcionirani heparin. Najčešće se koristio u skupini bolesnika u dobi između 18 i 65 godina, a iznosi 86,2 % od svih postupaka provedenih u toj skupini. Navedeni postotak statistički je značajno veći u odnosu na postotke TPF-ova provedenih s istim antikoagulansom u preostale dvije dobne skupine (77,8 % starija dobna skupina; 73,6 % mlađa dobna skupina). Najveći postotak TPF-ova s primijenjenim niskomolekularnim heparinom nalazimo u skupini najmlađih bolesnika, 9,1 % od svih postupaka. Taj postotak statistički je značajno veći u odnosu na postotak TPF-

ova u kojima je primijenjen isti antikoagulans u preostale dvije dobne skupine (3,7 % postupaka kod skupine odraslih bolesnika i 3,2 % postupaka kod skupine starijih bolesnika).

Najveći udio terapijskih plazmafereza u kojima se nije primjenjivao heparin zabilježen je u najstarijoj dobnoj skupini, 19 % postupaka provodilo se samo s ispiranjem izvantjelesnog optoka krvi fiziološkom otopinom. Nakon toga slijedi skupina s najmlađim bolesnicima, u toj skupini 17,2 % od svih terapijskih plazmafereza provedeno je bez primjene heparina. Između te dvije skupine ne postoji statistički značajna razlika. No postotak TPF-ova bez primjene heparina u dobnoj skupini bolesnika u dobi između 18 i 65 godina (10,2 % postupaka) statistički je značajno manji u odnosu na prethodne dvije skupine (tablica 27).

Tablica 27. Antikoagulantna terapija prema dobnim skupinama

		Antikoagulantna terapija			Ukupno	
		nefrakcionirani heparin	niskomolekularni heparin	ispiranje		
Dobna skupina	≤ 18 (A)	N	1056	131	247	1434
		% od Dobna skupina	73,6 %	9,1 %	17,2 %	100 %
		% od Ukupno	13,5 %	1,7 %	3,2 %	18,4 %
	19 – 64 (B)	N	5026	215	593	5834
		% od Dobna skupina	86,2 %	3,7 %	10,2 %	100 %
		% od Ukupno	64,4 %	2,8 %	7,6 %	74,8 %
	≥ 65 (C)	N	417	17	102	536
		% od Dobna skupina	77,8 %	3,2 %	19,0 %	100 %
		% od Ukupno	5,3 %	,2 %	1,3 %	6,9 %
Ukupno		N	6499	363	942	7804
		% od Dobna skupina	83,3 %	4,7 %	12,1 %	100 %
		% od Ukupno	83,3 %	4,7 %	12,1 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 170,540$ ;  $P < 0,001$

Nefrakcionirani heparin post hoc \*A : B  $\chi^2 = 133,116$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 3,427$ ;  $P = 0,064$ ;

\*B : C  $\chi^2 = 27,255$ ;  $P < 0,001$

Niskomolekularni heparin post hoc \*A : B  $\chi^2 = 72,774$ ; P < 0,001; \*A : C  $\chi^2 = 18,748$ ; P < 0,001; B : C  $\chi^2 = 0,221$ ; P = 0,638

Ispiranje post hoc \*A : B  $\chi^2 = 54,399$ ; P < 0,001; \*A : C  $\chi^2 = 0,749$ ; P = 0,0387; \*B : C  $\chi^2 = 38,118$ ; P < 0,001

## 5.6. Krvožilni pristup

Kao krvožilni pristup najčešće su korištene antekubitalne vene, tzv. vena-vena krvožilni pristup, u 4415 postupaka kod 453 bolesnika. Zatim slijede CVK-i na koje je provedeno 2810 postupaka u 399 bolesnika. Trideset i devet bolesnika u vrijeme provođenja TPF-a imalo je funkcionalnu AV fistulu, koja se koristila kao krvožilni pristup. Tako su provedena ukupno 963 postupka. Kod šest bolesnika u 45 postupaka nije zabilježeno koji je krvožilni pristup korišten.

Ako se usporede promjene u korištenju krvožilnih pristupa, tijekom razdoblja praćenja može se uočiti nagli porast udjela TPF-ova provedenih na periferne vene tijekom prve četiri godine praćenja. Nakon toga slijedi postupno smanjenje postupaka u kojima se koriste periferne vene kao krvožilni pristup. AV fistule u najvećem su postotku terapijskih plazmafereza korištene u prve četiri godine praćenja, a nakon toga postupno dolazi do smanjenja njihova udjela. S druge strane, udio TPF-ova u kojima se kao krvožilni pristup koristi CVK raste tijekom praćenja. U posljednjih devet godina udio TPF-ova provedenih na CVK-u i na perifernim venama gotovo je jednak. Posljedično, usporede li se prvo i posljednje razdoblje praćenja, mogu se naći statistički značajne razlike u udjelima terapijskih plazmafereza provedenima na sva tri krvožilna pristupa (tablica 28, slika 21).

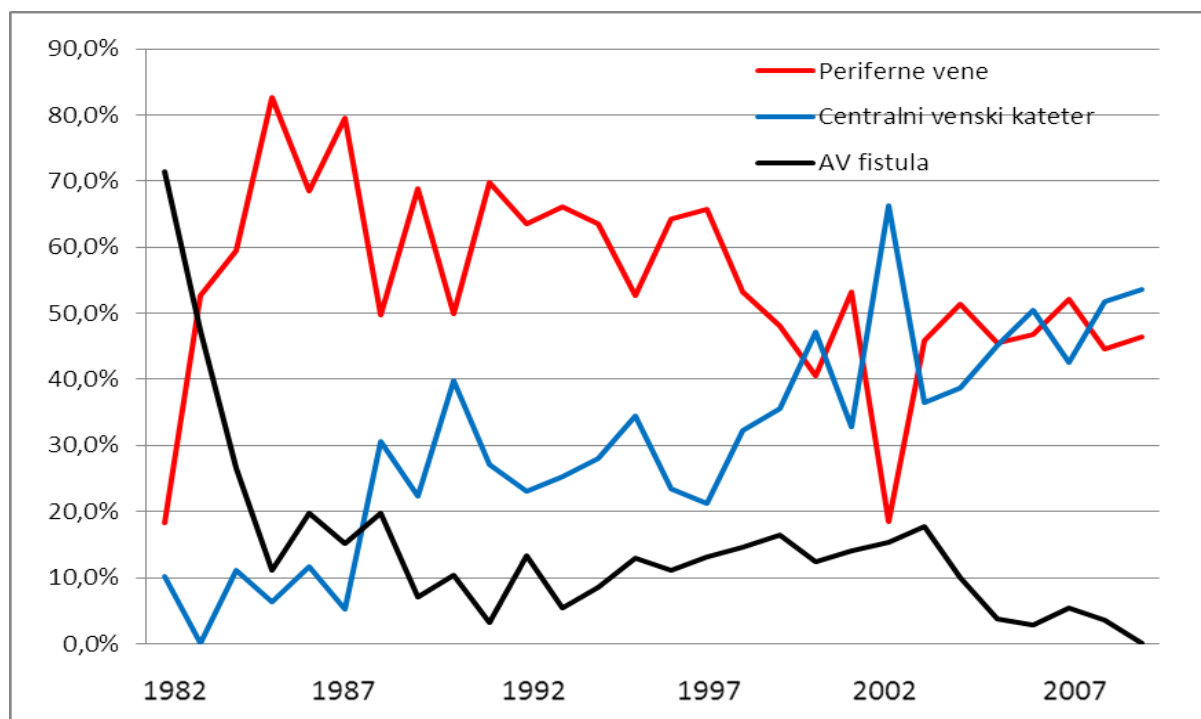
Tablica 28. Udjeli korištenih krvožilnih pristupa kod terapijskih plazmafereza tijekom tri razdoblja praćenja

			Krvožilni pristup			Ukupno
			VV	CVK	AV fistula	
Razdoblje	1982. – 1990.	N	1226	393	339	1958
		% unutar Razdoblje	62,6 % <sup>A*</sup>	20,1 % <sup>C*</sup>	17,3 % <sup>E*</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	15,0 %	4,8 %	4,1 %	23,9 %
	1991. – 1999.	N	1665	765	307	2737
		% unutar Razdoblje	60,8 %	28,0 %	11,2 %	100,0 %
		% od Ukupno	20,3 %	9,3 %	3,7 %	33,4 %
	2000. – 2009.	N	1546	1640	317	3503
		% unutar Razdoblje	44,1 % <sup>B*</sup>	46,8 % <sup>D*</sup>	9,0 % <sup>F*</sup>	100,0 %
		% od Ukupno	18,9 %	20,0 %	3,9 %	42,7 %
Ukupno		N	4437	2798	963	8198
		% unutar Razdoblje	54,1 %	34,1 %	11,7 %	100,0 %
		% od Ukupno	54,1 %	34,1 %	11,7 %	100,0 %

Pearson  $\chi^2 = 496,661$ ;  $P < 0,001$

post hoc <sup>A</sup> : B  $\chi^2 = 171,240$ ;  $P < 0,001$ ; <sup>C</sup> : D  $\chi^2 = 382,012$ ;  $P < 0,001$ ; <sup>E</sup> : F  $\chi^2 = 81,293$ ;  $P < 0,001$

Slika 21. Promjena udjela različitih vrsta krvožilnih pristupa kod terapijskih plazmafereza tijekom razdoblja praćenja



### 5.6.1. Krvožilni pristup – dobne skupine

Među dobnim skupinama postoje značajne razlike u vrsti krvožilnog pristupa korištenog tijekom terapijske plazmafereze. U skupini bolesnika u dobi između 18 i 65 godina ima statistički značajno više TPF-ova provedenih na periferne vene (58,5 % od svih postupaka u toj skupini) i posljedično značajno manje TPF -ova provedenih na CVK-u (26,5 % od svih postupaka) u odnosu na preostale dvije skupine. Udio terapijskih plazmafereza provedenih na CVK-u i na perifernim venama statistički se značajno ne razlikuje između skupine najmlađih i najstarijih bolesnika (48,3 % : 43,7 %; 49,8 % : 48,8 %). Udio TPF-ova koji su se provodili na AV fistulu statistički se značajno razlikuje između sve tri skupine. Najveći je u skupini odraslih bolesnika (15,0 %), zatim slijedi najstarija skupina (7,5 %), a najmanji udio postupaka provedenih na AV fistulu možemo naći u skupini najmlađih bolesnika (1,9 %) (tablica 29).



Tablica 29. Krvožilni pristupa za terapijsku plazmaferezu ovisno o dobi bolesnika

			Krvožilni pristup			Ukupno
			VV	CVK	AV fistula	
Dobna skupina	≤ 18	N	715	694	27	1436
		% od Dobna skupina	49,8 %	48,3 %	1,9 %	100,0 %
		% od Ukupno	9,1 %	8,9 %	,3 %	18,3 %
	18 – 65	N	3424	1554	878	5856
		% od Dobna skupina	58,5 %	26,5 %	15,0 %	100,0 %
		% od Ukupno	43,7 %	19,8 %	11,2 %	74,7 %
	≥ 65	N	266	238	41	545
		% od Dobna skupina	48,8 %	43,7 %	7,5 %	100,0 %
		% od Ukupno	3,4 %	3,0 %	0,5 %	7,0 %
Ukupno		N	4405	2486	946	7837
		% od Dobna skupina	56,2 %	31,7 %	12,1 %	100,0 %
		% od Ukupno	56,2 %	31,7 %	12,1 %	100,0 %

Pearsonov  $\chi^2 = 399,310$ ;  $P < 0,001$

VV Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 33,594$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 0,121$ ;  $P = 0,728$ ; \*B : C  $\chi^2 = 18,030$ ;

$P < 0,001$

CVK Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 256,295$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 3,174$ ;  $P = 0,075$ ; \*B : C  $\chi^2 = 72,391$ ;  $P < 0,001$

AV fistula Post hoc \*A : B  $\chi^2 = 180,755$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 35,625$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 22,201$ ;  $P < 0,001$

## 5.7. Komplikacije terapijske plazmafereze

Sveukupno su zabilježene 984 komplikacije, što bi značilo da su komplikacije zabilježene u 12,0 % postupaka. No komplikacije su uistinu zabilježene u 887 postupaka, jer je u 87 terapijskih plazmafereza zabilježeno više od jedne komplikacije. Komplikacije su, dakle, zabilježene u 10,8 % postupaka; od toga u 9,7 % TPF-ova zabilježena je samo jedna komplikacija, a u 1,1 % zabilježene su dvije ili više komplikacija (tijekom osam postupaka zabilježene su tri komplikacije, a tijekom jednog postupka zabilježene su četiri komplikacije).

Najčešća komplikacija je grušanje u izvantjelesnom optoku krvi. Zabilježene su ukupno 243 komplikacije (što čini 24,7 % od svih komplikacija), a pojavljuju se u 3,0 % TPF-ova.

Sljedeće po učestalosti su komplikacije s krvožilnim pristupom, koje su zabilježene u 186 postupaka i čine 18,9 % od svih komplikacija. Te se komplikacije pojavljuju u 2,3 % od svih postupaka. Većina je posljedica nedostatnog protoka krvi iz krvožilnog pristupa prema aparatu za TPF (168 komplikacija). Te krvožilne komplikacije čine 17,1 % od svih komplikacija. Od ostalih komplikacija krvožilnog pristupa zabilježeno je krvarenje iz ubodnog mjesta katetera (četiri komplikacije, 0,4 % od svih komplikacija), krvarenje i hematomi u području ubodnog mjesta (tri komplikacije, 0,3 % od svih komplikacija) i infekcija izlaznog mjesta katetera (tri komplikacije, 0,3 % od svih komplikacija). U jednom slučaju bolesnik se žalio na bolove u području CVK-a, a jednom je bolesniku trombozirala AV fistula (jedna komplikacija, 0,1 % od svih komplikacija). Od težih komplikacija zabilježeno je pet pneumotoraksa (0,5 % od svih komplikacija) i jedan hematotoraks (0,1 % od svih komplikacija).

Na trećem mjestu po učestalosti su komplikacije povezane s alergijskim reakcijama. Zabilježene su u 159 postupaka, što čini 16,2 % od svih komplikacija i 1,9 % od svih

postupaka. Najteže alergijske reakcije, anafilaktičke reakcije, zabilježene su 37 puta (3,7 % od svih komplikacija, 0,4 % od svih TPF-ova).

Parestezije su zabilježene u 150 slučajeva i čine 15,2 % od svih komplikacija. Pojavljuju se u 1,8 % od svih TPF-ova.

Sljedeće po učestalosti su komplikacije zbog poteškoća s aparaturom za TPF. Zabilježene su 83 komplikacije, što je 8,5 % od ukupnog broja komplikacija. Komplikacije aparature za TPF pojavljuju se u 1 % od svih postupaka. Najčešće je bila riječ o puknuću membrane plazmafiltra, što je zabilježeno u 72 postupka (7,3 % od svih komplikacija), te kvaru na aparatu za TPF, što se dogodilo u 11 slučajeva (1,1 % od svih komplikacija).

Kardiovaskularne komplikacije zabilježene su u 68 slučajeva, čine 6,9 % od svih komplikacija i javljaju se u 0,8 % od svih TPF-ova. Najčešće je bila riječ o sniženju krvnog tlaka; zabilježen je u 57 slučajeva (5,8 % od svih komplikacija, 0,7 % od svih postupaka). Jedanput je zabilježen nagli porast krvnog tlaka tijekom postupka. U šest slučajeva u bolesnika su se javile opresije u prekordiju tijekom postupka (0,6 % od svih komplikacija), a u četiri slučaja aritmije (0,4 % od svih komplikacija).

Gastrointestinalne tegobe zabilježene su u 40 TPF-ova, čine 4,0 % od svih komplikacija i javljaju se u 0,5 % postupaka. Većinom je bila riječ o povraćanju (22 komplikacije, 2,2 % od svih komplikacija), zatim slijedi mučnina (12 komplikacija, 1,2 % od svih komplikacija), proljevi (četiri komplikacije, 0,4 % od svih komplikacija) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (dvije komplikacije, 0,2 % od svih komplikacija).

Bolesnici su u 14 slučajeva postali febrilni tijekom samog postupka (1,4 % od ukupnog broja komplikacija, 0,2 % od ukupnog broja postupaka). Dva bolesnika razvila su infekciju tijekom postupaka: prvi urosepsu, a drugi pneumoniju. U deset slučajeva bolesnici su tijekom postupka imali epileptički napadaj (1,0 % od svih komplikacija, 0,1 % od svih postupaka).

Jedan bolesnik razvio je atipični encefalitis nakon serije terapijskih plazmafereza. Dispneja je zabilježena u osam slučajeva tijekom TPF-a (0,8 % od svih komplikacija), a od toga se kod dva bolesnika razvila respiratorna insuficijencija. Četvorici bolesnika tijekom postupka pogoršalo se opće stanje, što uključuje razvoj teške hipotenzije, dispneje i opće slabosti.

Na bolove tijekom terapijske plazmafereze bolesnici su se žalili u četiri slučaja (0,4 % od svih komplikacija). U tri slučaja riječ je bila o glavoboljama, a u jednom o bolovima u nogama. Vrtoglavice su zabilježene u tri postupka (0,3 % od svih komplikacija), a epistaksa u jednome. Od rjeđih komplikacija javljali su se još napadaji panike, koji su zabilježeni u dva slučaja, zatim jedna histerična reakcija, jedno pucanje vrećice sa SSP-om, a u jednom je slučaju bila riječ o hemolizi. U jednom slučaju TPF je prekinuta na inzistiranje bolesnika, iako nije imao tegobe.

Najteža komplikacija zabilježena tijekom TPF je kardiorespiratorni arrest. Zabilježen je jedanput i to je jedini smrtni ishod tijekom postupka zabilježen u bazi podataka (0,0001 % postupaka).

Tablica 30. Broj i udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama

Komplikacija	Broj/postotak javljanja u ukupnom broju TPF-ova (N/%)
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	242/2,9
komplikacije s krvožilnim pristupom	186/2,3
neadekvatan krvožilni pristup	168/2,0
krvarenje uz izlazno mjesto katetera	4/0,04
hematomi i krvarenje iz ubodnog mjesta fistuline	3/0,04
infekcija izlaznog mjesta katetera	3/0,04
pneumotoraks	5/0,06
ostalo	3/0,04
alergijska reakcija	159/1,9
urtikarija	122/1,4
anafilaktička reakcija	37/0,4
parestezije	150/1,8
komplikacije aparature za tpf	83/1,0
perforacija membrane plazmafiltra	72/0,9
kvar na aparatu za plazmaferezu	11/0,1
kardiovaskularne komplikacije	68/0,8
hipotenzija	57/0,7
opresije u prekordiju	6/0,07
ostalo	5/0,06
gastrointestinalne tegobe	40/0,5
povraćanje	22/0,3
mučnina	12/0,1
ostalo	6/0,07

Komplikacija	Broj/postotak javljanja u ukupnom broju TPF-ova (N/%)
Ostalo	56/0,7
febrilitet	14/0,2
epileptički napadaj	10/0,1
dispneja	8/0,1
bolovi	5/0,07
ostalo	19/0,2

### 5.7.1. Težina komplikacija

Najmanje je blagih komplikacija; zabilježeno ih je svega 77 i čine 7,8 % od svih komplikacija, a pojavljuju se u 0,9 % od svih provedenih terapijskih plazmafereza. Najčešće, u 49 slučajeva, bila je riječ o poteškoćama s krvožilnim pristupom, što čini 63,6 % od ukupnog broja komplikacija u ovoj kategoriji. Zatim slijede parestezije zabilježene u 11 TPF-ova te sniženje krvnog tlaka, zabilježeno u ukupno šest slučajeva. Mučnina je zabilježena u četiri slučaja, a u dva povraćanje. Grušanje u izvantjelesnom optoku krvi zabilježeno je u dva slučaja, kao i vrtoglavice. Po jedanput su zabilježene poteškoće s aparatom za plazmaferezu i epistaksa.

Zabilježeno je 140 teških komplikacija, što čini 14,2 % od svih komplikacija, koje se pojavljuju u 1,7 % od svih postupaka. Najčešće je postupak prekidano zbog zgrušavanja u izvantjelesnom optoku krvi, u 40 slučajeva. Na drugome su mjestu poteškoće s krvožilnim pristupom; zbog tih komplikacija prekinuta su 32 postupka. Većinom je bila riječ o neadekvatnom krvožilnom pristupu (29 komplikacija), u dva slučaja o penumotoraksu, a u jednome o hematotoraksu. Zbog anafilaktičke reakcije terapijska plazmafereza prekidana je 17 puta, zbog urtikarije dvaput, a zbog poteškoća s aparaturom postupak je prekidano 13 puta,

od toga u 12 slučajeva zbog perforacije membrane plazmafiltra, a u jednom zbog pogreške na aparatu za plazmaferezu. Zbog parestezija postupak je prekinut u osam slučajeva, a zbog pogoršanja općeg zdravstvenog stanja bolesnika u pet slučajeva. Od teških komplikacija TPF-a u bazi podataka mogu se još naći sniženje krvnog tlaka (tri komplikacije), stenokardije (tri komplikacije), tahikardije (dvije komplikacije) i dispneje (dvije komplikacije). U četiri slučaja odustalo se od postupka zbog gastrointestinalnih komplikacija, i to: dvaput zbog proljeva, jedanput zbog povraćanja i jedanput zbog mučnine. TPF je još prekinuta zbog napadaja panike, histerične reakcije, nemira bolesnika, epileptičkog napadaja, kardiorespiratornog aresta, hemolize, febriliteta, pneumonije i atipičnog encefalitisa.

Većina slučajeva u kojima su se javile komplikacije, odnosno njih 767, bilo je umjerene težine. Umjerene komplikacije čine 77,9 % od svih komplikacija i zabilježene su u 9,3 % postupaka. Najčešće je bila riječ o grušanju u izvantjelesnom optoku krvi (200 komplikacija, 20,3 % od svih komplikacija u ovoj kategoriji i 2,4 % od svih TPF-ova). Druge su po učestalosti alergijske reakcije, koje su se pojavile u 142 postupka, što čini 14,4 % od svih komplikacija, koje se pojavljuju u 1,7 % od svih TPF. Od toga je u 20 slučajeva bila riječ o anafilaktičkoj reakciji, dok su ostalo urtikarije. Parestezije su u ovoj kategoriji komplikacija zabilježene u 131 postupku. Zatim slijede komplikacije krvožilnog pristupa koje su zabilježene u 105 slučajeva, a većinom je bila riječ o neadekvatnom krvožilnom pristupu (90 komplikacija). Komplikacije povezane s aparaturom za TPF zabilježene su u 69 slučajeva i u većini slučajeva bile su posljedica perforacije plazmafiltra (60 komplikacija), a hipotenzije su zabilježene u 48 slučajeva. Gastrointestinalne komplikacije zabilježene su ukupno u 25 slučajeva, a uglavnom je bila riječ o povraćanju (19 komplikacija). Ostale komplikacije zabilježene su u manjem broju (tablica 31).

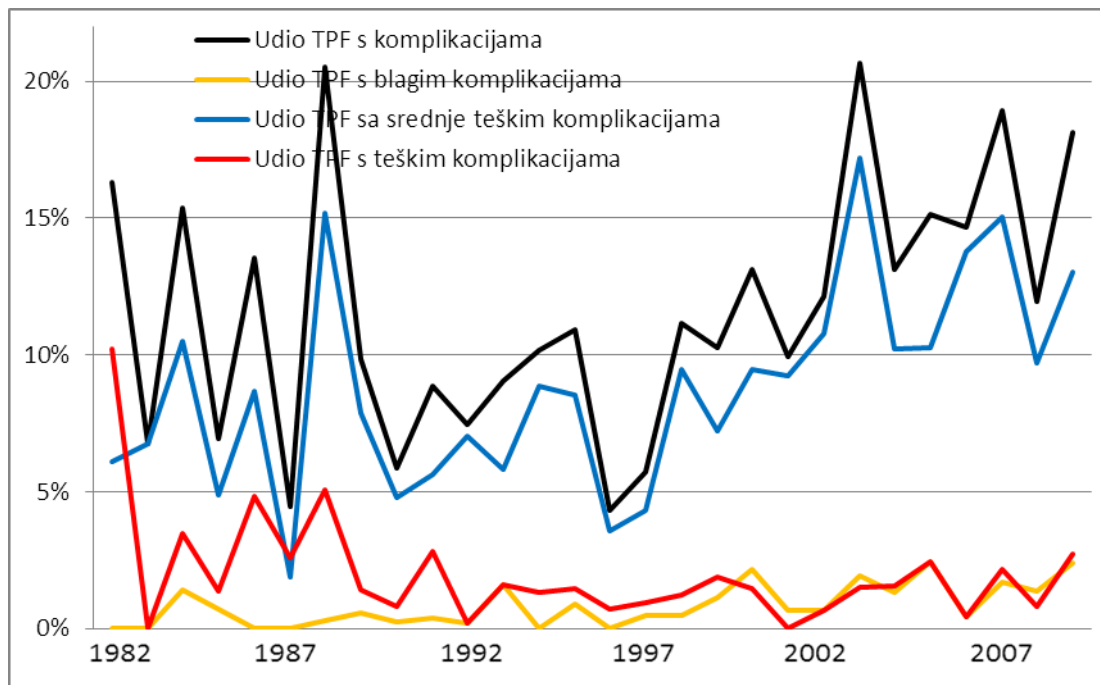
Tablica 31. Komplikacije terapijske plazmafereze podijeljene prema težini

Komplikacija	Grušanje u izvančijelesnom optoku krvi	Alergijske reakcije	Parestezije	Krvožilnim pristupom	Komplikacije s aparature za TPF	Hipotenzija	Ostalo
Težina komplikacije							
Teške komplikacije	40	17	8	32	13	3	26
Srednje teške komplikacije	200	142	131	105	69	48	71
Blage komplikacije	2	0	17	49	1	6	2

Analiziraju li se promjene u pojavi komplikacija tijekom terapijske plazmafereze i njihova težina tijekom godina praćenja mogu se uočiti značajne promjene (slika 22).



Slika 22. Promjene udjela terapijskih plazmafereza s komplikacijama tijekom razdoblja praćenja



Usporede li se tri razdoblja praćenja može se vidjeti da je najmanji broj TPF-ova s komplikacijama u drugom razdoblju praćenja, svega 8,4 % od svih TPF-ova. Najveći udio postupaka s komplikacijama nalazi se u posljednjem razdoblju praćenja, 13,0 % od svih TPF-ova, dok su u prvom razdoblju zabilježene komplikacije u 10,0 % TPF-ova. Razlika je statistički značajna između posljednjeg razdoblja praćenja i prva dva (tablica 32).

Tablica 32. Promjene udjela terapijskih plazmafereza sa zabilježenim komplikacijama tijekom tri razdoblja praćenja

Komplikacije	Ukupno N (%) unutar	Razdoblje N (% unutar razdoblja)			Pearso nov $\chi^2$	P	P < 0,05*
		1982-1990. (A)	1991-1999. (B)	2000-2009. (C)			
Ukupno	885 (10,7 %)	197 (10,0 %)	229 (8,4 %)	459 (13,0 %)	36,422	< 0,001	A : C B : C
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	228 (2,8 %)	28 (1,4 %)	29 (1,1 %)	171 (4,9 %)	99,773	< 0,001	A : C B : C
krvožilni sustav	186 (2,3 %)	27 (1,4 %)	41 (1,5 %)	118 (3,3 %)	33,145	< 0,001	A : C B : C
Parestezije	150 (1,8 %)	41 (2,1 %)	65 (2,4 %)	44 (1,2 %)	11,877	0,003	A : C B : C
alergijske reakcije	159 (1,9 %)	38 (1,9 %)	44 (1,6 %)	77 (2,2 %)	2,725	0,256	
aparatura za TPF	75 (0,9 %)	37 (1,9 %)	10 (0,4 %)	28 (0,8 %)	30,057	< 0,001	A : B A : C
kardiovaskularni sustav	66 (0,8 %)	14 (0,7 %)	25 (0,9 %)	27 (0,8 %)	0,681	0,711	
gastrointestinalni sustav	39 (0,5 %)	11 (0,6 %)	12 (0,4 %)	16 (0,5 %)	0,407	0,816	
Ostale	54 (0,7 %)	19 (1,0 %)	17 (0,6 %)	18 (0,5 %)	4,088	0,129	

Udio terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi u prva dva razdoblja praćenja gotovo je isti (1,4 % i 1,1 % TPF-ova). U posljednjem razdoblju praćenja taj je udio statistički značajno veći u odnosu na prva dva razdoblja praćenja i iznosi 4,9 % od svih postupaka. U posljednjem se razdoblju praćenja statistički značajno povećao udio postupaka s komplikacijama krvožilnog pristupa u odnosu na prva dva razdoblja praćenja, 1,4 % i 1,5 % nasuprot 3,3 %. Udio postupaka u kojima je došlo do komplikacija zbog parestezija najmanji je u posljednjem razdoblju praćenja i iznosi 1,2 % od svih TPF-ova, što se statistički značajno

razlikuje od udjela terapijskih plazmafereza u kojima je došlo do komplikacija zbog pojave parestezija u prva dva razdoblja praćenja, koji su gotovo isti i iznose 2,1 % i 2,4 % od svih TPF-ova. Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama aparature zabilježen je u prvom razdoblju praćenja (1,9 % TPF) i bio je značajno veći u odnosu na druga dva razdoblja praćenja (0,4 % i 0,8 % TPF). S druge strane, kad se u tri razdoblja praćenja uspoređi udio terapijskih plazmafereza s alergijskim, kardiovaskularnim i gastrointestinalnim komplikacijama ne nalazi se statistički značajna razlika. Udio terapijskih plazmafereza s ostalim komplikacijama također se nije statistički značajno mijenjao tijekom tri razdoblja praćenja (tablica 32).

Kada se komplikacije podijele na blage, srednje teške i teške te se odredi njihov udio u ukupnom broju komplikacija tijekom tri razdoblja praćenja, može se uočiti statistički značajan porast postotka srednje teških i blagih komplikacija u posljednjem razdoblju praćenja u odnosu na prvo razdoblje praćenja (srednje teške 67,6 % naspram 77,8 %; blage 3,4 % naspram 11,5 %). S druge strane, udio teških komplikacija statistički je značajno veći u prvom razdoblju praćenja u odnosu na druga dva, tj. udio teških komplikacija u ukupnom broju komplikacija je tijekom razdoblja praćenja u padu (29,0 % naspram 15,6 % i 10,8 %) (tablica 33).

Tablica 33. Težina komplikacija terapijske plazmafereze tijekom tri razdoblja praćenja

			Težina komplikacija			Ukupno
			blage	srednje teške	teške	
Razdoblje	1982. – 1990. (A)	N	6	119	51	176
		% od Razdoblje	3,4 %	67,6 %	29,0 %	100 %
		% od Ukupno	0,7 %	14,3 %	6,1 %	21,2 %
	1991. – 1999. (B)	N	16	162	33	211
		% od Razdoblje	7,6 %	76,8 %	15,6 %	100 %
		% od Ukupno	1,9 %	19,5 %	4,0 %	25,4 %
	2000. – 2009. (C)	N	51	346	48	445
		% od Razdoblje	11,5 %	77,8 %	10,8 %	100 %
		% od Ukupno	6,1 %	41,6 %	5,8 %	53,5 %
Ukupno		N	73	627	132	832
		% od Razdoblje	8,8 %	75,4 %	15,9 %	100 %
		% od Ukupno	8,8 %	75,4 %	15,9 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 37,885$ ;  $P < 0,001$

Blage komplikacije : post hoc A : B  $\chi^2 = 1,997$ ;  $P = 0,158$ ; \*A : C  $\chi^2 = 8,204$ ;  $P = 0,004$ ; B : C  $\chi^2 = 1,962$ ;  $P = 0,161$

Srednje teške komplikacije : post hoc A : B  $\chi^2 = 3,635$ ;  $P = 0,057$ ; \*A : C  $\chi^2 = 6,449$ ;  $P = 0,011$ ; B : C  $\chi^2 = 0,035$ ;  $P = 0,852$

Teške komplikacije : post hoc \*A : B  $\chi^2 = 9,369$ ;  $P = 0,002$ ; \*A : C  $\chi^2 = 29,807$ ;  $P < 0,001$ ; B : C  $\chi^2 = 2,620$ ;  $P = 0,106$

### 5.7.2. Komplikacije – volumen izmjene i otopine za nadoknadu volumena

Usporede li se ukupni volumen izmjene tijekom terapijske plazmafereze i pojava komplikacija može se uočiti da je tijekom TPF-ova s komplikacijama izmijenjen volumen veći u odnosu na volumen izmijenjen tijekom TPF-ova bez komplikacija. Ista povezanost prisutna je i između volumena 5 %-tnih albumina primijenjenih tijekom TPF-a i pojave komplikacija, odnosno tijekom TPF-a s komplikacijama primijenjen je veći volumen 5 %-tnih albumina u odnosu na TPF-ove bez komplikacija. Povezanost je obratna kod Ringerove otopine. Volumen primijenjene Ringerove otopine tijekom postupaka s komplikacijama manji

je u odnosu na volumen primijenjene Ringerove otopine tijekom postupaka u kojima nije bilo komplikacija. Ne postoji razlika u volumenu primijenjene SSP tijekom postupaka s komplikacijama i bez komplikacija (tablica 34).

Tablica 34. Volumen izmjene, volumen primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine i pojava komplikacija

	Komplikacije						Z	P
	Ne			da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.		
Volumen izmjene (mL)	2000	2000	3000	2500	2000	3250	-9,143	< 0,001
Primijenjen volumen SSP-a (mL)	2000	2000	3000	2500	1700	3000	-1,098	0,272
Primijenjen volumen 5 %-tnih albumina (mL)	1000	1000	2500	2000	1000	2750	-9,884	< 0,001
Primijenjen volumen Ringerove otopine (mL)	1000	500	1000	500	500	1000	-11,042	< 0,001

Sve navedene razlike u volumenima između terapijskih plazmafereza s komplikacijama i bez njih su značajne, no ne postoji statistički znakovit koeficijent korelacije između volumena izmjene i komplikacija (Kendall tau b :  $r = 0,095$ ).

S druge strane, iako broj komplikacija raste s porastom volumena izmjene, težina komplikacija se smanjuje. Točnije, ukupni volumeni izmjene tijekom postupaka bez komplikacija i tijekom postupaka s najtežim komplikacijama statistički su značajno manji od volumena izmjene tijekom TPF-ova s blagim i sa srednje teškim komplikacijama. Jednako vrijedi i za volumen primijenjenih 5 %-tnih albumina i težinu komplikacija; tijekom TPF-ova bez komplikacija i s teškim komplikacijama primijenjeni su statistički značajno manji volumeni 5 %-tnih albumina u odnosu na TPF-ove s blagim i srednje teškim komplikacijama.

Zabilježene su i razlike u težini komplikacija ovisno o volumenu primijenjene Ringerove otopine. Tijekom TPF bez komplikacija i s teškim komplikacijama primijenjeni su statistički značajno veći volumeni Ringerove otopine u usporedbi s terapijskim plazmaferezama s blagim ili srednje teškim komplikacijama. Nije opažena nikakva značajna razlika kad je riječ o težini komplikacija zabilježenih tijekom terapijske plazmafereze ovisno o primijenjenom volumenu SSP-a (tablica 35).

Tablica 35. Težina komplikacija ovisno o volumenu izmjene, volumenu primijenjene SSP-e, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Težina komplikacija			Statistika		
		C	25. P.	75. P.	H	P	Post hoc (< 0,05) *
Volumen izmjene (mL)	nema komplikacije (A)	2000	2000	3000	108,320	< 0,001	A : B A : C B : D C : D
	blaga komplikacija (B)	3000	2000	3500			
	srednje teška komplikacija (C)	2500	2000	3250			
	teška komplikacija (D)	2000	2000	3000			
SSP (mL)	nema komplikacije (A)	2000	2000	3000	3,056	0,383	
	blaga komplikacija (B)	2500	2000	2500			
	srednje teška komplikacija (C)	2500	2000	3000			
	teška komplikacija (D)	3000	1200	3000			
5 %-tni albumini (mL)	nema komplikacije (A)	1000	1000	2500	108,210	< 0,001	A : B A : C B : D C : D
	blaga komplikacija (B)	2000	1000	2750			
	srednje teška komplikacija (C)	2000	1000	2750			
	teška komplikacija (D)	1000	1000	2500			
Ringerova otopina (mL)	nema komplikacije (A)	1000	500	1000	106,340	< 0,001	A : B A : C A : D C : D
	blaga komplikacija (B)	500	500	1000			
	srednje teška komplikacija (C)	500	500	1000			
	teška komplikacija (D)	1000	500	1000			

Kada se pogledaju pojedine skupine komplikacija može se uočiti veća učestalost grušanja u izvantjelesnom optoku krvi tijekom TPF-a s većim volumenom izmjene. To također vrijedi za veće volumene primijenjenih 5 %-tnih albumina u izmjeni, ali ne i za volumen SSP-a. S povećanjem volumena primijenjene SSP u izmjeni ne povećava se broj grušanja u

izvantjelesnom optoku krvi. S druge strane, povećanjem volumena primijenjene Ringerove otopine tijekom postupka smanjuje se broj grušanja u izvantjelesnom optoku krvi (tablica 36).

Tablica 36. Povezanost pojave grušanja u izvantjelesnom optoku krvi tijekom terapijske plazmafereze s volumenom izmjene te s volumenom primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine u izmjeni

		Ukupan broj grušanja	
Spearman's rho	Volumen izmjene (mL)	$r_s$	0,126 <sup>**</sup>
		P	<0,001
		N	8233
	SSP (mL)	$r_s$	0,034
		P	0,148
		N	1780
	5%-tni albumini (mL)	$r_s$	0,124 <sup>**</sup>
		P	<0,001
		N	6530
	Ringerova topina (mL)	$r_s$	-0,138 <sup>**</sup>
		P	<0,001
		N	5651

Broj komplikacija s krvožilnim sustavom također raste s povećanjem volumena izmjene tijekom TPF-a, te povećanjem volumena primijenjenih 5 %-tnih albumina u izmjeni. S druge strane, broj komplikacija s krvožilnim pristupom raste sa smanjenjem primijenjenog volumena Ringerove otopine u izmjeni. S povećanjem volumena SSP-a u izmjeni ne povećava se broj krvožilnih komplikacija (tablica 37).



Tablica 37. Povezanost krvožilnih komplikacija tijekom terapijske plazmafereze s volumenom izmjene te s volumenom primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Komplikacije krvožilnog pristupa			Statistika	
		C	25, P,	75, P,	Z	P
Volumen izmjene (mL)	Ne	2000	2000	3000	-2,893	0,004
	Da	2500	2000	3000		
SSP (mL)	Ne	2000	2000	3000	-1,734	0,083
	Da	2000	1500	2500		
5 %-tni albumini (mL)	Ne	1000	1000	2500	-4,037	< 0,001
	Da	2000	1000	2500		
Ringerova otopina (mL)	Ne	1000	500	1000	-5,333	< 0,001
	Da	500	500	1000		

Povećanjem volumena izmjene tijekom TPF-a ne povećava se broj alergijskih reakcija. No povećanjem volumena primijenjene SSP i 5 %-tnih albumina u izmjeni povećava se i broj alergijskih reakcija. Povećanjem volumena primijenjene Ringerove otopine u izmjeni tijekom TPF-a smanjuje se broj alergijskih reakcija (tablica 38).

Tablica 38. Povezanost pojave alergijskih reakcija tijekom terapijske plazmafereze s volumenom izmjene i s volumenom primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Alergijske reakcije			Statistika	
		C	25, P,	75, P,	Z	P
Volumen izmjene (mL)	Ne	2000	2000	3000	-1,587	0,112
	Da	2500	2000	3000		
SSP (mL)	Ne	2000	2000	3000	-2,498	0,012
	Da	2500	2000	3000		
5 %-tni albumini (mL)	Ne	1000	1000	2500	-2,329	0,020
	Da	1000	1000	2250		
Ringerova otopina (mL)	Ne	1000	500	1000	-2,711	0,007
	Da	750	500	1000		

Povećanjem volumena izmjene tijekom postupaka povećava se i broj zabilježenih parestezija. Također, povećanjem volumena 5 %-tnih albumina u izmjeni povećava se broj zabilježenih parestezija, dok se povećanjem volumena Ringerove otopine u izmjeni njihov broj smanjuje. Povećanjem volumena primijenjene SSP u izmjeni tijekom TPF-a ne mijenja se broj zabilježenih parestezija (tablica 39).

Tablica 39. Povezanost pojave parestezija tijekom terapijske plazmafereze s volumenom izmjene te s volumenom primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Parestezija			Statistika	
		C	25, P,	75, P,	Z	P
Volumen izmjene (mL)	Ne	2000	2000	3000	-4,795	< 0,001
	Da	2625	2000	3500		
SSP (mL)	Ne	2000	2000	3000	-1,448	0,148
	Da	3000	2000	3500		
5 %-tni albumini (mL)	Ne	1000	1000	2500	-6,441	< 0,001
	Da	2000	1000	3000		
Ringerova otopina (mL)	Ne	1000	500	1000	-3,21	0,001
	Da	500	500	1000		

Ukupan volumen izmjene tijekom TPF-a, kao i volumen primijenjenih 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine u izmjeni ne mijenjaju broj tehničkih komplikacija s aparaturom za TPF. S druge strane, taj se broj povećava sa smanjenjem volumena primijenjene SSP u izmjeni tijekom TPF-a (tablica 40).

Tablica 40. Povezanost pojave tehničkih komplikacija s aparaturom za terapijsku plazmaferezu i volumena izmjene te volumena primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Tehničke komplikacije s aparaturom			Statistika	
		C	25, P,	75, P,	Z	P
Volumen izmjene (mL)	Ne	2000	2000	3000	-0,603	0,547
	Da	2000	2000	3000		
SSP (mL)	Ne	2000	2000	3000	-3,151	0,002
	Da	1300	1200	2000		
5 %-tni albumini (mL)	Ne	1000	1000	2500	-1,381	0,167
	Da	1000	1000	2500		
Ringerova otopina (mL)	Ne	1000	500	1000	-1,285	0,199
	Da	1000	500	1000		

Povećanje ukupnog volumena izmjene te volumena SSP-a, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine u izmjeni tijekom TPF-a ne mijenja broj kardiovaskularnih komplikacija (tablica 41).

Tablica 41. Povezanost pojave kardiovaskularnih komplikacija tijekom terapijske plazmafereze i volumena izmjene te volumena primijenjene SSP, 5 %-tnih albumina i Ringerove otopine

		Kardiovaskularne komplikacije			Statistika	
		C	25, P,	75, P,	Z	P
Volumen izmjene (mL)	Ne	2000	2000	3000	-0,369	0,712
	Da	2000	2000	2800		
SSP (mL)	Ne	2000	2000	3000	-0,632	0,527
	Da	2800	2000	3000		
5 %-tni albumini (mL)	Ne	1000	1000	2500	-,950	0,342
	Da	1250	1000	2500		
Ringerova otopina (mL)	Ne	1000	500	1000	-1,696	0,090
	Da	1000	500	1000		

Za sve navedene razlike u volumenima izmjene i volumenima primijenjenih otopina između terapijskih plazmafereza s navedenim komplikacijama i bez njih vrijedi isto što i za ukupne

komplikacije: razlike su značajne, ali ne postoji statistički znakovit koeficijent korelacije između volumena izmjene ili volumena primijenjene otopine i komplikacija (Kendall tau b : r < 0,25).

### 5.7.3. Komplikacije i vrsta nadomjesne otopine

#### *Smrznuta svježa plazma naspram albumina*

U ovom je doktorskom radu analizirana i pojava komplikacija tijekom terapijske plazmafereze s obzirom na to je li kao nadomjesna tekućina korištena SSP ili su korišteni albumini. Iz statističke analize isključeni su TPF-ovi u kojima su korištene obje otopine. Statistički značajno više komplikacija zabilježeno je tijekom postupaka kod kojih je kao nadomjesna otopina primijenjena SSP, nego kod onih u kojima su se koristili albumini (16,2 % naspram 9,3 %) (tablica 42).

Tablica 42. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama ovisno o uporabi SSP-a ili albumina

Komplikacije	SSP N (% unutar razdoblja)	Albumini N (% unutar razdoblja)	Pearsonov $\chi^2$	P
Ukupno	268 (16,2 %)	594 (9,3 %)	66,483	< 0,001*
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	59 (3,6 %)	157 (2,5 %)	6,331	0,012*
krvožilni sustav	29 (1,8 %)	155 (2,4 %)	2,592	0,107
Parestezije	41 (2,5 %)	105 (1,6 %)	5,250	0,022*
alergijske reakcije	109 (6,6 %)	47 (0,7 %)	237,993	< 0,001*
aparatura za TPF	41 (2,5 %)	105 (1,6 %)	5,250	0,022*
kardiovaskularni sustav	13 (0,8 %)	52 (0,8 %)	0,010	0,921

Podijele li se komplikacije na skupine, može se uočiti da je tijekom terapijskih plazmafereza kod kojih je kao nadomjesna tekućina primijenjena SSP zabilježeno značajno više grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, 3,6 % naspram 2,5 %, koliko je zabilježeno kod postupaka s

primijenjenim albuminima. Također je zabilježen statistički značajno veći udio alergijskih reakcija (6,6 % naspram 0,7 %) te parestezija (2,5 % naspram 1,6 %) tijekom postupaka kod kojih je kao nadomjesna tekućina korištena SSP u odnosu na terapijske plazmafereze tijekom kojih je kao nadomjesna tekućina korištena otopina albumina. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u udjelu TPF-ova s komplikacijama krvožilnog sustava ili kardiovaskularnim komplikacijama ovisno o uporabi albumina ili SSP-a kao otopine za nadoknadu volumena (tablica 42).

Težina komplikacija zabilježenih tijekom TPF-a sa SSP-om i albuminima statistički se značajno razlikuje. Značajno veći udio blagih i teških komplikacija zabilježen je tijekom postupaka kod kojih su primijenjeni albumini. Zabilježeno je 11,7 % komplikacija koje ne zahtijevaju intervenciju, što je značajno više od 3,1 % blagih komplikacija tijekom postupaka sa SSP-om. Teške komplikacije zabilježene su tijekom 19,2 % postupaka, što je također značajno više od 9,9 % postupaka s primijenjenom SSP. S druge strane, tijekom TPF-ova kod kojih je kao nadomjesna tekućina korištena SSP zabilježen je značajno veći udio srednje teških komplikacija, 87 % naspram 69,2 % postupaka u kojima su se koristili albumini (tablica 43).

Tablica 43. Udio komplikacija kod terapijske plazmafereze sa SSP-om i albuminima ovisno o težini komplikacija

			Težina komplikacija			Ukupno
			Blage	srednje teške	teške	
SPP ili albumini	SPP	N	8	228	26	262
		% od SPP ili albumini	3,1 %	87,0 %	9,9 %	100 %
		% od Ukupno	1,0 %	28,1 %	3,2 %	32,3 %
	albumini	N	64	379	105	548
		% od SPP ili albumini	11,7 %	69,2 %	19,2 %	100 %
		% od Ukupno	7,9 %	46,8 %	13,0 %	67,7 %
Ukupno		N	72	607	131	810
		% od SPP ili albumini	8,9 %	74,9 %	16,2 %	100 %
		% od Ukupno	8,9 %	74,9 %	16,2 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 31,734$ ;  $P < 0,001$

Blage komplikacije: post hoc A : B  $\chi^2 = 15,098$ ;  $P < 0,001$ \*

Srednje teške komplikacije: post hoc A : B  $\chi^2 = 28,978$ ;  $P < 0,001$ \*

Teške komplikacije: post hoc A : B  $\chi^2 = 10,623$ ;  $P = 0,001$ \*

#### *Koncentracija albumina u otopini za nadoknadu volumena*

Najčešće korištena otopina za nadoknadu odstranjenog volumena bolesniku u bazi podataka je kombinacija 5 %-tnih albumina s Ringerovom otopinom, rjeđe je korištena kombinacija 5 %-tnih albumina s fiziološkom otopinom. Međutim, omjeri u kojima su te otopine kombinirane značajno su varirali tijekom godina praćenja te se jasno može uočiti tendencija da se rabe veći volumeni 5 %-tnih albumina u odnosu na volumen kristaloidne otopine u izmjeni, odnosno postoji tendencija uporabe manje „razrijeđene“ otopine albumina.

Najčešće su tijekom terapijske plazmafereze kao nadomjesna tekućina korišteni 3,74 – 2,5 %-tni albumini, tj. najčešće se rabila mješavina istih ili gotovo istih volumena 5 %-tnih albumina

i kristaloidne otopine. Više od polovice postupaka u kojima su korišteni albumini (57,4 % TPF-ova) provedeni su s tim koncentracijama albumina. Postotak tih TPF-ova progresivno pada tijekom razdoblja praćenja, najviši je bio u prvom razdoblju (86,5 %), a najniži u posljednjem razdoblju praćenja (25,0 %). Sljedeće po učestalosti u bazi podataka su terapijske plazmafereze s 4,49 – 3,75 %-tnom koncentracijom albumina, odnosno 5 %-tni albumini miješani su s kristaloidnim otopinama u omjeru od oko 4 : 1. Postupci u kojima su se rabili albumini čine 25,0 % od svih postupaka. U posljednjem razdoblju praćenja više od polovice, točnije 57,9 % TPF-ova, provedeno je s tom koncentracijom albumina. Terapijske plazmafereze s 5 – 4,5 %-tnim albuminima čine 14,7 % od postupaka u kojima se rabila nadomjesna otopina albumina. Njihov udio je najveći u drugom razdoblju praćenja, kada čine 21,1 % od svih postupaka s primijenjenim albuminima kao otopinom za nadoknadu volumena. Najmanji udio TPF-ova proveden je s koncentracijom albumina < 2,49 % u otopini za nadoknadu volumena. U tim postupcima volumen 5 %-tnih albumina u otopini za nadoknadu volumena manji je od volumena kristaloidne otopine. U bazi podataka ih je ukupno 2,9 %, a najviše je takvih TPF-ova provedeno u prvom razdoblju praćenja (4,8 %), dok je njihov udio u druga dva razdoblja značajno manji (1,9 % i 2,5 %) (tablica 44).

Tablica 44. Primjena različitih koncentracija albumina u otopini za nadoknadu volumena tijekom tri razdoblja praćenja

			Albumini ( % )				Ukupno
			5,0 – 4,5	4,49 – 3,75	3,74 – 2,5	< 2,49	
Razdoblje	1982. – 1990. (A)	N	107	41	1473	82	1703
		% od Razdoblje	6,3 %	2,4 %	86,5 %	4,8 %	100 %
		% od Ukupno	1,7 %	0,6 %	23,0 %	1,3 %	26,6 %
	1991. – 1999. (B)	N	483	162	1596	43	2284
		% od Razdoblje	21,1 %	7,1 %	69,9 %	1,9 %	100 %
		% od Ukupno	7,5 %	2,5 %	24,9 %	0,7 %	35,7 %
	2000. – 2009. (C)	N	352	1400	604	60	2416
		% od Razdoblje	14,6 %	57,9 %	25,0 %	2,5 %	100 %
		% od Ukupno	5,5 %	21,9 %	9,4 %	0,9 %	37,7 %
Ukupno		N	942	1603	3673	185	6403
		% od Razdoblje	14,7 %	25,0 %	57,4 %	2,9 %	100 %
		% od Ukupno	14,7 %	25,0 %	57,4 %	2,9 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 2620,548$ ;  $P < 0,001$

Albumini 5 – 4,5 % post hoc \*A : B  $\chi^2 = 168,500$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 68,527$ ;  $P < 0,001$ ;

\*B : C  $\chi^2 = 33,521$ ;  $P < 0,001$

Albumini 4,49 – 3,75 % post hoc \*A : B  $\chi^2 = 43,580$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 1350,850$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 1363,615$ ;  $P < 0,001$

Albumini 3,74 – 2,5 % post hoc \*A : B  $\chi^2 = 150,817$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 1508,879$ ;  $P < 0,001$ ; \*B : C  $\chi^2 = 948,821$ ;  $P < 0,001$

Albumini < 2,49 % post hoc \*A : B  $\chi^2 = 26,042$ ;  $P < 0,001$ ; \*A : C  $\chi^2 = 15,177$ ;  $P < 0,001$ ; B : C  $\chi^2 = 1,689$ ;  $P = 0,194$

Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u dvije skupine postupaka s koncentracijama albumina u otopini za nadoknadu volumena manjim od 3,74 % je jednak (6,5 % TPF) i



statistički značajno manji u odnosu na preostale dvije skupine TPF-ova. Najveći udio komplikacija (13,8 %) zabilježen je u skupini terapijskih plazmafereza s koncentracijama albuminima od 4,49 – 3,75 %, dok je u skupini postupaka s koncentracijama albumina od 5 – 4,5 % neznatno manji i iznosi 13,5 % (tablica 45).

Tablica 45. Udio terapijske plazmafereze s komplikacijama ovisno o razrjeđenju albumina

Komplikacije	Albumini (%) N (% unutar razdoblja)				Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	5,0 – 4,5 (A)	4,49 – 3,75 (B)	3,74 – 2,5 (C)	< 2,49 (D)			
Ukupno	127 (13,5 %)	221 (13,8 %)	238 (6,5 %)	12 (6,5 %)	93,789	< 0,001	A : C A : D B : C B : D
Hipotenzija	12 (1,3 %)	15 (0,9 %)	21 (0,6 %)	0	7,185	0,066	
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	32 (3,4 %)	76 (4,7 %)	53 (1,4 %)	1 (0,5 %)	55,220	< 0,001	A : C B : C B : D
Parestezije	50 (5,3 %)	24 (1,5 %)	32 (0,9 %)	1 (0,5 %)	91,858	< 0,001	A : B A : C A : D

Udio terapijskih plazmafereza u kojima je došlo do komplikacija zbog pojave hipotenzije također opada s povećanjem razrjeđenja 5 %-tnih albumina, ali nije zabilježena statistički značajna razlika među skupinama. Najveći udio postupaka u kojima je došlo do komplikacija zbog parestezija zabilježen je u skupini s najvećim koncentracijama albumina, 5,3 %. Kada taj udio usporedimo s udjelom terapijskih plazmafereza s tim istim komplikacijama u preostalim skupinama, razlika je statistički značajna. Druge skupine statistički se značajno ne razlikuju, iako možemo uočiti blagi pad udjela TPF-ova s parestezijama s padom koncentracije albumina. Najmanji udio TPF-ova s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u skupinama postupaka s najmanjom koncentracijom albumina, svega 0,5 %. U skupini terapijskih plazmafereza s koncentracijom albumina od 3,74 do 2,5 % zabilježeno je grušanje

u 1,4 % postupaka. Ta dva udjela međusobno se statistički značajno ne razlikuju. Statistički značajna razlika nije zabilježena ni u postotku grušanja u izvantjelesnom optoku krvi između prve dvije skupine. Najveći udio TPF-ova u kojima je došlo do komplikacija zbog grušanja u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u skupini postupaka u kojima se rabila koncentracija albumina od 4,49 – 3,75 %, a iznosi 4,7 % postupaka i statistički se značajno razlikuje u odnosu na skupine s koncentracijom albumina manjom od 3,75 %. Udio postupaka s grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi u skupini s najvećom koncentracijom albumina iznosi 3,4 % i statistički se značajno razlikuje samo od postotka u trećoj skupini terapijskih plazmafereza (tablica 45).

Zabilježeno je osam dispneja, od kojih pet tijekom terapijskih plazmafereza s albuminima. Točna etiologija dispneja nije poznata, moguće je da je bila riječ o edemu pluća, no mogla je biti i psihogena ili alergijska reakcija, bilješke uz postupak su neadekvatne. U svakom slučaju, premalo ih je za statističku analizu; dvije su zabilježene uz nadoknadu volumena s 0,49 % – 0,375 % albumina (0,4 % postupaka), a tri uz izmjenu 0,374 % – 2,5 % albumina (0,2 % postupaka).

#### 5.7.4. Komplikacije i primijenjena antikoagulantna terapija

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini postupaka tijekom kojih je korišten niskomolekularni heparin kao antikoagulantno sredstvo. Postotak iznosi 20,9 % i statistički je značajno veći od postotka TPF-ova s komplikacijama u skupini u kojoj nije primjenjivan heparin (16,1 %) i u skupini u kojoj je primjenjivan nefrakcionirani heparin (9,3 %). Statistički značajna razlika postoji i između skupine u kojoj je primjenjivan nefrakcionirani heparin i skupine u kojoj nije primjenjivan nikakav heparin (tablica 46).

Tablica 46. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama ovisno o primijenjenoj antikoagulantnoj terapiji

Komplikacije	Antikoagulantna terapija N (% unutar razdoblja)			Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	Nefrakcionirani heparin (A)	Niskomolekularni heparin (B)	Ispiranje (C)			
Ukupno	623 (9,3 %)	80 (20,9 %)	176 (16,1 %)	88,077	< 0,001	A : B A : C B : C
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	134 (2,0 %)	38 (9,9 %)	54 (4,9 %)	106,780	< 0,001	A : B A : C B : C
krvožilni pristup	138 (2,1 %)	15 (3,9 %)	33 (3,0 %)	8,659	0,013	A : B

S primjenom antikoagulantne terapije najčešće je povezana komplikacija grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Najveći udio grušanja zabilježen je u skupini TPF-ova s primijenjenim niskomolekularnim heparinom (17,9 %), statistički značajno više nego u skupini TPF-ova kod kojih nije primjenjivan nikakav heparin (4,1 %). Najmanji udio TPF-ova uz koje su se pojavile komplikacije grušanja u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u skupini TPF-ova tijekom kojih je primijenjen nefrakcionirani heparin (2,3 %). Najmanji udio komplikacija s krvožilnim pristupom zabilježen je u skupini postupaka s nefrakcioniranim heparinom (2,1 %). To je statistički značajno manje nego u skupini TPF-ova tijekom kojih je primijenjen niskomolekularni heparin (3,9 %). To je jedina značajna razlika u udjelu zabilježenih krvožilnih komplikacija u odnosu na primijenjenu antikoagulantnu terapiju. Udio komplikacija s krvožilnim pristupom tijekom TPF-ova kod kojih nije primijenjen nikakav heparin iznosi 3,0 % i statistički se značajno ne razlikuje od dvije prethodno spomenute skupine (tablica 46).

### 5.7.5. Komplikacije i vrsta krvožilnog pristupa

Kada usporedimo ukupan broj komplikacija ovisno o vrsti krvožilnog pristupa koji je korišten tijekom terapijske plazmafereze može se uočiti daleko najmanji udio komplikacija ako se za postupak koriste periferne vene (8,8 % postupaka). Najviše komplikacija (13,7 %) zabilježeno je kad se kao krvožilni pristup za TPF koristi CVK. Te dvije skupine statistički se značajno razlikuju. Udio terapijskih plazmafereza sa zabilježenim komplikacijama u skupini postupaka provedenih na AV fistulu nešto je manji i iznosi 11,1 %. Taj udio se također statistički značajno razlikuje u usporedbi s udjelom komplikacija u druge dvije ranije spomenute skupine TPF-ova (tablica 47).

Tablica 47. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama ovisno o vrsti krvožilnog pristupa

Komplikacije	Krvožilni pristup N (% unutar razdoblja)			Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	Periferne vene (A)	CVK (B)	AV fistula (C)			
Ukupno	390 (8,8 %)	384 (13,7 %)	107 (11,1 %)	43,709	< 0,001	A : B A : C B : C
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	119 (2,7 %)	88 (3,1 %)	21 (2,2 %)	2,816	0,245	
krvožilni pristup	112 (2,5 %)	68 (2,4 %)	6 (0,6 %)	13,398	0,001	A : C B : C
aparatura za TPF	38 (0,9 %)	24 (0,9 %)	10 (1,0 %)	0,322	0,851	
nefrakcionirani heparin	4223 (95,2 %)	1585 (56,6 %)	867 (90,0 %)	1737,477	< 0,001	A : B A : C B : C
SSP	291 (6,6 %)	932 (34,8 %)	427 (45,5 %)	1220,796	< 0,001	A : B A : C B : C

No usporedi li se samo pojava komplikacije s krvožilnim pristupom ovisno o vrsti krvožilnog pristupa, nalazi se da je udio komplikacija najmanji u skupini TPF-ova provedenih na AV fistulu (0,6 % postupaka). Taj udio statistički je značajno manji u odnosu na druge dvije skupine postupaka. S druge strane, udio TPF-ova s komplikacijama krvožilnog pristupa u skupini TPF-ova provedenih na CVK i u skupini u kojoj su korištene periferne vene gotovo je jednak (2,5 % i 2,4 %) i statistički se značajno ne razlikuje. Nije pronađena statistički značajna razlika kad je riječ o pojavi grušanja u izvantjelesnom optoku krvi ovisno o vrsti krvožilnog pristupa. Usporedbom udjela postupaka s komplikacijama aparature za TPF s

obzirom na vrstu krvožilnog pristupa također nije pronađena statistički značajna razlika. Primijenjena antikoagulantna terapija značajno je varirala između uspoređivanih skupina terapijskih plazmafereza. Nefrakcionirani heparin najviše je korišten u skupini postupaka provedenih na periferne vene, 95,2 % terapijskih plazmafereza iz te skupine provedeno je s ovim antikoagulansom. U skupini postupaka provedenih na AV fistulu u 90,0 % slučajeva primijenjen je nefrakcionirani heparin. Nefrakcionirani heparin najmanje se rabio u skupini postupaka koji su se provodili na CVK-u (svega 56,6 % postupaka). Svi spomenuti udjeli međusobno se značajno razlikuju. Skupine se međusobno značajno razlikuju i prema upotrijebljenim otopinama za nadoknadu volumena. U skupini terapijskih plazmafereza provedenih na periferne vene daleko je najveći udio postupaka tijekom kojih su kao otopina za nadoknadu volumena korišteni albumini, sami ili u kombinaciji s kristaloidnom otopinom (93,4 % od svih postupaka). U skupini terapijskih plazmafereza rađenih na CVK taj udio je 65,2 %, a u skupini postupaka rađenih na AV fistulu svega 54,5 % (tablica 47).

#### 5.7.6. Komplikacije i nadoknada kalija tijekom terapijske plazmafereze

Tijekom većine postupaka s albuminima kao otopinom za nadoknadu volumena provodila se rutinska nadoknada kalija peroralno ili intravenski, dakle profilaktički (69,4 % TPF-ova). Tijekom 8,4 % TPF-ova kalij nije profilaktički nadoknađivan, već tek u slučaju pojave komplikacija. Kod tri TPF-a s albuminima kao otopinom za nadoknadu volumena nije zabilježeno je li profilaktički nadoknađivan kalij. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama statistički je značajno veći u skupini postupaka u kojima je kalij nadoknađivan tek nakon pojave simptoma (14,6 % naspram 8,6 % postupaka) (tablica 48).

Tablica 48. Vrsta nadoknade kalija tijekom terapijske plazmafereze s albuminima i udio komplikacija

Komplikacija	Profilaktička nadoknada kalija N (% unutar razdoblja)		Pearsonov $\chi^2$	P
	Ne	Da		
Ukupno	101 (14,6 %)	493 (8,6 %)	26,354	< 0,001
Parestezije	46 (6,7 %)	59 (1,0 %)	121,065	< 0,001
kardiovaskularni sustav	11 (1,6 %)	41 (0,7 %)	5,864	0,015

Pojava parestezija tijekom terapijskih plazmafereza s albuminima statistički je značajno manja u skupini postupaka tijekom kojih je provedena profilaktička nadoknada kalija u usporedbi sa skupinom u kojoj se kalij davao tek nakon pojave simptoma (1,0 % naspram 6,7 % postupaka).

Također, pojava kardiovaskularnih komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza s albuminima kod kojih je provedena profilaktička nadoknada kalija statistički je značajno manja u odnosu na skupinu terapijskih plazmafereza s albuminima kod kojih se kalij davao tek nakon pojave komplikacija (0,7 % naspram 1,6 % postupaka) (tablica 48).

#### 5.7.7. Komplikacije i skupine indikacija za terapijsku plazmaferezu

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini hematoloških indikacija (14,5 %), a nakon toga slijede nefrološke indikacije (11,2 %). Razlika između te dvije skupine statistički je značajna. Postotak terapijskih plazmafereza s komplikacijama u skupini s neurološkim i imunološkim indikacijama gotovo je jednak (8,7 % i 8,6 % postupaka). Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u skupini neuroloških indikacija statistički se značajno razlikuje u odnosu na udio u skupini hematoloških i nefroloških indikacija. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u skupini s imunološkim

indikacijama statistički se značajno razlikuje u odnosu na udio u skupini hematoloških indikacija (tablica 49).

Tablica 49. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama prema skupinama indikacija

Komplikacije	Indikacije N (% unutar razdoblja)				Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	Neurološke (A)	Hematološke (B)	Imunološke (C)	Nefrološke (D)			
Ukupno	321 (8,7 %)	276 (14,5 %)	85 (8,6 %)	128 (11,2 %)	49,420	< 0,001	A : B A : D B : C B : D
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	98 (2,7 %)	65 (3,4 %)	10 (1,0 %)	34 (3,0 %)	14,766	0,002	A : C B : C C : D
krvožilni pristup	107 (2,9 %)	42 (2,2 %)	13 (1,3 %)	14 (1,2 %)	16,276	0,001	A : C A : D
aparatura za TPF	38 (1,0 %)	7 (0,4 %)	7 (0,7 %)	10 (0,9 %)	7,083	0,069	
Parestezije	27 (0,7 %)	44 (2,3 %)	25 (2,5 %)	42 (3,7 %)	52,530	< 0,001	A : B A : C A : D B : D
alergijske reakcije	14 (0,4 %)	101 (5,3 %)	21 (2,1 %)	13 (1,1 %)	165,731	< 0,001	A : B A : C A : D B : C B : D
kardiovaskularni sustav	34 (0,9 %)	6 (0,3 %)	8 (0,8 %)	10 (0,9 %)	6,560	0,087	
gastrointestinalni sustav	8 (0,2 %)	16 (0,8 %)	3 (0,3 %)	7 (0,6 %)	12,338	0,006	A : B

Zabilježena je također i statistički značajna razlika u težini komplikacija među skupinama indikacija. Najmanji udio prekinutih terapijskih plazmafereza, odnosno najtežih komplikacija,



može se naći u skupini hematoloških indikacija (9,8 % komplikacija). Taj je udio statistički značajno manji u odnosu na udjele teških komplikacija u svim drugim skupinama indikacija. Najveći udio teških komplikacija (20,3 % komplikacija) zabilježen je kod imunoloških indikacija, zatim slijede neurološke indikacije s 18,9 % teških komplikacija i nefrološke s 18,3 % teških komplikacija. Udio teških komplikacija u te tri skupine indikacija međusobno se statistički značajno ne razlikuje. Najveći udio srednje teških komplikacija možemo naći kod terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog hematoloških indikacija (84,8 % komplikacija). Udio se statistički značajno razlikuje u odnosu na isti udio zabilježen kod preostalih skupina indikacija. Slijedi udio srednje teških komplikacija kod nefroloških i imunoloških indikacija (76,2 % i 73,4 % komplikacija). Udjeli u te dvije skupine međusobno se statistički značajno ne razlikuju, ali se razlikuju u usporedbi s udjelom srednje teških komplikacija kod hematoloških i neuroloških indikacija. Najmanji udio srednje teških komplikacija zabilježen je kod neuroloških indikacija, 65,5 % komplikacija. Najveći udio blagih komplikacija zabilježen je kod neuroloških indikacija (15,6 % komplikacija), a najmanji kod hematoloških. Najveći udio blagih komplikacija zabilježen je u skupini neuroloških indikacija (15,6 % komplikacija), a nakon njih slijedi skupina imunoloških indikacija sa 6,3 % blagih komplikacija. Udio blagih komplikacija u skupini nefroloških i hematoloških indikacija gotovo je jednak (5,6 % i 5,3 % komplikacija) i statistički se značajno razlikuje u odnosu na isti udio u skupini neuroloških indikacija. Između drugih skupina nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu blagih komplikacija (tablica 50).

Tablica 50. Udio komplikacija prema težini ovisno o skupinama indikacija

			Težina komplikacija			Ukupno
			Blage	srednje teške	teške	
Indikacije	neurološke (A)	N	47	198	57	302
		% od Indikacije	15,6 %	65,6 %	18,9 %	100 %
		% od Ukupno	6,1 %	25,7 %	7,4 %	39,2 %
	hematološke (B)	N	14	224	26	264
		% od Indikacije	5,3 %	84,8 %	9,8 %	100 %
		% od Ukupno	1,8 %	29,1 %	3,4 %	34,2 %
	imunološke (C)	N	5	58	16	79
		% od Indikacije	6,3 %	73,4 %	20,3 %	100 %
		% od Ukupno	0,6 %	7,5 %	2,1 %	10,2 %
	nefrološke (D)	N	7	96	23	126
		% od Indikacije	5,6 %	76,2 %	18,3 %	100 %
		% od Ukupno	0,9 %	12,5 %	3,0 %	16,3 %
Ukupno		N	73	576	122	771
		% od Indikacije	9,5 %	74,7 %	15,8 %	100 %
		% od Ukupno	9,5 %	74,7 %	15,8 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 35,796$ ;  $P < 0,001$

Srednje teške komplikacije: post hoc A : B\*  $\chi^2 = 26,370$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 1,393$ ;  $P = 0,238$ ; A : D\*  $\chi^2 = 4,167$ ;  $P = 0,041$ ; B : C\*  $\chi^2 = 4,644$ ;  $P = 0,031$ ; B : D  $\chi^2 = 3,175$ ;  $P = 0,054$ ; C : D  $\chi^2 = 0,081$ ;  $P = 0,775$

Teške komplikacije: post hoc A : B\*  $\chi^2 = 8,613$ ;  $P = 0,003$ ; A : C  $\chi^2 = 0,015$ ;  $P = 0,904$ ; A : D  $\chi^2 < 0,001$ ;  $P = 0,993$ ; B : C\*  $\chi^2 = 5,310$ ;  $P = 0,021$ ; B : D\*  $\chi^2 = 4,868$ ;  $P = 0,027$ ; C : D  $\chi^2 = 0,030$ ;  $P = 0,863$

Blage komplikacije: post hoc A : B\*  $\chi^2 = 16,833$ ;  $P < 0,001$ ; A : C  $\chi^2 = 7192$ ;  $P = 0,066$ ; A : D\*  $\chi^2 = 9,826$ ;  $P = 0,020$ ; B : C  $\chi^2 = 0,079$ ;  $P = 0,990$ ; B : D  $\chi^2 = 0,079$ ;  $P = 0,994$ ; C : D  $\chi^2 = 0,007$ ;  $P = 0,999$

Najmanji udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je kod imunoloških indikacija, svega 1,0 % TPF-ova. Taj je udio statistički značajno manji od udjela terapijskih plazmafereza s komplikacijama grušanja u drugim skupinama indikacija. Najviše grušanja u izvantjelesnom optoku krvi zabilježeno je kod hematoloških indikacija, 3,4 %. Zatim slijede

nefrološke indikacije s 3,0 % i neurološke indikacije s 2,7 % terapijskih plazmafereza u kojima je došlo do grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Te tri skupine indikacija međusobno se statistički ne razlikuju po udjelu terapijskih plazmafereza kompliciranih grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi. Kod nefroloških i imunoloških indikacija zabilježen je najmanji udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa (1,2 % i 1,3 %). Ta dva udjela statistički su značajno manja od udjela TPF-ova s krvožilnim komplikacijama u neurološkoj skupini indikacija. Udio u toj skupini indikacija je najveći i iznosi 2,9 % postupaka. Među drugim skupinama indikacija nije pronađena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa. Nije pronađena statistički značajna razlika u pojavi komplikacija aparature za TPF između skupina indikacija, iako ih je najviše zabilježeno kod neuroloških indikacija (1,0 %), a najmanje kod hematoloških indikacija (0,4 %). Statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza tijekom kojih su zabilježene parestezije nađena je između neuroloških indikacija (0,7 % postupaka) i istog udjela kod svih ostalih skupina indikacija. U skupini hematoloških indikacija zabilježeno je 2,3 % terapijskih plazmafereza s parestezijama, no još uvijek statistički značajno manje u odnosu na isti udio u skupini nefroloških indikacija (3,7 % TPF-ova). Tijekom imunoloških indikacija zabilježeno je 2,5 % terapijskih plazmafereza s parestezijama, što se značajno ne razlikuje u odnosu na isti udio kod hematoloških i nefroloških indikacija. Pojava alergijskih reakcija tijekom TPF-a statistički se značajno razlikuje među skupinama indikacija. Najveći udio zabilježen je tijekom hematoloških indikacija, 5,3 % postupaka, što je značajno više u odnosu na preostale tri skupine indikacija. Zatim slijede imunološke indikacije s 2,1 % terapijskih plazmafereza kompliciranih pojavom alergijske reakcije, pa nefrološke s 1,1 % postupaka. Ta dva postotka međusobno se statistički značajno ne razlikuju. Statistički značajno najmanje alergijskih komplikacija zabilježeno je u neurološkoj skupini indikacija, 0,4 % TPF-ova. Nije zabilježena statistički značajna razlika u

pojavi kardiovaskularnih komplikacija među skupinama indikacija. Gastrointestinalne komplikacije najčešće su bile kod hematoloških indikacija, (0,8 % TPF-ova), a najrjeđe kod neuroloških indikacija (0,2 % TPF-ova). Statistički značajna razlika zabilježena je jedino između ta dva udjela. Ostale se skupine indikacija statistički značajno ne razlikuju prema udjelu terapijskih plazmafereza kompliciranih gastrointestinalnim komplikacijama. Sljedeća skupina indikacija s većom učestalošću gastrointestinalnih komplikacija je nefrološka, 0,6 % postupaka. Nakon toga slijede imunološke indikacije s 0,3 % terapijskih plazmafereza s komplikacijama gastrointestinalnog sustava (tablica 49).

Skupine indikacija međusobno se razlikuju u udjelu terapijskih plazmafereza u kojima je korištena SSP kao otopina za nadoknadu volumena. Jedino nefrološke i imunološke indikacije imaju gotovo jednak udio terapijskih plazmafereza u kojima je korištena SSP (8,9 % i 9,0 % postupaka). Značajno najveći udio zabilježen je, naravno, u skupini hematoloških indikacija (73,1 % TPF-ova), a statistički značajno najmanji u skupini neuroloških indikacija (1,5 % TPF-ova). Udio terapijskih plazmafereza provedenih na AV fistulu statistički se značajno ne razlikuje između skupine imunoloških i hematoloških indikacija (17,5 % i 20,6 % TPF-ova). Razlika u istom postotku statistički se značajno razlikuje među svim preostalim skupinama indikacija. Najmanji udio terapijskih plazmafereza provedenih na AV fistulu zabilježen je u neurološkoj skupini indikacija (1,5 % TPF-ova), a najveći u nefrološkoj skupini indikacija (28,0 % postupaka). Sve skupine indikacija međusobno se značajno razlikuju i prema udjelu terapijskih plazmafereza u kojima se rabio nefrakcionirani heparin kao antikoagulantna terapija. Ta vrsta heparina rabila se u velikom postotku terapijskih plazmafereza u skupini neuroloških i imunoloških indikacija (95,0 % i 92,3 % TPF-ova). U nešto manjem postotku korišten je tijekom terapijskih plazmafereza u skupini nefroloških indikacija (70,7 % postupaka), a najmanje tijekom terapijskih plazmafereza zbog hematoloških indikacija (59,5 % postupaka). Udio terapijskih plazmafereza tijekom kojih nije provedena profilaktička

terapija kalijem statistički se značajno ne razlikuje između hematoloških i imunoloških indikacija (20,6 % i 22,4 % TPF-ova). Sve ostale skupine indikacija međusobno se statistički značajno razlikuju u udjelu terapijskih plazmafereza bez profilaktičke primjene kalija. Udio je daleko najveći (32,9 % postupaka) u skupini terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog nefroloških indikacija. Profilaktička nadoknada kalija provedena je tijekom gotovo svih TPF-ova u skupini neuroloških indikacija (99,4 % postupaka) (tablica 51).

Tablica 51. Značajke postupaka terapijske plazmafereze među skupinama indikacija

Značajke postupaka terapijske plazmafereze	Indikacije N (% unutar razdoblja)				Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	(A) Neurološke	(B) Hematološke	(C) Imunološke	(D) Nefrološke			
nefrakcionirani heparin (da)	3505 (95,0 %)	1131 (59,5 %)	908 (92,3 %)	811 (70,7 %)	1265,213	< 0,001	A : B A : C A : D B : C B : D C : D
profilaktička nadoknada kalija (da)	3666 (99,4 %)	1510 (79,4 %)	764 (77,6 %)	770 (67,1 %)	4559,173	< 0,001	A : B A : C A : D B : D C : D
SSP (da)	55 (1,5 %)	1390 (73,1 %)	88 (8,9 %)	103 (9,0 %)	4203,299	< 0,001	A : B A : C A : D B : C B : D
AV fistula (da)	53 (1,4 %)	391 (20,6 %)	172 (17,5 %)	321 (28,0 %)	818,995	< 0,001	A : B A : C A : D B : D C : D

#### 5.7.8. Komplikacije pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu

Pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu u bazi podataka su mijastenija gravis, TMA, SLE, Guillain-Barréov sindrom i desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži. Zbog tih pet indikacija provedeno je ukupno 5821 terapijska plazmafereza, što čini 70,7 % od

svih terapijskih plazmafereza u bazi podataka. Od toga su u 606 postupaka zabilježene komplikacije (10,4 % terapijskih plazmafereza).

Najveći udio komplikacija zabilježen je tijekom terapijskih plazmafereza za desenzibilizaciju prije transplantacije koštane srži, 20,5 %. Nakon toga slijedi udio postupaka s komplikacijama u skupini postupaka provedenih zbog TMA, 14,9 % terapijskih plazmafereza. Tijekom terapijskih plazmafereza indiciranih zbog Guillain-Barréova sindroma zabilježeno je 10,4 % postupaka s komplikacijama. Najmanji udio komplikacija zabilježen je tijekom TPF-ova provedenih zbog mijastenije gravis (8,3 %) i SLE (6,4 %). Razlika u udjelima komplikacija tijekom postupaka u posljednje dvije skupine značajno se ne razlikuje, dok se sve ostale skupine međusobno značajno statistički razlikuju (tablica 52).

Tablica 52. Udio komplikacija terapijskih plazmafereza postavljenih za pet najčešćih indikacija

Komplikacije	Pet najčešćih indikacija N (% unutar razdoblja)					Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	Mjastenija gravis (A)	Guillain-Barréov sindrom (B)	TMA (C)	Desenzibilizacija prije (D)	SLE(E)			
Ukupno	245 (8,3 %)	49 (10,4 %)	212 (14,9 %)	53 (20,5 %)	47 (6,4 %)	84,555	< 0,001	A : C A : D B : C B : D B : E C : D C : E D : E
grušanje izvantjelesnom optoku krvi	67 (2,3 %)	18 (3,8 %)	48 (3,4 %)	7 (2,7 %)	5 (0,7 %)	18,332	0,001	A : C A : E B : E C : E D : E
krvožilni pristup	88 (3,0 %)	14 (3,0 %)	22 (1,5 %)	11 (4,3 %)	7 (1,0 %)	19,515	0,001	A : C A : E B : E C : D D : E
aparatura za TPF	27 (0,9 %)	10 (2,1 %)	4 (0,3 %)	2 (0,8 %)	3 (0,4 %)	17,405	0,002	A : B A : C B : C B : E
Parestezije	19 (0,6 %)	4 (0,9 %)	33 (2,3 %)	21 (8,1 %)	13 (1,8 %)	96,583	< 0,001	A : D A : E B : D C : D
alergijske reakcije	11 (0,4 %)	2 (0,4 %)	98 (6,9 %)	1 (0,4 %)	11 (1,5 %)	210,571	< 0,001	A : C A : E B : C C : D C : E
kardiovaskularni sustav	28 (1,0 %)	3 (0,6 %)	5 (0,4 %)	3 (1,2 %)	5 (0,7 %)	5,348	0,253	
gastrointestinalni sustav	7 (0,2 %)	1 (0,2 %)	9 (0,6 %)	7 (2,7 %)	2 (0,3 %)	34,832	< 0,001	A : C A : D B : D C : D D : E

Najmanji udio terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u skupini postupaka provedenih zbog SLE-a (0,7 % postupaka). Taj udio statistički je značajno niži u odnosu na isti udio zabilježen u preostalim skupinama. Nakon toga slijedi udio terapijskih plazmafereza s grušnjem u skupini postupaka provedenih zbog mijastenije gravis (2,3 %) i zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži (2,7 %). Najveći udio terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u skupini postupaka provedenih zbog TMA (3,4 % TPF-ova) i Guillain-Barréova sindroma (3,8 % TPF-ova). Statistički značajna razlika zabilježena je još samo između udjela terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi u skupini postupaka provedenih zbog TMA i mijastenije gravis.

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog sustava zabilježen je u skupini postupaka zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži (4,3 % TPF-ova). U skupini terapijskih plazmafereza zbog mijastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma udio TPFva-o s krvožilnim komplikacijama je jednak i iznosi 3,0 % postupaka. Spomenute tri skupine međusobno se značajno ne razlikuju. Udio terapijskih plazmafereza s krvožilnim komplikacijama u skupini postupaka zbog TMA je 1,5 %, a u skupini terapijskih plazmafereza zbog SLE-a je 1,0 % postupaka. Te dvije skupine također se međusobno značajno ne razlikuju, no statistički značajna razlika postoji između udjela zabilježenog u skupini terapijskih plazmafereza zbog SLE-a i preostale tri skupine terapijskih plazmafereza. Također, između udjela krvožilnih komplikacija u skupini terapijskih plazmafereza zbog TMA i u skupini terapijskih plazmafereza zbog mijastenije gravis i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži postoji značajna razlika.

Najveći udio terapijskih plazmafereza s parestezijama zabilježen je u skupini postupaka koji su se provodili zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži, 8,1 %. Nakon toga slijedi udio terapijskih plazmafereza sa zabilježenim parestezijama u skupini postupaka



indiciranih zbog TMA (2,3 % postupaka). Razlika između te dvije skupine statistički je značajna. Udio terapijskih plazmafereza s parestezijama u skupini postupaka indiciranih zbog desenzibiliziranja prije transplantacije koštane srži značajno se još razlikuje od istog udjela u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog mijastenije gravis (0,6 % postupaka) i Guillain-Barréova sindroma (0,9 % postupaka). Udio terapijskih plazmafereza s pojavom parestezija u skupini TPF-ova indiciranih zbog SLE-a je 1,8 % i značajno se razlikuje samo od istog udjela u skupini TPF-ova provedenih zbog mijastenije gravis.

Udio terapijskih plazmafereza tijekom kojih su se javile alergijske reakcije jednak je u skupini TPF-ova indiciranih zbog mijastenije gravis, Guillain-Barréova sindroma i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži i iznosi 0,4 %. Najveći udio terapijskih plazmafereza s alergijskim komplikacijama zabilježen je u skupini postupaka indiciranih zbog TMA i iznosi 6,9 %. Taj se udio značajno razlikuje od udjela u preostale četiri skupine terapijskih plazmafereza. Statistički značajna razlika zabilježena je još i između udjela postupaka s alergijskim reakcijama u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog SLE-a (1,5 %) i udjela u skupini TPF-ova indiciranih zbog mijastenije gravis.

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama aparature za TPF zabilježen je u skupini TPF-ova indiciranih zbog Guillain-Barréova sindroma, a iznosi 2,1 % postupaka i statistički se značajno razlikuje u odnosu na isti udio u skupini TPF-ova indiciranih zbog mijastenije gravis (0,9 % TPF), TMA (0,3 % TPF) i SLE-a (0,8 % TPF). Statistički značajna razlika postoji još i između udjela terapijskih plazmafereza s komplikacijama aparature kod mijastenije gravis i TMA-e. Udio TPF-ova s komplikacijama aparature za TPF zabilježen tijekom postupaka indiciranih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži iznosi 0,8 % i značajno se ne razlikuje u odnosu na iste udjele u preostale četiri glavne indikacije.

Najveći udio terapijskih plazmafereza s kardiovaskularnim komplikacijama zabilježen je u skupini TPF-ova indiciranih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži, 1,2 %

postupaka. Zatim slijedi skupina TPF-ova rađenih zbog mijastenije gravis (1,0 % postupaka), pa skupina TPF-ova provedenih zbog SLE-a (0,7 % postupaka). Najmanji udjeli tih komplikacija zabilježeni su u skupini terapijskih plazmafereza zbog Guillain-Barréova sindroma (0,6 % postupaka) i TMA-e (0,4 % postupaka). Razlike u udjelima nisu statistički značajne (tablica 52).

Statistički značajna razlika u udjelu gastrointestinalnih komplikacija zabilježena je samo između skupine TPF-ova indiciranih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži (2,7 % postupaka) i istog udjela kod preostale četiri indikacije. Kod postupaka koji su indicirani zbog TMA-e također je zabilježen nešto viši udio gastrointestinalnih komplikacija (0,6 %), ali bez statističkog značaja. U skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog SLE-a zabilježeno je 0,3 % gastrointestinalnih komplikacija, dok je u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog mijastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma taj udio jednak (0,2 % TPF-ova) (tablica 52).

Najveći udio teških komplikacija zabilježen je u dvije skupine indikacija s najmanjim udjelom ukupnih komplikacija. U skupini terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog mijastenije gravis postupak je prekinut u 22,7 % slučajeva zbog komplikacija. Nakon toga slijedi udio teških komplikacija u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog SLE-a (19,6 % komplikacija). U skupini terapijskih plazmafereza koje su indicirane zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži zabilježeno je 16,7 % teških komplikacija. Najmanje odustajanja zbog komplikacija tijekom postupaka zabilježeno je u skupini TPF-ova koji su se provodili zbog TMA-e (8,9 % komplikacija) i zbog Guillain-Barréova sindroma (8,0 % komplikacija). Statistički značajna razlika postoji samo između udjela teških komplikacija u skupini postupaka koji su se provodili zbog mijastenije gravis i skupina postupaka provedenih zbog TMA i Guillain-Barréova sindroma.

Najveći udio srednje teških komplikacija zabilježen je tijekom postupaka provedenih zbog TMA (87,3 % komplikacija). Nakon toga slijedi udio zabilježen u skupini TPF-ova provedenih zbog Guillain-Barréova sindroma (78,0 % komplikacija). Ta dva udjela međusobno se značajno ne razlikuju, no udio srednje teških komplikacija zabilježenih tijekom TPF-ova provedenih zbog TMA-e statistički se značajno razlikuje prema istom udjelu u preostale četiri skupine postupaka. Udjeli srednje teških komplikacija u skupini postupaka indiciranih zbog SLE-a i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži gotovo su jednaki (73,8 % i 72,9 % komplikacija) i statistički se značajno ne razlikuju. Najmanji udio srednje teških komplikacija zabilježen je u skupini terapijskih plazmafereza obavljenih zbog mijastenije gravis (61,3 % komplikacija). Taj se udio statistički značajno razlikuje od istog udjela zabilježenog u skupini TPF-ova obavljenih zbog Guillain-Barréova sindroma.

Udjeli blagih komplikacija statistički se značajno razlikuju samo između skupine terapijskih plazmafereza indiciranih zbog TMA-e (3,8 % komplikacija) i mijastenije gravis (16,0 % komplikacija) te zbog Guillain-Barréova sindroma (14,0 % komplikacija). U skupini terapijskih plazmafereza zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži zabilježeno je 10,4 % blagih komplikacija, dok je u skupini postupaka indiciranih zbog SLE-a zabilježeno 6,5 % blagih komplikacija. Statistički značajna razlika postoji samo između udjela blagih komplikacija zabilježenih u skupini terapijskih plazmafereza provedenih zbog TMA-e i blagih komplikacija u skupinama terapijskih plazmafereza indiciranih zbog mijastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma (tablica 53).

Tablica 53. Udio komplikacija terapijskih plazmafereza postavljenih za pet najčešćih indikacija

			Težina komplikacija			Ukupno
			Blage	Srednje teške	Teške	
Osnovna dijagnoza	mijastenija gravis (A)	N	36	138	51	225
		% od Osnovna dijagnoza	16,0 %	61,3 %	22,7 %	100,0 %
		% od Ukupno	6,2 %	23,7 %	8,8 %	38,7 %
	Guillain-Barréov sindrom (B)	N	7	39	4	50
		% od Osnovna dijagnoza	14,0 %	78,0 %	8,0 %	100,0 %
		% od Ukupno	1,2 %	6,7 %	,7 %	8,6 %
	TMA (C)	N	8	186	19	213
		% od Osnovna dijagnoza	3,8 %	87,3 %	8,9 %	100,0 %
		% od Ukupno	1,4 %	32,0 %	3,3 %	36,6 %
	desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži (D)	N	5	35	8	48
		% od Osnovna dijagnoza	10,4 %	72,9 %	16,7 %	100,0 %
		% od Ukupno	,9 %	6,0 %	1,4 %	8,2 %
	SLE (E)	N	3	34	9	46
		% od Osnovna dijagnoza	6,5 %	73,9 %	19,6 %	100,0 %
		% od Ukupno	,5 %	5,8 %	1,5 %	7,9 %
Ukupno		N	59	432	91	582
		% od Osnovna dijagnoza	10,1 %	74,2 %	15,6 %	100,0 %
		% od Ukupno	10,1 %	74,2 %	15,6 %	100,0 %

Pearsonov  $\chi^2 = 43,195$ ;  $P < 0,001$

Blage komplikacije – post hoc: A : B  $\chi^2 = 0,018$ ;  $P = 0,891$ ; A : C\*  $\chi^2 = 16,666$ ;  $P < 0,001$ ; A : D  $\chi^2 = 0,583$ ;  $P = 0,445$ ; A : E  $\chi^2 = 2,080$ ;  $P = 0,149$ ; B : C\*  $\chi^2 = 6,016$ ;  $P = 0,014$ ; B : D  $\chi^2 = 0,055$ ;  $P = 0,814$ ; B : E  $\chi^2 = 0,753$ ;  $P = 0,386$ ; C : D  $\chi^2 = 2,331$ ;  $P = 0,127$ ; C : E  $\chi^2 = 0,175$ ;  $P = 0,675$ ; D : E  $\chi^2 = 0,095$ ;  $P = 0,758$

Srednje teške komplikacije – post hoc: A : B\*  $\chi^2 = 4,271$ ;  $P = 0,039$ ; A : C\*  $\chi^2 = 37,053$ ;  $P < 0,001$ ; A : D  $\chi^2 = 1,820$ ;  $P = 0,177$ ; A : E  $\chi^2 = 2,099$ ;  $P = 0,147$ ; B : C  $\chi^2 = 2,129$ ;  $P = 0,145$ ; B : D  $\chi^2 = 0,124$ ;  $P = 0,725$ ; B : E  $\chi^2 = 0,053$ ;  $P = 0,814$ ; C : D\*  $\chi^2 = 5,193$ ;  $P = 0,023$ ; C : E\*  $\chi^2 = 4,310$ ;  $P = 0,038$ ; D : E  $\chi^2 = 0,015$ ;  $P = 0,902$

Teške komplikacije – post hoc: A : B\*  $\chi^2 = 4,640$ ; P = 0,031; A : C\*  $\chi^2 = 14,502$ ; P < 0,001; A : D  $\chi^2 = 0,523$ ; P = 0,470; A : E  $\chi^2 = 0,071$ ; P = 0,790; B : C  $\chi^2 = 0,006$ ; P = 0,940; B : D  $\chi^2 = 1,009$ ; P = 0,315; B : E  $\chi^2 = 1,850$ ; P = 0,174; C : D  $\chi^2 = 1,799$ ; P = 0,180; C : E  $\chi^2 = 3,454$ ; P = 0,063; D : E  $\chi^2 = 0,009$ ; P = 0,923

Najmanji udio terapijskih plazmafereza tijekom kojih je primijenjen nefrakcionirani heparin možemo naći u skupini postupaka provedenih zbog TMA-e (54,0 %). Taj se udio značajno razlikuje u odnosu na sve preostale indikacije. Nefrakcionirani heparin se u najvećem postotku terapijskih plazmafereza rabio kod mijastenije gravis, SLE-a (97,1 %) i Guillain-Barréova sindroma (91,3 % postupaka). Kod desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži nefrakcionirani heparin rabio se u 86,8 % postupaka. Značajna razlika ne postoji između udjela u skupini TPF-ova provedenih zbog mijastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma, ali u odnosu na sve preostale skupine razlika je značajna. Gotovo se svi postotci terapijskih plazmafereza tijekom kojih je kao otopina za nadoknadu volumena upotrijebljena SSP međusobno značajno razlikuju. Najveći postotak zabilježen je u skupini TMA-e (96,6 % TPF-ova), nakon koje slijedi postotak u skupini TPF-ova provedenih zbog SLE-a (11,9 % TPF-ova) i isti postotak u skupini TPF-ova provedenih zbog Guillain-Barréova sindroma (6,2 % TPF-ova). Najmanji postotak TPF tijekom kojih je korištena SSP zabilježeni su u skupini terapijskih plazmafereza rađenih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži (2,3 % TPF-ova) i mijastenije gravis (0,6 % TPF-ova). Između te dvije skupine terapijskih plazmafereza nije zabilježena značajna razlika, kao ni između skupine terapijskih plazmafereza rađenih zbog Guillain-Barréova sindroma i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži. Udjeli terapijskih plazmafereza u kojima je kao krvožilni pristup korištena AV fistula značajno se razlikuju. Najviši udio zabilježen je u skupini terapijskih plazmafereza rađenih zbog TMA-e i SLE-a (27,4 % i 22,1 %), a nakon toga slijedi skupina

terapijskih plazmafereza rađenih zbog mijastenije gravis s 1,8 % postupaka provedenih na AV fistulu. U skupini terapijskih plazmafereza rađenih zbog Guillain-Barréova sindroma i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži ni jedna TPF nije provedena na AV fistulu. Udjeli terapijskih plazmafereza tijekom kojih je provedena profilaktička nadoknada kalija se svi značajno razlikuju između pet glavnih indikacija. Najveći postotci zabilježeni su u skupini terapijskih plazmafereza rađenih zbog mijastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma (99,6 % i 97,9 % postupaka). Nakon toga slijedi skupina terapijskih plazmafereza rađenih zbog TMA s 85,0 % i SLE-a sa 74,1 % postupaka s profilaktičkom nadoknadom kalija. Najmanji udio terapijskih plazmafereza s profilaktičkom nadoknadom kalija možemo naći u skupini postupaka rađenih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži, 38,8 % (tablica 54).

Tablica 54. Značajke terapijske plazmafereze kod pet najčešćih indikacija za TPF

Značajke terapijske plazmafereze	Pet najčešćih indikacija N (% unutar razdoblja)					Pearsonov $\chi^2$	P	P < 0,05*
	mijastenija gravis (A)	Guillain-Barréov sindrom (B)	TMA (C)	desenzibilizacija prije transplantacije	SLE (E)			
nefrakcionirani heparin	2852 (97,1 %)	429 (91,3 %)	770 (54,0 %)	224 (86,8 %)	669 (97,1 %)	1446,995	< 0,001	A : B A : C A : D B : C B : E C : D C : E D : E
SSP	20 (0,7 %)	29 (6,2 %)	1378 (96,6 %)	6 (2,3 %)	87 (11,9 %)	4909,119	< 0,001	A : B A : C A : E B : C B : E C : D C : E D : E
AV fistula	53 (1,8 %)	0 (0 %)	391 (27,4 %)	0 (0 %)	161 (22,1 %)	868,046	< 0,001	A : B A : C A : E B : C B : E C : D C : D D : E
profilaktička nadoknada kalija	2926 (99,6 %)	460 (97,9 %)	1212 (85,0 %)	100 (38,8 %)	540 (74,1 %)	1328,689	< 0,001	A : B A : C A : D B : C B : D B : E C : D C : E D : E

### 5.7.9. Komplikacije i prateće dijagnoze

U bolesnika koji su uz osnovnu dijagnozu zbog koje su liječeni terapijskim plazmaferezama imali još jednu ili više pratećih bolesti, nije zabilježen statistički značajno veći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u usporedbi s bolesnicima bez pratećih bolesti (10,0 % : 11,0 % TPF-ova) (tablica 55).

Tablica 55. Prisutnost pratećih bolesti i udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama

Komplikacije	Prateće bolesti		$\chi^2$ Pearsonov	P
	N (% unutar razdoblja)			
	Da	Ne		
Ukupno	201 (10,0 %)	686 (11,0 %)	1,887	0,170
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	40 (2,0 %)	188 (3,0 %)	6,191	0,013*
Parestezije	25 (1,2 %)	125 (2,0 %)	5,109	0,024*
kardiovaskularni sustav	25 (1,2 %)	41 (0,7 %)	6,398	0,011*
Hipotenzija	17 (0,8 %)	40 (0,6 %)	0,867	0,352
krvožilni pristup	46 (2,3 %)	140 (2,3 %)	0,004	0,950
Alergije	45 (2,2 %)	114 (1,8 %)	1,242	0,265
komplikacije aparature za TPF	13 (0,6 %)	62 (1,0 %)	2,120	0,145
gastrointestinalni sustav	9 (0,4 %)	30 (0,5 %)	0,045	0,832

Zabilježen je značajno veći udio terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi u skupini bolesnika bez pratećih dijagnoza nego u skupini bolesnika s pratećim bolestima (3,0 % naspram 2,0 % postupaka). Također, zabilježen je i veći udio terapijskih plazmafereza u kojima je došlo do komplikacija zbog pojave parestezija u skupini bolesnika bez pratećih bolesti u odnosu na skupinu bolesnika s pratećim bolestima (2,0 % naspram 1,2 % postupaka). Jedina skupina komplikacija čija je učestalost statistički značajno veća u bolesnika s pratećim bolestima su kardiovaskularne komplikacije (1,2 % naspram 0,5 % postupaka).

Unatoč značajno većem udjelu terapijskih plazmafereza s kardiovaskularnim komplikacijama u skupini bolesnika s pratećim bolestima, nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza kompliciranih hipotenzijama između skupine bolesnika s pratećim bolestima i bez njih. Nije nađena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa, alergijskima reakcijama, komplikacijama aparature za



TPF i gastrointestinalnim komplikacijama između skupine bolesnika s pratećim bolestima i bez njih (tablica 55).

Udio terapijskih plazmafereza u kojima se rabio nefrakcionirani heparin statistički je značajno veći u skupini bolesnika s pratećim bolestima nego u skupini bolesnika bez njih (87,6 % naspram 79,3 % TPF-ova). Kod značajno većeg udjela terapijskih plazmafereza u skupini bolesnika s dodatnim dijagnozama primjenjivana je SSP kao otopina za nadoknadu volumena u odnosu na isti udio TPF-ova u skupini bolesnika bez pratećih dijagnoza (31,2 % naspram 19,3 %). U skupini terapijskih plazmafereza provedenih kod bolesnika s dodatnim dijagnozama profilaktički se nadoknađivao kalij u statistički značajno većem postotku nego u bolesnika bez pratećih bolesti (17,7 % naspram 4,6 %) (tablica 56).

Tablica 56. Značajke terapijske plazmafereze ovisno o prisutnosti pratećih dijagnoza

Značajke terapijske plazmafereze	Prateće bolesti N (% unutar razdoblja)		Pearsonov $\chi^2$	P
	Da	ne		
nefrakcionirani heparin	1770 (87,6 %)	4930 (79,3 %)	68,869	< 0,001*
SSP	630 (31,2 %)	1200 (19,3 %)	124,324	< 0,001*
profilaktička nadoknada kalija	93 (4,6 %)	1099 (17,7 %)	210,781	< 0,001*

#### 5.7.10. Komplikacije i kronični program terapijske plazmafereze

U prvoj skupini u kojoj su postupci rađeni u sklopu akutnog programa, zabilježeno je ukupno 6506 terapijskih plazmafereza, što čini 79,0 % od svih postupaka, dok je u skupini postupaka provedenih u sklopu kroničnog programa zabilježeno ukupno 1727 terapijskih plazmafereza (21,0 %).

Omjer terapijskih plazmafereza provedenih u sklopu akutnog i kroničnog programa značajno se mijenjao tijekom tri razdoblja praćenja. Najveći udio terapijskih plazmafereza u kroničnom programu jest u prvom razdoblju praćenja (35,3 % TPF), da bi se s vremenom smanjio najprije na 18,3 % postupaka pa na 15,1 %. Razlika u udjelu između sva tri razdoblja statistički je značajna (tablica 57).

Tablica 57. Promjene udjela terapijskih plazmafereza prema protokolima provođenja TPF-a tijekom razdoblja praćenja

Razdoblje		Protokol		Ukupno
		akutni program	kronični program	
1982. – 1990. (A)	N	1275	693	1968
	% od Razdoblje	64,7 %	35,3 %	100 %
	% od Ukupno	15,5 %	8,4 %	23,9 %
1991. – 1999. (B)	N	2238	502	2740
	% od Razdoblje	81,7 %	18,3 %	100 %
	% od Ukupno	27,2 %	6,1 %	33,3 %
2000. – 2009. (C)	N	2993	532	3525
	% od Razdoblje	84,9 %	15,1 %	100 %
	% od Ukupno	36,4 %	6,5 %	42,8 %
Ukupno	N	6506	1727	8233
	% od Razdoblje	79,0 %	21,0 %	100 %
	% od Ukupno	79,0 %	21,0 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 325,925$ ;  $P < 0,001$

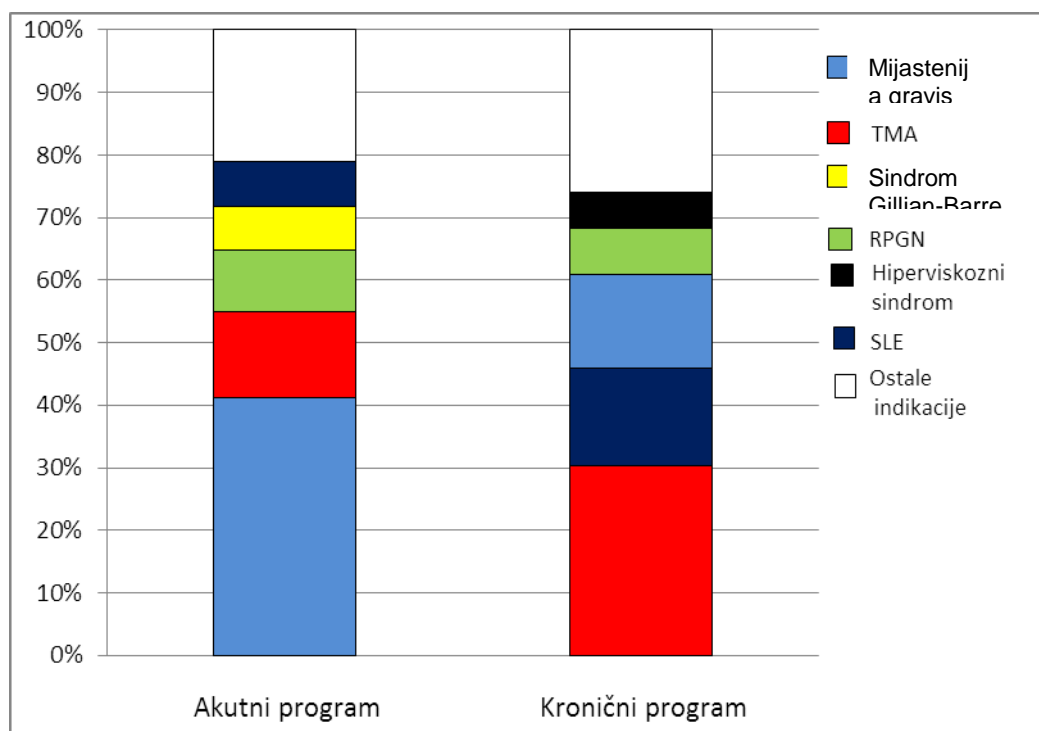
Post hoc: A : B\*  $\chi^2 = 167,323$ ;  $P < 0,001$ ; A : C\*  $\chi^2 = 265,875$ ;  $P < 0,001$ ; B : C\*  $\chi^2 = 11,461$ ;

$P = 0,003$ ;

Indikacije za terapijsku plazmaferezu također se razlikuju među skupinama. Najčešća indikacija za TPF u skupini terapijskih plazmafereza u akutnom programu jest mijastenija gravis i zbog nje je provedeno 41,2 % postupaka. Nakon nje po učestalosti slijedi TMA s 13,9 % postupaka, pa RPGN s 9,7 % postupaka. Od češćih indikacija još možemo naći Guillain-

Barréov sindrom i SLE s istim postotkom provedenih terapijskih plazmafereza (7,1 %). Nakon toga slijede desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži (3,9 % postupaka), razne intoksikacije (2,7 % postupaka) i akutno humoralno odbacivanje bubrega (1,5 % postupaka). Glavna indikacija u skupini terapijskih plazmafereza u kroničnom programu je TMA (30,3 % postupaka), nakon koje slijedi SLE i mijastenija gravis s gotovo jednakim udjelom terapijskih plazmafereza (15,6 % i 15,0 %). Preostale indikacije za terapijsku plazmaferezu u kroničnom programu su RPGN (7,3 %), hiperviskozni sindrom (5,9 %), krioglobulinemije (4,3 %) i hiperlipidemije (3,8 %). Zabilježeno je i 2,3 % terapijskih plazmafereza u kroničnom programu zbog recidiva FSGS-a nakon transplantacije kadaveričnog bubrega i 1,7 % terapijskih plazmafereza zbog kronične graft glomerulopatije (slika 23).

Slika 23. Indikacije za terapijsku plazmaferezu prikazane prema učestalosti provođenja



Ukupan udio komplikacija terapijskih plazmafereza značajno se razlikuje među skupinama, i to značajno je veći u skupini postupaka u sklopu kroničnog programa (10,3 % naspram 12,6 % TPF-ova) (tablica 58).

Tablica 58. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama ovisno o programu provođenja TPF

Komplikacije	Akutni program N (% unutar razdoblja)	Kronični program N (% unutar razdoblja)	Pearsonov $\chi^2$	P
Ukupno	670 (10,3 %)	217 (12,6 %)	7,296	0,007*
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	200 (3,1 %)	28 (1,6 %)	10,697	0,001*
krvožilni pristup	159 (2,4 %)	27 (1,6 %)	4,791	0,029*
Parestezije	100 (1,5 %)	50 (2,9 %)	14,073	< 0,001*
Alergije	84 (1,3 %)	75 (4,3 %)	67,105	< 0,001*
komplikacije aparature za TPF	62 (1,0 %)	13 (0,8 %)	0,606	0,436
kardiovaskularni sustav	53 (0,8 %)	13 (0,8 %)	0,066	0,798
gastrointestinalni sustav	33 (0,5 %)	6 (0,3 %)	0,739	0,390

Udio terapijskih plazmafereza sa zabilježenim grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi statistički je značajno veći u skupini TPF-ova u akutnom programu (3,1 % naspram 1,6 % TPF-ova).

Također, udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa statistički je značajno veći u skupini postupaka u akutnom programu (2,4 % naspram 1,6 % TPF-ova).

Značajno veći udio terapijskih plazmafereza s parestezijama zabilježen je u skupini postupaka u kroničnom programu (2,9 % naspram 1,5 % TPF-ova). Zabilježena je i statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza s alergijskim reakcijama ovisno o programu

provođenja TPF-a. Udio je značajno veći u skupini TPF-ova u kroničnom programu (4,3 % naspram 1,3 % postupaka). Nisu zabilježene statistički značajne razlike udjela kardiovaskularnih komplikacija, gastrointestinalnih komplikacija, kao ni u udjelu komplikacija aparature za TPF među skupinama podijeljenim ovisno o programu provođenja TPF-a (tablica 58).

Nije zabilježena značajna razlika u težini komplikacija ovisno o programu provođenja TPF-a (tablica 59).

Tablica 59. Udio težinne komplikacija terapijske plazmafereze ovisno o programu provođenja TPF-a

			Težina komplikacija			Ukupno
			Blage	srednje teške	teške	
Protokol	akutni program	N	65	534	98	697
		% od Protokol	9,3 %	76,6 %	14,1 %	100 %
		% od Ukupno	7,1 %	58,1 %	10,7 %	49,3 %
	kronični program	N	12	172	38	222
		% od Protokol	5,4 %	77,5 %	17,1 %	100 %
		% od Ukupno	1,3 %	18,7 %	4,1 %	50,7 %
Ukupno		N	77	706	132	919
		% od Protokol	8,4 %	76,8 %	14,4 %	100 %
		% od Ukupno	8,4 %	76,8 %	14,4 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 4,168$ ; P = 0,124

Udio terapijskih plazmafereza u kojima se SSP koristila kao otopina za nadoknadu volumena statistički je veći u skupini postupaka u kroničnom programu nego u akutnom (32,4 % postupaka naspram 19,5 % TPF-ova). Nefrakcionirani heparin koristio se u većem postotku terapijskih plazmafereza u skupini postupaka u kroničnom programu nego u skupini postupaka u akutnom programu (91,3 % naspram 78,8 % terapijskih plazmafereza). Također je i udio terapijskih plazmafereza provedenih na AV fistulu značajno veći u skupini postupaka

u kroničnom programu u odnosu na isti udio u skupini postupaka u akutnom programu (35,6 % naspram 5,4 % terapijskih plazmafereza). Značajno je veći udio terapijskih plazmafereza u skupini postupaka u kroničnom programu proveden uz profilaktičku nadoknadu kalija nego kad je riječ o skupini postupaka u akutnom programu (91,3 % naspram 79,7 % TPF-ova) (tablica 60).

Tablica 60. Značajke terapijske plazmafereze u odnosu na program provođenja TPF-a

Značajke terapijske plazmafereze	Akutni program N (% unutar razdoblja)	Kronični program N (% unutar razdoblja)	Pearsonov $\chi^2$	P
SSP	12 710 (19,5 %)	559 (32,4 %)	130,002	< 0,001*
nefrakcionirani heparin	5124 (78,8 %)	1576 (91,3 %)	137,383	< 0,001*
AV fistula	349 (5,4 %)	614 (35,6 %)	1204,184	< 0,001*
profilaktička nadoknada kalija	5184 (79,7 %)	1576 (91,3 %)	137,383	< 0,001*

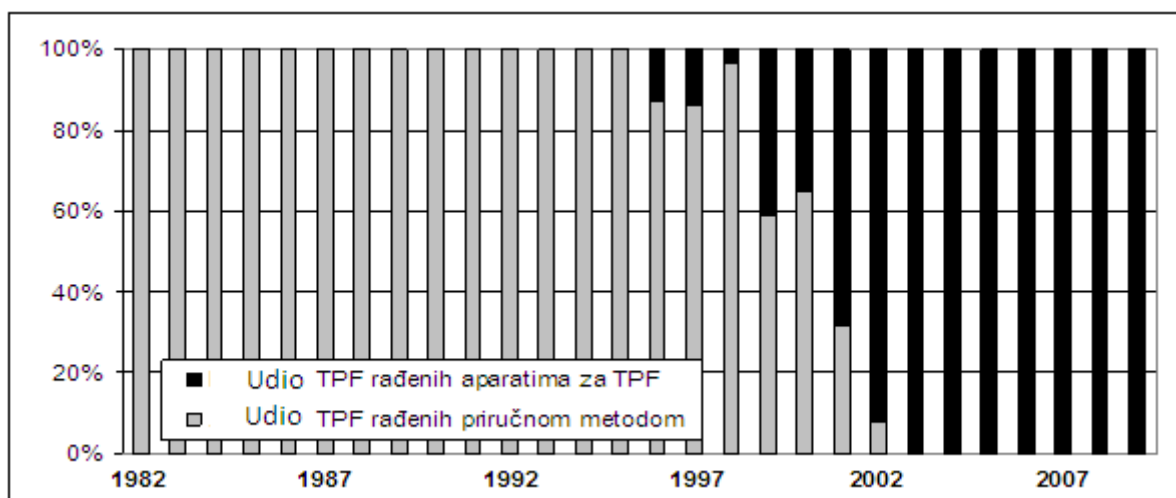
#### 5.7.11. Komplikacije i aparati za provođenje terapijske plazmafereze

Tijekom 28 godina praćenja za provođenje terapijskih plazmafereza korišteno je nekoliko različitih aparata: Trio, Diapact CRRT System Braun, Prisma i Prismaflex Hospal, Multifiltrate Fresenius, Cobe Apheresys System Spectra. Unatoč tomu, veći dio terapijskih plazmafereza, odnosno 4802 postupka ili 58,3 % od svih postupaka, proveden je tzv. priručnom metodom (kod 512 bolesnika). Preostali postupci provedeni su na aparatima za TPF, od toga najviše na aparatu Diapact: 2220 terapijskih plazmafereza kod 237 bolesnika. Na aparatu za TPF Trio provedene su 524 terapijske plazmafereze kod 60 bolesnika, a na

Prismi 574 postupka kod 82 bolesnika. Na ostalim aparatima za TPF postupci su se provodili relativno rijetko (113 terapijskih plazmafereza).

Priručnom metodom provodile su se gotovo sve terapijske plazmafereze do 1996. godine, a poslije toga polako se počinju rabiti aparati za TPF. Tijekom vremena rabe se sve više tako da se od 2003. godine sve terapijske plazmafereze provode samo i isključivo s pomoću aparata za TPF (slika 24).

Slika 24. Udio terapijskih plazmafereza provedenih priručnom metodom i s pomoću aparata za TPF tijekom razdoblja praćenja



Usporedi li se udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama na aparatima za TPF ili s pomoću priručne metode, može se primijetiti da je udio značajno veći u skupini postupaka provedenih uz pomoć aparata za TPF; 12,7 % u odnosu na 9,4 %. Statistički značajna razlika zabilježena je između udjela terapijskih plazmafereza s grušnjem u izvantjelesnom optoku krvi, ali je značajno veći udio zabilježen u skupini terapijskih plazmafereza na aparatima za TPF, 4,9 % postupaka. Kod terapijskih plazmafereza provedenih priručnom metodom

zabilježeno je grušanje u izvantjelesnom optoku krvi u svega 1,3 % postupaka. Nije zabilježena statistički značajna razlika u pojavi hipotenzija tijekom terapijske plazmafereze između dvije skupine postupaka ovisno o metodi provođenja terapijske plazmafereze (0,6 % naspram 0,7 % postupaka). Zanimljiv je također i odnos udjela postupaka s komplikacijama krvožilnog pristupa. Značajno veći udio bio je kod postupaka koji su se provodili na aparatima za TPF u odnosu na udio postupaka koji se se provodili priručnom metodom (3,1 % naspram 1,6 % postupaka). Nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama aparature za TPF između ova dva načina provođenja postupka. Zabilježen je, doduše, nešto manji udio komplikacija aparature za TPF tijekom postupaka na aparatima za TPF (0,8 % naspram 1,0 % postupaka) (tablica 61).

Tablica 61. Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u odnosu na primjenu aparata za TPF ili na priručnu metodu

Komplikacije	Priručna metoda N (% unutar razdoblja)	Aparati za TPF N (% unutar razdoblja)	Pearsonov $\chi^2$	P
Ukupno	450 (9,4 %)	435 (12,7 %)	22,818	< 0,001*
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	61 (1,3 %)	167 (4,9 %)	96,162	< 0,001*
Hipotenzije	35 (0,7 %)	22 (0,6 %)	0,224	0,636
krvožilni pristup	78 (1,6 %)	108 (3,1 %)	21,033	< 0,001*
komplikacije aparata za TPF	48 (1,0 %)	27 (0,8 %)	1,002	0,317

Usporedi li se težina komplikacija, može se vidjeti da nije bilo statistički značajne razlike u udjelu srednje teških komplikacija terapijskih plazmafereza među skupinama postupaka podijeljenih prema metodi provođenja TPF-a (73,2 % naspram 77,5 % postupaka), dok su se



udjeli blagih i teških komplikacija značajno razlikovali. Značajno veći udio blagih komplikacija zabilježen je u skupini terapijskih plazmafereza u kojoj su korišteni aparati za TPF (11,1 % naspram 6,3 % postupaka), dok je značajno više teških komplikacija zabilježeno u skupini u kojoj je korištena priručna metoda (20,5 % naspram 11,4 % postupaka) (tablica 62).

Tablica 62. Udio težine komplikacija terapijske plazmafereze ovisno o primjeni aparata za TPF ili o priručnoj metodi

			Težina komplikacija			Ukupno
			blage	srednje teške	teške	
priručna metoda naspram aparata za TPF	priručna metoda	N	26	300	84	410
		% od Priručna metoda naspram aparata za TPF	6,3 %	73,2 %	20,5 %	100 %
		% od Ukupno	3,1 %	36,1 %	10,1 %	49,3 %
	aparati za TPF	N	47	327	48	422
		% od Priručna metoda naspram aparata za TPF	11,1 %	77,5 %	11,4 %	100 %
		% od Ukupno	5,6 %	39,3 %	5,8 %	50,7 %
Ukupno		N	73	627	132	832
		% od Priručna metoda naspram aparata za TPF	8,8 %	75,4 %	15,9 %	100 %
		% od Ukupno	8,8 %	75,4 %	15,9 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 16,852$ ;  $P < 0,001$

Ne treba intervenciju: post hoc A : B  $\chi^2 = 5,432$ ;  $P = 0,020^*$

Intervencija potrebna: post hoc A : B  $\chi^2 = 1,847$ ;  $P = 0,174$

Prekinut postupak: post hoc A : B  $\chi^2 = 12,217$ ;  $P = 0,001^*$

Valja naglasiti da postoji i značajna razlika u protokolima provođenja terapijskih plazmafereza između dvije skupine. Za početak, različita je uporaba otopina za nadoknadu volumena. Udio terapijskih plazmafereza u kojima je korištena SSP kao otopina za nadoknadu volumena značajno je veći u skupini postupaka provedenih aparatima za TPF u odnosu na isti udio u skupini postupaka provedenih priručnom metodom (30,7 % naspram 16,2 % postupaka). Primijenjena antikoagulantna terapija također se značajno razlikuje među skupinama. Udio terapijskih plazmafereza s nefrakcioniranim heparinom značajno je manji u skupini postupaka provedenih aparatima za TPF (75,2 % naspram 86,7 % TPF-ova). Također, udio terapijskih plazmafereza u kojima je AV fistula korištena kao krvožilni pristup statistički je značajno veći u skupini postupaka provedenih priručnom metodom (13,8 % naspram 8,7 % TPF-ova) (tablica 63).

Tablica 63. Značajke postupaka terapijske plazmafereze ovisno o metodi provođenja

Značajke postupaka terapijske plazmafereze	Priručna metoda N (% unutar razdoblja)	Aparati za TPF N (% unutar razdoblja)	Pearsonov $\chi^2$	P
SSP	776 (16,2 %)	1054 (30,7 %)	245,4073	< 0,001*
nefrakcionirani heparin	4142 (86,3 %)	2558 (74,6 %)	180,7885	< 0,001*
AV fistula	663 (13,8 %)	300 (8,7 %)	49,6645	< 0,001*

#### 5.7.12. Komplikacije i dobne skupine

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini najmlađih bolesnika (11,8 % od ukupnog broja postupaka). Zatim slijedi skupina s najstarijim bolesnicima s gotovo istim udjelom terapijskih plazmafereza s komplikacijama (11,7 % postupaka). Najmanji udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini odraslih bolesnika (9,7 % TPF-ova). Međutim, statistički značajna razlika u udjelu terapijskih

plazmafereza s komplikacijama postoji samo između najmlađih bolesnika i bolesnika u dobi od 18 do 65 godina. Sve ostale razlike nisu statistički značajne (tablica 64).

Tablica 64. Ukupni udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama prema dobnim skupinama

Komplikacije	≤ 18 (A) N (% unutar razdoblja)	19 – 64 (B) N (% unutar razdoblja)	≥ 65 (C) N (% unutar razdoblja)	$\chi^2$ Pearsonov	P	P < 0,05*
Ukupno	170 (11,8 %)	571 (9,7 %)	64 (11,7 %)	6,987	0,030	A : B A : C
grušanje u izvantjelesnom optoku krvi	37 (2,6 %)	147 (2,5 %)	26 (4,8 %)	9,900	0,007	A : C B : C
krvožilni pristup	40 (2,8 %)	112 (1,9 %)	18 (3,3 %)	7,764	0,021	A : B B : C
Parestezije	25 (1,7 %)	82 (1,4 %)	6 (1,1 %)	1,434	0,488	
alergijske reakcije	27 (1,9 %)	130 (2,2 %)	1 (0,2 %)	10,592	0,005	A : C B : C
kardiovaskularni sustav	16 (1,1 %)	37 (0,6 %)	9 (1,7 %)	8,994	0,011	B : C
Hipotenzije	11 (0,8 %)	36 (0,6 %)	6 (1,1)	1,984	0,371	
komplikacije aparata za TPF	16 (1,1 %)	51 (0,9 %)	6 (1,1 %)	0,939	0,625	
gastrointestinalni sustav	11 (0,8 %)	21 (0,4 %)	1 (0,2 %)	5,378	0,068	

Statistički značajno veći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama izazvanim grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi zabilježen je u bolesnika najstarije životne dobi (4,8 %), što je statistički značajno više u odnosu na preostale dvije dobne skupine. U njima taj udio iznosi 2,5 % (dob između 18 i 65 godina) i 2,6 % (dob 18 godina ili manje). Razlika u

postotku TPF-ova koje prate komplikacije krvožilnog sustava također se statistički značajno razlikuje prema dobi bolesnika. Najmanji udio terapijskih plazmafereza s takvim komplikacijama zabilježen je u odrasloj dobi (između 18 i 65 godina), 1,9 %, i on se statistički značajno razlikuje u odnosu na udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa u preostale dvije dobne skupine. U najmlađoj dobnoj skupini zabilježeno je 2,8 % terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog sustava, a u najstarijoj dobnoj skupini 3,3 %. Razlika između te dvije skupine nije statistički značajna. Nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza kompliciranih pojavom parestezija prema dobnim skupinama. Najveći udio terapijskih plazmafereza kompliciranih parestezijama zabilježen je u najmlađoj dobnoj skupini (1,7 %), a najmanje u najstarijoj dobnoj skupini (1,1 %). Udio terapijskih plazmafereza kompliciranih parestezijama u skupini bolesnika u dobi između 18 i 65 godina je 1,4 %. Najmanji udio terapijskih plazmafereza kompliciranih alergijskim reakcijama zabilježen je u dobnoj skupini s najstarijim bolesnicima ( $\geq 65$  godina), svega 0,2 % postupaka. Taj je udio statistički značajno manji u odnosu na preostale dvije dobne skupine. U njima udio terapijskih plazmafereza kompliciranih alergijskom reakcijom iznosi 1,9 % kod najmlađih bolesnika i 1,7 % kod bolesnika u dobi između 18 i 65 godina, što se statistički značajno ne razlikuje. Najveći udio terapijskih plazmafereza s kardiovaskularnim komplikacijama zabilježen je u najstarijoj dobnoj skupini, 1,7 % od svih TPF-ova. Nakon toga, po učestalosti kardiovaskularnih komplikacija, slijedi najmlađa dobna skupina (1,1 % TPF-ova). Najmanji udio zabilježen je u odrasloj dobnoj skupini (0,6 % TPF-ova). Statistički značajna razlika postoji samo između najstarije i srednje dobne skupine. Iako se udio kardiovaskularnih komplikacija statistički značajno razlikuje među dobnim skupinama, ne postoji statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza kompliciranih sniženjem krvnog tlaka među dobnim skupinama. Nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama

gastrointestinalnog sustava ili komplikacijama aparature za TPF između dobnih skupina. Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama gastrointestinalnog sustava zabilježen je u najmlađoj dobnoj skupini (0,8 % TPF-ova), a najmanji u najstarijoj dobnoj skupini (0,2 % TPF-ova). Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama aparature gotovo je jednak u sve tri dobne skupine (tablica 64).

Težina komplikacija također se statistički značajno ne razlikuje među dobnim skupinama. Srednje teške komplikacija najčešće su u sve tri dobne skupine, a njihov je udio najveći kod najmlađih bolesnika (79,1 %). Zatim slijedi skupina bolesnika u dobi između 18 i 65 godina sa 75 % TPF-ova sa srednje teškim komplikacijama. Najmanje srednje teških komplikacija zabilježeno je u najstarijoj dobnoj skupini (69,2 % postupaka). S druge strane, u istoj skupini zabilježeno je daleko najviše blagih komplikacija, u 15,4 % terapijskih plazmafereza. Slijedi dobna skupina s bolesnicima između 18 i 65 godina, s 8,6 % terapijskih plazmafereza s blagim komplikacijama, a u skupini najmlađih bolesnika javlja se i najmanji udio blagih komplikacija (5,9 % TPF-ova). Udio terapijskih plazmafereza s teškim komplikacijama je gotovo isti u sve tri dobne skupine; u bolesnika u dobi od 18 godina i manje iznosi 15 % od svih postupaka, u bolesnika u dobi između 18 i 65 godina 16,4 % od svih postupaka, a kod najstarijih bolesnika 16 % od svih postupaka (tablica 65).

Tablica 65. Težina komplikacija prema dobnim skupinama

			Težina komplikacija			Ukupno
			blage	srednje teške	teške	
Dobna skupina	≤ 18 (A)	N	9	121	23	153
		% od Dobna skupina	5,9 %	79,1 %	15,0 %	100 %
		% od Ukupno	1,2 %	16,0 %	3,0 %	20,3 %
	19 – 64 (B)	N	46	403	88	537
		% od Dobna skupina	8,6 %	75,0 %	16,4 %	100 %
		% od Ukupno	6,1 %	53,4 %	11,7 %	71,1 %
	≥ 65 (C)	N	10	45	10	65
		% od Dobna skupina	15,4 %	69,2 %	15,4 %	100 %
		% od Ukupno	1,3 %	6,0 %	1,3 %	8,6 %
Ukupno		N	65	569	121	755
		% od Dobna skupina	8,6 %	75,4 %	16,0 %	100 %
		% od Ukupno	8,6 %	75,4 %	16,0 %	100 %

Pearsonov  $\chi^2 = 5,556$ ; P = 0,235

## 5.8. LDL afereze

Prva LDL afereza provedena je u Zavodu 6. travnja 2004. godine. Od tada pa do 31. prosinca 2009. provedeno je ukupno 456 LDL afereza kod šest bolesnika. To je u prosjeku  $75,3 \pm 73,7$  LDL afereza po bolesniku, raspon iznosi od 4 do 203 LDL afereze. LDL afereze provodile su se od jedanput tjedno do jedne LDL afereze svaka tri tjedna. Najdulje razdoblje tijekom kojeg je bolesnik bio na programu LDL afereze jest 68 mjeseci, a najkraće mjesec dana. U prosjeku, bolesnici su bili na programu LDL afereza tijekom  $32,5 \pm 29,8$  mjeseci.

Svih šest bolesnika kod kojih su provođene LDL afereze su muškarci, prosječne dobi 39 godina u vrijeme prve LDL afereze. Dobni raspon bolesnika u vrijeme prve LDL afereze je od 7 do 50 godina. Jedan bolesnik bio je homozigot za gen obiteljske hiperkolesterolemije, dok su svi ostali bolesnici bili heterozigoti. Svi bolesnici, osim najmlađeg, uz hiperkolesterolemiju imali su još i prateće bolesti. Četri bolesnika bolovala su od arterijske hipertenzije, jedan je uz

hipertenziju bolovao i od dijabetesa. Jedan bolesnik bolovao je od kroničnog pankreatitisa i imao je potus u anamnezi.

Postavljene su ukupno 22 indikacije za LDL aferezu, što je u prosjeku  $3,5 \pm 2,1$  indikacija po bolesniku. Najviše šest indikacija po bolesniku, a najmanje jedna indikacija. U prosjeku je provedeno  $21,7 \pm 11,3$  postupaka po indikaciji, najmanje tri postupka, a najviše 43 LDL afereze po indikaciji.

Tijekom postupaka obrađeno je prosječno  $8164,9 \pm 2628,0$  mL po postupku. Najmanji volumen izmjene je 1000 mL, a najveći 9940 mL.

Zabilježene su sveukupno 34 komplikacije, što znači da se komplikacije pojavljuju u 7,5 % postupaka. Najveći broj komplikacija tijekom LDL afereza posljedica je neadekvatnog krvožilnog pristupa. Zabilježeno je 25 tih komplikacija: pojavljuju se u 5,5 % postupaka i čine 73,5 % od svih komplikacija tijekom LDL afereza. Sljedeće komplikacije po učestalosti su hipotenzije, koje su zabilježene u četiri slučaja (0,9 % od svih LDL afereza, 11,8 % od svih komplikacija). Ostale komplikacije pojavljivale su se sporadično; u dva slučaja zabilježene su alergijske reakcije (0,4 % od svih LDL afereza, 5,9 % od svih komplikacija), a po jedanput parestezije, grušanje u izvantjelesnom optoku krvi, kvar aparata, tranzitorna ishemijska ataka i bol u ruci.

Broj srednje teških i teških komplikacija gotovo je jednak. Srednje teških komplikacija je 18 (52,9 % od svih komplikacija, 3,9 % od svih LDL afereza), a teških 14 (41,2 % od svih komplikacija, 3,1 % od svih LDL afereza). Zabilježene su dvije blage komplikacije, što iznosi 5,9 % od svih komplikacija i pojavljuju se u 0,4 % LDL afereza.

LDL afereze najčešće su prekidane (u šest slučajeva) zbog komplikacija s krvožilnim pristupom. To je 42,9 % od svih teških komplikacija i 24 % od svih komplikacija s krvožilnim pristupom. U tri slučaja LDL afereza prekinuta je zbog hipotenzije, što iznosi 21,4 % od svih

teških komplikacija i 75 % od svih hipotenzija koje su zabilježene tijekom LDL afereza. U oba slučaja kada su zabilježene alergijske reakcije postupak LDL afereze je prekinut (14,3 % od svih teških komplikacija). Postupci su još prekidani po jedanput zbog grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, kvara aparata i tranzitorne ishemijske atake. Svaka od tih komplikacija iznosi 7,1 % od svih teških komplikacija LDL afereza.

Veliku većinu srednje teških komplikacija (88,9 % od svih srednje teških komplikacija) čine komplikacije krvožilnog pristupa. Preostale dvije srednje teške komplikacije zabilježene tijekom LDL afereza su parestezije i bol u ruci (5,6 % od svih srednje teških komplikacija).

Blage komplikacije su i kod LDL afereza najrjeđe, a većinom je opet bila riječ o komplikacijama krvožilnog pristupa (tri komplikacije, 75 % od svih blagih komplikacija i 12 % od svih zabilježenih komplikacija krvožilnog pristupa). Među blagim komplikacijama zabilježena je još jedna hipotenzija na kraju postupka (25 % od svih blagih komplikacija i svih zabilježenih hipotenzija).

U bazi podataka zabilježeno je ukupno 100 terapijskih plazmafereza koje su indicirane zbog liječenja hiperlipidemija. U toj skupini postupci su se provodili kod svih vrsta hiperlipidemija, ne samo kod hiperkolesterolemije. Liječeno je ukupno 14 bolesnika, od kojih su četiri u vrijeme provođenja TPF-a imali akutni pankreatitis zbog hipertrigliceridemije. U analizu su uključene sve terapijske plazmafereze koje su se provodile zbog hiperlipidemija, neovisno o kojoj vrsti hiperlipidemija je bila riječ, jer je taj podatak nedostajao kod većeg broja bolesnika.

Zabilježeno je ukupno 11 komplikacija TPF-a (11 % od svih postupaka); tri kardiovaskularne komplikacije, dvije komplikacije grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, dvije komplikacije krvožilnog sustava, dvije pojave parestezija, jedna komplikacija aparature za TPF i jedna gastrointestinalna komplikacija. Postupak je prekinut u tri slučaja, u dva slučaja zbog



kardiovaskularne komplikacije, a u jednome zbog grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Teške komplikacije zabilježene su u 3 % slučajeva, što čini 27,2 % od svih komplikacija terapijske plazmafereze zbog hiperlipidemije. Zabilježena je svega jedna blaga komplikacija, mučnina. Blage komplikacije zabilježene su u 1 % TPF-ova i čine 9,0 % komplikacija TPF-a zbog hiperlipidemije.

Unatoč razmjerno težem kliničkom stanju dijela bolesnika koji su liječeni TPF-om nije nađena statistički značajna razlika u udjelu komplikacija zabilježenih tijekom LDL afereze i terapijske plazmafereze (7,5 % LDL afereza naspram 11,0 % TPF-ova). Iako je udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza veći (tablica 66).

Tablica 66. Udio postupaka s komplikacijama tijekom terapijske plazmafereze i LDL afereze

			Komplikacije ukupno		Ukupno
			Ne	Da	
Postupak	TPF	N	89	11	100
		% od Postupak	89,0 %	11,0 %	100,0 %
		% od Ukupno	16,0 %	2,0 %	18,0 %
	LDL afereza	N	422	34	456
		% od Postupak	92,5 %	7,5 %	100,0 %
		% od Ukupno	75,9 %	6,1 %	82,0 %
Ukupno		N	511	45	556
		% od Postupak	91,9 %	8,1 %	100,0 %
		% od Ukupno	91,9 %	8,1 %	100,0 %

$$\chi^2 = 1,385; P = 0,2393$$

Tijekom LDL afereza najčešće su bilježene komplikacije krvožilnog sustava, u 5,5 % od svih LDL afereza. Iako je taj postotak veći od postotka u kojem se ista komplikacija javlja tijekom TPF-ova provedenih zbog hiperlipidemije (2,0 %), razlika nije statistički značajna (tablica 67).

Tablica 67. Udio komplikacija krvožilnog pristupa tijekom terapijske plazmafereze i LDL afereze

			Komplikacije vezane za krvožilni pristup		Ukupno
			Ne	Da	
Postupak	TPF	N	98	2	100
		% od Postupak	98,0 %	2,0 %	100,0 %
		% od Ukupno	17,6 %	,4 %	18,0 %
	LDL afereza	N	431	25	456
		% od Postupak	94,5 %	5,5 %	100,0 %
		% od Ukupno	77,5 %	4,5 %	82,0 %
Ukupno		N	529	27	556
		% od Postupak	95,1 %	4,9 %	100,0 %
		% od Ukupno	95,1 %	4,9 %	100,0 %

$$\chi^2 = 2,153; P = 0,142$$

## 6. Rasprava

Prva terapijska plazmafereza u Zavodu za nefrologiju, aterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju provedena je još davne 1982. godine, a Zavod je 2008. godine postao Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nadomještanje bubrežne funkcije, plazmaferezu i aferezu. Ovaj registar afereza pokriva najdulje razdoblje praćenja objavljeno do sada u literaturi i sadržava najveći broj terapijskih plazmafereza provedenih u jednome centru za aferezu.

## 6.1. Bolesnici

Unatoč svim promjenama u indikacijama za terapijsku plazmaferezu, pojavi novih, selektivnijih terapijskih metoda (LDL afereza, imunoadsorpcija i dr.) i novih lijekova (npr. monoklonska i poliklonska protutijela), broj postupaka i njima podvrgnutih bolesnika povećao se nekoliko puta u odnosu na početak praćenja. Ne iznenađuje da je udio žena liječenih terapijskom plazmaferezom veći u odnosu na udio muškaraca budući da se tim postupkom liječe autoimune bolesti koje se češće javljaju u žena. Osamdesetih godina prošloga stoljeća, kada se velik broj terapijskih plazmafereza provodio zbog imunoloških indikacija, može se zapaziti veća učestalost žena. U ovom stoljeću ta se učestalost smanjuje zbog značajnog smanjenja udjela indikacija iz imunološkog područja i sve većeg udjela hematoloških bolesnika kod kojih je spolna raspodjela ravnomjernija.

U literaturi se može naći malo podataka o posebnostima terapijske plazmafereze kod djece ili starijih bolesnika. U većini objavljenih radova iznosi se iskustvo jednog centra za aferezu u liječenju djece ili starijih bolesnika. Jedino do sada objavljeno multicentrično istraživanje je analiza pedijatrijske strane Svjetskog registra afereza, koje je nažalost obuhvaćalo bolesnike u dobi do 21 godine (47). S obzirom na to da je TPF kod djece zahtjevna upravo zbog njihove male tjelesne težine, teško je usporediti rezultate istraživanja s većim brojem bolesnika veće tjelesne težine s rezultatima ovog istraživanja. Bolesnici u dobi do 18 godina u ovom istraživanju čine 18,3 % populacije, što je manje u odnosu na rezultate Svjetskog registra afereza (23,4 %), budući da on obuhvaća i bolesnike do 21 godine starosti. Tako visok udio djece među bolesnicima u bazi podataka nalazimo u prvom razdoblju praćenja, kada je Zavod bio više i orijentiran na tu populaciju.

Bolesnici stariji od 64 godine čine 6,9 % od ukupnog broja bolesnika, što je manje od udjela koji čine stariji bolesnici u jedinoj studiji objavljenoj na tu temu (31,8 %) uz ovo istraživanje (50). Udio starijih bolesnika raste od početka praćenja, što je zasigurno posljedica starenja populacije u Hrvatskoj, ali i većeg iskustva i samopouzdanja osoblja Zavoda u provođenju TPF-a kod kompliciranijih bolesnika.

## 6.2. Indikacije

Terapijskom plazmaferezom liječe se bolesti iz različitih medicinskih područja. U ovom istraživanju najveći je broj indikacija za TPF iz područja neurologije, kao i u većini drugih svjetskih registara (29, 33, 34, 33, 58, 68). Dominacija neuroloških indikacija počinje krajem 80-ih godina prošlog stoljeća, vrhunac doseže 1992. godine, odnosno u drugom razdoblju praćenja. Nakon 1992. godine, pa sve do kraja praćenja, broj neuroloških indikacija stagnira. Neurološke indikacije i dalje čine najveću skupinu indikacija za TPF, ali udio koji čine u ukupnom broju indikacija u posljednjem razdoblju praćenja statistički je značajno manji u odnosu na drugo razdoblje praćenja. Razlog tomu najvjerojatnije je sve češća uporaba visokih doza imunoglobulina u terapiji Guillain-Barréova sindroma i mijastenije gravis, dvije najčešće neurološke indikacije za TPF. Moguće je da će tijekom sljedećih nekoliko godina postati dominantne indikacije iz drugog medicinskog područja, primjerice iz hematologije. Hematologija je medicinsko područje koje brzo napreduje i otvara nova područja za uporabu TPF-a, tako da udio hematoloških indikacija u registrima tijekom posljednjih godina raste (29, 34, 68). I u ovom istraživanju zabilježen je sličan trend, odnosno statistički značajno povećanje udjela hematoloških indikacija tijekom sva tri razdoblja praćenja.

Nasuprot tome, udio indikacija iz nefrološkog područja praktično je jednak tijekom sva tri razdoblja praćenja unatoč promjenama u indikacijama i uvođenju novih indikacija (npr. desenzibilizacija prije transplantacije bubrega).

Imunološke indikacije treće su po učestalosti u bazi podataka, kao što je i SLE treća indikacija za TPF po učestalosti. Takav raspored skupina indikacija posljedica je velikog broja terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog imunoloških indikacija u 80-im godinama prošlog stoljeća. Tijekom vremena razvijene su nove terapijske mogućnosti (npr. monoklonska protutijela), tako da u posljednja dva razdoblja praćenja dolazi do statistički značajnog smanjenja udjela imunoloških indikacija. Za očekivati je da će doći do promjene omjera imunoloških i nefroloških indikacija jer TPF više nije prva opcija u liječenju većine imunoloških bolesti. Slično se već dogodilo s nekim drugim indikacijama za TPF s početka praćenja, primjerice s dermatološkim bolestima i hipertireozom (44). Zbog većeg broja takvih indikacija, ali i velikog broja indikacija za TPF zbog otrovanja djece gljivama, u prvom razdoblju praćenja nalazimo statistički značajno veći broj indikacija koje se ne mogu svrstati u ranije spomenute skupine indikacija.

Po uzoru na Kanadsku skupinu za aferezu (izv. *Canadian Apheresis Group*) (68), uspoređeno je pet najčešćih indikacija za TPF tijekom prvih pet i posljednjih pet godina praćenja. Broj terapijskih plazmafereza i bolesnika liječenih njima u posljednjih pet godina praćenja gotovo je trostruko veći u odnosu na prvih pet godina praćenja. Indikacije za TPF također su se značajno promijenile. Samo su dvije indikacije od izvornih pet iz 1980-ih preživjele promjene, pa se u liječenju tih bolesti i dalje primjenjuje TPF (mijastenija gravis i akutno humoralno odbacivanje transplantiranog bubrega). Kod preostale tri indikacije (SLE, hipertireoza i reumatoidni artritis) terapijska plazmafereza je kao terapijska metoda napuštena zbog razvoja novih lijekova. Jedina indikacija koja se pojavljuje u pet najčešćih indikacija za TPF u oba razdoblja (1982. – 1986. i 2005. – 2009.) jest mijastenija gravis. Preostale četiri najčešće indikacije za TPF u posljednjih pet godina praćenja su TMA, Guillain-Barréov sindrom, povrat fokalne segmentalne glomeruloskleroze nakon transplatacije bubrega te

desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži. Desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži novija je indikacija za TPF zbog koje tijekom prvih pet godina praćenja nije provedena ni jedna TPF.

Kao i u radu Kanadske skupine za aferezu, uspoređen je udio pet glavnih indikacija za TPF u ukupnom broju indikacija u prvih pet godina praćenja s istim udjelom u posljednjih pet godina praćenja. Također je dobivena statistički značajna razlika (59,8 % nasuprot 79,1 %) (68). Analiza je proširena na svih 28 godina praćenja te je uspoređen udio pet najčešćih indikacija za TPF u ukupnom broju indikacija u tri razdoblja praćenja. Najveći udio, a time i najmanja raznolikost indikacija za TPF, zabilježen je u drugom razdoblju praćenja, 87 %. To je statistički značajno više u odnosu na udio pet najčešćih indikacija u prvom (62,3 %) te u posljednjem razdoblju praćenja (81,2 %). Valja naglasiti da je povećanje broja i raznovrsnosti indikacija za TPF u posljednjem razdoblju praćenja posljedica uvođenja novih indikacija, ali s medicinskom osnovom. U posljednjem razdoblju praćenja više od 92 % indikacija spada u I. i II. kategoriju indikacija za TPF prema smjernicama ASFA-e iz 2013. godine (44).

Valja također napomenuti da je još 2010. godine iz ASFA-inih smjernica izbačena podjela indikacija prema medicinskim specijalnostima jer se smatra proizvoljnom (69). U današnje vrijeme teško je pojedinu indikaciju dodijeliti nekoj medicinskoj specijalnosti jer su granice među specijalnostima sve tanje. Primjerice, trombotičke mikroangiopatije svrstavaju se u hematološke bolesti, a mogu se manifestirati dominantno i akutnim bubrežnim zatajenjem, a to spada u područje nefrologije.

Na kraju možemo reći da je terapijska plazmafereza, unatoč razvoju novih i selektivnijih metoda afereze i odustajanju od nekih indikacija za TPF zbog rezultata kontroliranih,

prospektivnih, randomiziranih studija, i dalje široko primjenjiv i koristan postupak koji u ovom stoljeću možda ponovno doživljava „renesansu“ (51).

### 6.3. Promjene u protokolima za terapijsku plazmaferezu

Tijekom godina, zahvaljujući sve većem broju provedenih postupaka, medicinsko osoblje sve manje strahuje od komplikacija koje mogu pratiti terapijsku plazmaferezu. Posljedično, postupak se sve češće primjenjuje u starijih bolesnika i bolesnika s pratećim bolestima. Također, s vremenom se statistički značajno povećava i udio TPF-ova bez primjene heparina, dok se u posljednjem razdoblju praćenja terapijske plazmafereze počinju provoditi uz primjenu niskomolekularnog heparina. To znači da se postupak češće primjenjuje u kompliciranijih bolesnika kod kojih je primjena antikoagulantne terapije kontraindicirana ili vrlo rizična.

Statistički značajne razlike između prvog i posljednjeg razdoblja praćenja zabilježene su i u uporabi krvožilnih pristupa, sa sve većim udjelom terapijskih plazmafereza u kojima se rabi CVK. Povećanje broja postupaka u kojima se rabi CVK u posljednjem razdoblju praćenja u odnosu na prvo zanimljivo je i zbog obrnuto proporcionalnog udjela djece među bolesnicima u tim razdobljima praćenja. Naime, u prvom razdoblju praćenja statistički značajno je više djece kod koje se zbog krhkog krvožilnog sustava za terapijske plazmafereze uglavnom rabi CVK. Unatoč tome, udio postupaka s CVK-om statistički je značajno veći u posljednjem razdoblju praćenja, što u praksi znači da se u tom razdoblju praćenja TPF provodi kod starijih, kompliciranijih bolesnika s više komorbiditeta i lošijim perifernim krvožilnim sustavom.

Također, s vremenom dolazi i do povećanja ukupnog volumena izmjene tijekom postupaka, kao i volumena upotrijebljene SSP i 5 %-tnih albumina u izmjeni. S druge strane, volumeni upotrijebljene Ringerove otopine u izmjeni smanjuju se u odnosu na 5 %-tne albumine

tijekom sva tri razdoblja praćenja. To je razumljivo jer se spomenute otopine kombiniraju zajedno u izmjeni TPF-a i jer tijekom razdoblja praćenja postoji jasna tendencija prema uporabi viših koncentracija albumina.

Povećanje volumena izmjene tijekom razdoblja praćenja možemo donekle objasniti smanjenjem udjela djece među bolesnicima. Naime, u prvom razdoblju praćenja djeca čine čak četvrtinu bolesnika liječenih TPF-om, dok ih je u druga dva razdoblja praćenja statistički značajno manje. Djeca imaju manju tjelesnu težinu, pa stoga i značajno manje volumene izmjena, kao što je i dokazano. Smanjenje njihova udjela u ukupnom broju bolesnika za posljedicu ima povećanje ukupnog volumena izmjene tijekom TPF-a u preostala dva razdoblja praćenja. Drugi razlog koji je sigurno utjecao na promjenu ukupnog volumena izmjene jest dokaz optimalnog načina izračuna volumena izmjene tijekom TPF-a. Učinkovitost formule za izračunavanje volumena izmjene tijekom TPF-a dokazana je početkom 90-ih godina prošlog stoljeća (9), dakle nakon prvog razdoblja praćenja obuhvaćenog ovim istraživanjem.

No ta dva razloga ne objašnjavaju povećanje volumena izmjene u trećem razdoblju praćenja u odnosu na drugo. Teško je povjerovati da je povećanje volumena izmjene posljedica povećanja tjelesne težine bolesnika podvrgnutih terapijskoj plazmaferezi. Iako se to, nažalost, ne može sa sigurnošću tvrditi jer se nije bilježila tjelesna težina bolesnika.

U posljednjem se razdoblju praćenja, uz povećanje volumena izmjene i povećanje volumena primijenjenih 5 %-tnih albumina, bilježi i statistički značajno povećanje broja terapijskih plazmafereza po indikaciji u odnosu na prethodna dva. Stoga se može reći da u posljednjem razdoblju praćenja u Zavodu postoji tendencija primjene „jače terapije“, odnosno primjene većih volumenima izmjene s većom koncentracijom albumina uz veći broj provedenih



terapijskih plazmafereza po indikaciji. Može se zaključiti da je uz veće samopouzdanje i sigurnost osoblja u tehniku provođenja terapijske plazmafereze prisutna i želja da se bolesniku pruži što kvalitetnija terapija.

Broj provedenih terapijskih plazmafereza po indikaciji statistički se značajno ne razlikuje među dobnim skupinama, no zato su različiti prosječni volumeni izmjene. Djeca zbog male tjelesne težine imaju najmanje volumene izmjene, dok stariji bolesnici imaju najveće. Veći volumen izmjene zabilježen kod starijih bolesnika najvjerojatnije nije posljedica njihove veće tjelesne težine već razdoblja kada je većina tih bolesnika liječena. Naime, više od polovice terapijskih plazmafereza u starijoj populaciji provedeno je u posljednjem razdoblju praćenja kada su primjenjivani veći volumeni izmjene kod svih bolesnika.

#### 6.4. Komplikacije

Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u literaturi značajno varira. Od 5,6 % do čak 36 % (26, 28 – 34, 70 – 72), ovisno o primijenjenoj metodi, razdoblju praćenja, indikacijama zbog kojih su postupci indicirani te je li riječ o izvješću iz nacionalnog registra ili iz pojedinog centra za aferezu. Usporedbu rezultata često dodatno otežava i nedosljedno bilježenje komplikacija. Neki autori pojavnost komplikacija bilježe prema broju provedenih postupaka, dok drugi uzimaju u obzir broj bolesnika podvrgnutih postupku. Također, ni definicija komplikacije kao ni definicija težine komplikacije nije jednaka u svim izvješćima. U nekim je člancima povišenje transmembranskog tlaka tijekom TPF-a ubrajano u komplikacije (32), dok se u drugima blaže parestezije i vazovagalne reakcije nisu ubrajale u komplikacije (26). Velike razlike u pojavi komplikacija između različitih studija zasigurno nisu samo posljedica različitog definiranja komplikacija i njezine težine, već i različite prakse u provođenju terapijskih plazmafereza između centara (tablica 68). Već je dokazano da različita primjena antikoagulantne terapije, otopina za nadoknadu volumena, kao i same

indikacije utječu na pojavu komplikacija. Jedan od ciljeva ovog istraživanja jest ukazati koje varijable samog postupka TPF-a utječu na pojavu komplikacija.

U ovom istraživanju komplikacije su zabilježene u 10,8 % terapijskih plazmafereza. Među njima prevladavaju srednje teške komplikacije koje čine čak 77,9 % od svih komplikacija. Usporedimo li dobivene rezultate s objavljenima, možemo uočiti velike razlike (tablica 68). Udio teških komplikacija (1,7 % od svih terapijskih plazmafereza) jedan je od najviših do sada objavljenih, no moramo uzeti u obzir razlike u klasifikaciji teških komplikacija među istraživanjima. Naime, u ovom je istraživanju svaka komplikacija zbog koje je prekinut postupak terapijske plazmafereze kategorizirana kao teška, bez obzira na to ugrožava li život bolesnika ili ne. Posljedično, 58,6 % teških komplikacija ili 1,0 % od svih postupaka, tehničke su prirode (komplikacije s aparaturom za TPF, grušanje u izvantjelesnom optoku krvi, neodgovarajući krvožilni pristup). Od preostalih teških komplikacija udio onih koje ugrožavaju bolesnikov život je 0,3 % od svih TPF-ova i usporediv je s rezultatima iz literature. U švedskom registru terapijskih afereza i u posljednjem izvješću Svjetskog registra afereza može se naći kategorizacija težine komplikacija slična kategorizaciji primijenjenoj u ovom istraživanju te gotovo jednak udio teških komplikacija (1,4 % i 1,5 % terapijskih plazmafereza) od kojih je većina također tehničke prirode (29, 32, 33, 70).

Zabilježen je relativno malen udio blagih komplikacija terapijske plazmafereze i velik udio srednje teških komplikacija u odnosu na one objavljene u literaturi (29, 32, 72). U Svjetskom registru afereza također su zabilježene značajne razlike u udjelu blagih i srednje teških komplikacija između centara za aferezu dok udio teških komplikacija nije toliko varirao (33). Može se pretpostaviti da je bilježenje srednje teških i blagih komplikacija pod većim utjecajem subjektivne procjene liječnika, kao i ustaljene navike i prakse pojedinog centra za aferezu.

Tablica 68. Usporedba učestalosti komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza u literaturi

Razdoblje praćenja	Autori	broj TPF	komplikacije (%)	Teške komplikacije (%)	Metoda
1981-4	Sprenger KB i sur. (73)	306	4,2	0	Filtracija
1983-96	Wu MJ i sur. (72)	694	36,0	1,6	Filtracija
1985	Sutton DM i sur. (75)	5235	12,0	0,5	filtracija + centrifuga
1988-91	Mokrzycki MH i sur. (28)	699	9,7	0,7	Filtracija
1995	McLeod BC i sur. (26)	2395	5,5		filtracija + centrifuga
1996-9	Norda R i sur. (29)	8322	5,6	1,4	filtracija + centrifuga
2000-6	Bramlage CP i sur. (32)	883	25,6	0,7	Filtracija
2002-7	Shemin D i sur. (31)	1727	36,0	0,3	
2003-7	Stegmayr B i sur. (33)	93 / 745	11,1 / 6,3	0,8 / 1,5	filtracija / centrifuga
2003-10	Stegmayr B i sur. (75)	687 / 7765	12,2 / 6,2	1,5 / 0,7	filtracija / centrifuga

Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama mijenjao se tijekom razdoblja praćenja. Najveći udio zabilježen je u posljednjem razdoblju praćenja, dok se prva dva razdoblja značajno ne razlikuju. Povećanje udjela komplikacija (ukupno) u posljednjem razdoblju praćenja rezultat je povećanja udjela komplikacija povezanih s krvožilnim pristupom i grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi. Veći udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi logična je posljedica manje uporabe nefrakcioniranog heparina u istom razdoblju praćenja, kao što je i značajno povećanje komplikacija krvožilnog pristupa povezano sa značajno manjim udjelom terapijskih plazmafereza koje se provode putem AV fistule.

U posljednjem razdoblju praćenja zabilježeno je i statistički značajno smanjenje udjela parestezija, vjerojatno kao posljedica nove prakse intenzivnijeg praćenja razine kalcija i kalija u krvi na početku i na kraju terapijske plazmafereze i njihove pomnije nadoknade. Ta praksa uvedena je 2002. godine. Zabilježeno je i značajno smanjenje udjela terapijske plazmafereze s komplikacijama aparature za TPF između prvog razdoblja praćenja i preostala dva. Veći udio tih komplikacija na početku praćenja možemo pripisati uvođenju i uhodavanju novog postupka. Sličan porast udjela komplikacija aparature za TPF, iako statistički neznatjan, zabilježen je nakon 2000. kada se aparati za TPF počinju rabiti sve više.

Nismo zabilježili statistički značajne promjene kad je riječ o udjelu terapijskih plazmafereza s alergijskim reakcijama, kardiovaskularnim i gastrointestinalnim komplikacijama, kao ni kad je riječ o udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama koje nisu uvrštene u ranije spomenute skupine.

Unatoč povećanju ukupnog udjela komplikacija njihova se težina smanjuje, odnosno zabilježen je značajan pad udjela teških komplikacija te porast blagih i srednje teških komplikacija tijekom praćenja. Takav trend promjene težine komplikacija možemo naći i u drugim registrima afereza (29).

Terapijska plazmafereza postupak je s niskim udjelom komplikacija od kojih većina ne ugrožava bolesnikov život. Šira primjena postupaka kod kompliciranijih bolesnika i težeg kliničkog stanja povećava mogućnost pojave komplikacija, ali onih blagih i srednje teških.

#### 6.4.1. Otopine, volumeni izmjene i primijenjeni volumeni otopina u nadoknadi volumena i komplikacije

Povezanost volumena izmjene i pojave komplikacija nije se, nažalost, uspjela dokazati zbog premalog broja terapijskih plazmafereza obuhvaćenih istraživanjem. S obzirom na dobivene

rezultate možemo samo navesti da postoji moguća povezanost između većeg volumena izmjene i većeg udjela komplikacija tijekom TPF-a. Jednako tako postoje naznake da veći volumen izmjene povećava učestalost grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, pojavu komplikacija krvožilnog pristupa, alergijskih reakcija i parestezija.

Moguća povezanost volumena primijenjenih 5 %-tnih albumina i komplikacija slična je već spomenutoj povezanosti ukupnog volumena izmjene s komplikacijama, a obratna od povezanosti volumena primijenjene Ringerove otopine i komplikacija. Obrnuto proporcionalna povezanost volumena primijenjene Ringerove otopine i volumena 5 %-tnih albumina je očekivana, s obzirom na to da se tijekom terapijske plazmafereze najčešće te dvije otopine koriste u kombinaciji.

Povećanje volumena SSP-a također bi moglo biti povezano s češćom pojavom komplikacija, no samo kao posljedica većeg udjela alergijskih reakcija. Nađena je još i moguća povezanost između većeg volumena SSP-a u izmjeni i rjeđe pojave komplikacija aparature za TPF. Analizom podataka uočeno je da je bila riječ većinom o djeci liječenoj terapijskom plazmaferezom sa SSP-om zbog otrovanja i TMA. S obzirom na to da postoji samo moguća povezanost volumena primijenjene SSP i komplikacija aparature za TPF, a nije zabilježena značajna razlika u pojavi komplikacija aparature za TPF između djece i odraslih, ovaj rezultat vjerojatno je slučajan. Također nije pronađena veza između volumena primijenjene SSP u izmjeni i težine komplikacija.

S druge strane, moguća je povezanost većeg volumena izmjene i volumena 5 %-tnih albumina u izmjeni s većim udjelom blagih i srednje teških komplikacija. Pojava teških komplikacija nije povezana s povećanjem tih volumena. Naravno, moguća povezanost primijenjenih

volumena Ringerove otopine i udjela srednje teških i blagih komplikacija obrnuto je proporcionalna.

Ovo je prvo istraživanje u kojem se pokušala dokazati povezanost volumena izmjene tijekom terapijske plazmafereze i volumena primijenjenih otopina u nadoknadi volumena i pojave komplikacija. Nažalost, zbog malog broja postupaka nije se uspjela dokazati značajna povezanost povećanja ukupnog volumena izmjene i pojedinih otopina za nadoknadu volumena i pojave komplikacija. Osnivanjem registra afereza mogao bi se prikupiti dovoljan broj postupaka koji bi definitivno pokazali da postoji povezanost, što bi bilo od velike koristi liječnicima koji terapijsku plazmaferezu propisuju u svakodnevnom radu.

Primjena SSP-a kao otopine za nadoknadu volumena tijekom TPF-a povezana je s većom učestalošću komplikacija u odnosu na TPF tijekom koje se primjenjuju albumini. Isti rezultati već su dokazani u nekoliko objavljenih istraživanja (26, 28 – 33). Povećan udio komplikacija u skupini terapijskih plazmafereza sa SSP-om u bazi podataka posljedica je očekivano značajno većeg udjela alergijskih komplikacija, ali i većeg udjela terapijskih plazmafereza s parestezijama i grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi. Povećan udio parestezija možemo povezati s većim volumenom citrata u SSP-u nego u otopini albumina, što za posljedicu ima razvoj hipokalcemije i parestezija (18). SSP kao otopina za nadomještanje volumena koristi se većinom kod indikacija praćenih poremećajem koagulacije i trombocitopenijom, npr. TMA i otrovanja gljivama (44). Posljedično, tijekom tih postupaka ne primjenjuje se nefrakcionirani heparin (34,2 % nasuprot 7,8 % TPF-ova bez SSP-a), što za posljedicu ima veći udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi tijekom terapijske plazmafereze. Zanimljivo je uočiti i razlike u težini komplikacija ovisno o primijenjenoj otopini za nadoknadu volumena. Naime, iako je udio komplikacija terapijske plazmafereze sa SSP-om značajno veći, većinom je riječ o

srednje teškim komplikacijama i postupak je rjeđe prekidan kod terapijske plazmafereze sa SSP-om nego kod postupka s albuminima.

Najčešće korištena otopina za nadoknadu volumena su 5 %-tni albumini koji se obično koriste u kombinaciji s kristaloidnom otopinom (Ringerova otopina, fiziološka otopina ili 5 %-tna glukoza). Omjer u kojem se dvije otopine miješaju ovisi o indikaciji zbog koje se provodi TPF (primjerice, hiperviskozni sindrom), ali i o kliničkom stanju bolesnika (primjerice, hipoproteinemija). Osmolalnost 5 %-tnih albumina i normalne plazme je jednaka (16, 17). Zbog troškova često se pribjegava uporabi većih volumena kristaloidnih otopina uz 5 % albumina u otopini za nadoknadu volumena, pri čemu postoji opasnost od razvoja hipoosmolalnosti plazme i posljedičnih komplikacija: hipotenzije, pojave edema pluća ili perifernih edema.

Rezultati analize komplikacija tijekom terapijske plazmafereze ovisno o upotrijebljenoj koncentraciji albumina u ovom istraživanju ne potvrđuju uvriježene strahove od razvoja komplikacija. Dapače, ukupan udio komplikacija značajno je veći u skupini postupaka s većim koncentracijama albumina u odnosu na one s manjim koncentracijama.

Većinu komplikacija u skupini terapijskih plazmafereza s koncentracijama albumina od 5 – 4,5 % čine parestezije. Te su komplikacije u ovoj skupini terapijskih plazmafereza zabilježene u značajno većem broju u odnosu na sve preostale skupine. Razlog je neadekvatna nadoknada elektrolita kojih tijekom terapijske plazmafereze u otopini albumina ima u malim količinama. Čak 70,3 % terapijskih plazmafereza u toj skupini provedeno je bez profilaktičke nadoknade kalija, što je zasigurno utjecalo na pojavu parestezija. Udio terapijskih plazmafereza provedenih bez profilaktičke nadoknade kalija u svim preostalim skupinama je ukupno 9,1 %.

Najčešća komplikacija u skupini postupaka u kojima su se rabili albumini u koncentraciji od 0,49 % do 3,75 % i druga po učestalosti u skupini terapijskih plazmafereza s koncentracijama albumina od 5 % do 4,5 % jest grušanje u izvantjelesnom optoku krvi. Udio terapijskih plazmafereza s tom komplikacijom značajno je veći u te dvije skupine nego u skupini terapijskih plazmafereza s 3,74 – 2,5 %-tnim albuminima. Takav je omjer razumljiv jer je u prve dvije skupine 26,3 % terapijskih plazmafereza provedeno bez primjene nefrakcioniranog heparina za razliku od treće skupine gdje je taj udio svega 1 % terapijskih plazmafereza.

Udio terapijskih plazmafereza u kojima se javljaju komplikacije zbog hipotenzije značajno se ne razlikuje među skupinama, a pojava perifernih edema i edema pluća kao komplikacija nije zabilježena u bazi podataka.

Ovo istraživanje prva je sustavna analiza komplikacija većeg broja terapijskih plazmafereza ovisno o primijenjenoj koncentraciji albumina u otopini za nadoknadu volumena do sada objavljena u literaturi. Nažalost, istraživanje je retrospektivno tako da ima nekoliko ograničenja. Osnovno ograničenje jest izbor bolesnika. Naime, u bolesnika koji su imali hipoproteinemiju na početku provođenja terapijske plazmafereze obično su se primjenjivali 5 %-tni albumini bez dodatka kristaloidnih otopina ili s vrlo malim udjelom kristaloidnih otopina u otopini za nadoknadu volumena. Takvi bolesnici češće su bili smješteni u jedinicama intenzivnog liječenja, bili su lošijeg općeg kliničkog stanja te nisu primali nefrakcionirani heparin tijekom TPF-a zbog prisutnih komorbiditeta, što sve može utjecati na veću vjerojatnost pojave komplikacija. Također, volumeni izmjene razlikuju se između skupina terapijskih plazmafereza s različitim razrijeđenjima albumina što bi moglo utjecati na pojavu komplikacija, kao i na odabir krvožilnog pristupa.



Neovisno o svim nedostacim, rezultati ovog istraživanja mogu se uklopiti u rezultate McLeoda i sur. (76) te Laskyja LC i sur. (77), koji su još u 80-im godinama prošlog stoljeća pokazali da primjena nižih koncentracija albumina tijekom TPF-a nije povezana s pojavom hipotenzija ili značajnije učestalosti edema. Prema rezultatima ovog istraživanja, povećanjem volumena kristaloidnih otopina na račun volumena 5 %-tnih albumina u otopini za nadoknadu volumena, a vodeći računa o hipoproteinemiji u bolesnika, može se značajno uštedjeti a da se pritom ne ugrozi bolesnikov život i ne kompromitira postupak. Svakako je potrebno provesti prospektivno, radnomizirano istraživanje kojim bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja i izbjegle neujednačenosti među istraživanim skupinama.

#### 6.4.2 Antikoagulantna terapija i komplikacije

Jedna od prednosti registra afereza mogućnost je analize rada, usporedbe rezultata s drugim centrima, učenja i usavršavanja tehnike provođenja postupaka. Najčešća komplikacija TPF-a u bazi podataka grušanje je u izvantjelesnom optoku krvi, dok su u drugim registrima najčešće komplikacije s krvožilnim pristupom (29, 33, 70, 75) (što je druga po učestalosti komplikacija kod nas). Stoga možemo zaključiti da se u Zavodu primjenjuje premalena doza antikoagulantne terapije tijekom TPF-a te da bi trebalo razmisliti o promjeni antikoagulantnih protokola.

U prilog subdoziranju antikoagulantne terapije tijekom TPF-a govori i mala učestalost krvarenja tijekom ili nakon TPF-a. Ta komplikacija zabilježena je u svega 11 postupaka. Od toga je u devet postupaka bio primijenjen nefrakcionirani heparin, a u preostala dva postupka nije primjenjivana antikoagulantna terapija. Krvarenje je zabilježeno u ukupno 0,1 % terapijskih plazmafereza nakon primjene bilo koje vrste heparina, što je zanemarivo u uspoređi s podacima u literaturi (32) i udjelom terapijskih plazmafereza tijekom kojih je

došlo do grušanja u izvantjelesnom optoku krvi (2,9 % TPF-ova). Obrnuto proporcionalna povezanost doze i pojave komplikacija tijekom TPF-a već je dokazana (32).

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini postupaka s primijenjenim niskomolekularnim heparinom. Četiri petine komplikacija u toj skupini su grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, a preostalo su komplikacije krvožilnog pristupa. Zanimljivo, no udio terapijskih plazmafereza s grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi statistički je značajno manji čak i u skupini postupaka u kojima nije primjenjivan nikakav heparin u usporedbi sa skupinom terapijskih plazmafereza s primijenjenim niskomolekularnim heparinom. U prilog ovom istraživanju ide i nedavno objavljen rad Cordobe i sur. (78), u kojem je opisan nizak udio komplikacija, osobito grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, kod terapijskih plazmafereza bez primjene antikoagulantne terapije.

Do sada u literaturi nije objavljeno nijedno istraživanje komplikacija terapijskih plazmafereza s obzirom na vrstu primijenjenog heparina, kao ni istraživanje o razlikama u komplikacijama tijekom TPF-ova provedenih s heparinom i bez antikoagulantne terapije. Nedostatak ovog istraživanja loše je definirana doza primijenjenog antikoagulansa. Naime, kako tjelesna težina bolesnika podvrgnutih TPF-u nije bilježena, ne možemo međusobno usporediti doze lijekova i pojavu komplikacija niti definirati dozu optimalne antikoagulantne terapije. Prema rezultatima, može se zaključiti da je primjenjivana preniska doza niskomolekularnog heparina, što je i razumljivo jer je taj antikoagulans većinom korišten u bolesnika s povećanom opasnošću od krvarenja. Ulogu niskomolekularnog heparina u TPF-u trebalo bi još definirati provođenjem prospektivne randomizirane studije.

#### 6.4.3 Krvožilni pristup i komplikacije

Najčešće korišten krvožilni pristup u bazi podataka su periferne vene, zatim slijede CVK i AV fistule. Uspoređujući podatke iz ovog istraživanja s onima u literaturi, može se uočiti manji udio terapijskih plazmafereza koje su se u Zavodu provodile putem CVK u usporedbi s rezultatima iz većine drugih centara i registara (32, 72). Tijekom vremena došlo je do promjena kad je riječ o odabiru krvožilnog pristupa za TPF. Udio terapijskih plazmafereza provedenih na periferne vene i AV fistulu opada, dok udio terapijskih plazmafereza provedenih na CVK raste. U posljednjem razdoblju praćenja udio terapijskih plazmafereza provedenih na CVK veći je od udjela terapijskih plazmafereza provedenih na periferne vene. Slične promjene u uporabi krvožilnih pristupa može se naći i u drugim registrima (36).

Najveći udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama zabilježen je u skupini postupaka u kojima je kao krvožilni pristup korišten CVK, no to nije posljedica većeg udjela komplikacija s krvožilnim pristupom. Dapače, udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa gotovo je jednak u skupini terapijskih plazmafereza koje su se provodile preko perifernih vena i CVK. Najmanje komplikacija krvožilnog pristupa zabilježeno je u skupini postupaka rađenih na AV fistulu. AV fistula idealan je krvožilni pristup za gotovo sve postupke izvantjelesnog pročišćavanja krvi, ali za njezinu konstrukciju i uporabu potrebno je dulje razdoblje. Zbog toga AV fistula nije prikladan krvožilni pristup za akutne terapijske plazmafereze već eventualno za kronični program. Također, prisutnost AV fistule donosi opasnost od nastanka niza komplikacija (infekcije, limfedema, aneurizme, stenozе, kongestivnog zatajenja srca, sindroma krađe, ishemijske neuropatije i tromboze). Stoga valja dobro procijeniti opasnosti i koristi prilikom odlučivanja o kreiranju AV fistule za kronični program TPF-a (79). U Zavodu se već dulji niz godina za potrebe TPF-a ne traži kreiranje AV fistule. Koristi se samo ako bolesnik već ima funkcionalnu AV fistulu zbog potrebe za hemodijalizom. Kod devet bolesnika na početku praćenja kreirana je AV fistula radi programa

kronične TPF. U to vrijeme nije bila dostupna današnja imunosupresivna i citostatska terapija, a program kronične TPF bio je jedina mogućnost liječenja nekih bolesti. Pojavu grušanja u izvantjelesnom optoku krvi i komplikacija s aparaturom za TPF te posljedične prekide postupaka često se povezuje s neadekvatnim krvožilnim pristupom, no ni tu nije zabilježena značajna razlika kad je riječ o krvožilnom pristupu koji se rabi.

Zanimljivo je također uočiti iznenađujuće visok udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u skupini terapijskih plazmafereza rađenih na AV fistulu, unatoč niskom udjelu komplikacija krvožilnog pristupa. U skupini terapijskih plazmafereza rađenih na AV fistulu, kao i u skupini terapijskih plazmafereza u kojima je korišten CVK kao krvožilni pristup, značajno je veći udio terapijskih plazmafereza u kojima je kao otopina za nadoknadu volumena korištena SSP i značajno manji udio terapijskih plazmafereza s primijenjenim nefrakcioniranim heparinom. Može se zaključiti da su razlike u ukupnom udjelu komplikacija među skupinama terapijskih plazmafereza s različitim krvožilnim pristupima posljedica drugih parametara postupka, a ne odabira krvožilnog pristupa.

Odluka o uporabi CVK ili perifernih vena za krvožilni pristup nema značajnijeg utjecaja na pojavu komplikacija tijekom TPF-a. Pojava komplikacija krvožilnog pristupa kod uporabe AV fistule je manja, no njezina uporaba ograničena je kliničkom situacijom. Ovo je prvo do sada objavljeno istraživanje u kojem su uspoređene komplikacije terapijskih plazmafereza s obzirom na upotrijebljeni krvožilni pristup.

#### 6.4.4. Nadoknada kalija i komplikacije

Jatrogena hipokalcemija poznata je komplikacija terapijske plazmafereze koja se pojavljuje u 1,5 – 5,0 % od svih postupaka, a sprječava se profilaktičkom nadoknadom kalcija tijekom TPF-a (18, 26, 28, 35, 36). Nedavno je objavljen i rad u kojem je dokazana važnost

nadoknade magnezija uz kalcij tijekom TPF-a s albuminima i SSP-om radi prevencije razvoja tetanije (80). Unatoč nizu radova o komplikacijama terapijske plazmafereze i nadoknadi kalcija, u literaturi se ne može naći nijedan rad o utjecaju kalija na pojavu komplikacija tijekom TPF-a.

Kalij je potreban za normalnu funkciju stanica, naročito živčanih i mišićnih. Normalna koncentracija kalija u krvi je između 3,9 i 5,1 mmol/L, dok je njegova koncentracija u 5 %-tnim albuminima 2 mmol/L. Posljedica terapijske plazmafereze u kojoj se kao otopina za nadoknadu volumena koriste albumini jest razvoj hipokalemije i svih njezinih komplikacija.

Većina postupaka koji su obrađeni u ovoj disertaciji provedena je uz profilaktičku nadoknadu kalija, no u jednom razdoblju odustalo se od te prakse, što je pružilo jedinstvenu priliku za usporedbu komplikacija TPF-a s nadoknadom kalija i bez nje. Terapijske plazmafereze u kojima nije bilo profilaktičke nadoknade kalija imale su statistički značajno veći udio ukupnih komplikacija. Gotovo polovica tih komplikacija bile su parestezije, značajno većeg udjela nego u skupini terapijskih plazmafereza u kojima je primijenjena profilaktička nadoknada kalija. S obzirom na to da je i pojava srčanih aritmija poznata komplikacija hipokalemije, uspoređen je i udio terapijskih plazmafereza s kardiovaskularnim komplikacijama između ove dvije skupine. Značajno veći udio kardiovaskularnih komplikacija zabilježen je u skupini terapijskih plazmafereza tijekom kojih nije obavljena profilaktička nadoknada kalija.

Jatrogena hipokalemija koja se javi tijekom terapijske plazmafereze može uzrokovati povećanje postotka komplikacija, od blagih parestezija do težih kardiovaskularnih problema. Nasreću, lako se može spriječiti jednostavnim mjerama profilaktičke nadoknade kalija.

#### 6.4.5. Prateće bolesti i komplikacije

Liječnici koji se bave terapijskom plazmaferezom često strahuju od razvoja komplikacija tijekom postupaka u bolesnika s pratećim bolestima zbog prirode same prateće bolesti i lijekova koje bolesnici zbog nje uzimaju. Još početkom devedesetih godina prošlog stoljeća Brechter i Owen opisali su komplikacije koje mogu nastati tijekom TPF-a u bolesnika na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorima) (56, 57). Spomenuta studija promijenila je praksu u primjeni TPF-a, često je citirana, ali i kritizirana (81). Naime, u studiji je kao uzrok hipotenzija naveden prekalikrein aktivator, tvar koja se nalazi u 5 %-tnim albuminima, a uzrokuje povećano otpuštanje bradikinina koji bolesnici na terapiji ACE inhibitorima ne mogu inaktivirati. Nažalost, autori u studiji nisu određivali razinu prekalikrein aktivatora u primijenjenim albuminima, niti su usporedili razvoj komplikacija s koncentracijom prekalikrein aktivatora. Prema studiji iz 1978. godine, razina prekalikrein aktivatora u 5 %-tnim albuminima je niska (82), što otkriva nove činjenice o Brechterovu i Owenovu radu. Do sada nije objavljena nijedna studija koja bi potvrdila njihove tvrdnje, stoga predloženi mehanizam nastanka komplikacija ostaje hipotetski.

U Zavodu se ne provodi standardna praksa ukidanja terapije ACE inhibitorom prije TPF-a tako da je dio bolesnika (s obzirom na visok udio bolesnika s arterijskom hipertenzijom i drugim pratećih bubrežnim bolestima) tijekom postupaka primao terapiju spomenutim lijekom. Nije zabilježena statistički značajna razlika u udjelu komplikacija između terapijskih plazmafereza provedenih u bolesnika s pratećom bolešću i bez nje. Štoviše, čak je udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama nešto veći u skupini bolesnika bez pratećih dijagnoza (iako ne značajno veći). Značajne razlike između bolesnika s pratećom bolešću i bez nje zabilježene su u udjelu terapijskih plazmafereza kod kojih je došlo do komplikacija izazvanih grušanjem u izvantjelesnom optoku krvi i parestezijama te u udjelu terapijskih plazmafereza s kardiovaskularnim komplikacijama. U skupini postupaka provedenih kod

bolesnika s pratećim dijagnozama zabilježen je samo veći udio kardiovaskularnih komplikacija, dok je udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi i parestezija veći u skupini bolesnika bez pratećih bolesti. Zanimljivo je uočiti da se ni udio terapijskih plazmafereza pri kojima su se javile hipotenzije ne razlikuje među skupinama, iako je dio bolesnika s pratećim bolestima u terapiji primao ACE inhibitore.

U skupini bolesnika s pratećim bolestima značajno je veći udio terapijskih plazmafereza s profilaktičkom nadoknadom kalija, što može objasniti manji udio terapijskih plazmafereza sa zabilježenim parestezijama. Također, u toj skupini bolesnika zabilježen je i veći udio terapijskih plazmafereza tijekom kojih je primijenjen nefrakcionirani heparin, što je vjerojatno utjecalo na smanjenje udjela grušanja u izvantjelesnom optoku krvi.

Valja naglasiti da je prema mom saznanju ovo prvo do sada objavljeno istraživanje o utjecaju pratećih bolesti na pojavu komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza. Rezultati upućuju da prisutnost prateće bolesti značajnije ne utječe na pojavu komplikacija tijekom TPF-a te stoga ne bi smjele biti razlog uskraćivanja postupka bolesnicima. Također, ovo istraživanje propituje potrebu ukidanja ACE inhibitora prije uvođenja terapijske plazmafereze te upućuje da su na tom području nužna nova istraživanja. ACE inhibitori skupina su lijekova s mnogim blagotvornim učincima, osobito na kardiovaskularni sustav i bubrege. Šteta je izostavljati tu terapiju bez čvrstog dokaza o njezinoj štetnosti.

#### 6.4.6. Komplikacije pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu i četiri najčešće skupine indikacija za taj postupak

Indikacije kod kojih je zabilježen najmanji udio komplikacija tijekom TPF-a su SLE i mijastenija gravis. S druge strane, najveći udio komplikacija zabilježen je tijekom terapijske plazmafereze zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži i zbog TMA. No unatoč velikoj razlici u udjelu ukupnih komplikacija, udio prekinutih postupaka statistički se

značajno ne razlikuje između terapijskih plazmafereza indiciranih zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži i zbog mijastenije gravis i SLE-a. Udio prekinutih terapijskih plazmafereza kod TMA i Guillain-Barréova sindroma nizak je s obzirom na relativno visok udio ukupnih komplikacija. Očito se liječnici kod indikacija kao što su terapijska plazmafereza zbog TMA, desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži i Guillain-Barréova sindroma teško odlučuju prekinuti postupak. Razumljivo, s obzirom na to da terapijska plazmafereza u tim indikacijama spašava bolesniku život.

Raščlane li se komplikacije, može se vidjeti da se pet glavnih indikacija za TPF značajno razlikuje u svim skupinama komplikacija osim u kardiovaskularnim komplikacijama, što se vidi iz udjela te skupine komplikacija. Velik udio ukupnih komplikacija zabilježen tijekom terapijskih plazmafereza zbog desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži posljedica je velikog udjela terapijskih plazmafereza s parestezijama, gastrointestinalnim komplikacijama i komplikacijama krvožilnog pristupa. Parestezije se lako mogu objasniti s obzirom na najveći udio terapijskih plazmafereza bez profilaktičke nadoknade kalija u toj skupini postupaka. Također, u toj skupini nijedan postupak nije proveden na AV fistulu, što sigurno utječe na veću pojavu komplikacija krvožilnog pristupa. Zamjetno visok udio gastrointestinalnih komplikacija u toj skupini terapijskih plazmafereza najvjerojatnije nije posljedica samog postupka već osnovne bolesti, odnosno kemoterapije koju su svi bolesnici u toj skupini primali prije terapijske plazmafereze.

Najveći udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza indiciranih zbog TMA nalazimo u skupini alergijskih reakcija i grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Te se komplikacije opet mogu dovesti u vezu s uporabom gotovo isključivo SSP-a kao otopine za nadoknadu volumena te s najmanjim udjelom terapijskih plazmafereza u kojima je primjenjivan nefrakcionirani heparin (zbog trombocitopenije).



S druge strane, mali udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog SLE-a posljedica je malog udjela grušanja u izvantjelesnom optoku krvi i malog udjela terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa. Naravno, u ovoj skupini terapijskih plazmafereza nalazimo najveći udio postupaka u kojima se rabio nefrakcionirani heparin (uz skupinu terapijskih plazmafereza provedenih zbog mijastenije gravis) i velik udio terapijskih plazmafereza u kojima je kao krvožilni pristup korištena AV fistula. Najmanji udio komplikacija krvožilnog pristupa tijekom TPF-a zabilježen je, uz skupinu postupaka koji su se provodili zbog SLE-a i zbog TMA. To su ujedno i dvije skupine postupaka s najvećim udjelom terapijskih plazmafereza putem AV fistule. U skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog SLE-a zabilježen je nešto veći udio alergijskih komplikacija i parestezija tijekom postupka, što se može povezati s većim udjelom terapijskih plazmafereza bez profilaktičke nadoknade kalija i s uporabom SSP-a kao otopine za nadoknadu volumena u većem postotku terapijskih plazmafereza.

Mijastenija gravis je, prema rezultatima, također indikacija s relativno malo komplikacija tijekom postupaka. Mali udio komplikacija posljedica je malog udjela terapijskih plazmafereza s alergijskim reakcijama i parestezijama te nešto nižeg udjela grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Naravno, udio terapijskih plazmafereza u kojima je kao otopina za nadoknadu volumena korištena SSP u ovoj je indikaciji zanemariv, kao i udio terapijskih plazmafereza u kojima nije bilo profilaktičke nadoknade kalija. Iznenaduje udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog mijastenije gravis. Značajno je veći u odnosu na isti udio u skupini terapijskih plazmafereza indiciranih zbog SLE-a unatoč gotovo istom udjelu terapijskih plazmafereza s primijenjenim nefrakcioniranim heparinom.

Analiza komplikacija terapijske plazmafereze u četiri najveće skupine indikacija prema medicinskim specijalnostima gotovo u cijelosti odražava već opisane komplikacije pet najčešćih indikacija za TPF. Najveći udio komplikacija tijekom postupaka zabilježen je u hematološkoj skupini indikacija (TMA i desenzibilizacija prije transplantacije koštane srži, glavne indikacije s najvećim udjelom komplikacija). Imunološke i neurološke indikacije imaju najmanji udio komplikacija, kao i pripadajuće indikacije SLE i mijastenija gravis.

Značajno manji udio prekinutih terapijskih plazmafereza nalazimo među hematološkim indikacijama. U toj skupini indikacija udio prekinutih postupaka upola je manji nego u preostalim skupinama indikacija. Mali udio prekinutih terapijskih plazmafereza u skupini hematoloških indikacija odgovara udjelu prekinutih terapijskih plazmafereza kod TMA i desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži te, kao što je već objašnjeno, najvjerojatnije je posljedica uvjerenja ordinirajućih liječnika da je važno provesti postupak u cijelosti kad je riječ o ovim indikacijama.

Velik udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza u skupini hematoloških indikacija posljedica je, naravno, velike učestalosti alergijskih reakcija i grušanja u izvantjelesnom optoku krvi. Opet, u toj skupini indikacija zabilježen je najveći udio postupaka u kojima je SSP korištena kao otopina za nadoknadu volumena te najmanji udio postupaka s primijenjenim nefrakcioniranim heparinom. S obzirom na čestu uporabu SSP-a kao otopine za nadoknadu volumena tijekom postupaka provedenih zbog hematološke bolesti očekivao bi se i najveći udio terapijskih plazmafereza s pojavom parestezija, no nije tako. Najveći udio terapijskih plazmafereza s parestezijama zabilježen je u nefrološkoj skupini indikacija, gdje je uporaba SSP-a daleko manja, no udio terapijskih plazmafereza tijekom kojih nije bilo profilaktičke nadoknade kalija je najveći. Veći udio gastrointestinalnih komplikacija zabilježen je u skupini hematoloških indikacija, no to je vjerojatno posljedica dviju najčešćih

indikacija iz te skupine: desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži i TMA. Jedan od osnovnih simptoma TMA su proljevi, a kod desenzibilizacije prije transplantacije koštane srži koriste se visoke doze imunosupresiva koji često imaju gastrointestinalne nuspojave.

Mali udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza u imunološkoj skupini indikacija posljedica je malih udjela grušanja u izvantjelesnom optoku krvi i komplikacija krvožilnog pristupa. To se može objasniti velikim udjelom terapijskih plazmafereza s primijenjenim nefrakcioniranim heparinom, koje su provedene na AV fistulu. Neurološka skupina indikacija ima mali udio alergijskih reakcija i parestezija zabilježenih tijekom TPF-a, a ujedno i najmanji udio postupaka tijekom kojih je korištena SSP i tijekom kojih nije bilo profilaktičke nadoknade kalija. U neurološkoj skupini indikacija zabilježen je najmanji udio terapijskih plazmafereza provedenih na AV fistulu, što bi mogao biti uzrok najvećem udjelu terapijskih plazmafereza s komplikacijama krvožilnog pristupa.

U pet najčešćih indikacija za terapijsku plazmaferezu nema nijedne nefrološke indikacije, no udio komplikacija u toj skupini nalazi se između spomenutih skupina indikacija. U toj skupini indikacija najveći je udio parestezija i grušanja u izvantjelesnom optoku krvi, što se može objasniti najvećim udjelom terapijskih plazmafereza provedenih bez profilaktičke nadoknade kalija i većim udjelom terapijskih plazmafereza u kojima nije bio primijenjen nefrakcionirani heparin.

Udio kardiovaskularnih komplikacija i komplikacija aparature za TPF značajno se ne razlikuje među skupinama indikacija.

Mogu li se rezultati ovog istraživanja usporediti s onima objavljenim u literaturi? Teško. Malo je podataka o komplikacijama pojedinih indikacija ili skupina indikacija za TPF objavljeno u literaturi, podaci su vrlo neujednačeni i izrazito variraju između pojedinih registara i centara.

Na primjer, udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u neurološkoj skupini indikacija varira u literaturi od 2,7 % do 19,3 % (29, 33, 83, 84). Terapijske plazmafereze kod TMA u većini registara povezuju se s većim udjelom komplikacija (33, 70), no mogu se naći centri u kojima je veći udio komplikacija zabilježen tijekom neuroloških indikacija (33). Spomenuti rezultati, uključujući i rezultate ovog istraživanja, upućuju na zaključak da način provođenja postupka više utječe na pojavu komplikacija tijekom TPF-a nego sama osnovna bolest zbog koje se postupak provodi.

#### 6.4.7. Aparatura za provođenje terapijskih plazmafereza i komplikacije

Do sada nije objavljeno istraživanje o pojavi komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza ovisno o primjeni aparata za TPF ili priručne metode za provedbu postupka. Komplikacije koje se najčešće dovode u vezu s primjenom priručne metode su razvoj hipotenzije (42), grušanja u izvantjelesnom optoku krvi ili preopterećenja tekućinom zbog nerazmjera između infundiranog i odstranjenog volumena.

Prema ovom istraživanju, nema značajnih razlika u udjelu terapijskih plazmafereza u kojima su se javile komplikacije zbog hipotenzija između postupaka koji su provedeni na aparatima za TPF ili priručnom metodom. Također nije zabilježen nijedan slučaj nastanka perifernih edema ili edema pluća kao komplikacije postupka. Ne postoji ni značajna razlika u udjelu komplikacija aparature za TPF.

Udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi značajno se razlikuje među skupinama, s time da je veći u skupini terapijskih plazmafereza provedenih na aparatima za TPF. Također, i udio ukupnih komplikacija značajno je veći u toj skupini postupaka, kao i udio komplikacija krvožilnog pristupa. Veći udio ukupnih komplikacija u skupini terapijskih plazmafereza na aparatima za TPF može se objasniti ostalim parametrima postupaka: većom uporabom SSP-a

kao otopine za nadoknadu volumena tijekom TPF-a, manjom uporabom nefrakcioniranog heparina kao antikoagulansa i uporabom AV fistule kao krvožilnog pristupa.

Na osnovu rezultata može se zaključiti da je priručna metoda, u slučaju kad je provodi iskusno osoblje, siguran i prihvatljiv način provođenja terapijske plazmafereze. Naravno, terapijska plazmafereza koja se provodi na aparatima namijenjenima za to zahtijeva mnogo manje truda i angažmana medicinskog osoblja te stoga i u mom Zavodu danas svi postupci provode na taj način.

#### 6.4.8. Raspored provođenja terapijske plazmafereze i komplikacije

Nešto manje od četvrtine postupaka u bazi podataka obavljeno je u sklopu kroničnog programa TPF-a. Većinom je bila riječ o ljudima čija se osnovna bolest zbog koje je bila indicirana TPF nije mogla dovoljno dobro liječiti dostupnim imunosupresivima i citostaticima. Posljedično su i indikacije za TPF u toj skupini terapijskih plazmafereza drugačije raspoređene, s najvećim brojem postupaka provedenih zbog TMA i SLE-a. Zahvaljujući razvoju novih terapijskih opcija te novim spoznajama u medicini tijekom razdoblja praćenja zabilježeno je i smanjenje udjela terapijskih plazmafereza u kroničnom programu u ukupnom broju provedenih postupaka.

U većini terapijskih plazmafereza u kroničnom programu otopina za nadoknadu volumena bila je SSP (zbog velikog udjela TMA). Udio terapijskih plazmafereza u kojima nije bilo profilaktičke nadoknade kalija također je značajno veći u skupini postupaka u kroničnom programu. Zbog toga je i udio komplikacija tijekom tih postupaka veći, a većinu komplikacija čine alergijske reakcije i parestezije. S druge strane, i tijekom postupaka u akutnom programu zabilježen je značajno veći udio nekih komplikacija: grušanja u izvantjelesnom optoku krvi i komplikacija krvožilnog pristupa. Pojava tih komplikacija može se povezati s manjim

udjelom terapijskih plazmafereza u kojima je primijenjen nefrakcionirani heparin i s manjim udjelom terapijskih plazmafereza provedenih putem AV fistule. Nefrakcionirani heparin rabio se u manjem postotku zbog lošeg općeg stanja bolesnika, zbog prethodno provedenih invazivnih postupaka npr. biopsije ili drugih operativnih zahvata. U programu kroničnih terapijskih plazmafereza čak je trećina postupaka provedena putem AV fistule, najčešće jer su bolesnici bili u programu kronične dijalize ili se konstrukcijom AV fistule pokušala i uspjela smanjiti pojava komplikacija krvožilnog pristupa. Važno je uočiti da se neovisno o razlici u indikacijama i provedbi samih postupaka težina komplikacija značajno ne razlikuje između skupina postupaka provedenih u akutnom i kroničnom programu.

Do sada je ovo jedino objavljeno istraživanje u kojem se uspoređuju komplikacije postupaka u akutnom i kroničnom programu. Kronični program terapijskih plazmafereza nije trajno rješenje ni za jednu bolest i povezan je s pojavom većeg udjela komplikacija, no njihova težina značajno se ne razlikuje u odnosu na akutne terapijske plazmafereze.

#### 6.4.9. Komplikacije i dobne skupine

U literaturi se može naći malo podataka o posebnostima terapijskih plazmafereza kod djece ili starijih bolesnika. Većina objavljenih radova iznosi iskustvo jednog centra za aferezu u liječenju djece ili starijih bolesnika (46, 49, 50). Jedino do sada objavljeno multicentrično istraživanje jest analiza pedijatrijske strane Svjetskog registra afereza, koje je nažalost uključivalo bolesnike u dobi do 21 godine (47). S obzirom na to da je TPF kod djece zahtjevna upravo zbog njihove male tjelesne težine, teško je usporediti rezultate studije s većim brojem težih bolesnika s rezultatima ovog istraživanja. Bolesnici u dobi do 18 godina u ovom istraživanju čine 18,3 % populacije, što je manje u odnosu na rezultate Svjetskog registra afereza (23,4 %), ali on obuhvaća i bolesnike do 21 godine starosti. Tako visok udio

djece među bolesnicima u bazi podataka nalazimo u prvom razdoblju praćenja, kada je Zavod bio više i orijentiran na tu populaciju.

Bolesnici stariji od 64 godine čine 6,9 % od ukupnog broja bolesnika, što je manje od udjela koji čine stariji bolesnici u jedinoj studiji objavljenoj u literaturi na tu temu (31,8 %) iz drugog centra za aferezu (50). Udio starijih bolesnika raste od početka praćenja, što je zasigurno posljedica starenja populacije u Hrvatskoj, ali i većeg iskustva i samopouzdanja osoblja Zavoda kad je riječ o provođenju terapijskih plazmafereza kod kompliciranijih bolesnika.

Broj provedenih terapijskih plazmafereza po indikaciji statistički se značajno ne razlikuje među dobnim skupinama, no zato su prosječni volumeni izmjene različiti. Djeca zbog male tjelesne težine imaju najmanje volumene izmjene, dok stariji bolesnici imaju najveće. Najveći volumen izmjene zabilježen kod starijih bolesnika najvjerojatnije nije posljedica njihove veće tjelesne težine već razdoblja kada je većina tih bolesnika liječena. Naime, više od polovice terapijskih plazmafereza u starijoj populaciji obavljeno je u posljednjem razdoblju praćenja kada su primjenjivani veći volumeni izmjene kod svih bolesnika.

Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama u djece i starijih bolesnika u svim do sada objavljenim studijama veći je u odnosu na postupke kod bolesnika srednje dobi (49, 50, 85), osim u studiji Witta V. i suradnika gdje je udio komplikacija kod djece manji u odnosu na odraslu populaciju (47). Udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama kod djece i starijih bolesnika u ovom istraživanju gotovo je jednak, no samo je udio terapijskih plazmafereza s komplikacijama kod djece i statistički značajno veći u odnosu na udio komplikacija kod bolesnika srednje dobi. Težina komplikacija također se statistički značajno ne razlikuje među dobnim skupinama.

Veći udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza kod djece i starijih bolesnika posljedica je većeg udjela komplikacija krvožilnog pristupa. Tome zasigurno pridonosi manji udio terapijskih plazmafereza provedenih putem AV fistule u te dvije dobne skupine, ali i građa te krhkost kardiovaskularnog sustava. Uz komplikacije krvožilnog pristupa kod starijih bolesnika zabilježen je i veći udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi te veći udio kardiovaskularnih komplikacija. Unatoč većem udjelu kardiovaskularnih komplikacija, u starijoj dobnoj skupini nije zabilježen i veći udio hipotenzija tijekom postupka. Razvoj hipotenzije tijekom terapijskih plazmafereza u djece i starijih bolesnika jedna od glavnih bojazni liječnika koji provode afereze (85), no u ovom istraživanju nisu pronađene značajne razlike u pojavi te komplikacije među različitim dobnim skupinama. Može se zaključiti da se pažljivim planiranjem i provođenjem TPF-a može izbjeći pojava hipotenzija. Zanimljivo je uočiti jednak udio grušanja u izvantjelesnom optoku krvi u djece i bolesnika srednje životne dobi, iako je nefrakcionirani heparin kod djece daleko rjeđe primjenjivan. Vjerojatno je doza nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina bila veća u odnosu na relativno malu tjelesnu težinu djece, odnosno doza antikoagulansa bila je adekvatnija.

Kod starijih bolesnika zabilježen je značajno manji udio alergijskih komplikacija u odnosu na preostale dvije skupine, što se može povezati s malim udjelom terapijskih plazmafereza u kojima je u toj dobnoj skupini korištena SSP. Preostale skupine komplikacija nisu se značajno razlikovale prema dobnim skupinama.

Prema rezultatima ovog istraživanja, terapijska plazmafereza je postupak koji se s relativnom sigurnošću može provoditi kod svih dobnih skupina s tim da se trebaju uvažiti njihove posebnosti prilikom propisivanja postupaka. U svakom slučaju, u ovom je području potrebno provesti još istraživanja, po mogućnosti randomiziranih, kontroliranih i prospektivnih, kako bi se odgovorilo na sva otvorena pitanja, od indikacija za TPF do rezultata postupaka.



## 6.5. LDL afereza

Tijekom pet godina provođenja LDL afereze i 456 provedenih postupaka, u bazi podataka zabilježen je viši udio komplikacija (7,5 % LDL afereza) od udjela koji se može naći u literaturi (1,9 – 4,8 %) (29, 32, 60, 75, 86, 87). Valja naglasiti da su gotovo tri četvrtine komplikacija zabilježenih tijekom LDL afereza posljedica neadekvatnog krvožilnog pristupa, što je i razumljivo s obzirom na to da je jedini bolesnik koji je homozigot za obiteljsku hiperkolesterolemiju u vrijeme započinjanja afereze imao sedam godina i težio manje od 25 kilograma. Naime, udio komplikacija LDL afereze u djece je viši (13,9 %) (47) u odnosu na odraslu populaciju, a neadekvatan krvožilni pristup jedna je od češćih komplikacija LDL afereze kod vrlo male djece (89). Udio komplikacija LDL afereza provedenih kod odraslih bolesnika u Zavodu iznosi 5,9 %.

Zanemare li se komplikacije krvožilnog pristupa, LDL afereza postupak je s relativno malo komplikacija koje su većinom blage ili srednje teške. Udio teških komplikacija zbog kojih su prekidani postupci relativno je malen i većinom je riječ o komplikacijama krvožilnog pristupa. Samo u jednom slučaju zabilježena je komplikacija koja je ugrozila bolesnika i zahtijevala hospitalizaciju nakon postupka, a riječ je o TIA-i (0,2 % LDL afereza).

U ovom istraživanju uspoređen je udio komplikacija tijekom LDL afereze i terapijske plazmafereze koja su provedene zbog hiperlipidemija. U analizu su bile uključene terapijske plazmafereze koje su se provodile zbog svih vrsta hiperlipidemija jer je podatak o vrsti hiperlipidemije često nedostajao. Tako su u analizu uključena i četiri bolesnika kod kojih je TPF provedena zbog pankreatitisa uzrokovanog hipertrigliceridemijom. Udio komplikacija tijekom terapijskih plazmafereza koje su se provodile zbog hiperlipidemije gotovo je jednak udjelu komplikacija svih terapijskih plazmafereza zajedno (11,0 % nasuprot 10,7 %) i viši je od udjela komplikacija LDL afereza, no razlika nije statistički značajna. Jednako tako, nije

dobivena ni statistički značajna razlika u udjelu komplikacija krvožilnog pristupa, iako ih je zabilježeno više tijekom LDL afereza (5,5 % nasuprot 2,0 %). Razlike nisu statistički značajne zbog nedovoljnog broja postupaka koji se uspoređuju, a taj problem mogao bi se riješiti osnivanjem nacionalnog registra afereza.

## **7. Zaključak**

Ovo istraživanje ima nekoliko nedostataka na koje je dijelom već upozoreno. Riječ je o retrospektivnom istraživanju rezultata samo jednog centra za aferezu, što je ujedno i osnovni nedostatak. Također, istraživanje pokriva do sada najdulje razdoblje praćenja objavljeno u literaturi s velikim brojem postupaka, no sama duljina praćenja utječe na ishode dijela istraživanja zbog promjena u načinu provođenja postupaka i promjeni indikacija za TPF. Rezultati upućuju da su komplikacije posljedica ne samo osnovne bolesti već i same tehnike provođenja TPF-a. Mnogi detalji provedbe TPF-a kod istih indikacija razlikuju se između različitih centara za aferezu. Hrvatski nacionalni registar terapijskih plazmafereza omogućio bi bolju analizu i procjenu podataka te pomogao u potrazi za najboljim terapijskim mogućnostima.

Nacionalni registri afereza koriste se za procjenu promjena nastalih tijekom godina na nacionalnoj i lokalnoj razini, za procjenu kliničkih indikacija, komplikacija, sigurnosti i učinkovitosti samog postupka. Sudjelujući u sakupljanju podataka za registar, lokalne jedinice vlastite terapijske modele i rezultate mogu usporediti s rezultatima ostalih centara. Podatci se također mogu koristiti za procjenu potrebnih materijalnih sredstava za provođenje TPF-a. Registri mogu biti i temelj za pokretanje studija te za istraživanja rijetkih bolesti i optimalnog terapijskog pristupa za njihovo liječenje. Rezultati analize podataka iz registara objavljeni su do sada u samo nekoliko zemalja od kojih su najopsežniji francuski, kanadski, švedski i

talijanski. Također, Svjetski registar afereza objavljuje rezultate nekoliko centara iz različitih zemalja.

Rezultati analize registra afereza Zavoda koji je referentni centar Republike Hrvatske za terapijsku plazmaferezu i aferezu prvi su takve vrste objavljeni u Republici Hrvatskoj. No iako baza podataka sadrži velik broj postupaka koji su provedeni tijekom dugog niza godina, ne može se poistovjetiti s Registrom terapijskih plazmafereza Republike Hrvatske i ne može odgovoriti na sva nerazjašnjena pitanja iz područja TPF-a i LDL afereze.

Stoga je potrebno osnovati nacionalni registar terapijskih plazmafereza koji se s vremenom može proširiti i postati nacionalni registar afereza. Na taj bi se način Hrvatska mogla pridružiti Svjetskom registru afereza.

Nacionalni registar terapijskih plazmafereza trebao bi sadržavati:

1. jedinstven identifikacijski broj bolesnika
2. datum rođenja
3. spol
4. tjelesnu težinu (na početku prvog postupka)
5. hematokrit (na početku prvog postupka)
6. datum prve afereze
7. osnovnu indikaciju za aferezu i dodatne napomene
8. prateće bolesti
9. broj terapijskih plazmafereza
10. metode (filtracija na membrani ili centrifugalna)
11. vrstu aparata za TPF (ponuđena lista aparata za TPF)

12.vrstu plazmafiltra (za filtraciju, ponuđena lista plazmafiltra)

13.volumen izmjene

14.vrstu otopine za nadoknadu volumena

15.volumene otopina za nadoknadu volumena

16.vrstu antikoagulantne terapije (nefrakcionirani heparin, frakcionirani heparin, citrati, ispiranje)

17.dozu antikoagulantne terapije

18.vrstu krvožilnog pristupa

19.komplikacije:

- grušanje u izvantjelesnom optoku krvi
- komplikacije krvožilnog pristupa – neadekvatan protok krvi
- komplikacije krvožilnog pristupa – krvarenje iz krvožilnog pristupa
- komplikacije krvožilnog pristupa – infekcija krvožilnog pristupa
- komplikacije krvožilnog pristupa – ostalo
- parestezije
- alergijska reakcija – urtikarija
- alergijska reakcija – bronhospazam
- alergijska reakcija – anafilaktički šok
- komplikacije aparature za TPF
- kardiovaskularne komplikacije – hipotenzija
- kardiovaskularne komplikacije – ostalo

- gastrointestinalne komplikacije
- ostale komplikacije
- mogućnost opisa komplikacije uz svaku navedenu komplikaciju
- težinu komplikacija (blage, srednje teške, teške)
- povezanost komplikacija s postupkom afereze (povezana, vjerojatno povezana, vjerojatno nije povezana, nije povezana)

20. ishod terapije (izliječen, poboljšanje, bez promjene, pogoršanje, smrt)

## 8. Kratak sadržaj na hrvatskom jeziku

Učestalija primjena terapijske plazmafereze te napredak medicine i tehnologije donijeli su značajne promjene metode, indikacija, komplikacija i obilježja bolesnika liječenih ovim postupkom. Unatoč tome, mnoga pitanja i dalje su ostala otvorena.

Retrospektivno je analizirana baza podataka terapijskih afereza Referentnog centra za Ministarstva zdravstva za nadomještanje bubrežne funkcije, plazmaferezu i aferezu Republike Hrvatske nastala tijekom 27 godina praćenja. Istražena je dinamika promjena u indikacijama, komplikacijama, metodi i epidemiološkim osobitostima bolesnika podvrgnutih postupcima.

Zabilježeno je povećanje broja postupaka i bolesnika te njihove dobi. Dominiraju neurološke indikacije, uz značajne promjene u spektru indikacija. Značajno su se promijenile i metode provođenja TPF-a: manja se rabi nefrakcionirani heparin, volumeni izmjene sve su veći, a postupci se češće provode putem CVK. Komplikacije su zabilježene u 10,8 % postupaka. Veći udio komplikacija zabilježen je tijekom postupaka u kojima se rabi niskomolekularni heparin i SSP te postupaka koji se provode zbog hematoloških indikacija i u kroničnom programu. Manji udio zabilježen je tijekom postupaka putem AV fistule, uz profilaktičku nadoknadu kalija i kod bolesnika srednje dobi. Tijekom LDL afereza komplikacije su zabilježene u 7,4 % postupaka.

Složenost postupaka afereze, moguće komplikacije, ali i visoka cijena zahtijevaju da se poštuju, trajno preispituju i dorađuju smjernice za njezinu uporabu. Nacionalni registar afereza Republike Hrvatske pridonio bi unapređenju kvalitete i sigurnosti provođenja terapijske plazmafereze, te pomogao u pronalaženju najbolje terapijske mogućnosti.

## **9. Kratak sadržaj na engleskom jeziku / Abstract**

### **Characteristics of patients treated with plasmapheresis**

Bruna Brunetta Gavranić, 2015

Frequent use of therapeutic plasmapheresis and advances in medicine and technology generated significant changes in indications, complications, method and epidemiological characteristics of patients treated with this procedure. Nevertheless many questions still remain open.

Database of the National Referral Centre for therapeutic plasmapheresis and apheresis was retrospectively analyzed for changes in indications, complications, method and epidemiological characteristics of patients treated during 27 years of follow-up.

An increase in number of procedures, patients and patients' age. Neurological indications dominate, with significant changes in spectra of indications. Methods of conducting TPE also changed significantly: there is less use of unfractionated heparin, exchange volumes are larger and use of CVK more frequent. Complications occurred during 10,8 % of TPE. Use of fractionated heparin, fresh frozen plasma resulted in higher percentage of complications. That is also true for procedures done for hematological indications and in chronic program. Use of AV fistula, prophylactic replenishment of potassium and adult

patients had smaller percentage of complications. Complications occurred in 7,4 % of LDL apheresis.

The complexity of procedure, possible complications and high costs, ask to respect, permanently reviewe and update the guidelines for its use. National apheresis registry would contribute to improvement of the quality and safety of therapeutic apheresis and help in identifying best treatment options.



## 10. Popis literature

1. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med* 1979;300:524-30.
2. Schroeder JO, Euler HH, Löffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;107:344-6.
3. Cohen S, Freeman T. Metabolic heterogeneity of gamma-globulin. *Biochem J* 1960;76:475-87.
4. Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 11. izd. Oxford: Blackwell Publishing;2006, str.777-8.
5. Geiger A. Method of ultrafiltration In Vivo. *J Physiol* 1931;71(1):111–20.
6. Surgenor, Douglas MacN. Edwin J. Cohn and the development of protein chemistry: with a detailed account of his work on the fractionation of blood during and after World War II. Center for Blood Research. Boston:Harvard University Press;2002.
7. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:174–80.
8. Samtleben W, Randerson DH, Blumenstein M, Habersetzer R, Schmidt B, Gurland HJ. Membrane plasma exchange: principles and application techniques. *J Clin Apher.* 1984;2(2):163-9.
9. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans* 1990;36:597-9.
10. Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney Int* 1990;38:160-6.
11. Kaplan AA. Towards a rational prescription of plasma exchange: The kinetics of immunoglobulin removal. *Semin Dial* 1992;5:227-9.
12. Letiman SF, Ciaverella D, McLeod B i sur. *Guidelines for therapeutic hemapheresis*. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1994.
13. Kolins J, Jones JM (Eds). *Therapeutic Apheresis*. Arlington:American Association of Blood Banks;1983. str. 2.

14. Keller AJ, Urbaniak SJ. Intensive plasma exchange on the cell separator: effects on serum immunoglobulins and complement components. *Br J Haematol* 1978;38:531-40.
15. Obrador GT, Zeigler ZR, Shadduck RK, Rosenfeld CS, Hanrahan JB. Effectiveness of cryosupernatant therapy in refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993;42:217-20.
16. Finlayson JS. Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:85-120.
17. Mateytschuk P, Dash CH, Gascoigne EW. Production of human albumin solutions: a continually developing colloid. *Br J Anaesth* 2000;85:887-95.
18. Chopek M, McCullough J. Protein and biochemical changes during plasma exchange. U: Berkman EM, Umlas J ur. *Therapeutic Hemapheresis*. Washington, DC: American Association of Blood Banks;1980;str. 13–52.
19. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. U: McLeod BC, Price TH, Weinstein R ur. *Apheresis: Principles and Practice*. 2.izd. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press;2003;str. 295–320.
20. Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apheresis* 1996;11:204–10.
21. Krishnan RG, Coulthard MG. Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1763-6.
22. Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O. Trace elements and plasmapheresis. *Int J Artif Organs* 1991;14(4):242-5.
23. McClelland DLC. Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. *Transfusion* 1998;38:690–9.
24. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999;39:1160–1168.
25. Raphael JC. for the French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–61.
26. McLeod BC, Price TH, Owen H. i sur. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;39:282–8.

27. Pearl RG, Rosenthal MH. Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med* 1985;79:391-3.
28. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817.
29. Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci* 2003 29:159.
30. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005;9:391-5.
31. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22:270-6.
32. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B. i sur. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci* 2008;39(3):247-54.
33. Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P. i sur. Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2009;24(6):225-31.
34. Korach JM, Petitpas D, Paris B. i sur. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001 *Transfus Apher Sci* 2003;29:153-7.
35. Buchta C, Macher M, Bieglmayer C, Hocker P, Dettke M. Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume PBPC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. *Transfusion* 2003;43:1615-21.
36. Korach JM, Petitpas D, Poirion L, Vincent N, Berger PH, Chillet P. 14 years of therapeutic plasma exchange in France. *Transfus Apher Sci*. 2001;25:73-7.
37. Marques MB, Huang ST. Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2001; 16(3):120-4.
38. Antonic M, Gubensek J, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R. Comparison of citrate anticoagulation during plasma exchange with different replacement solutions. *Ther Apher Dial* 2009;13(4):322-6.
39. Nowak MA, Campbell TE. Profound hypercalcemia in continuous veno-venous hemofiltration dialysis with trisodium citrate anticoagulation and hepatic failure. *Clin Chem* 1997;43(2):412-3.
40. Price CA. Therapeutic plasma exchange in a dialysis unit. *ANNA J* 1987;14:103.

41. Frascà GM, Buscaroli A, Borgnino LC, Vangelista A. Optimization of heparin anticoagulation during membrane plasma separation. *Int J Artif Organs* 1988;11:313-6.
42. Gerhardt RE, Ntoso KA, Koethe JD, Lodge S, Wolf CJ. Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1455-8.
43. Wing EJ, Bruns FJ, Fraley DS, Segel DP, Adler S. Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA* 1980;244(21):2423-6.
44. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A. 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 sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28(3):145-284.
45. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apheresis* 2000;15:129–57.
46. De Palo T, Giordano M, Bellantuono R. i sur. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. *Int J Artif Organs* 2000;23(12):834–9.
47. Witt V, Stegmayr B, Ptak J. i sur. World apheresis registry data from 2003-2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci* 2008;39:255-60.
48. Goldstein SL. Therapeutic apheresis in children: special considerations. *Semin Dial* 2012;25(2):165-70.
49. Bašić-Jukić N, Brunetta B, Kes P. Plasma exchange in elderly patients *Ther Apher Dial* 2009; 14(2):161-5.
50. Abdel-Rahman EM, Hayes J, Balogun RA. Therapeutic plasma exchange in the elderly: experience at a tertiary center. *J Clin Apher* 2012;27(3):108-11.
51. Brunetta Gavrančić B, Bašić-Jukić N, Kes P. Changes in indications for therapeutic plasma exchange over the last 27 years in Croatia. *Ther Apher Dial* 2011;15(6):587-92.
52. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 1980;56(6):1055-9.
53. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol* 1981;48(4):627-34.

54. Pohl MA, Lan SP, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1991;114(11):924-9.
55. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet* 1983;1(8332):1043.
56. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994;34:891-4.
57. Brecher ME, Owen HG, Collins ML. Apheresis and ACE inhibitors. *Transfusion* 1993;33(11):963-4.
58. Passalacqua S, Staffolani E, Busnach G. i sur. Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology The Italian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Clin Apher* 2005;20(2):101-6.
59. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I, Ratković-Gusić I. Terapijska afereza: Selektivni postupci. *Acta Med Croatica* 2008;62, Suppl 1:49-59.
60. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) study group. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher*. 2002;17(4):161-9.
61. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997;95(1):76-82.
62. Sato M, Amano I. Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2003;7(4):419.
63. Kobayashi K, Yamashita K, Tasaki H i sur. Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic Doppler echocardiography after single LDL apheresis. *Ther Apher Dial*. 2004;8(5):383-9.
64. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T. i sur. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):220-7.
65. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T. i sur. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93(10):1826-35.

66. Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Müller GA; Participants of the Göttingen Consensus Conferences First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management. *Ther Apher* 2002;6(5):381-3.
67. Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):247-55.
68. Krieter DH, Steinke J, Kerkhoff M i sur. Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems. *Artificial Organs* 2005;29(1):47–52.
69. Clark WF, Rock GA, Buskard N. i sur. Therapeutic plasma exchange an update from the Canadian apheresis group. *Ann Intern Med* 1999;131:453–62.
70. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N i sur. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25(3):83-177.
71. Norda R, Berséus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apher Sci* 2001;25(1):33-41.
72. Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Lian JD. Complications of membrane-filtration plasma exchange. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997;60(3):147-54.
73. Song EY, Yoon JH, Lee JW. i sur. Establishment of a national on-line registry for apheresis in Korea. *Transfus Apher Sci* 2008;38(2):93-100.
74. Sprenger KB, Rasche H, Franz HE. Membrane plasma separation: complications and monitoring. *Artif Organs* 1984;8(3):360-3.
75. Sutton DM, Nair RC, Rock G Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989;29(2):124-7.
76. Stegmayr B, Ptak J, Nilsson T. i sur. 36 Report of World Apheresis Association registry data until June 2010. Abstracts of Swisstransfusion 2010, Joint Congress of WAA, ESFH, BTS/SRC, SATM; str. 9-10.
77. McLeod BC, Sassetti RJ, Stefoski D, Davis FA. Partial plasma protein replacement in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1983;1(2):115-8.

78. Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984;24(3):256-9.
79. Córdoba JP, Larrarte C, Ruiz A. Is anticoagulation required in plasmapheresis? A University Hospital Experience in Bogota, Colombia. *Transfus Apher Sci* 2013;48(3):301-5.
80. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM. i sur. Patency Rates of the Arteriovenous Fistula for Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013
81. Krishnan RG, Coulthard MG. Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1763-6.
82. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012;52Suppl 1:38-44.
83. Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ. i sur. Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978;299(2):66-70.
84. Kaya E, Keklik M, Sencan M. i sur. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis. *Transfus Apher Sci* 2013;48(3):349-52.
85. Kaynar L, Altuntas K, Aydogdu I i sur. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science* 2008;38(2):109-15.
86. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R i sur. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47(10):1837-42.
87. Borberg H. 26 years of LDL-apheresis: a review of experience. *Transfus Apher Sci* 2009;41(1):49-59.
88. Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sc.* 2013;48(2):203-6.
89. Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S. i sur. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apher Sci* 2004;31(1):3-10.

## 11. Kratak životopis

Rođena je 1975. godine u Zagrebu gdje je završila osnovnu i srednju školu : Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon diplome završila sam i obavezni liječnički staž te položila stručni ispit.

Nakon završetka studija radila sam kao znanstvena novakinja-asistentica na projektu Medicinskog fakulteta u Zagrebu pri Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Specijalizaciju iz interne medicine završila sam u istoj klinici, a specijalistički ispit položila sam 2009. godine. Od završetka specijalizacije zaposlena sam u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, trenutačno kao liječnik na subspecijalizaciji iz nefrologije.

Kao autorica i suautorica objavila sam više stručnih i znanstvenih radova u domaćim i stranim časopisima i publikacijama. Aktivno sam sudjelovala kao predavač na nizu posljediplomskih tečajeva te domaćih i stranih stručnih skupova.

Članica sam Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatskog društva za hipertenziju, Hrvatskog liječničkog zbora, Europskog udruženja nefrologa – Europsko udruženje za dijalizu i transplantaciju te Europskog udruženja za umjetne organe. Europsko udruženje nefrologa – Europsko udruženje za dijalizu i transplantaciju dodijelilo mi je 2010. godine. stipendiju za edukaciju iz područja transplantacije bubrega u Univerzitetnoj bolnici Charite, Berlin, Njemačka.