

L'aferesi terapeutica

Nuove prospettive

a cura di

STEFANO PASSALACQUA - GIORGIO SPLENDIANI

con la collaborazione di

Gaspare Elios Russo - Renzo Pretagostini - Massimo Morosetti



Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica

ATTI III CONGRESSO NAZIONALE



EDITORIALE BIOS

Registro per l'aferesi terapeutica

Stefano Passalacqua

U.O. di Nefrologia e Dialisi. C.I. Columbus-U.C.S.C. Roma

*Con la collaborazione del Gruppo di Studio per l'aferesi terapeutica
e di 35 U. aferetiche che hanno fornito i dati della loro attività
(Direttivo: G. Busnach, R. Pretagostini, G. Battaglia, T. De Palo, R. Puccini)*

INTRODUZIONE

Il progresso tecnologico, il miglioramento delle conoscenze dei meccanismi immunopatogenetici, la revisione dell'operato degli anni trascorsi, il diverso modo di porsi della stessa medicina basata sulle evidenze, ha determinato una progressiva revisione nelle indicazioni all'aferesi terapeutica e nella scelta delle metodiche depurative. Al momento, riferimenti aggiornati per verificare l'orientamento clinico sono i registri di Canada, Francia e Svezia. Informazioni occasionali si hanno dai registri della Repubblica Democratica Tedesca, Turchia, Giappone, Russia ed USA. In Italia un registro per l'aferesi è stato istituito solo nel 1994 nell'ambito della Società Italiana di Nefrologia (S.I.N.), ed in seguito nell'ambito della Società Italiana di Emaferesi (S.I.dE.) ematologi-trasfusionisti ne hanno creato un altro in maniera autonoma. Solo nel 1998 i dati sono stati accorpati in un registro comune sì da esprimere le diverse situazioni cliniche in cui le due Società operano e fornire una visione completa della aferesi in Italia.

MATERIALI E METODI

In Italia l'aferesi terapeutica è normalmente effettuata nelle Unità Operative (U.O.) di nefrologia e dialisi e nei centri trasfusionali; più raramente nelle Unità di terapia intensiva ed in alcuni Istituti clinici particolarmente qualificati per la diagnosi e cura di specifiche patologie. Dal 1994 al '99 sono state reclutate 35 U.O. di nefrologia e dialisi che con discreta continuità hanno inviato i dati della loro attività aferetica. Limitatamente all'anno 1998, ed in collaborazione con la S.I.dE., sono stati elaborati anche i dati dell'aferesi terapeutica praticata in 28 centri trasfusionali. Per la raccolta delle informazioni è stato utilizzato un sistema cartaceo tramite compilazione di questionari e loro trasmissione via posta o fax. Le notizie richieste riguardano la clinica del paziente, indicazione all'aferesi, tipo e numero di procedure, materiale utilizzato, aspetti tecnici della metodica (accesso vascolare, volume scambiato, tipo di reinfusione, scoagulazione del sistema), complicanze immediate, terapia farmacologica associata, esito del

trattamento. Le informazioni sono state registrate su un programma di archiviazione elettronica. I dati riportati, relativamente al periodo di osservazione dal 1994 al '99, provengono dall'archivio nefrologico. Con riferimento al solo anno 1998, e limitatamente alle indicazioni, al tipo e numero di procedure effettuate, sono riportati i dati delle Società di nefrologia e di emaferesi.

RISULTATI

Il registro per l'aferesi terapeutica gestito dalla S.I.N. ha archiviato, fino al 1999, l'attività di 35 unità operative che hanno prodotto 9436 aferesi per il trattamento di 1164 pazienti (Tab. 1). Nel periodo di osservazione si è riscontrato un progressivo incremento dell'aferesi terapeutica cui è corrisposto un crescente impiego del plasmaexchange (P.E.). Le tecniche selettive di trattamento plasmatico (T.P.) non hanno subito nel tempo oscillazioni di rilievo, ed il loro impiego, che pur rimane elevato (41%), testimonia una buona accuratezza nella scelta della metodica aferetica.

Procedure	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Totale
Plasmaexchange	712	799	696	1099	998	1175	5479
Trattamento plasmatico	538	696	626	662	602	732	3856
Citoferesi	0	0	0	0	0	101	101
Totale	1250	1495	1322	1761	1600	2008	9436

Tab. 1 - Registro Procedure aferetiche(1994-1999)

Nella pratica clinica il P.E. è preferito per il trattamento delle patologie neurologiche (75,5%), ematologiche (83,3%) e sistemiche (59,6%), ed il T.P. prevale per la terapia delle patologie nefrologiche (54,2%) ed endocrinologiche (97,7%).

L'aferesi terapeutica in Italia è stata utilizzata con più di 60 indicazioni ma in oltre il 60% dei pazienti è stata adoperata per il trattamento di dieci patologie (Tab. 2). La revisione di tutto il periodo di attività del registro nefrologico ha permesso di tracciare l'andamento delle cinque malattie maggiormente trattate (Fig. 1). La S. di Guillain Barrè ha avuto un incremento costante con un'inversione di tendenza nel 1999; il LES ha presentato un andamento analogo; le altre patologie (crioglobulinemia mista, miastenia grave, PTT) non hanno subito modifiche di rilievo nel tempo. Verosimilmente in Italia, come nel resto d'Europa, il minor impiego dell'aferesi nel trattamento della S. di Guillain Barrè è dovuto all'incremento della terapia con immunoglobuline e.v., mentre per il LES lo scetticismo espresso dalla letteratura sulla reale efficacia della aferesi ha influito negativamente sull'impiego della metodica.

1. Sdr Guillain Barrè	6. Mieloma multiplo
2. Crioglobulinemia M.	7. Nefropatie glomerulari
3. Miastenia Grave	8. Malattie sistemiche
4. LES	9. Rigetto Tx renale
5. PTT	10. Radicolonevriti

Tab. 2 - Patologie maggiormente trattate in Italia

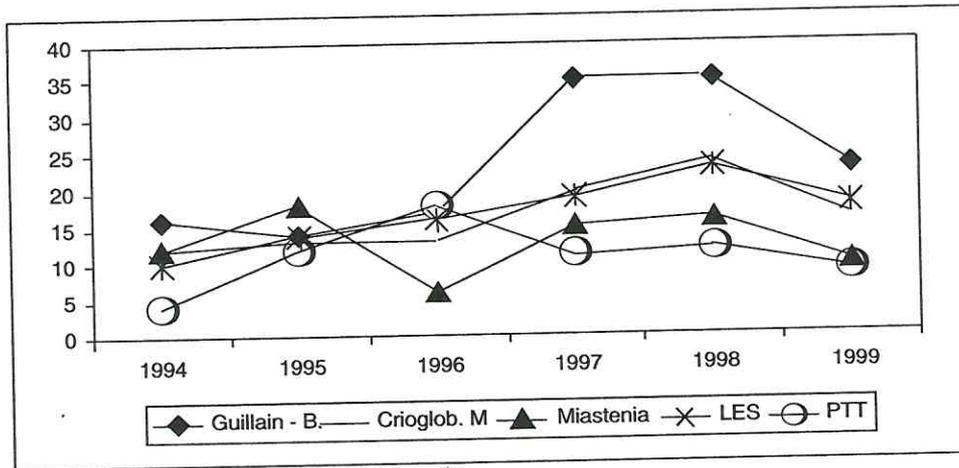


Fig. 1 - Registro (1994- 1999). Andamento delle 5 malattie maggiormente trattate in Italia

Nel corso delle 9436 aferesi, effettuate durante il periodo di riferimento, sono state rilevate 240 complicanze immediate (verificatesi cioè tra l'inizio del trattamento e le sei ore successive al termine), pari a 2,5 episodi ogni 100 procedure. Nel 19% dei casi si è resa necessaria l'interruzione precoce del trattamento. Le manifestazioni più frequenti sono state la reazione allergica (intesa come eruzione cutanea, congiuntivite, broncospasmo, shock) ed il collasso.

Limitatamente all'ambito nefrologico, che predilige la filtrazione per la produzione del plasma, gli accessi vascolari utilizzati per l'afesi sono rappresentati dalle vene antecubitali nel 57% dei casi, dalle vene centrali nel 26% dei casi, dalla fistola artero-venosa nel rimanente 17% dei casi.

DISCUSSIONE

L'afesi rappresenta un presidio terapeutico di cui molte discipline si avvalgono commissionandone l'esecuzione per lo più alle unità operative di nefrologia e dialisi o ai centri trasfusionali che sono così divenuti, naturalmente, depositari di questa terapia. Solo una piccola quota di attività è operata da quelle unità aferetiche che non appartenendo alle due Società risultano di più difficile identificazione e reclutamento.

Il numero totale delle procedure terapeutiche è risultato in aumento nel corso degli anni nonostante il nuovo sistema di gestione ospedaliera, in base ai DRG che non prevedono l'afesi per il consumo di risorse, abbia frenato la diffusione di queste metodiche e soprattutto delle tecniche selettive. Ai fini della adeguatezza della scelta terapeutica è importante notare come a fronte del gran numero di malattie per le quali l'afesi è stata utilizzata, le dieci indicazioni più frequenti rientrino tutte nelle due categorie per cui l'afesi è riconosciuta come opzione terapeutica valida (Tab. 3). Infatti, come sottolineato dalle linee guida per l'afesi terapeutica, costruite sull'analisi della letteratura disponibi-

le, le indicazioni all'aferesi sono state suddivise in quattro categorie in base alla documentata o presunta efficacia della terapia. In linea dunque con la medicina delle evidenze l'aferesi in Italia sarebbe stata utilizzata correttamente come terapia di prima scelta o come terapia di supporto generalmente accettata.

Patologia	Malattia	Tecnica di Aferesi	Categoria
Immunologica	TTP	PE	I
	LES	PE, PA	II
Metabolica	Vasculiti Sistemiche	PE, PA	II
	Intossicazioni Esogene	PE, PA, PP	II
	Ipercolesterolemia Familiare	PE, CF	II
Neurologica	Sdr Guillain Barrè	PA, PP	I
	Miastenia Grave	PE, PA	I
	Neuropatie paraneopl. Perif.	PE, PA	I
Nefrologica	Crioglobulinemia	PE	II
	Sdr Goodpasture	PE, CF	I
	Sdr Emolitico uremica	PE, PA	I
	Mieloma-Paraproteinemie	PE	II
	GN Rapid. Progressive	PE, CF	II
	Rigetto di Rene	PE	II
	Rigetto d'Organo	PE, PA	III
	Condizionamento pre-Tx	Fotoaferesi PA	III III

PE: Plasmaexchange - PA: Adsorbimento plasmatico
PP: Plasmaperfusione - CF: Filtrazione a Cascata

Tab. 3 - Classificazione delle malattie per cui l'aferesi viene considerata come opzione terapeutica

Una stima sull'impiego dell'aferesi effettuata per il 1998, anno di riferimento per l'Italia in cui sono stati elaborati i dati provenienti da nefrologi e trasfusionisti ed anno di cui sono noti i dati più recenti degli altri registri, riporta una media di 11 trattamenti/100000 abitanti per l'Italia, 15 trattamenti/100000 abitanti per la Francia, 46 trattamenti/100000 abitanti per la Svezia. Questo visibile divario di attività dipende da una serie di fattori che diversificano le nazioni: arruolamento delle unità aferetiche, distribuzione delle malattie, differenti patologie trattate, differenti situazioni socio-economiche. Appunto il grave ritardo nel reclutamento delle U.O. rende ragione della attività registrata in Italia nel 1998, stimata approssimativamente il 70% della attività svolta.

La revisione dei registri mette in risalto l'incidenza delle malattie e l'orientamento terapeutico nelle varie nazioni (Tab. 4): in Italia le malattie ematologiche risultano le più rappresentate (30%), analogamente in Svezia le ematologiche (32%) sono le più frequenti, in Francia invece prevalgono le malattie neurologiche (40.7%). La revisione dell'attività aferetica permette di controllare anche le tecniche di esecuzione e la differente diffusione delle varie metodiche (Fig. 2). Le percentuali riportate nella figura mostrano come in Italia le tecniche selettive siano ben rappresentate e come ci si avvicini alla Svezia per accuratezza nella scelta della metodica aferetica.

Nazioni	Neurologiche %	Nefrologiche %	Ematologiche %	Sistemiche %	Endocrinologiche %
Canada	35.0	5.0	48.0	4.0	8.0
Francia	40.7	6.0	31.3	13.6	16.8
Svezia	29.0	14.0	32.0	15.0	9.0
Italia	29.0	5.6	30.3	21.7	7.0

Tab. 4 - Registri a confronto: patologie trattate (1998)

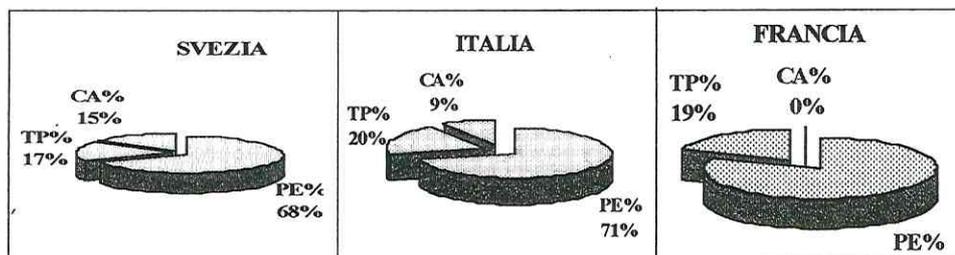


Fig. 2 - Registri a confronto (1998). Tecniche di afesi

Dall'analisi dei dati esposti si può concludere che in Italia l'afesi terapeutica occupa uno spazio di rilievo, e probabilmente una stima esatta della attività svolta collocherebbe la nostra Nazione in posizione intermedia tra la Francia e la Svezia. Un valido coordinamento tra le due società impegnate in questo settore potrebbe portare alla costituzione di un registro rappresentativo e la sua divulgazione potrebbe giovare al miglioramento delle conoscenze ed alla diffusione dell'afesi stessa. L'introduzione di un sistema telematico per la raccolta dati potrebbe, come è già successo in Francia, permettere l'arruolamento di tutte le U.O. che ancora sono rimaste escluse.

Unità operative partecipanti

010:Roma-S.Passalacqua, U.O. nefrologia e dialisi, C.I.Columbus-UCSC. - 011:CampoBasso-G.Sparano, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Cardarelli. - 013:Trento-C.Andreotti, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Chiera. - 014:Frosinone-F.Scaccia, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Umberto I°. - 015:Cagliari-A.Barracca, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Brotzu. - 016:Piacenza-G.Bergonzi, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale civile. - 017:Viterbo-S.Feriozzi, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Grande degli infermi. - 018:AscoliPiceno-M.Ragaiolo, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale G.Mazzoni. - 020:Chieti-P.Cappelli, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale SS. Annunziata. - 024:Formia-A.Di Silva, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale provinciale. - 025:Ozieri-M.Ganadu, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale A.Segni. - 026:Arezzo-M.Sasdelli, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Donato. - 027:Treviso-M.C.Maresca, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Maria dei Battuti. - 028:Giulianova-G.Marinangeli, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale civile. - 030:Roma-M.Morosetti, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Eugenio. - 031:Vimercate-M.Meroni, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale civile. - 034:Taranto-N.Montemurro, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale SS. Annunziata. - 035:Pisa-R.Puccini, U.O. nefrologia dialisi e trapianti, ospedale S.Chiera. - 038:Monopoli-G.Pastore, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Giacomo. - 069:Torino-D.Roccatello, Centro CMID, presidio ospedaliero ASL 4. - 040:Roma-R.Pretagostini, U.O. nefrologia e dialisi, policlinico Umberto I°. - 042:Roma-G.Russo, U.O. dialisi e plasmafesi, policlinico Umberto I°. - 044:Napoli-C.De Pascale, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale D.Cotugno. - 046:Mestre-P.Toffoletto, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Umberto I°. - 051:Catania-G.Battaglia, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale S.Luigi. - 054:ReggioCalabria-A.L'Abbate, U.O. nefrologia e

dialisi, ospedale civile. - 055:Bari-T.De Palo, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Giovanni XXIII. - 056:Sassari-M.Cossu, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale SS.Annunziata. - 057:Milano-G.Busnach, U.O. nefrologia dialisi e trapianti, ospedale Niguarda Ca Granda. - 058:Borgomanero-F.Fortina, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale SS.Trinità. - 061:Siena-M.Bernini, U.O. nefrologia dialisi e trapianti, policlinico Le Scotte. - 064:Barletta-R.Losappio, U.O. nefrologia e dialisi, ospedale Umberto I°. - 069:Torino-O.Giachino, Avis dip.14, ospedale OIRM S.Anna. - 070: S.Miniato-L.Moriconi, U.O. nefrologia e dialisi, Az. ASL 11 Empolese Vald. Inferiore. - 072:Bari-C.Manno, U.O. nefrologia e dialisi 2, Consorziale Policlinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Norda R., Stegmary B.G.. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfusion and Apheresis Science* 2001, 24:49-55.
2. Korach J.M., Guillevin L., Petitpas D., Berger P., Chillet P., and the French registry study group. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications. *Therapeutic Apheresis* 2000, 4(3):207-210.
3. Busnach G., Passalacqua S.. Linee guida per l'aferesi terapeutica in nefrologia. gruppo di studio per l'aferesi terapeutica. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2000, 4:433-39.
4. De Silvestro G., Marson P., Vicario M., Donadel C.. A preliminary survey of the apheresis activity in Italy: a perspective for the Italian registry of apheresis. *The International Journal of Artificial Organs* 2000, 23 (2):114-118.
5. Akensov V.. Therapeutic apheresis in Russia: is it just isolation or original development. *Therapeutic Apheresis* 1999, 3(2):190-194.
6. Rock G., Herbert C.. The Canadian apheresis group and therapeutic plasma exchange. *Transfusion Science* 1999, 20:145-150.
7. Koo A.P.. Overview of therapeutic apheresis in the U.S.A.. *Therapeutic Apheresis* 1999, 3(1): 4-7.
8. Shimizu M., Tsuda H., Sanaka T., Ide K.. Present status of therapeutic apheresis in Japan: survey report. *Therapeutic Apheresis* 1998, 2(3):172-181.
9. Samtleben W., Blumenstein M., Bosch T., Lysaght M.J., Schmidt B.. Plasma therapy at klinikum Grosshadern: a 15 year retrospective. *Artificial Organs* 1996 20(5): 408-413.
10. Malchesky P.S., Bambauer R., Horiuchi T., Kaplan A., Sakurada Y., Samuelsson G.. Apheresis technologies: an international perspective. *Artificial Organs* 1995, 19(4):315-323.
11. Schmidt E., Kundt G., Klinkmann H.. Three years with a national apheresis registry. *Journal of Clinical Apheresis* 1992, 7:58-62.