

AFERESI TERAPEUTICA

a cura di

RODOLFO PUCCINI - GAETANO RIZZO



Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica

ATTI VI CONGRESSO NAZIONALE
Tirrenia (PI) 11-12 Aprile 2008



NUOVA BIOS

ISBN 978-6093-036-1



Gruppo Aferesi Terapeutica
www.aferesi.it

Presidenti del Congresso
G. Barsotti, G. Rizzo

Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica
L. Moriconi
A. Ramunni
L. Di Liberato
G. Maruccio
A. Nardo
S. Sagripanti
S. Passalacqua

Segreteria scientifica
R. Puccini, P. Mattei

© 2008 by Nuova Editoriale Bios
Via A. Rendano, 25 – 87040 Castrolibero (CS)
Casella postale 449 – Tel. 0984 854149 – Fax 0984 854038
www.edibios.it – e-mail: info@edibios.it

Tutti i diritti riservati – *All rights reserved*

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta con qualsiasi mezzo
(fotocopia compresa) senza il permesso scritto dell'editore

Registro Italiano di Aferesi Terapeutica

S. Passalacqua, F. Aureli, P.M. Ferraro, ¹E. Staffolani
Direttivo del G.S. di aferesi terapeutica: L. Moriconi, A. Ramunni,
L. Di Liberato, S. Sacripanti, G. Marruccio.
61 U. di Aferesi hanno collaborato con la loro casistica. Elencate nel testo

*U.O. Nefrologia, Dialisi, Aferesi, C.I. Columbus - Università Cattolica
del S.Cuore. Roma; ¹U.O. Nefrologia e dialisi, Università "Tor Vergata" Roma*

INTRODUZIONE

Il Registro di Aferesi Terapeutica è stato istituito nel 1994, e nei quindici anni di attività possiamo riconoscere quattro periodi che hanno segnato lo sviluppo di questo progetto di lavoro.

Periodo cartaceo

Nei primi 8 anni la raccolta e la trasmissione delle informazioni è stata organizzata con sistema cartaceo. I dati trasmessi al centro gestione, dopo vari passaggi di mano ed interpretazioni, venivano inseriti in un database per l'elaborazione statistica. La revisione dell'attività di ciascun anno veniva completata e presentata circa 24 mesi dopo l'inizio dell'archiviazione. Nonostante i limiti legati alla discutibile precisione, ai ritardi di elaborazione ed alla scarsa visibilità, l'attività del registro è progressivamente cresciuta fino ad annoverare la collaborazione di 35 Unità Operative (1).

Periodo informatizzato

Nell'anno 2002, sommersi dalle difficoltà, abbiamo iniziato la difficile transizione dai tradizionali sistemi cartacei verso una gestione totalmente informatizzata. Nel giugno 2003 è divenuto operativo un network di condivisione dati attraverso la rete internet (<http://www.aferesi.it>). Un sistema centralizzato in cui l'archiviazione dei dati è fatta direttamente da ciascun operatore. Il sistema permette una gestione dinamica (on-line ed on-time) delle informazioni, e consente di organizzare ed elaborare i dati nelle conformazioni desiderate (2).

Periodo di sviluppo

Superate dunque, o perlomeno programmate, le difficoltà tecniche per la archiviazione ed elaborazione dei dati, si è curata la impostazione grafica e la definizione della immagine che venivano proposte sul sito del registro.

L'organizzazione delle pagine e la differenziazione delle elaborazioni, fina-

lizzate a semplificare la navigazione degli utenti, a migliorare l'informazione con numerose tabelle e grafici, erano anche mirate a catturare l'attenzione di nuovi operatori interessati a collaborare con il registro. Abbiamo così curato l'aspetto, implementato le informazioni, arricchito il database ed allargate le collaborazioni (3).

Periodo di ricerca della qualità

Questa impostazione di "arricchimento" sarà costantemente curata anche negli anni a seguire ma l'approccio sarà completamente diverso. Dal 2005, anno del congresso di aferesi di Bologna, il registro, strutturalmente adeguato, agile e dinamico negli adattamenti è pronto per un balzo di qualità e cerca di proporsi come strumento di lavoro interdisciplinare e fonte di aggregazione per la formazione di gruppi di studio finalizzati. L'obiettivo è la realizzazione di protocolli multicentrici di studi clinici controllati, proposti e gestiti con metodiche EBM e tecnologie a distanza, per valutare:

- a. Indicazioni terapeutiche già accettate, ma senza consolidate evidenze scientifiche,
- b. Nuove indicazioni cliniche.

RISULTATI

In virtù delle varie tappe che hanno progressivamente scandito una lenta, ma costante crescita della visibilità e credibilità del registro, si è giunti ad un consistente incremento della mole di informazioni archiviate nel database, ed il coinvolgimento del registro in iniziative multidisciplinari ne ha ulteriormente amplificato la numerosità.

Dal 2005 ad oggi, prendendo questa data come riferimento in quanto anno di presentazione dell'ultimo report, il registro ha prodotto una archiviazione di dati poco inferiore a quella realizzata dall'inizio della attività al 2005.

Fermando l'analisi, per motivi tecnici imposti dalla stampa, al 25 marzo 2008, presentiamo alcuni dati per documentare, anche se in maniera sommaria, l'impulso del lavoro rilevato e segnalare le particolarità di maggior interesse:

I pazienti trattati con aferesi terapeutica (A.T.) risultano 2.305 di cui 1.171 maschi e 1.134 femmine. Le 2 fasce di età più rappresentate sono nell'ordine, quelle tra 61-70 e 51-60 anni, le meno rappresentate, escludendo i pazienti al di sotto dei 10 anni, sono le fasce di età comprese tra 11-20 ed oltre i 70 anni.

Nel corso degli anni si è riscontrata una continua alternanza nella prevalenza del sesso con scarti registrati sempre di poche unità. Negli ultimi due anni la prevalenza del sesso maschile sembra essere più marcata. Evitiamo comunque di attribuire un significato ad un dato che fino ad adesso è stato caratterizzato da una estrema variabilità.

Sono stati eseguiti 27.408 trattamenti di cui 12.301 plasmaexchange, pari al 44.8% e 15.107 trattamenti selettivi, pari al 55.2%. I trattamenti selettivi, poco rappresentati nei primi anni di osservazione, sono stati successivamente utilizzati in maniera crescente fino ad eguagliare nel 2003-2004 le procedure di plasmaexchange. Dal 2005 in poi il loro incremento è salito in maniera esponenzia-

le fino a raggiungere l'81% di tutti i trattamenti nell'anno 2007. Nello specifico, le metodiche di trattamento plasmatico rappresentano il 66%, di trattamento del sangue intero il 13%, di citoaferesi il 5%. Questa inversione di indirizzo negli ultimi anni rende ragione della migliore conoscenza ed impiego della terapia aferetica, nonché della mutata tipologia delle malattie trattate nel corso degli anni, e/o della diversificata specializzazione delle U.O. che collaborano con il registro (Fig. 1).

La specialità maggiormente rappresentata per numero di pazienti/malattie trattate è la "neurologia" (Tab. 1).

La specialità maggiormente rappresentata per numero di trattamenti praticati è la "malattie sistemiche-vasculite" (Tab. 2).

Se invece consideriamo le indicazioni cliniche maggiormente rappresentate, per numero dei pazienti, troviamo la colestasi severa/ittero (224 pazienti), le polineuropatie acute (212 pazienti), le crioglobulinemie miste (205 pazienti).

Il numero più elevato di procedure è stato invece utilizzato per il trattamento delle ipercolesterolemie geneticamente determinate (5.251 procedure), le crioglobulinemie (3.340 procedure), le malattie reumatiche (3.062 procedure).

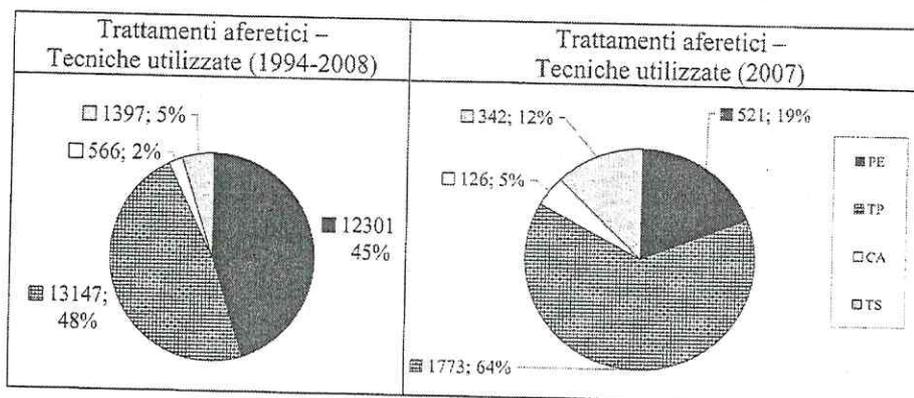


Fig. 1 - Tecniche aferetiche a confronto: periodo 1994-2008 e anno 2007

Pazienti trattati (dal 1994 ad oggi)			
CATEGORIA	F	M	Totale pazienti
Neurologia	252	273	525
Ematologia	180	179	359
Nefrologia	93	137	230
Dermatologia	9	7	16
Vasculiti e malattie sistemiche	296	179	475
Endocrinologia - Metabolismo	63	81	144
Malattie digestive	121	190	311
Varie	120	125	245

Tab. 1 - Numero di pazienti trattati per ciascuna specialità

Trattamenti praticati (dal 1994 ad oggi)			
CATEGORIA	F	M	Totale pazienti
Neurologia	1586	2090	3946
Ematologia	1510	1633	3143
Nefrologia	1103	2113	3216
Dermatologia	100	36	136
Vasculiti e malattie sistemiche	2128	2581	7709
Endocrinologia - Metabolismo	2109	4352	6461
Malattie digestive	537	946	1483
Varie	655	662	1317

Tab. 2 - Numero di trattamenti praticati per ciascuna specialità

Le malattie trattate, singolarmente considerate, sono 132. Le 5 malattie più frequenti hanno interessato 778 pazienti (1/3 dei pazienti trattati) (Tab. 3). Le 29 malattie meno frequenti hanno interessato ciascuna un solo paziente. La adeguatezza all'impiego dell'afesi è stata valutata confrontando la attività archiviata con le indicazioni definite dalle Linee guida dell'ASFA (4,5,6). Sull'analisi della letteratura disponibile le indicazioni all'afesi sono state suddivise in 4 gruppi in base alla documentata o presunta efficacia della terapia. Delle 15 malattie maggiormente trattate 7 risultano appartenere al gruppo I, 3 al gruppo II, 3 al gruppo III, 2 al gruppo P (pending). In questo gruppo, di nuova concezione, sono archiviate le malattie che possono essere trattate con A.T. utilizzando sistemi che non sono disponibili in USA. Queste malattie sono già state studiate in trial di fase III.

Patologie per pazienti Patologie in ordine di frequenza / pazienti divisi per sesso (dal 1994 ad oggi) tutta l'Italia			
PATOLOGIA	F	M	Tot
POLIRADICOLONEVRITE INFIAMMATORIA ACUTA (SINDROME DI GUILLAIN BARRÈ) (POLINEUROPATIE ACUTE - Neurologia)	85	127	212
CRIOGLOBULINEMIA TIPO 3 (CRIOGLOBULINEMIE - Vasculiti e malattie sistemiche)	98	76	174
MIASTENIA GRAVE (CANALOPATIE AUTOIMMUNI - Neurologia)	94	67	161
MIELOMA (MALATTIE DA Ig MONOCLONALI - Ematologia)	50	69	119
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (MALATTIE REUMATICHE - Vasculiti e malattie sistemiche)	95	17	112

Tab. 3 - Malattie maggiormente trattate per numero di pazienti

Sono state trattate con aferesi diverse patologie per le quali solo in questi ultimi anni si è individuato un razionale terapeutico all'uso di particolari metodiche dedicate. Queste così definite "nuove indicazioni" sono rappresentate dalle malattie del microcircolo: neuropatia ischemica del nervo ottico (7), vasculopatia degli arti inferiori (8), maculopatia degenerativa senile (9,10), sordità improvvisa (90 gruppi di trattamento) (11); e malattie infiammatorie croniche dell'intestino: rettocolite ulcerosa e morbo di Crohn (66 gruppi di trattamento) (12,13,14). Queste indicazioni, per le quali esistono attese legittime ma non ancora convalidate da una letteratura adeguata, risultano inserite, secondo le Linee Guida dell'ASFA, nel gruppo P (Tab. 4).

Le Unità Operative che collaborano con il registro sono aumentate di numero e sono sempre più differenziate per specialità di appartenenza. La Nefrologia è sempre la specialità dominante ma numerose sono le U.O. di altra estrazione che partecipano alle attività del registro (Nefrologia e Dialisi: 43; SIMT: 7; Gastroenterologia: 6; Centro per le malattie dismetaboliche: 2; Altri: 3).

Nuove Indicazioni			
Patologie in ordine di frequenza / pazienti divisi per sesso (dal 1994 ad oggi) tutta l'Italia			
PATOLOGIA	F	M	Tot
NEUROPATIA ISCHEMICA DEL NERVO OTTICO	17	21	38
VASCULOPATIA ARTI INFERIORI	9	16	25
MACULOPATIA DEGENERATIVA SENILE	11	8	19
SORDITÀ IMPROVVISA	2	6	8
MALATTIA DI CROHN	8	3	11
RETTOCOLITE ULCEROSA	16	34	50

Tab. 4 - Nuove indicazioni: malattie del microcircolo; malattie infiammatorie croniche dell'intestino

DISCUSSIONE

L'apertura multispecialistica, sempre sostenuta e ricercata, ma adesso finalmente realizzatasi con la visibilità dei patrocini ottenuti da Società di prestigio, ha sicuramente rappresentato un momento importante per l'immagine del registro. Sono stati instaurati rapporti collaborativi con U.O. appartenenti alle Società patrocinanti, e sono state attivate iniziative mirate a valorizzare le potenzialità del registro.

Su proposta nata nel 2006, nell'ambito del meeting monotematico, Lipid Club, finalizzata ad una verifica ad oggi dello stato dell'arte nella LDL aferesi, il "registro" è stato utilizzato per la revisione dei dati di specialità negli anni 2006-2007. Questo programma di lavoro ha contribuito ad incentivare il corporativismo degli operatori di settore che, consapevoli delle opportunità che se ne po-

tevano trarre, hanno risposto coralmemente ed aggiornato i dati della loro attività aferetica al fine di dare la giusta visibilità del lavoro svolto.

Analogamente l'adozione del registro quale mezzo per la archiviazione dei dati di uno studio prospettico sul trattamento delle malattie infiammatorie dell'intestino con leucoaferesi, ha indotto a disegnare una nuova possibilità di impiego del programma di archiviazione. È stato creato un percorso dedicato per la collezione dei dati relativi un protocollo di studio longitudinale con controlli fino a 12 mesi. Anche in questo caso si è registrato un incremento delle iscrizioni di U.O. di settore, aderenti allo studio, e la successiva archiviazione dei dati richiesti nel tempo.

Questi due eventi in particolare, ed altri simili che si stanno concretizzando, hanno almeno in parte giustificato nella storia degli ultimi anni del registro l'incremento delle archiviazioni, l'aumentato impiego delle metodiche selettive; la crescente eterogeneità delle U.O. afferenti; l'interesse per il trattamento delle nuove indicazioni.

CONCLUSIONI

Attualmente il registro ha raggiunto importanti traguardi e si propone come:

(a) programma di lavoro interdisciplinare; è infatti accreditato del patrocinio di importanti Società Scientifiche.

(b) base di aggregazione di U.O. che vogliono seguire percorsi di archiviazione dedicati, a distanza; è infatti in corso uno studio prospettico sul trattamento delle IBD con leucoaferesi, ed altri sono in corso di realizzazione.

(c) strumento per effettuare, dal database, elaborazioni dei dati per specialità; è stata effettuata una recente ricognizione sulla attività delle LDL aferesi, ed altre sono in corso di valutazione.

Con queste iniziative il registro ha intrapreso una delle fasi principali del programma di lavoro che dovrebbe sviluppare nel prossimo futuro. Il suo coinvolgimento in attività multicentriche siano esse di analisi dei dati, di studi osservazionali e di studi controllati, dovrebbe rappresentare un impegno portante e costante. La ricerca di nuove adesioni di U.O. dovrebbe essere finalizzata a collaborazioni in studi interdisciplinari; e queste compartecipazioni dovrebbero garantire l'aggiornamento dei dati delle aferesi di tutte le specialità.

In questa fase impegnativa di sviluppo due aspetti risultano di fondamentale importanza: la visibilità del registro che deve crescere con pubblicazioni di buon livello; l'impegno operativo ed organizzativo della struttura che deve essere capace di prevedere e sostenere una evoluzione costante.

Ringraziamenti: si ringraziano le 61 U.O. elencate a seguire, che con la loro collaborazione hanno permesso la realizzazione del registro e ne sostengono la progressiva crescita: Alba Salvatore (CB); Alfonso Luigi (LE); Alinei Pietro (NA); Antozzi Carlo (MI); Aratari Annalisa (RM); Barracca Antonio (CA); Bergonzi Giorgio (PC); Bresci Giampaolo (PI); Busnach Ghil (Mi); Calvisi Luciangela (Ss); Cavallaro Flaminia (Mi); Ciccarelli Maurizio (RC); Cossu Maria (SS); D'alessandri Giovanna (PT); De Palo Tommaso (BA); De Pascale Carlo (NA); Di Liberato Lorenzo (CH); Di Silva Augusto (LT); D'ovidio Valeria (RM);

Feriozzi Sandro (VT); Fortina Felice (NO); Giusti Bruna Pia (AR); Giusti Riccardo (LU); Laudati Roberto (TO); Liuzzo Gabriele (CT); Losappio Riccardo (BA); Manno Carlo (BA); Maresca Maria Cristina (TV); Marinangeli Giancarlo (TE); Marson Piero (PD); Meroni Mietta (MI); Milan Massimo (TO); Monaci Giulio (SI); Moriconi Luigi (PI); Napolitano Bianca (RM); Niccolini Antonio (TN); Novelli Gilnardo (RM); Ottone Piero (TO); Palumbo Roberto (RM); Pasquali Sonia (BO); Passalacqua Stefano (RM); Pastore Giuseppe (BA); Piredda Giuseppe (SS); Poli Lorella (VA); Pretagostini Renzo (RM); Puccini Rodolfo (PI); Ragaio Mauro (AP); Ramunni Alfonso (BA); Refe Maria Cristina (AN); Ricci Chiara (BS); Roccatello Dario (TO); Russo Gaspare Elios (RM); Sandra Anedda (CA); Scaccia Franco (FR); Scatizzi Alberto (TA); Staffolani Emiliano (RM); Stefanutti Claudia (RM); Toffoletto Pierpaolo (VE); Valpiani Daniela (FO); Vatieri Patrizia (NU); Zazzaro Dario (RM).

BIBLIOGRAFIA

1. S. Passalacqua, G.Busnach, R.Pretagostini, G.Battaglia, T.De Palo, R.Puccini, 35 U. aferetiche che hanno archiviato dati della loro attività. Registro per l'aferesi terapeutica. Roma, ottobre 2001; L'aferesi terapeutica nuove prospettive: ATTI III Congresso Nazionale. Editoriale Bios 135-140, 2002
2. S. Passalacqua, E.Staffolani, G.Busnach, P.Cappelli, G.Liuzzo, S.Pasquali, D.Roccatello, 35 U. aferetiche che hanno archiviato dati della loro attività. Registro Italiano per l'aferesi terapeutica: primi 6 anni di attività. Chieti 2003: Aferesi Terapeutica: ATTI IV Congresso Nazionale. Editoriale Bios 209-218, 2003
3. S. Passalacqua, G.Busnach, E.Staffolani, A.Ramunni, L.Moriconi, A.Nardo, M.Cossu, U. aferetiche che hanno archiviato dati della loro attività. Registro Italiano di aferesi terapeutica: rapporto del G.S. per l'aferesi terapeutica della Società Italiana di Nefrologia. Bologna, novembre 2005: ATTI V Congresso Nazionale. Editoriale Bios 103-111, 2005
4. M. Zbigniew Szczepiorkowski, B.H.Shaz, N.Bandarenko and J.L.Winters. The new Approach to Assignment of ASFA Categories-Introduction to the Fourth Special Issue: Clinical Application of Therapeutic Apheresis. Journal of Clinical Apheresis 22:00-000 (2007)
5. B.H. Shaz, M.L.Inenberger et All. Category IV Indications for Therapeutic Apheresis-ASFA Fourth Special Issue. Journal of Clinical Apheresis 22:00-000 (2007)
6. M.Zbigniew Szczepiorkowski, et All. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practise. Evidence-Based Approach from the Apheresis Application Committee of the American Society for Apheresis. Journal of clinical Apheresis 22:00-000 (2007)
7. A. Ramunni, G.Giancipoli et All. LDL apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute ischemic optic neuropathy. Therapeutic Apheresis and Dialysis feb; 9(1):53-58, 2005
8. P. Lechner, M.Walz, B.Walz. The impact of H.E.L.P. on haemoreology in peripheral arterial disease. Clinical Haemoreology, vol.14 n° 2 pp181-188, 1994
9. C. Luke, R.A.Widder, et All. The effect of membrane differential filtration on the colloid osmotic pressure in patients with age-related macular degeneration: significance to visual function? Therapeutic Apheresis and Dialysis 7(2):263-268, 2003
10. J.S. Pulido, J.L.Winters, D.Boyer. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheoapheresis for Age Related Macular Degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. Trans Am Ophtalmol Soc/vol 104/2006
11. A. Ramunni, N.Quaranta, M.T.Saliani, R.A.Fallacara, R.Ria, G.Ranieri. Does a

- reduction of adhesion molecules by LDL-Apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 10(3) 282-285
12. Abby R.Saniabadi, H.Hanai, et All. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 7(1) 48-59, 2003
 13. K.Kanke, M.Nakano, H.Iraishi, A.Terano. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease* 2004
 14. T.Ljung, O.Thomsen, et All. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 42; 221-227, 2007.