

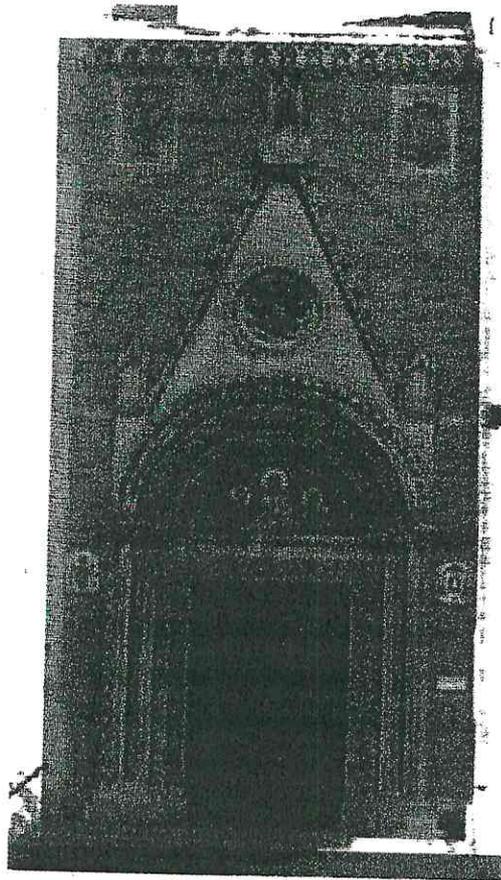
# AFERESI TERAPEUTICA

*a cura di*

**PAOLO CAPPELLI  
LUIGI AMOROSO - LORENZO DI LIBERATO**

*con la collaborazione di*

**Mario Bonomini - Uwe Brummer  
Patrizia Muscianese - Vittorio Sirolli - Claudio Spisni**



Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica

ATTI IV CONGRESSO NAZIONALE



**EDITORIALE BIOS**

## Registro Italiano per l'Aferesi Terapeutica: primi 6 anni di attività

Stefano Passalacqua, Emiliano Staffolani

*U.O. di Nefrologia e Dialisi. C.I. Columbus-Università Cattolica del S. Cuore. Roma*

### INTRODUZIONE

Il registro Italiano per l'aferesi terapeutica ha iniziato l'archiviazione dei dati nel 1994. Nei primi 6 anni di attività la raccolta e la trasmissione delle informazioni è stata organizzata con sistema cartaceo, centro per centro, paziente per paziente. I dati trasmessi al centro di raccolta venivano inseriti in un data-base per l'elaborazione statistica.

La revisione dell'attività di ciascun anno veniva completata circa 24 mesi dopo l'inizio di ogni archiviazione. Questo sistema è risultato piuttosto farraginoso per la difficoltà di compilazione del questionario, per la difficoltà della lettura e della trascrizione dei dati che nel prosieguo degli anni è stata effettuata da operatori diversi, per la riorganizzazione dei dati che non sempre rispondevano ai requisiti richiesti dal software, per il ritardo con cui i resoconti annuali potevano essere prodotti. Nonostante tutti questi limiti l'attività del registro è progressivamente cresciuta fino ad annoverare la collaborazione di 35 Unità operative. 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.ateresi.it>).

Si tratta di un sistema centralizzato in cui l'archiviazione dei dati è fatta direttamente da ciascun operatore. La gestione del software è semplice, rapida e corretta. Il sistema permette una gestione dinamica (on-line ed on-time) delle informazioni, che consente di organizzare ed elaborare i dati nelle conformazioni desiderate. Il sistema di cui disponiamo attualmente ha permesso di riordinare, correggere e riorganizzare l'archivio, revisionare le statistiche effettuate negli anni precedenti, rielaborare i dati ed estrapolare numerose informazioni.

### MATERIALI E METODI

I dati esaminati riguardano il periodo di osservazione che va dal 1994 al 2000. Lo studio riguarda dunque il primo periodo di attività del registro, del sistema cartaceo, ma rivisitato e riorganizzato. Il questionario da compilare riguardava i dati anagrafici del paziente, la condizione clinica e l'indicazione

all'aferesi, il trattamento aferetico, gli effetti collaterali, la terapia farmacologica associata, l'esito del trattamento. Il registro non è supportato da alcuna entità commerciale. I dati che presentiamo sono relativi la attività di 35 U.O. che hanno partecipato volontariamente allo studio e non hanno ricevuto alcun compenso per la loro collaborazione (Tab. 1). Gli elaborati riportati mostrano in particolare le tecniche aferetiche utilizzate e l'incidenza delle patologie trattate a livello nazionale, evidenziano alcune differenze regionali e, relativamente all'anno 2000, inquadrano l'aferesi italiana nel contesto di uno studio internazionale recentemente pubblicato.

## RISULTATI

Fino all'anno 2000 sono state prodotte 11279 aferesi per il trattamento di 1064 pazienti. Nel periodo di osservazione si è riscontrato un progressivo incremento dell'aferesi terapeutica con impiego di tecniche non selettive e selettive (Tab. 2). Le tecniche selettive sono state utilizzate nelle loro differenti tipologie ed in maniera crescente. Da un punto di vista clinico in Italia sono state trattate oltre 70 malattie, ma 10 indicazioni rappresentano più del 60% delle patologie trattate. La tabella 3 mostra l'elenco delle patologie maggiormente rappresentate nel periodo di osservazione 1994-2000 ed il relativo risultato clinico ottenuto con il trattamento aferetico.

Le malattie neurologiche sono quelle maggiormente trattate e quelle che sembrano presentare la migliore risposta clinica all'aferesi. Da un punto di vista epidemiologico possiamo approfondire l'indagine e valutare l'andamento delle 5 patologie più frequenti in ciascun anno di osservazione (Tab. 4).

La sindrome di Guillain Barré risulta essere la più trattata negli anni '94-'97-'98-'99, la miastenia nel '95, ed il LES risulta essere la patologia più rappresentata negli anni '96 e 2000 mentre nel '99 uguaglia la sindrome di Guillain Barré. La stessa indagine epidemiologica, limitatamente ad una malattia ed eseguita per regione e per anno, permette di verificare le diverse realtà cliniche e le eventuali variazioni nel tempo (Tab. 5). Osservando l'incidenza delle patologie trattate negli anni, limitatamente alle regioni che hanno inviato dati durante tutto il periodo di osservazione, possiamo notare come in Abruzzo e Veneto siano dominanti le malattie neurologiche, in Lombardia e Sardegna l'ipercolesterolemia, in Lazio la sindrome di Guillain Barré ed il rigetto di trapianto d'organo, in Puglia la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome di Guillain Barré, in Toscana e Sicilia il LES, in Trentino e Molise si succedano una varietà di malattie.

Se vogliamo valutare l'attività della aferesi nazionale in un contesto mondiale, possiamo confrontare le informazioni riportate, limitatamente all'anno 2000, con i dati raccolti da una indagine eseguita su scala internazionale interessante Asia, Europa ed America. Come in Italia, in tutti e tre i continenti, le patologie neurologiche sono quelle maggiormente trattate e rappresentano il 27,8% di tutte le patologie. Se osserviamo le 10 malattie più frequenti in ciascun continente, (Tab. 6) vediamo che le malattie maggiormente trattate in

Operatore	U.O.	Ospedale	Citta
Passalacqua Stefano	010	C.I.Columbus-U.C.S.C.	Roma
Sparano Giovanni	011	Cardarelli	Campobasso
Andreotti Cristina	013	S.Chiara	Trento
Scaccia Franco	014	Umberto I°	Frosinone
Barracca Antonio	015	Brotzu	Cagliari
Bergonzi Giorgio	016	Ospedale Civile	Piacenza
Feriozzi Sandro	017	Grande Degli Infermi	Viterbo
Ragaiolo Mauro	018	C.G. Mazzoni	Ascoli Piceno
Di Liberato Lorenzo	020	S. Camillo De Lellis	Chieti
Di Silva Augusto	024	Prov. Di Formia	Formia
Calvisi Luciangelo	025	A. Segni	Ozieri
Sasdelli Mauro	026	S. Donato	Arezzo
Maresca Mariacristina	027	S. Maria Dei Battuti	Treviso
Marinangeli Giancarlo	028	Ospedale Civile	Giulianova
Morosetti Massimo	030	S. Eugenio	Roma
Meroni Mietta	031	A.O. Vimercate	Vimercate
Scatizzi Alberto	034	Ss. Annunziata	Taranto
Puccini Rodolfo	035	S.Chiara	Pisa
Pastore Giuseppe	038	S.Giacomo	Monopoli
Roccatello Dario	039	Presidio Asl 4	Torino
Pretagostini Renzo	040	Umberto I°	Roma
Russo Gaspare Elios	042	Umberto I°	Roma
De Pascale Carlo	044	D.Cotugno	Napoli
Toffoletto Pierpaolo	046	Umberto I°	Mestre
Liuzzo Gabriele	051	S.Luigi	Catania
L'abate Amedeo	054	A.O. Reggio Calabria	Reggio C.
De Palo Tommaso	055	Giovanni Xxiii	Bari
Cossu Maria	056	Ss. Annunziata	Sassari
Busnach Ghil	057	A.O. Niguarda Ca' Granda	Milano
Fortina Felice	058	Ss.Trinita'	Borgomanero
Bernini Marco	061	Le Scotte	Siena
Losappio Riccardo	064	Umberto I°	Barletta
Milan Massimo	069	A.O.Oirm S.Anna	Torino
Moriconi Luigi	070	Az. Usl 11 Empolese V.Inf.	S.Miniato
Manno Carlo	072	Consorziale-Policlinico	Bari

**Tab. 1 - Unità Operative che hanno collaborato alla costituzione del registro (1994-2000)**

Trattamenti	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000	
	N°	%												
PE	67	5.4	177	11.8	56	4.2	56	3.2	56	3.6	190	9.4	84	4.6
Filtrazione	637	51.3	634	42.4	636	48.1	1041	59.1	949	59.4	982	48.6	807	43.9
Totale	704	56.7	811	54.2	695	52.6	1097	62.3	1005	62.9	1194	59.1	911	49.5
TP	52	4.2	146	9.8	182	13.8	215	12.2	197	12.3	202	10.0	236	12.9
Adsorbimento su destrano	28	2.2	23	1.54	18	1.4	3	.2	7	.4			7	.4
Adsorbimento su fenilalanina			2	.1										
Adsorbimento su resine														
Adsorbimento su triptofano	14	1.1	11	.7	1	.1	7	.4			9	.4	4	.2
Filtrazione a cascata	233	18.8	185	12.4	168	12.7	208	11.8	166	10.4	265	13.1	283	15.4
Adsorbimento su proteina A	210	16.9	295	19.7	247	18.7	217	12.3	193	12.1	204	10.1	350	19.0
Totale	538	43.3	684	45.7	627	47.4	664	37.7	563	35.2	690	33.6	880	47.8
CA											101	5.0	4	.2
Totale											101	5.0	4	.2
TS									29	1.8	47	2.3	45	2.4
Totale									29	1.8	47	2.3	45	2.4
Totale		1242		1495		1322		1761		1597		2022		1840

Tab. 2 - Tecniche aferetiche utilizzate in Italia (1994-2000) PE: plasmacexchange, TP: trattamento plasmatico, CA: citoferesi, TS: trattamento sangue intero

Patologie	N°Pazienti 1994-2000	Remissione	Migliorato	Invariato	Peggiorato
Sindrome Di Guillain Barré	144	26.47%	58.09%	11.03%	0.00%
Crioglobulinemia mista	95	0.95%	69.52%	18.10%	11.43%
Miastenia Grave	78	3.49%	79.07%	16.28%	1.16%
Lupus Erimatoso Sistemico	70	13.68%	59.83%	24.79%	1.71%
Mieloma Multiplo	52	3.71%	57.41%	37.04%	1.85%
Porpora Trombotica	50	34.04%	44.68%	14.89%	6.38%
Trombocitopenica Nefropatie Glomerulari	50	5.88%	47.06%	39.71%	7.35%
Vasculiti	33	4.76%	54.76%	33.33%	7.14%
Rigetto Trapianto	29	56.4%	28.00%	8.00%	8.00%
Poliradicolonevrite	28	5.56%	66.67%	27.78%	0.00%

Tab. 3 - 10 patologie più frequenti in Italia - esito clinico dopo trattamento aferetico

Patologie	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Sindrome di Guillain Barré	16	15	15	33	33	18	15
Crioglobulinemia Mista	11	14	13	23	22	14	13
Miastenia Grave	12	17		15	13		13
Lupus Erimatoso Sistemico	9	15	17	20	22	18	26
Mieloma Multiplo		14	11				
Nefropatie Glomerulari	10			11		14	
Rigetto Trapianto			10				
Ipercolesterolemie					13		14
Vasculiti						11	

Tab. 4 - Le 5 patologie maggiormente rappresentate in Italia per anno di osservazione

Italia sono quasi le stesse riportate nell'elenco Europeo pur se diversificate nell'ordine di frequenza. Differenze maggiori le riscontriamo con le Americhe ed ancor più con l'Asia.

Per quanto concerne l'impiego delle tecniche aferetiche utilizzate (Tab. 7), vediamo come in Asia le tecniche selettive rappresentino la quasi totalità dei trattamenti; in Europa le tecniche selettive siano praticamente il doppio delle non selettive, ma utilizzate su un numero di pazienti molto inferiore; mentre nelle Americhe le tecniche non selettive rappresentano la quasi totalità delle procedure. In questo caso la realtà Italiana, che pur nella nostra statistica relativa al 2000 dichiara un impiego del 50% di tecniche selettive, si discosta notevolmente da quella Europea.

Tab. 5 - Patologia più frequente per anno e per regione

Regioni	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Abruzzo	S.Guillain Barré (3)	Mieloma (1)	S.Guillain Barré (3)	S.Guillain Barré (10)	S.Guillain Barré (5)	S.Guillain Barré (3)	Mieloma Multiplo (4)
Calabria			PTT (1)				
Campania	Vasculiti (1)						Miastenia Grave (1)
Emilia Romagna	Nefropatie (2)						
Lazio	S.Guillain Barré (5)	Rigetto trapianto (9)	Rigetto trapianto (8)	S.Guillain Barré (10)	S.Guillain Barré (10)	Sclerodermia (6)	Crioglobulinemia Mista (6)
Lombardia		Mieloma Multiplo (5)	Ipercolesterolemie (6)	Ipercolesterolemie (5)	Ipercolesterolemie (5)	Ipercolesterolemie (4)	Ipercolesterolemie (4)
Marche	Sindrome Iperviscosità (1)						
Molise	Nefropat. da Mieloma (4)	S.Guillain Barré (1)	Miastenia Grave (1)	Crioglobulinemia Mista (3)	Sclerodermia (1)	Crioglobulinemia Mista (1)	Rabdomiolisi (1)
Piemonte			Malattia di Wegener (1)	Malattia di Wegener (1)	PTT (2)	Crioglobulinemia Mista (4)	S.Guillain Barré (3)
Puglia	S.Guillain Barré (1)	PTT (3)	S.Guillain Barré (2)	Nefropatie (2)	PTT (4)	PTT (5)	S.Guillain Barré (2)
Sardegna	Ipercolesterolemie (3)	Ipercolesterolemie (7)	Ipercolesterolemie (5)	Ipercolesterolemie (5)	Ipercolesterolemie (7)	Ipercolesterolemie (7)	Ipercolesterolemie (9)
Sicilia	LES(3)	LES(6)	LES (4)	LES (6)	LES (7)	Vasculiti (4)	Mieloma Multiplo (5)
Toscana	Crioglobulinemia Mista (4)	LES (6)	LES (10)	LES (12)	S.Guillain Barré (12)	LES (12)	LES (18)
Trentino	Intossicaz. esogena (5)	Miastenia Grave (1)	PTT(2)	PTT (3)	Crioglobulinemia Mista (1)	S.Guillain Barré (3)	S.Guillain Barré (2)
Veneto	Miastenia Grave (3)	Poliradiclon evertite (4)	S.Guillain Barré (2)	Miastenia Grave (3)	Miastenia Grave (2)	Epatopatie (2)	S.Guillain Barré (2)

Rank	Asia	Europa	Nord America	Centro Sud America	Totale
1	Miastenia Grave(81)	Ipercolesterolemia (40)	Altre neoplasie (24)	Sintomi/segni (7)	Miastenia Grave (136)
2	Epatopatie (40)	Miastenia Grave (30)	Sclerosi Multipla (24)	Sindrome di Guillain Barré (4)	Sindrome di Guillain Barré (72)
3	Artrite Reumatoide (38)	Sclerodermia (28)	Miastenia Grave (22)	Trombocitopenia (3)	Ipercolesterolemie (67)
4	Lupus sistemico Erimatoso (33)	Sindrome di Guillain Barré (27)	Sindrome di Guillain Barré (15)	Miastenia Grave (3)	Epatopatie (46)
5	Nefrite Lupica (28)	Patologie sistema circolatorio (21)	Cancro della mammella (12)	PTT (3)	Artrite Reumatoide (46)
6	Sindrome di Guillain Barré (26)	Glomerulonefriti (17)	Sintomi/segni (9)	PTI (2)	Artrite Reumatoide (46)
7	Rettocolite ulcerosa (20)	Crioglobulinemia Mista (12)	Crioglobulinemia Mista (8)	Vasculiti Cutanee (2)	Sclerosi Multipla (40)
8	Penfigo Volgare (17)	Malattia di Buerger (9)	Sindrome emolitica uremica (7)		Lupus sistemico Erimatoso (40)
9	Ipercolesterolemie (16)	Polineruropatia Cronica (6)	Trombocitopenia (6)		Patologie sistema circolatorio (33)
10		Lupus sistemico Erimatoso (6)	PTT (5)		Nefrite Lupica (29)

Tab. 6 - 10 patologie più frequenti nei tre continenti. Tratto da: *Apheresis technologies and Clinical applications: The 2000 International Apheresis Registry. Therapeutic Apheresis* 5 (3): 193-206, 2001

## DISCUSSIONE

I registri nazionali aiutano a comprendere l'impiego clinico dell'aferesi, l'epidemiologia delle malattie trattate, la diffusione delle nuove metodiche, l'utilizzo che ne viene fatto e l'appropriatezza del loro impiego, la sicurezza e l'efficacia clinica di questa terapia. In Europa il primo registro è stato attivato in Francia nel 1985 ed in successione in Germania nel 1986, in Svezia nel 1993 ed in Italia nel 1994.

Un primo studio pilota sull'impiego dell'aferesi a livello internazionale è stato promosso nel 1983, ed un secondo nel 1991. L'ultima rilevazione internazionale, ed è quella cui facciamo riferimento, è stata eseguita nell'anno 2000 e pubblicata su *Therapeutic Apheresis* nel 2001. Questa indagine ha raccolto l'attività di 39 centri in rappresentanza di 3 continenti ed è relativa al trattamento di 1080 pazienti sottoposti a 15257 procedure aferetiche. I registri nazionali forniscono una visione attendibile dell'attività territoriale. Diverse sono le informazioni fornite dalle indagini internazionali che, condotte su un numero limitato di centri arruolati in maniera casuale, forniscono indicazioni di massima e rivestono importanza sotto un profilo culturale, economico e politico delle diverse aree geografiche che rappresentano.

L'attività aferetica italiana confrontata con i dati dello studio internazionale mostra da un punto di vista clinico affinità con le patologie trattate in Europa e

Trattamenti	Asia		Europa		Nord America		Centro Sud America		Totale	
	Tratt.	Paz.	Tratt.	Paz.	Tratt.	Paz.	Tratt.	Paz.	Tratt.	Paz.
SOLO PLASMA EXCHANGE	672	172	2372	184	1228	130	152	289	4.379	514
SOLO TRATTAMENTO PLASMATICO	5312	321	4242	121	317	27	0	0	9.871	469
SOLO CITOAFERESI	480	44	0	0	12	3	13	6	505	53
SOLO LINFOPLASMAFERESI	13	5	0	0	0	0	9	1	22	6
PLASMA EXCHANGE E TRATTAMENTO PLASMATICO	165	18	119	5	196	6	0	0	480	29
TUTTI I TRATTAMENTI	6642	560	6688	310	1753	166	174	35	15257	1071
MEDIA TRATTAMENTI/PAZIENTE	11.9		21.6		10.6		5.0		14.2	

Tab. 7 - Tecniche aferetiche utilizzate nei tre continenti (2000). Tratto da: Apheresis technologies and Clinical applications: The 2000 International Apheresis Registry. Therapeutic Apheresis 5 (3): 193-206, 2001

del resto non poteva essere altrimenti, e diversità con Asia ed America per naturali differenze epidemiologiche ma anche per diversi atteggiamenti politico-sanitari che condizionano l'indirizzo terapeutico. L'impiego diametralmente opposto che viene fatto delle tecniche aferetiche in occidente ed oriente è condizionato dal diverso impegno dell'industria. L'Europa meno impegnata sotto un profilo commerciale e poco condizionata sotto un profilo politico-economico presenta il comportamento più equilibrato e fondamentalmente guidato dalle necessità cliniche.

I dati relativi l'impiego delle tecniche aferetiche attribuiti all'Europa non sembrano però essere realistici, di fatti, come si può verificare dall'analisi dei singoli registri nazionali Europei, le tecniche selettive risultano sovrastimate. Verosimilmente i pochi centri che hanno partecipato allo studio hanno condizionato l'incidenza delle patologie e conseguentemente la prevalenza della metodica di trattamento. Infatti l'ipercolesterolemia non è la malattia più frequentemente trattata in Europa, e, mentre poco cambia da un punto di vista epidemiologico perché rientra pur sempre tra le prime 10 patologie, molto cambia da un punto di terapeutico perché soggetta a trattamenti aferetici numerosi e di tipo selettivo. In base ai dati dei registri nazionali la Svezia risulta essere la maggiore utente dei trattamenti selettivi (35%), seguono Italia e Francia.

Allo stato attuale il limite che patisce il registro italiano è rappresentato dalla settorialità di provenienza delle informazioni che sono quasi esclusivamente di estrazione nefrologica.

Ma oggi la possibilità di inserire autonomamente i propri dati, la possibilità di accedere on line ai dati archiviati, la semplicità e la velocità di gestione del software disponibile, dovrebbero rappresentare un buon veicolo per riuscire ad arruolare tutte le U.O. di qualsiasi specialità terapeutica e convogliare collegialmente il nostro materiale sul sito del registro: <http://www.aferesi.it>

#### **RINGRAZIAMENTI**

*Con la collaborazione del gruppo di studio per l'aferesi terapeutica (direttivo: G. Busnach, P. Cappelli, G. Liuzzo, S. Pasquali, D. Roccatello) e grazie alla partecipazione di 35 U. aferetiche che hanno fornito i dati della loro attività.*

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Malchesky P.S., Koo A.P., Rybicki L.A. Apheresis Technologies and clinical application: The 2000 international apheresis registry. *Therapeutic Apheresis* 5 (3): 193-206, 2001.
2. Malchesky P.S., Skibinski Cl. Summary of results of 1991 ASFA apheresis survey. *Journal of Clinical Apheresis* 8:96-101, 1993.
3. Korach J-M., Guillevin L., Petitpas D., Berger P., Chillet P. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications. *Therapeutic Apheresis* 4 (3): 207-210, 2000.
4. Schmitt E., Kundt G., Klinkman H. Three years with a national apheresis registry. *Journal of Clinical Apheresis* 7:58-62, 1992.
5. Norda R., Stegmayr B.G. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indi-

- cations for treatment. A report from the Swedish apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 24, 49-55, 2001.
6. Passalacqua S., Busnach G., Pretagostini R., Battaglia G., De Palo T., Puccini R. Registro per l'aferesi terapeutica. Roma, ottobre 2001; L'aferesi terapeutica nuove prospettive. *Atti III Congresso Nazionale*, 135-140.
  7. Rock G., Herbert C. The Canadian Apheresis Group and therapeutic plasma exchange. *Transfusion science* 20: 145-150, 1999.
  8. Shimizu M., Tsuda H., Sanaka T., Ide K. Present Status of Therapeutic Apheresis in Japan: survey report. *Therapeutic Apheresis* 2 (3): 172-181, 1998.
  9. Malchesky P.S., Bambauer R., Horiuki T., Kaplan A., Sakurada Y., Samuelsson G. Apheresis technologies: an international perspective. *Artificial Organs* 19 (4): 315-323, 1995.