

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi

**CORSO
INTERDISCIPLINARE DI AGGIORNAMENTO
“LIPIDCLUB 2009”**

Roma, 15 Maggio 2009

**Auditorium I Clinica Medica
Università degli Studi di Roma “La Sapienza”
Policlinico Umberto I**



**SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA**

Indice

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi

Premessa generale: La plasmafèresi terapeutica	4
La Lipidoafèresi (lipoafèresi) e la LDL afèresi: elementi normativi e giurisdizionali	4
La I Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi ed iniziative successive	4
Linee guida del Comitato Nazionale Interdisciplinare LDL-afèresi	5
Stato delle iniziative internazionali inerenti nuove linee guida e raccomandazioni per l'applicazione della LDL-afèresi	6
Lo Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi	8
Prospettive emergenti di ricerca	11
Assistenza ai nuovi centri e formazione continua	11

Linee guida e raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi

Diagnosi genetico-molecolare delle dislipidemie e network dei centri di eccellenza	14
LDL-afèresi nelle dislipidemie: indicazioni cliniche	22
LDL-Afèresi. Altre indicazioni: evidenze e limiti	27
La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi nelle nefropatie	29
LDL-afèresi in età pediatrica	38
Indicazione alla LDL-afèresi nel Diabete Mellito	41
Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza	43
La Lipidoafèresi (o Lipoafèresi) e la LDL-afèresi: le tecniche	46
Indagini cardiovascolari nei pazienti in trattamento con la LDL-afèresi	53
La Lipidoafèresi nella Pancreatite acuta associata a Grave Ipertrigliceridemia	55
Sinossi delle Linee guida e delle raccomandazioni	58

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi

*Corso Interdisciplinare di Aggiornamento
“Lipidclub 2009”
Roma, 15 Maggio 2009*

*Auditorium I Clinica Medica
Università degli Studi di Roma “La Sapienza”
Policlinico Umberto I*

Consensus Panel

Questo documento è stato elaborato e condiviso dal **Consensus Panel**, organismo interdisciplinare costituito dai seguenti esperti:

Luigi Cattin Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (**S.I.S.A**)

Giustina De Silvestro Società Italiana di Emaferesi (**S.I.d.EM**)

Stefano Passalacqua Società Italiana di Nefrologia (**S.I.N.**)

Claudia Stefanutti Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi (**S.M.I.LDLa**)

Al Consensus Panel si associano alcuni Medici Esperti nell’afèresi terapeutica, appartenenti al *network* dello Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi ed altri Specialisti selezionati per competenze inerenti agli argomenti della Consensus. Questi Medici hanno partecipato all’estensione delle *Linee Guida e Raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi*, che integrano il documento.

Premessa generale: La plasmaferesi terapeutica

La plasmaferesi terapeutica, intesa come metodica selettiva, è una metodica che permette la rimozione di molecole plasmatiche in diverse patologie di interesse internistico, ematologico, nefrologico, neurologico e più in generale immuno-reumatologico, sulla base di interazioni chimico-fisiche ed immunologiche. L'innovazione tecnologica ha introdotto metodiche sempre più selettive, che hanno permesso una maggiore flessibilità ed un trattamento più tollerabile, soprattutto a lungo termine. Il vantaggio di tali tecniche è rappresentato fundamentalmente dalla selettività di rimozione delle specifiche molecole patogene e dalla minore incidenza di effetti avversi.

La Lipidoafèresi (lipoafèresi) e la LDL afèresi: elementi normativi e giurisdizionali

La Lipidoafèresi (LA) e la LDL-afèresi (Low Density Lipoprotein-apheresis/LDLa) rappresentano attualmente il trattamento di elezione dei pazienti affetti da grave ipercolesterolemia monogenica omozigote, doppio eterozigote *'compound'* ed eterozigote, quando la terapia medica fallisce l'obiettivo di un controllo adeguato dei livelli plasmatici delle lipoproteine aterogene: VLDL, IDL, LDL, Lp(a). Per la natura invasiva, la complessità tecnica e gestionale ed i costi non irrilevanti, l'indicazione terapeutica della LDLa è stata limitata alle condizioni morbose e agli individui ad elevato e documentato rischio cardiovascolare. L'attuale legislazione sanitaria, DM del 5/8/92 G.U.R.I. del 12/8/97, ha introdotto nel Prontuario Terapeutico del Servizio Sanitario Nazionale la LDL-afèresi, quale trattamento riconosciuto per le gravi ipercolesterolemie familiari, senza partecipazione alla spesa. La LDLa è stata confermata dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità, Sessione LXII-Sezione II. La LDLa è inoltre esplicitamente riconosciuta e tariffata nei nomenclatori terapeutici delle regioni Lombardia, Toscana, Abruzzo. Altre regioni hanno identificato Centri specialistici di riferimento abilitati alla erogazione della summenzionata tecnica terapeutica. Alcune Aziende Ospedaliere di rilievo nazionale (es. Policlinici Universitari) hanno consentito l'istituzione di Centri per la erogazione della LDLa. La prestazione di LDLa è riportata anche nell'all. n.1 del Suppl. Ord. alla G.U. - Serie generale 226 del 25/09/99; elenco delle condizioni e malattie croniche o invalidanti che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo e relative prestazioni. Infine si ricorda la normativa che disciplina le **malattie rare** che considera di fatto tali prestazioni *"salvavita"*- equivalenti ed erogabili esclusivamente in un centro specialistico ospedaliero. Si rammenta che l'aliquota principale di prestazioni erogate corrisponde ai codici RCG070, dell'elenco delle **"Malattie rare"** (Suppl. ord. Gazzetta Ufficiale n. 160 pag. 26 del 12 Luglio 2001 - D.L. 29 Aprile 1998 n.124).

La I Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi ed iniziative successive

In Italia i criteri clinici e le linee guida suggerite per la LDLa già definiti nella Consensus Conference Italiana del 1990 che si svolse ad Ostuni e nelle integrazioni del 1992, richiedono un aggiornamento. Le più recenti evidenze scientifiche e i dati raccolti in oltre due decenni di applicazione della LDL-afèresi suggeriscono la necessità di nuove linee guida. Nel 1994 fu organizzato l'*'Hearing "Aferesi terapeutica: Necessità di ricerca finalizzata"* nell'ambito del Progetto Finalizzato *"Prevenzione e Controllo dei Fattori di Malattia"* (**FATMA**) del **CNR** (Direttore: Prof. G. Ricci). Da quell'evento nacque l'ultima iniziativa scientifica di rilievo istituzionale finanziata con fondi pubblici sulla LDLa. Essa fu svolta nell'ambito del Sottoprogetto 8 *"Controllo della Patologia Cardiovascolare"*, (Direttore: Prof. Cesare Dal Palù).

La ricerca, di tipo multicentrico, era diretta alla validazione di un protocollo per la selezione di pazienti da trattare con LDLa, comprensivo di cartella clinica e scheda raccolta dati di interesse scientifico

sperimentale. Obiettivo collaterale era il seguente: Impostazione di un registro per pazienti con **Ipercolesterolemia Familiare** (*Familial Hypercholesterolemia: FH*). Quest'ultimo obiettivo non fu mai realizzato per il taglio dei finanziamenti pubblici avvenuto negli anni successivi. Si deve arrivare al 2006 per una iniziativa di livello nazionale di vasto raggio quale lo **Studio Multicentrico Italiano sulla LDL afèresi**, che ha riunito negli anni 2007-2008, 19 Centri Italiani (20 Centri nel 2009) del Nord, del Centro, del Sud e delle Isole Maggiori, dove si effettuano la LA e la LDLa. Poiché la LDLa ha indicazioni di trattamento pluridisciplinari è necessario che il consenso sulle nuove linee guida sia raggiunto attraverso la costituzione di un *panel* di esperti che rappresenti le specialità mediche e chirurgiche che hanno interesse scientifico e clinico prevalente nelle indicazioni, nell'applicazione e nello sviluppo delle tecniche di LDLa. Si riportano di seguito le Linee guida del Comitato Nazionale Interdisciplinare LDL-afèresi (Consensus Conference Italiana, 1990), attualmente superate e che necessitano di urgente aggiornamento:

Linee guida del Comitato Nazionale Interdisciplinare LDL-afèresi

Le indicazioni al trattamento con LDLa sono le seguenti:

- ipercolesterolemia familiare omozigote (e doppie eterozigosi): iniziare la terapia aferetica il più precocemente possibile in tutti i pazienti;
- ipercolesterolemie primitive: devono essere trattati i pazienti che rispondono ad almeno due dei seguenti requisiti:
 - 1) assenza di risposta alla terapia dietetica e plurifarmacologica;
 - 2) presenza di ateromasia grave (sintomatica o asintomatica; ivi compreso anche il pregresso Infarto Acuto del Miocardio);
 - 3) angioplastica coronarica, by-pass aorto-coronarico (o altra chirurgia maggiore vascolare), ove i presidi farmacologici non garantiscano, con ragionevole certezza, di mantenere la pervietà del/i by-pass;
 - 4) trapianto cardiaco.

Stato delle iniziative internazionali inerenti nuove linee guida e raccomandazioni per l'applicazione della LDL-afèresi

Germania

La Germania è il paese Europeo dove è più diffuso il numero dei Centri per la LDL-afèresi. In quel Paese è anche intensa l'iniziativa tecnico-scientifica e l'aggiornamento normativo su questo tema. E' evidente una significativa differenza di numeri, sia in termini di procedure che di numerosità dei pazienti sottoposti a trattamento tra la Germania e l'Italia. Basti confrontare alcuni dati: secondo stime ufficiose sarebbero circa 40.000 le procedure eseguite in Germania contro le 3500 effettuate annualmente in Italia. Sono circa 1600 i pazienti sottoposti a trattamento in Germania. In Italia sono 150. La sostanziale differenza tra i due Paesi, è che in Germania, è previsto un rimborso ufficiale della prestazione nelle varie regioni (*Landers*). Mentre in Italia il rimborso della LDLa è riconosciuto da pochissime regioni. In Germania, inoltre, sono state uniformate le indicazioni al trattamento. Queste indicazioni sono riconosciute dalle società scientifiche competenti. Sono stati ormai standardizzati gli obiettivi terapeutici da raggiungere. Inclusive le indagini diagnostiche di tipo ematobiochimico e strumentale. Inoltre, è stata creata una vera e propria rete dei Centri dove si esegue la LDLa. In Germania infine, esiste un registro nazionale della LDL afèresi. Gli elementi sopra elencati hanno avuto un forte impatto sulle autorità sanitarie regionali e nazionali. Ciò ha permesso il riconoscimento di questa tecnica extracorporea come un presidio terapeutico efficace, diffuso, erogato agli aventi indicazione e diritto e sottoposto a controllo effettivo da parte delle autorità sanitarie.

Criteri di ammissione al trattamento di LDL-afèresi previsti dal Ministero della Sanità Tedesco

Caratteristiche del paziente eleggibile al trattamento:

- Ipercolesterolemia familiare omozigote da difetto recettoriale con colesterolo LDL > 500 mg/dL;
- Ipercolesterolemia grave con Cardiopatia Coronarica documentata con *target* del colesterolo LDL < 130 mg/dL non raggiunto, nonostante massima terapia farmacologica e dietetica di 3 mesi;
- Dislipidemia grave con Cardiopatia Coronarica progressiva documentata con Lp(a) > 60 mg/dL, anche se il colesterolo LDL < 130 mg/dL.

Regno Unito

Si riportano di seguito le raccomandazioni per l'uso della LDL-afèresi

HEART-UK LDL Apheresis Working Group (Thompson GR, 2008):

tutti gli omozigoti FH dall'età di 7 anni, a meno che la colesterolemia possa essere ridotta più del 50% e/o diminuita ad un valore ≤ 9 mmol/L (< 350 mg/dL) mediante farmacoterapia;

singoli pazienti eterozigoti FH o con una sfavorevole storia familiare di cardiopatia precoce nei quali la coronaropatia tende alla progressione e il colesterolo LDL risulta essere > 5.0 mmol/l (> 200 mg/dL) o si riduca di meno del 40%, nonostante la farmacoterapia massimale. L'afèresi può anche essere prescritta, occasionalmente, in pazienti che mostrino livelli inferiori di colesterolo LDL, valutando il singolo caso;

La LDLa deve anche essere tenuta in considerazione nei pazienti con cardiopatia coronarica aggressiva con tendenza alla progressione e livelli di Lp(a) > 60 mg/dL, i cui livelli di colesterolo LDL siano > 3.2 mmol/l (> 130 mg/dL) nonostante farmacoterapia massimale.

Stati Uniti

La LDLa è stata approvata dalla **Food and Drug Administration** soltanto nel 1996 (V. tabella A). Molto dopo la sua diffusione in Europa ed in Giappone. Tuttavia, negli Stati Uniti la cultura e la diffusione dell'afèresi terapeutica in generale è di tale rilevanza che l'American Society for Apheresis rilascia periodicamente dettagliate ed aggiornate indicazioni fondate sulla medicina delle evidenze per le applicazioni della afèresi. Di seguito si riporta la tabella B che indica le categorie di indicazione al trattamento con la LDLa e con il Plasma-Exchange Terapeutico (Lipidoafèresi o lipoafèresi) per la Ipercolesterolemia Familiare Omozigote ed Eterozigote e per la Grave Ipertrigliceridemia complicata da Pancreatite.

Tabella A

Food and Drug Administration Criteria Required for Commencement of LDL Apheresis

Patient characteristic	LDL cholesterol (mg/dL)
Homozygous FH	≥500
Heterozygous FH and failure of medical therapy	≥300
Heterozygous FH with documented coronary disease and failure of medical therapy	≥200
FH=familial hypercholesterolemia	LDL=low-density lipoprotein

Tabella B

INDICAZIONI METABOLICHE	PATOLOGIA	TECNICA	LINEE GUIDA ASFA 2000	LINEE GUIDA ASFA 2007
	Ipercolesterolemia familiare omozigote	SR	I	I
	Ipercolesterolemia familiare eterozigote	SR TPE	I II	II II
INDICAZIONI GASTRO-ENTEROLOGICHE	Pancreatite ipertrigliceridemica	TPE	NC	III

Linee guida sull'uso dell'afèresi terapeutica nella pratica clinica. Approccio basato sulle evidenze, del Comitato della American Society for Apheresis per le applicazioni della afèresi.

SR: Rimozione selettiva; TPE: Plasma-Exchange Terapeutico; NC: Non classificata.

Italia

In Italia invece ci troviamo di fronte ad un vero e proprio paradosso. Ovvero, che a livello ministeriale la LDLa è prevista e riconosciuta come una terapia del tutto particolare finalizzata al trattamento di categorie selezionate di dislipidemie geneticamente determinate. La LDLa può essere effettuata esclusivamente in ambito ospedaliero, su indicazione di un centro specialistico e i pazienti sono esentati dal pagamento del ticket. Non esiste peraltro alcuna indicazione normativa inerente il rimborso per questo tipo di tecnica terapeutica. Gli Operatori che intendono eseguire la LDLa sono lasciati soli a confrontarsi con le proprie direzioni sanitarie ed amministrative in carenza di specifica normativa regolante la materia finanziaria. Alcune normative regionali riconoscono la LDLa ed indicano il relativo costo sul nomenclatore terapeutico regionale. In tutti gli altri casi, riescono ad eseguire questo tipo di metodica terapeutica soltanto gli Operatori che si sono fortemente impegnati localmente nell'interesse dei pazienti, trovando un certo livello di limitata disponibilità da parte delle Aziende Ospedaliere a cui appartengono.

Lo Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi

Particolare interesse ha destato la presentazione dei dati della fase trasversale (2007) dello **Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi (SMILDLa)**. Tale studio ha ottenuto una risposta partecipativa del 100 % da parte dei Centri aderenti al *network*. I dati ottenuti sono risultati essere rappresentativi di un'area tecnico-scientifica che attendeva da tempo un progetto coordinativo sul tema della afèresi terapeutica nel trattamento delle gravi malattie metaboliche. Premessa essenziale per la progettazione di una nuova Consensus Conference Italiana sul tema della LDL-afèresi. Lo **SMILDLa** è un *network* fondato nel 2006 sulla base di un progetto sperimentale finalizzato alla conoscenza della realtà Italiana della LDL-afèresi. I 20 Centri afferenti allo **SMILDLa**, di diversa estrazione disciplinare, condividono un *database* ed obiettivi comuni di tipo clinico, tecnico e scientifico. **Obiettivi primari:** *sharing* e analisi retrospettiva multicentrica dei dati raccolti e progettazione di studi multicentrici longitudinali. Inoltre si desidera standardizzare i criteri diagnostici per le gravi dislipidemie geneticamente determinate, l'*assessment* diagnostico strumentale e il *follow-up* della aterosclerosi coronarica ed extracoronarica, la corretta applicazione tecnica e terapeutica della LDLa e della LA (plasma-exchange, filtrazione per cascata). Lo studio si pone inoltre i seguenti obiettivi di ricerca: il controllo di qualità sulle indicazioni e la corretta applicazione delle tecniche (diagnosi – terapia), il *follow-up* inerente gli *endpoints* primari quali gli eventi cardiovascolari e gli interventi di rivascularizzazione, le indicazioni cliniche innovative, il monitoraggio degli eventi avversi, la sperimentazione di metodiche innovative. Come già avvenuto in altri Paesi Europei ed extraeuropei. Tale attività, dovrebbe essere del tutto integrata con i Registri Nazionali già esistenti della S.I.d.EM e della S.I.N.. La S.I.S.A. è chiamata al supporto scientifico per le indicazioni metaboliche della LA e della LDLa. **Obiettivi collaterali:** Il supporto tecnico-scientifico e clinico a nuovi centri emergenti. L'offerta formativa e l'*updating* continui nel settore. In conclusione, lo studio rappresenta a nostro avviso, lo strumento di riferimento e di supporto delle iniziative rivolte alla definizione ed estensione delle nuove linee guida e raccomandazioni in materia di afèresi terapeutica delle gravi malattie metaboliche. Esso infine deve rappresentare lo strumento propulsivo di nuove iniziative sperimentali a base multicentrica.

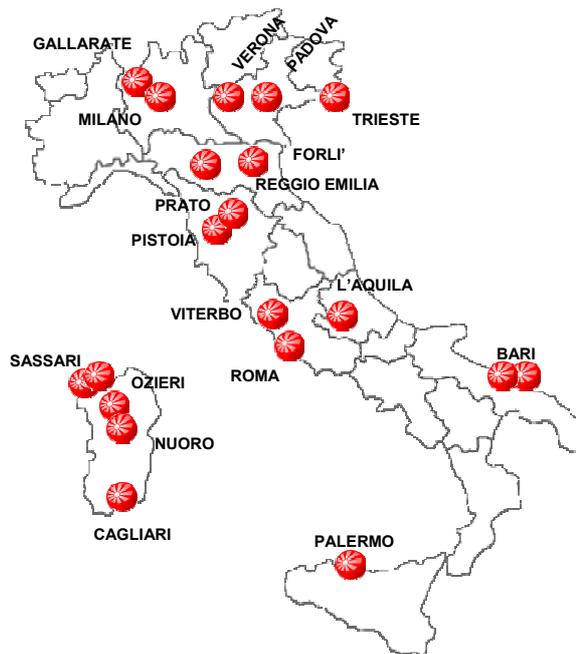


Figura 1: Centri afferenti al network dello Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi (SMILDLa) (Italian Multicenter Study on LDL-apheresis Working Group).

Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi (SMILDLa) (Composizione del Gruppo ed Istituzioni):

L'Aquila: Luigi Dell'Orso. UOC Immunoematologia e TrASFusionale – Ospedale “San Salvatore”

Bari 1: Alfonso Ramunni. Nefrologia 1 – Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica
Università degli Studi di Bari

Bari 2: Tommaso De Palo. UOC Nefrologia e Dialisi Pediatrica – Ospedale “Giovanni XXIII”

Cagliari: Paolo Pintus, Sandra Anedda. Centro Malattie Dismetaboliche e Arteriosclerosi
Ospedale “G. Brotzu”

Forlì: Giuseppe Migliori, Stefano Baravelli . Servizio di Immunoematologia e Medicina TrASFusionale
Ospedale “G.B. Morgagni - L. Pierantoni”

Milano: Ghil Busnach. UOC Nefrologia, Dialisi e Terapia del Trapianto Renale
Ospedale Niguarda “Ca' Granda”

Nuoro: Patrizia Vatteri. UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale “S. Francesco”

Padova: Giustina De Silvestro, Piero Marson. UOC ImmunotrASFusionale - Az. Ospedaliera di Padova
Università degli Studi di Padova

Palermo: Rosalia Agliastro. UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
ARNAS Ospedale Civico e Benfratelli, M. Ascoli e G. Di Cristina

Pistoia: Giovanna D'Alessandri, Adriana Tognaccini. UOC Immunoematologia e Trasmfusionale
ASL 3 Pistoia

Prato: Amato Marcello. Nefrologia ASL 4 – Ospedale di Prato

Reggio Emilia: Gianpaolo Russi. UOC Medicina Trasmfusionale e Immunoematologia
“Arcispedale S. Maria Nuova”

Roma: Claudia Stefanutti (coordinazione S.M.I.LDLa), Serafina Di Giacomo.
Dipartimento di Clinica e Terapia Medica – Plasmapheresis Unit -
Università degli Studi di Roma “La Sapienza” – Policlinico “Umberto I”

Sassari 1: Giuseppe Piredda. Anestesia e Rianimazione
Università degli Studi di Sassari

Sassari 2: Maria Cossu, Pietro Giorgio Pala. UOC Nefrologia Dialisi e Trapianto
ASL 1 - Ospedale “SS. Annunziata”

Sassari 3 (Ozieri): Luciangela Calvisi. UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale “Antonio Segni”

Trieste: Luigi Cattin, Maurizio Fonda. Medicina III – Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche
Az. Osp - Universitaria “Ospedali Riuniti di Trieste” - Università degli Studi di Trieste –
Ospedale di Cattinara

Gallarate: Lorella Poli. UO Immunoematologia e Medicina Trasmfusionale –
Ospedale “S. Antonio Abate”

Verona: Maria Grazia Zenti. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Ospedale Civile Maggiore

Viterbo: Maria Rita Guitarrini. Dipartimento di Medicina Trasmfusionale Lazio Nord
ASL Viterbo - Ospedale “Bel Colle”

Prospettive emergenti di ricerca

Stabilire, dove possibile, dei protocolli operativi comuni, permette lo sviluppo di studi multicentrici prospettivi. Gli studi clinici, anche se condotti su base retrospettiva, richiedono, per loro stessa natura, numerosità importanti, difficilmente conseguibili in un singolo centro. Un disegno comune di *pooling* dei dati su base multicentrica è fondamentale e prioritario. L'analisi statistica deve essere lo strumento per far emergere le differenze osservate, valutare gli *endpoints* primari e secondari dello studio e non soltanto il fine prioritario diretto ad ottenere una qualche significatività statistica da esibire a conferma della validità del proprio progetto. Gli studi retrospettivi, di tipo multicentrico, soprattutto se effettuati nell'ambito di iniziative quali i *network*, i registri, servono a conoscere ciò che è stato possibile mettere in evidenza della realtà pregressa e trasversale del fatto clinico e scientifico sotto osservazione. Essi rappresentano la base di conoscenza per il disegno e la strutturazione di progetti prospettivi multicentrici, randomizzati e controllati. Un disegno sperimentale adeguato, biometricamente accettabile, condotto con strumenti analoghi e procedure standardizzate in pazienti ben valutati in relazione agli *endpoints* primari e secondari che si vogliono perseguire e assegnati in modo *random* a due gruppi, rispettivamente di trattamento e controllo, è quanto di più auspicabile nelle sperimentazioni inerenti le nuove indicazioni e le nuove tecnologie aferetiche. Uno studio condotto da uno o preferibilmente più centri prospettivamente, secondo una durata predefinita all'inizio del progetto. Uno studio, che per il carattere della sua multicentricità, si esprime non solo a livello locale ma può essere espresso a livello nazionale e persino multinazionale.

Alcune tra le ipotesi sperimentali che in ambito aferetico attendono uno sviluppo sono le seguenti:

- Studi sui parametri di flogosi e sugli effetti pleiotropici delle tecniche di LDL-afèresi e di Lipidoafèresi;
- Studi prospettivi multicentrici sugli *endpoints* CVD nelle gravi dislipidemie;
- Applicazione della LDLa in altre patologie, come le vasculopatie post-trapianto cardiaco, la Sudden Hearing Loss, la Maculopatia Degenerativa o altre patologie per le quali la LDLa potrebbe essere suggerita ed eventualmente indicata, dopo adeguata sperimentazione;
- Validazione di separatori cellulari di seconda generazione e nuove tecniche emoperfusionali e dirette al reusable.

Assistenza ai nuovi centri e formazione continua

Centri ed operatori fanno segnalare una tendenza all'aumento. Aumenta la richiesta di aggiornamento nel proprio settore specialistico (formazione continua). È rilevante che si mettano a punto strumenti diretti ad agevolare gli scambi tra i centri di minore esperienza con quelli di maggiore *know-how*. L'*updating* deve essere continuo e deve attuarsi attraverso *master*, corsi e *workshop* di alta specializzazione. L'attività scientifico-editoriale deve essere perseguita per porre i nostri centri ed i nostri Operatori su un piano di competitività scientifica e tecnica con quelli dei Paesi a maggiore evoluzione tecnologica nel campo dell'afèresi.

Linee guida e raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi

Consensus Panel

Cattin L, De Silvestro S, Passalacqua S, Stefanutti C

Esperti

Berni A, D'Alessandri G, Di Giacomo S, Ferraro PM, Fonda M, Marson P, Naticchia A, Perrone G, Pintus P, Russi G, Staffolani E, Vivenzio A, Zenti MG

Supervisione scientifica e redazione editoriale

Stefanutti C

Società Scientifiche, Associazioni e Gruppi di Ricerca

Gruppo di Ricerca dello Studio Multicentrico Italiano sulla LDL-afèresi

Gruppo di Studio delle Malattie Dismetaboliche e dell'Aterosclerosi

S.I.S.A.

S.I.d.EM

S.I.N.

S.I.M.I.

A.N.I.F. Approvazione etica

Le sezioni che seguono, di rilevante importanza, hanno lo scopo di enunciare in forma sintetica, ma nel contempo tecnicamente operativa, il quadro di riferimento per le diverse indicazioni della LA e della LDLa, suggerendone le regole applicative, aggiornate in base alle più recenti linee guida e fornendo strumenti utili agli operatori per orientarsi in condizioni cliniche del tutto particolari. Gli argomenti svolti sono i seguenti:

1. Diagnosi genetico-molecolare delle dislipidemie e network dei centri di eccellenza

(Cattin L, Pintus P, Fonda M)

2. LDL-afèresi nelle dislipidemie: indicazioni cliniche

(Stefanutti C)

- Ipercolesterolemia familiare omozigote e doppio eterozigote (*compound*)
- Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva
- Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote
- IperLp(a)lipoproteinemia
- Grave ipercolesterolemia associata a cardiopatia coronarica progressiva non-FH
- Altre dislipidemie geneticamente determinate ad alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare

3. LDL-Afèresi. Altre indicazioni: evidenze e limiti

(De Silvestro G, Marson P)

4. La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi nelle nefropatie

(Passalacqua S, Staffolani E, Ferraro PM, Naticchia A)

5. LDL-afèresi in età pediatrica

(Di Giacomo S, Vivenzio A)

6. Indicazione alla LDL-afèresi nel Diabete Mellito

(Zenti MG)

7. Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza

(Perrone G)

8. La Lipidoafèresi (o Lipoafèresi) e la LDL-afèresi: le tecniche

(Vivenzio A, D'Alessandri G)

9. Indagini cardiovascolari nei pazienti in trattamento con la LDL-afèresi

(Berni A)

10. La Lipidoafèresi nella Pancreatite acuta associata a Grave Ipertrigliceridemia

(Russi G)

Diagnosi genetico-molecolare delle dislipidemie e *network* dei centri di eccellenza

Cattin L, Pintus P, Fonda M

In questa relazione ci proponiamo di riassumere gli elementi noti inerenti la diagnostica genetico-molecolare delle dislipidemie e le indicazioni per l'impiego di LDL afèresi, alla luce delle evidenze disponibili sul beneficio di questa procedura nei pazienti con ipercolesterolemia. L'obiettivo dichiarato è quello di definire i criteri per l'impiego della LDL afèresi nel nostro Paese. E' allegato al presente documento un elenco dei centri di eccellenza per lo studio genetico-molecolare delle dislipidemie genetiche

1. Indicazioni su base genetico - molecolare

1.1 Ipercolesterolemie Monogeniche

Non vi è dubbio alcuno che la prima indicazione alla LDL afèresi è rappresentata dalle **Ipercolesterolemie Familiari (FH1: Familial Hypercolesterolemia)**, in particolare la Ipercolesterolemia familiare nella sua forma omozigote, compresi i soggetti con doppia eterozigosi. Si tratta di una malattia autosomica co-dominante, geneticamente eterogenea, che colpisce lo 0,2% della popolazione mondiale, caratterizzata da un difetto del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDL-R) sul cromosoma 19 e da elevati livelli di LDL circolanti (fenotipo IIa di Fredrickson). Dal punto di vista clinico la malattia può presentarsi in due modi: una forma meno grave, eterozigote, quando un solo gene è difettoso ed il numero di recettori ancora funzionanti, soprattutto epatici, è ridotto di circa il 50% e una forma più grave, omozigote o con doppia eterozigosi, quando entrambi i geni sono difettosi e l'attività recettoriale residua varia dallo 0% al 30%. Nella sua forma omozigote si presenta con una frequenza di 1:1.000.000 e con valori di colesterolemia totale superiore a 500 mg/dL; sin dall'infanzia fanno la loro comparsa xantomi cutanei e tendinei, talora arco corneale e xantelasma palpebrali, ma soprattutto lesioni aterosclerotiche spesso fatali già nella prima decade di vita, inizialmente a carico della radice dell'aorta con stenosi valvolare e sopravalvolare estesa alle coronarie e successivamente alle carotidi, alle arterie renali e a quelle degli arti inferiori (1). Nella sua forma eterozigote si manifesta con una frequenza di 1:500 e con valori di colesterolemia LDL (LDL-C) compresi tra 200 e 400 mg/dL. L'ipercolesterolemia è presente fin dalla nascita, anche se la malattia rimane quasi sempre misconosciuta fino all'età adulta quando, oltre a valori di LDL-C decisamente elevati, compaiono xantomi tendinei, xantelasma e/o arco corneale precoce e le manifestazioni cliniche della malattia coronarica. Occorre rilevare che la sua espressione fenotipica è estremamente variabile in termini di livelli di LDL-C, xantomatosi tendinea ed età di insorgenza della cardiopatia ischemica. Tale variabilità dipende da numerosi fattori: tipo di mutazione del gene LDL-R, sesso, presenza di fattori ambientali negativi, abitudine al fumo in particolare, ma anche ipertensione arteriosa, bassi valori di HDL colesterolo o associazione con varianti di altri geni coinvolti nel processo ateromasico (insulino-resistenza o diabete, iperomocisteinemia, ecc.). L'ipercolesterolemia familiare è una patologia geneticamente eterogenea: al momento sono state descritte più di 800 differenti mutazioni a carico del gene LDL-R, delle quali 89 in Italia (2), con un'incidenza particolarmente elevata in alcune popolazioni (afrikaaners, libanesi e franco canadesi) a causa dell'effetto fondatore (1). Ai fini diagnostici, poiché i metodi di biologia molecolare sono specifici intorno all'80% dei casi, esiste consenso unanime sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, riassunti nella Nota AIFA 13 per la rimborsabilità dei farmaci (Gazzetta Ufficiale n.7 10/1/2007), includono:

Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dL associata a trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza della stessa alterazione biochimica nei familiari del probando (in questo caso l'indagine biomolecolare conferma praticamente sempre la diagnosi). In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari, il sospetto è forte se oltre a livelli francamente elevati di colesterolemia LDL, ci sono:

- xantomatosi tendinea nel probando,
- anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

Per molti anni l'ipercolesterolemia familiare (FH1) è stata considerata l'unica causa di grave ipercolesterolemia associata a xantomatosi e cardiopatia ischemica. Tuttavia a partire dalla fine degli anni '80 una serie di studi hanno evidenziato l'esistenza di altre forme di ipercolesterolemia genetica del tutto simili a FH dal punto di vista fenotipico, ma diverse dal punto di vista fisiopatologico.

In tabella 1 è riportata l'attuale classificazione delle ipercolesterolemie ereditarie di tipo monogenico.

Tabella 1. Classificazione delle ipercolesterolemie ereditarie

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	GENE
-Ipercolesterolemia familiare (FH1)	-LDL-R
-Difetto familiare Apo B (FH2)	-Apoproteina B
-Altre forme (FH3)	-PCSK9
-Iperlipidemia familiare combinata (FCHL)	-?
IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE	GENE
-Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)	-ARH
-Sitosterolemia	-ABCG5, ABCG8

Tra le nuove forme descritte la più nota è sicuramente il **Difetto Familiare di Apo B (FDB) (FH2)** dovuta a diverse mutazioni dell'apoproteina B, che ne riducono l'affinità per il recettore delle LDL (LDL-R). Tali mutazioni sono abbastanza frequenti nei paesi anglosassoni ma più rare in Italia (3).

Recentemente un terzo locus mappato sul cromosoma 1p32 è stato associato ad ipercolesterolemia autosomica dominante (**FH3**). Si tratta del **gene che codifica per la Proproteina Convertasi Subtilisina-Kexina tipo 9 (PCSK9)**, fortemente espressa nel fegato e coinvolta nel modulare l'attività degli LDL-R: più tale proteina è attiva più aumenta il catabolismo del recettore per le LDL circolanti. Sono state individuate mutazioni missenso di PCSK9 con guadagno di funzione, diminuzione di LDL-R e conseguente aumento di LDL circolanti e mutazioni nonsense dello stesso gene con perdita di funzione, aumento di LDL-R e riduzione di LDL-C plasmatico (4).

1.2 Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL)

Si tratta di una dislipidemia la cui causa genetica è ancora sconosciuta, anche se si ritiene abbia una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. Con una frequenza di 1-2:100, rappresenta una causa comune di dislipidemia nella popolazione generale, in cui le famiglie colpite presentano spesso una storia di cardiopatia ischemica prematura. I risultati di numerosi studi hanno suggerito che la FCHL è causata dall'aumentata produzione epatica di ApoB e di VLDL. La cascata metabolica che porta alla produzione di LDL dalle VLDL, regolata dall'attività della lipoproteinlipasi (LPL), subisce svariate influenze ambientali (fumo, inattività fisica, sovrappeso); per tale motivo il fenotipo nelle famiglie affette può essere molto variabile e caratterizzato dall'aumento isolato di VLDL (fenotipo IV di Fredrickson) o dalla combinazione di entrambe (fenotipo IIb di Fredrickson). In accordo con la nota 13, la diagnosi si basa sul riscontro di valori di colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dL e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dL, associati a documentazione nei consanguinei di I grado di fenotipi lipoproteici multipli. Inoltre, il rilievo di valori elevati di apo B è stato proposto recentemente come un indicatore probante di FCHL (5).

1.3 Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)

Tra le ipercolesterolemie a trasmissione autosomica recessiva è nota da tempo la **Sitosterolemia**, alterazione metabolica rara, caratterizzata dalla mutazione di due geni (ABCG5 e ABCG8) che controllano l'assorbimento intestinale di steroli vegetali introdotti con la dieta. Più recentemente è andata delineandosi una malattia nota come Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH), caratterizzata da ereditarietà di tipo orizzontale con una frequenza nella popolazione di 1:40.000, in particolare in Sardegna dove è stata descritta, il cui fenotipo assomiglia molto a quello di una FH omozigote. È stato dimostrato che la fisiopatologia alla base di ARH è caratterizzata da un difetto selettivo di captazione recettoriale delle LDL a livello epatico e linfocitario, ma non dei fibroblasti, a causa di una funzione di LDL-R compromessa selettivamente a livello epatico. Il gene responsabile di ARH è stato individuato nel cromosoma 1p35, dove sono state finora identificate 8 mutazioni (3).

1.4 Lipoproteina(a) - Lp(a)

È una variante lipoproteica costituita da una "LDL-like particle" contenente Apo B100 unita ad una glicoproteina - Apo(a) - mediante ponti disolfuro. L'Apo(a) contiene nella catena polipeptidica numerose strutture "Kringles", nelle quali la sequenza aminoacidica presenta un notevole grado di omologia strutturale con il plasminogeno (6). Il gene Apo(a) ha dimensioni variabili da 100 a >300 kb e codifica per una proteina con un numero di aminoacidi variabile da 1584 a 6144 (300-800 kD). La sintesi dell'Apo(a) (cromosoma 6q2.6-2.7) si realizza nella cellula epatica e l'assemblaggio di Lp(a) avviene in sede intra- o extracellulare. Nei Caucasicci la distribuzione dei livelli plasmatici di Lp(a) è asimmetrica, prevalentemente spostata verso i livelli più bassi e la differenza tra individui nella concentrazione di Lp(a) può variare di oltre 1000 volte. Il 91-94% della varianza della concentrazione plasmatica di Lp(a) nella popolazione è attribuibile a variazioni del locus genico dell'Apo(a). Il polimorfismo di dimensione del gene e delle derivanti isoforme proteiche è responsabile del 46-69% della variabilità della concentrazione di Lp(a) nel plasma, che risulta inversamente correlata con le dimensioni del gene e della isoforma proteica circolante. L'associazione inversa tra concentrazioni plasmatiche di Lp(a) e dimensioni delle isoforme Apo(a) è dovuta a differenze nel tasso di produzione che è più elevato per le isoforme di minore dimensione (3). Livelli di Lp(a) circolante >30 mg/dL sembrano costituire un fattore di rischio indipendente di cardiovasculopatia: tali livelli sarebbero responsabili di circa il 15% dei casi di cardiopatia ischemica prematura (7). Per omologia strutturale, Lp(a) compete con il plasminogeno per il legame alla fibrina, interferisce con la formazione di plasmina (inibendo la fibrinolisi sulla superficie delle cellule endoteliali) e riduce l'attivazione plasmina-dipendente del TGF- β ; la riduzione dell'attivazione locale di TGF- β si traduce in un'aumentata permeabilità dell'endotelio alle lipoproteine (inclusa Lp(a)), in un aumento di espressione delle molecole di adesione per i leucociti circolanti (VCAM-1, E-Selectin), in una maggiore attività dei macrofagi e nell'attivazione, migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce. Nel complesso Lp(a) emerge come fattore di rischio indipendente di cardiopatia ischemica soprattutto nei soggetti di età <60 anni, ma il suo effetto viene potenziato da un incremento del colesterolo LDL.

1.5 Dislipidemie Poligeniche

Il prototipo delle dislipidemie poligeniche è rappresentato dall'**ipercolesterolemia poligenica (PH)**. Si tratta di un tipo molto comune di dislipidemia, dovuta all'interazione di alcuni geni con fattori ambientali come quelli alimentari. Per questo motivo il suo esordio avviene dopo i 30 anni o anche, nelle donne, dopo la menopausa, e i livelli di colesterolemia totale raramente superano la soglia di 300 mg/dL. Tuttavia, per la sua elevata frequenza la PH rappresenta la condizione in cui la cardiopatia ischemica incide di più. Nelle famiglie in cui è presente questa forma, circa 1/5 dei soggetti ne è affetto e la distribuzione dei valori di colesterolemia è continua e non bimodale come nelle forme monogeniche. Alcuni geni sono stati coinvolti nella PH, il più importante è il gene di apoE: i portatori, sia in omozigosi sia in eterozigosi, dell'allele e4

mostrano valori significativamente più elevati di colesterolemia totale e LDL e aumento dello spessore carotideo medio-intimale(8).

2. LDL Afèresi

I farmaci ipolipidemizzanti più recenti hanno permesso di raggiungere l'obiettivo terapeutico in tutte le forme poligeniche e nella maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote: ezetimibe/simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina ad alte dosi si sono dimostrate in grado di ridurre del 50-60% la colesterolemia, portando a *target* anche gli FH eterozigoti con livelli di colesterolemia totale fino a 450 mg/dL (9). Tuttavia, gli omozigoti, una certa quota di eterozigoti e i pazienti con iperLp(a) mostrano una risposta insoddisfacente ai farmaci, anche ricorrendo alle combinazioni più potenti. L'opzione terapeutica per la gestione dei pazienti con ipercolesterolemia geneticamente determinata, refrattaria o resistente ai farmaci, è dunque la LDL-afèresi associata o meno ai farmaci (10).

3. Studi clinici

La LDL-afèresi consiste nella rimozione selettiva per adsorbimento o precipitazione delle LDL dal plasma o dal sangue intero con metodiche fisico-chimiche o immunologiche (11,12,13,14,15,16,17,18,19,21,22,23, 24,25). È importante sottolineare che la terapia aferetica non induce un abbassamento stabile e costante della colesterolemia, tipico del trattamento dietetico o farmacologico, ma determina un crollo acuto dei valori lipidici dopo ogni seduta. È esperienza comune che i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL, acutamente ridotti dopo ogni seduta, si innalzano in modo rapido già nelle 24-48 ore successive al trattamento (25) per tornare a valori prossimi a quelli pre-afèresi dopo circa 10-13 giorni: ciò è dovuto sia alla mobilizzazione del colesterolo dai depositi periferici, sia allo stimolo alla sintesi epatica di nuovo colesterolo determinata proprio dal brusco calo della colesterolemia (26). All'inizio degli anni '80 Thompson aveva infatti dimostrato come il decadimento delle LDL iodate avvenisse in 13 giorni circa, indicando in tale lasso di tempo l'intervallo utile per ottenere una riduzione progressiva dei valori plasmatici di colesterolo LDL (27). L'intervallo di tempo che intercorre tra due sedute consecutive appare quindi molto importante nel determinare i livelli di colesterolemia durante il trattamento. Tale intervallo dovrebbe essere personalizzato a causa della forte variabilità, indipendentemente dalle caratteristiche genetiche del difetto recettoriale (10). Numerosi studi controllati hanno dimostrato che la somministrazione di statine in combinazione con LDL afèresi ne aumenta l'efficacia terapeutica, permettendo di rallentare la risalita della colesterolemia nei giorni successivi al trattamento. Nei pazienti con forme omozigoti o con doppia eterozigosi, la cadenza standard è di una seduta ogni 5-10 giorni circa, mentre negli eterozigoti la procedura può essere eseguita con vantaggio ogni 15-20 giorni. Il trattamento periodico con LDL afèresi si è dimostrato efficace nell'arrestare la progressione delle lesioni aterosclerotiche e in alcuni casi nel determinarne la regressione (28). Questo è possibile perché nel corso del trattamento aferetico non vengono ridotti solo i livelli di LDL (in media del 60% - 70%), ma vengono anche eliminate selettivamente le LDL più vecchie e quindi più ossidate, contenenti basse concentrazioni di vitamina E (29). In generale si può affermare che l'effetto positivo di LDL afèresi nel contrastare il processo aterosclerotico non dipende solamente dalla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, ma anche dall'influenza sugli altri meccanismi implicati nella patogenesi dell'ateroma: rimozione selettiva delle LDL ossidate, riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno, diminuzione dell'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e effetto sullo stato infiammatorio e pro-coagulativo sistemico. LDL afèresi ha un potenziale ruolo nel trattamento della malattia coronarica, oltre che nei pazienti con FH1 omozigote, anche negli eterozigoti o comunque negli ipercolesterolemici refrattari o intolleranti alla terapia farmacologica.

La dimostrazione di ciò è attualmente basata su *trial* in parte non controllati e questo riflette le difficoltà di condurre studi randomizzati in pazienti con segni clinici progressivi di malattia coronarica, nonostante la terapia farmacologica massimale. Tra il 1992 e il 1999 sono stati pubblicati 8 studi con *end point* coronarografico in corso di trattamento solamente farmacologico confrontato con LDL afèresi associata a farmaci. Tutti questi studi hanno dimostrato che l'afèresi associata al trattamento con statine è più efficace nell'arrestare la progressione angiografica della coronaropatia rispetto ai soli farmaci. (30,31). Cinque di questi studi non sono controllati, uno è controllato ma non randomizzato e 2 soltanto sono sia controllati che randomizzati. Tutti questi studi, tranne lo studio HELP, hanno riguardato pazienti con storia di coronaropatia, affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. La LDL afèresi è stata effettuata ogni due settimane (studi LARS, Kitabatake, FHRS, LAARS, L-CAPS) o settimanalmente (studi Waidner, HELP, Richter), per un periodo compreso tra 1 e 5 anni; in 5 studi è stata usata la metodica DSA, in 1 l'IMA, in 1 il metodo HELP e in 1 tutte e tre le metodiche; nella maggior parte degli studi la terapia di confronto è stata effettuata con statine, colestiramina e/o probucolo. In particolare, nello studio L-CAPS, un *trial* non randomizzato, il trattamento con LDL-afèresi associato a terapia farmacologica è stato comparato a sola terapia farmacologica mostrando un maggior numero di regressioni o non cambiamenti, statisticamente significativi, nel gruppo in doppio trattamento rispetto a quello trattato con soli farmaci. I miglioramenti coronarografici registrati in corso di terapia con LDL afèresi si accompagnano a numerosi benefici clinici definiti dall'incidenza di eventi coronarici, che è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con LDL afèresi associata a terapia farmacologica rispetto ai soli farmaci (32). Inoltre, nel corso dello studio LAARS si è assistito ad un miglioramento della perfusione miocardica nei pazienti trattati con LDL-afèresi, ma non in quelli trattati solo con i farmaci (33). Lo spessore intima-media della carotide è risultata aumentata nei pazienti in terapia farmacologica, ma diminuita in quelli trattati con LDL-afèresi, un effetto in parte attribuito al decremento della Lp(a) registrato nel corso di tale procedura (34). La riduzione mediante LDL afèresi dei livelli plasmatici elevati di Lp(a) nel corso di interventi di angioplastica coronarica (PTCA) ha determinato una riduzione della ristenosi post-PTCA (35). Più in generale, vi è concordanza nel raccomandare l'impiego di LDL afèresi nei pazienti con segni clinici di coronaropatia e livelli particolarmente elevati di Lp(a), almeno finché non saranno disponibili farmaci realmente efficaci (36). Al di là degli studi controllati, le conferme più convincenti dell'efficacia di LDL afèresi nel ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare negli ipercolesterolemici gravi deriva dall'osservazione comune nei Centri Afèresi della marcata riduzione di incidenza di nuovi eventi coronarici nei pazienti con precedenti manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica dopo l'inizio della LDL afèresi (37).

4. Raccomandazioni finali

L'EBM pone in classe A l'indicazione a trattare con LDL afèresi, il più precocemente possibile, i bambini affetti da **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (FH1)** o con doppia eterozigosi (38), ad intervalli settimanali, in combinazione con la massima dose tollerata delle statine più potenti, eventualmente associate ad ezetimibe. Nell'indicazione sono compresi, oltre agli FH1, i pazienti con le forme più gravi di **FDB (FH2)**, quelli con eccesso di funzione di **PCSK9 (FH3)** e quelli con **Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)**. Raccomandiamo di trattare almeno un volume di plasma, in modo da ridurre ad ogni seduta i livelli plasmatici di LDL-C di almeno il 60%. Il trattamento dovrebbe essere condotto in Centri Afèresi con *team* medico-infermieristico particolarmente esperto nel trattamento dei piccoli pazienti. L'impiego di LDL afèresi è più controverso negli **eterozigoti FH** e nelle altre forme di **Ipercolesterolemia grave**, considerando l'efficacia dei farmaci a disposizione e risultati sugli *end-point hard* (mortalità totale e cardiovascolare, recidiva di infarto) ottenuti in numerosi *trial* randomizzati e controllati (40,41). Tuttavia occorre prevedere il trattamento aferetico nei casi di ipercolesterolemia grave in cui la malattia coronarica continua a progredire, nonostante il trattamento dietetico e farmacologico massimale o in cui non si riesce

a raggiungere il target di LDL-C almeno inferiore a 100 mg% in presenza di eventi coronarici precoci. Un'altra categoria di candidati al trattamento con LDL afèresi sono quei pazienti con **Dislipidemia Familiare Combinata (FCHL)**, che presentano segni clinici di coronaropatia precoce, in cui il trattamento dietetico o farmacologico massimale (con 1 o 2 farmaci) non è in grado di ridurre il colesterolo LDL a valori inferiori a 100 mg% e la trigliceridemia almeno al di sotto di 150 mg%. Occorre infine raccomandare il trattamento con LDL afèresi ai pazienti che presentano segni clinici di coronaropatia precoce e livelli di Lp(a) superiori a 60 mg%, in particolare se presentano livelli plasmatici di colesterolo LDL superiori a 130 mg%, nonostante terapia dietetica e farmacologica massimale (30).

5. Network dei centri di eccellenza per lo studio Genetico-Molecolare delle Dislipidemie Genetiche

- Prof. Marcello Arca: Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, "Sapienza" Università di Roma.
- Prof. Maurizio Averna: Unità di Medicina Interna, Malattie Metaboliche e Centro per lo Studio delle Dislipidemie Genetiche, Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo.
- Prof. Francisco Ernesto Baralle: ICGEB – International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste.
- Prof. Stefano Bertolini: U.O. di Medicina Interna e Prevenzione delle Vasculopatie, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.
- Prof. Sebastiano Calandra: Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia.
- Prof. Guido Franceschini: Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rader DJ, Hobbs HH: Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine. In Harrison Principi di medicina interna. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds McGraw-Hill, Milano, p 2581-2595, 2005
- 2) Cattin L, Bertolini S: Dislipidemie genetiche e rischio cardiovascolare. In Geni e Malattie cardiovascolari. Gruppo Referenti Scientifici, Cattin L, Ponte E, eds. Mediserve, Napoli, p52-132, 2004
- 3) Zuliani G et al: Severe hypercholesterolemia: unusual inheritance in Italian pedigree. Eur J Clin Invest 25: p322,331, 1995
- 4) Fasano T, Cefalù AB, Di Leo E, Noto D, Pollaccia E, Bocchi L, Valenti V, Bonardi R, Guardamagna O, Averna M, Tarugi P: A novel loss of function mutation of PCSK9 Gene in white subjects with low-plasma low-density lipoprotein cholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: p677-681, 2006
- 5) Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP: Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. Hum Mol Genet 13: p149-160, 2004.
- 6) Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 59: 369-382, 1963.
- 7) Marcovina SM, Koschinsky MI, Albers JJ et al: Reports of the NHLBI workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. Clin Chem 49: 1785-1796, 2003.
- 8) Cattin L, Bardelli M, Fonda M, Carretta R, De Angelis V: La disfunzione endoteliale nell'ipercolesterolemia familiare: effetto della terapia con LDL afèresi. Afèresi Terapeutica. Editoriale Bios, p27-34, 2003.
- 9) Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J: Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. Curr Med Res Opin 21(2): p1123-1130, 2005

- 10) Stefanutti C: Terapia "aggressiva" delle gravi dislipidemie: le statine e LDL afèresi: updating. *Afèresi Terapeutica*. Editoriale Bios, p15-25, 2003
- 11) Stoffel W, Borberg H, Greve V: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2: p1005,1007, 1981
- 12) Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, Muller H, Risler T, Eggstein M, Seifried E: Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. *Journal of Internal Medicine* 234: p479-487, 1993
- 13) Giansante C, Bordin P, Fiotti N, Calabrese S, Petrucco A, Da Col PG, Fonda M, Cattin L: Activation of coagulation by LDL-apheresis device. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7: p447-452, 1996
- 14) Onofrillo D, Accorsi P: What's going on in LDL apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 37: p213-221, 2007
- 15) Stefanutti C, Di Giacomo S, Di Caro M, Vivenzio A, Musca A: DALI low-density lipoprotein apheresis in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemic patients using low-dose citrate coagulation. *Ther Apher* 5: 364-371, 2001.
- 16) Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E, Kirschner T, Klebert S, Samtleben W: Effects of Low-Dose Citrate Anticoagulation on the Clinical Safety and Efficacy of Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI Apheresis) in Hypercholesterolemia Patients: A Prospective Controlled Clinical Trial. *Artificial Organs* 24(10): p790-796, 2000
- 17) Bosch T: Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI LDL-apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 31: p83-84, 2004
- 18) Julius U, Siegert G, Gromeier S: Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system. *The International Journal Of Artificial Organs* 3: p199-206, 2000
- 19) Bosch T: Direct Adsorption of Lipoprotein from Whole Blood by DALI Apheresis. *Therapeutic Apheresis* 5(4): p239-243, 2001
- 20) Tamai et al : Single LDL Apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 95: p76-82, 1997
- 21) Eisenhauer T, Armstrong V.W, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D: Selective Removal of Low Density Lipoproteins by Precipitation at Low Ph: First Clinical Application of the HELP System. *Klin Wochenschr* 65: p161-168, 1987
- 22) Shuff W., Schutz E, Seyde W.C, Eisenhauers TH, Janning G: Improved haemorrhology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *European Journal of Clinical Investigation* 19: p30-37, 1989
- 23) Mellwig H.: Heparin-induced Extracorporeal Low-density Lipoprotein precipitation. *Ther Apher Dial* 7(3): p365-369, 2003
- 24) Matschke K: Effect of LDL apheresis on oxygen tension in skeletal muscle in patients with cardiac allograft vasculopathy and severe lipid disorder. In *Clinical Haemorrhology and Microcirculation* 30: p263-271, 2004
- 25) Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W: Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Means of Specific Immunoabsorption. *J Clin Apher* 4: p59-65, 1988
- 26) Kroon AA, Demacker PN: The rebound after LDL apheresis. Kinetics and estimations of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 152(2): p519-526, 2000
- 27) Thompson GR: Catabolism of Low Density Lipoprotein. In *Metabolic risk factors in ischemic cardiovascular disease*. Carlson L.A, Pernow B. eds Raven Press, New York, p73-84, 1982
- 28) Thompson GR, Lowenthal R, Myant R: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1: p1208-1211, 1975
- 29) Cattin L, Petrucco A, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Borelli V, Nardon E, Zabucchi G, Fonda M, Bordin P: Low Density Lipoprotein – Apheresis Decreases Oxidized Low Density Lipoprotein and Monocyte to Endothelial Cells. *ASAIO J* 43: p209-213, 1997
- 30) Thompson GR, Heart-Uk LDL Apheresis Working Group: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 198 (2): p247-255, 2008
- 31) Thompson GR: LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 167: p1-13, 2003
- 32) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al.: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 82: p1489-1495, 1998
- 33) Aengevaeren WRM, Kroon AA, Stalenhoef AFH, Uijen GJH, Van der Werf T: Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *JACC* 28: p1696-1704, 1996
- 34) Kroon AA, Astein W.N, Stalenhoef AF: Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 125: p945-954, 1996
- 35) Adachi H, Niwa A, Shinoda T: Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 19: p1243-1247, 1995
- 36) Keller C: Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a) as a risk factor audits management. *Ther Apher Dial* 11(1): 2-8, 2007.

- 37) Gordon BR: Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports* 2: p308-313, 2000
- 38) Szczepiorkowski MZ, Bandarenko N, Haewon C K, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 22, 2007
- 39) Schettler V: First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein apheresis registry: recommendations for the indication and for the quality management. *Ther Apher Dial* 6(5): p381-383, 2002
- 40) La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: p1425-1435, 2005
- 41) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al.: Effect of very high intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 295: p1556-1565, 2006

LDL-afèresi nelle dislipidemie: Indicazioni cliniche

Stefanutti C

1. Ipercolesterolemia Familiare Omozigote e Doppio Eterozigote (*compound*)

La diagnosi **deve** essere clinica e genetico-molecolare, estesa ai familiari di I grado. È necessaria un'attenta valutazione della estensione della xantomatosi. La precocità del trattamento con LDL-afèresi è essenziale se si intende tentare di prevenire le gravi malformazioni della valvola aortica e le lesioni delle arterie coronarie. A tal fine si suggerisce l'inizio della terapia nel bambino intorno ai 6 anni di vita. **Anticipazioni** sono possibili dopo un'accurata valutazione clinica e prognostica del caso, su base individuale. La valutazione preliminare diagnostica cardiovascolare noninvasiva ed invasiva del/della candidato/a elegibile, **non deve essere omessa** all'atto della sua prima sottomissione al trattamento di LDL-afèresi. Il follow-up diagnostico cardiovascolare, **sempre** necessario per la valutazione della efficacia del trattamento nel tempo in relazione agli endpoints primari cardiovascolari, è auspicabile sia condotto nel **singolo caso clinico** secondo un criterio di personalizzazione. Il cateterismo aortico e coronarico deve invece essere reiterato con **cadenza biennale** nei pazienti che abbiano mostrato **lesioni coronariche e/o della valvola aortica**, o che siano stati sottoposti ad **interventi di rivascolarizzazione delle arterie coronarie** o diretti alla **correzione delle lesioni della valvola aortica** all'atto del primo accesso al trattamento con LDL-afèresi o in tempi successivi. Tra le variabili correlabili di interesse metabolico con valore prognostico è fortemente suggerita la determinazione della Lp(a).

2. Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva

La diagnosi **deve** essere clinica e genetico-molecolare. La precocità del trattamento con LDL-afèresi è essenziale se si intende tentare di prevenire le lesioni coronariche ed extracoronariche. A tal fine si suggerisce l'inizio della terapia nel bambino intorno ai 6 anni di vita. Anticipazioni sono possibili dopo un'accurata valutazione clinica e prognostica del caso, su base individuale. La valutazione diagnostica cardiovascolare secondo i criteri espressi per la patologia descritta al punto 1. è **ineludibile**.

3. Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote

La diagnosi **deve** essere clinica, estesa ai familiari di I grado. La risposta al **trattamento medico convenzionale** con dieta a basso tenore di grassi saturi e di colesterolo, statine, ezetimibe e statine più ezetimibe, a dosaggio progressivamente crescente per almeno un quadrimestre **deve** essere **assente o insufficiente** dal punto di vista terapeutico (*target suggerito della colesterolemia-LDL per l'individuo ad alto rischio < 70 mg/dL*) o deve aver messo in evidenza una **comprovata intolleranza** alla terapia farmacologica. La presenza di cardiopatia coronarica clinicamente documentata, di esiti di interventi di rivascolarizzazione – *bypass* aorto-coronarico, angioplastica coronarica percutanea transluminale, *stenting* – rappresenta un fattore che sostiene fortemente l'indicazione al trattamento con la LDL-afèresi. Anche in assenza di complicanze ischemiche la valutazione diagnostica cardiovascolare secondo i criteri espressi per la patologia descritta al punto 1. è **ineludibile**, fatto salvo il ricorso a **tecniche diagnostiche cardiovascolari invasive** che può essere omesso, secondo il giudizio clinico del Medico Specialista che ha in osservazione e cura il paziente. Di tale decisione il Medico si assume la responsabilità.

4. IperLp(a)lipoproteinemia

- a) **Forma isolata-incremento sierico (> 60 mg/dL) limitato alla sola Lp(a):** La diagnosi **deve** essere clinica, estesa ai familiari di I grado. La risposta al **trattamento medico convenzionale** con dieta a basso tenore di grassi saturi e di colesterolo, statine, ezetimibe e statine più ezetimibe, fibrati e acidi grassi ω-3 a dosaggio progressivamente crescente per almeno un quadrimestre **deve** essere **assente o insufficiente** dal punto di vista terapeutico (*target suggerito della Lp(a) < 30 mg/dL*) o deve aver messo in evidenza una **comprovata intolleranza** alla terapia farmacologica. La presenza di cardiopatia coronarica clinicamente documentata, di esiti di interventi di rivascolarizzazione – *bypass* aorto-coronarico, angioplastica coronarica percutanea transluminale, *stenting* – rappresenta un fattore che sostiene fortemente l'indicazione al trattamento con la LDL-afèresi. La valutazione diagnostica cardiovascolare secondo i criteri espressi per la patologia descritta al punto 1. è **ineludibile**. Può essere ammessa, a giudizio del Medico Specialista, l'indicazione preventiva anche **quando elevati livelli di Lp(a) nel probando non si associano a cardiopatia coronarica**, ma il suo **rischio cardiovascolare globale è elevato** e si associa ad una storia familiare di cardiopatia coronarica precoce definita in modo inoppugnabile.
- b) **Forma con livelli di Lp(a) e di colesterolo-LDL entrambi elevati** (Lp(a)>60 mg/dL e colesterolo-LDL > 130 mg/dL): I criteri guida per l'indicazione al trattamento di LDL-afèresi non si discostano da quelli enunciati nel paragrafo a).L'associazione con **cardiopatia coronarica clinicamente documentata** conferma fortemente l'indicazione.

5. Grave ipercolesterolemia associata a cardiopatia coronarica progressiva non-FH

La difficoltà oggettiva di un inquadramento diagnostico univoco di tale condizione morbosa, che può avere, ma non necessariamente, una etiologia genetica, ovvero riconoscere varie cause primitive o secondarie, deve ricondurre il Medico Specialista alla clinica. Lo/la Specialista terrà in considerazione quale criterio guida, il concetto inerente la valutazione accurata del cosiddetto **Rischio Cardiovascolare Globale** ed il quadro clinico cardiovascolare **oggettivo** del paziente. Inoltre, la risposta al **trattamento medico convenzionale** con dieta a basso tenore di grassi saturi e di colesterolo, statine, ezetimibe e statine più ezetimibe, a dosaggio progressivamente crescente per almeno un quadrimestre **deve** essere **assente o insufficiente** dal punto di vista terapeutico (*target suggerito della colesterolemia-LDL per l'individuo ad alto rischio < 70 mg/dL*) o deve aver messo in evidenza una **comprovata intolleranza** alla terapia farmacologica. L'associazione di una elevata concentrazione sierica della Lp(a) > 60 mg/dL (*valore desiderabile < 30 mg/dL*) rappresenta un elemento clinico e diagnostico che rafforza ma non esclude l'indicazione al trattamento di LDL-afèresi. Un ricorso alla LDL-afèresi non comprovato da una **rigorosa valutazione clinica, caso per caso**, non è giustificato, né ammissibile.

Altre dislipidemie geneticamente determinate ad alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare

Non si può escludere aprioristicamente che quadri clinici di **alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare** indotti da altre dislipidemie geneticamente determinate non possano potenzialmente rappresentare condizioni cliniche elegibili per il trattamento di LDL-afèresi. Si pensi all'entità nosologicamente nota come **Iperlipemia Familiare Combinata (o Iperlipemia a Fenotipi Multipli)**. Tuttavia, devono essere scrupolosamente rispettati i criteri indicati al punto 3. (**Fh Etz**) ed un ricorso alla LDL-afèresi non comprovato da una **rigorosa valutazione clinica, caso per caso**, non è giustificato, né ammissibile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Thompson GR, Lowenthal R, Myant N (1975): Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1:1208-1211
- 2) Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D (1980): Assessment of long term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J*, 43: 680-688
- 3) Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T (1992): Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid lowering therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LAARS Investigators. *Atherosclerosis*, 95: 1-13
- 4) Bertolini S., Calandra S., Stefanutti C., Pachi' A., Ricci G., Torcia F., Ghisellini M., Tiozzo R., Coviello D.A., Masturzo P., Zambelli F. (1993): Chorionic DNA analysis for the pre-natal diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Human Genetics*, 92: 424-426.
- 5) Lelli N., Garuti R., Pedrazzi P., Ghisellini M., Simone M.L., Tiozzo R., Cattin L., Valenti M., Rolleri M., Bertolini S., Stefanutti C., Calandra S. (1994): A new missense mutation (Cys 297 - Phe) of the low density lipoprotein receptor in Italian patients with familial hypercholesterolemia (FH Trieste). *Human Genetics*, 93: 538-540.
- 6) Bertolini S., Garuti R., Lelli W., Rolleri M., Tiozzo R.M., Ghisellini M., Simone M.L., Masturzo P., Elicio N.C., Stefanutti C., Coviello D., Carabbio C., Orecchini G., Calandra S. (1995): Four novel partial deletions of LDL-receptor gene in Italian patients with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(1): 81-88.
- 7) Stefanutti C., Vivenzio A., Colombo C., Di Giacomo S., Mazzarella B., Berni A., Nigri A., Koga N. (1995): Treatment of homozygous and double heterozygous familial hypercholesterolemic children with LDL apheresis. *Int. J. Artif. Organs*, 18(2): 103-110.
- 8) Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV, Stalenhoef AF: LDL-apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS) (1996): Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*, 93: 1826-1835
- 9) Stefanutti C., Vivenzio A., Di Giacomo S., Mazzarella B., Notarbartolo A., Bertolini S., Colloridi V., Bosco G., Nigri A., Berni A. (1997): LDL-apheresis in a homozygous familial hypercholesterolemic child aged 4.5. *Art. Organs*, 21 (10): 1126-1137.
- 10) Stefanutti C., Di Giacomo S., Vivenzio A. (1997): Comparison between different techniques of LDL-apheresis. *Int. J. Art. Organs*, 21 (S-6): 66-71.
- 11) Kanemitsu S, Takekoshi N, Matsui S, Tsugawa H, Ohkubo S, Kitayama M, Matsuda T, Senma J, Masuyama K, Yamagata T, Murakami E (1998): Short term and long term effects of low density lipoprotein apheresis on restenosis after PTCA: is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA? *Ther Apher*, 2: 65-70
- 12) Human Genetics Programme: Familial Hypercholesterolaemia: report of a second WHO Consultation (1999). WHO/HGN/CONS/99.2. 1999; pp. 1-42
- 13) Jovin IS, Taborski U, Stehr A, Müller-Berghaus G (2000): Lipid reductions by low-density lipoprotein apheresis: a comparison of three systems. *Metabolism*, 49(11):1431-3
- 14) Bertolini S, Cantafora A, Aversa M, Cortese C, Motti C, Martini S, Pes G, Postiglione A, Stefanutti C., Blotta I., Pisciotta L., Rolleri M., Langheim S., Ghisellini M., Rabbone I. Calandra S. (2000): Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol.*, 20(9): E41-52.
- 15) Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P (2000): Apheresis registry in France: indications, techniques and complications. French Registry Study Group. *Ther Apher*, 4:207-10.
- 16) Norda R, Stegmayr BG (2001): Swedish Apheresis Study Group Apheresis Registry in Sweden : scope, techniques, and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfus Apheresis Sci*; 24:49-55.
- 17) Stefanutti C., Di Giacomo S., Vivenzio A., Isacchi GC., Masella R., Caprari P., Vari R., Tarzia A., Mosiello A., Cantafora A. (2001): Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*, 100(2): 191-8.
- 18) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M (2001): Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher*, (4):221-5.
- 19) Stefanutti C., Di Giacomo S., Vivenzio A., Colloridi V., Bosco G., Berni A., Rabbone I., Cerutti F., Bertolini S. (2001): Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr.*, 90(6):694-700.
- 20) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 21) Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, et al (2002): First steps toward the establishment of a German LDL-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management. *Ther Apher*, 6: 381-383.

- 22) Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M (2002): Intravascular sound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia: The Low Density Lipoprotein Apheresis Coronary Morphology and Reserved Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol*, 40: 220-227.
- 23) Thompson GR (2003): LDL-apheresis. *Atherosclerosis*, 167: 1-13.
- 24) Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. (2003): Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Chemistry*, 49(11): 1785-1796.
- 25) Single Lipoprotein Apheresis Session Improves Cardiac Microvascular Function in Patients With Elevated Lipoprotein(a): Detection by Stress/Rest Perfusion Magnetic Resonance Imaging (2009): Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, Thomas HP, Abdel-Aty H, Klingel R, Marcovina S, Dietz R, Steinhagen-Thiessen E, Schulz-Menger J, and Vogt A. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 13(2):129-137
- 26) Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events (2009): Beate R Jaeger, Yvonne Richter, Dorothea Nagel, Franz Heigl, Anja Vogt, Eberhard Roeseler, Klaus Parhofer, Wolfgang Ramlow, Michael Koch, Gerd Utermann, Carlos A Labarrere and Dietrich Seidel, for the Group of Clinical Investigators. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*;6(3):229-39.
- 27) Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs usual care. Stefanutti C., Vivenzio A., Di Giacomo S., Mazzarella B., Ferraro P.M.*, Abbolito S. (2009). *Transfusion and Apheresis Science*, in press.
- 28) Bosch T and Wendler T (2004): State of art of LDL-apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial*, 8: 76-79
- 29) Journal of the American Heart Association. New Cholesterol Treatment Guidelines: ATP III Guideline Summary of Updates. *Circulation*, 2004, July 12.
- 30) Tonstad S and Thompson GR (2004): Management of Hyperlipidemia in the Pediatric Population. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 6:431-437
- 31) De Silvestro G, Marson P, Russo GE, Vicarioto M, Donadel C: National survey of apheresis activity in Italy (2000). (2004): *Transfus Apher Sci*, 30(1):61-71.
- 32) Matsunaga T, Takasaki S, Masakane I, Okazaki M, Tomoike H (2004): Changes in lipoprotein profile after selective LDL apheresis. *Intern Med*, 43(8):760
- 33) Passalacqua S, Staffolani E, Busnach G, Roccatello D, Pasquali S, Cappelli P, Liuzzo G (2005): The Italian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Clin Apher*, 20(2):101-6.
- 34) Stegmayr BG, Guillevin L, Korach JM, Rock G, Norda R, Ramlow W (2005): The role of an international apheresis registry for the establishment of apheresis therapy. *Ther Apher Dial*, 9 (5): A37-A37.
- 35) Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, Centoni P, Liumbruno G, Audzjonienė J, Mokvist K, Nilsson SB (2005): World apheresis registry: report of 2004 data. *Ther Apher Dial*, 9 (5): A38-A38.
- 36) Bosch T.: Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005. (2005): *Ther Apher Dial*, 9(6):459-68.
- 37) Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, Izawa A, Shimada Y, Takamatsu T, Katsushika S, Ishise S, Maruyama Y, Yoshimoto N (2005): Ten year follow up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol lowering therapy. *Int Heart*, 46 (5): 833-843.
- 38) Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG (2005): Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. *Atherosclerosis*, 180 (1):107-12.
- 39) Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA (2007): Apheresis Technologies and Clinical Applications: The 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*, 11(5): 341-362.
- 40) Zbigniew M. Szczepiorkowski, Nicholas Bandarenko, Heawon C. Kim (2007): 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*, 22(3):106-75.
- 41) Valenti, B. de Varennes, M. Marcil, C. Gagne, J. Genest and P. Couture, Z. Awan, K. Alrasadi, G.A. Francis, R.A. Hegele, R. McPherson, J. Frohlich, D. (2008): Vascular Calcifications in Homozygote Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28:777-785.
- 42) Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group (2008): Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 198(2): 247-55.
- 43) Direzione Marketing B.Braun Avitum, Germany. 2008.
- 44) De Silvestro G, Bagatella P, Vicarioto M, Tison T, Marson P (2008) : The Italian SIdEM registry for apheresis: an overview of the 2005 statistics. *Int J Artif Organs*, 31(4):354-62.
- 45) Stefanutti C and the Italian Multicenter Study (IMS) on LDL-apheresis (LDLa) Working Group (2009):The Italian Multicenter Study on LDL-apheresis: retrospective analysis (2007). *Ther Apher Dial*, in press.

- 46) Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B (2008): Low-density Lipoprotein Apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial*, 12(3):195-201
- 47) Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR: Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;1;102(9):1199-204.
- 48) Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G and Berni A (2009): Aorta and Coronary Angiographic Follow-up of Children with Severe Hypercholesterolemia Treated with LDL Apheresis. *Transfusion*, in press
- 49) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P (2009): Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artificial Organs*, in press.
- 50) Stefanutti C., Di Giacomo S., Mazzarella B., Castelli A. (2009): LDL-apheresis: a novel technique (LIPOCOLLECT 200 ®). *Artif Organs*. In press.
- 51) C. Stefanutti (2009): Clinical trials in apheresis. *Ther Apher Dial*. In press.

LDL-Afèresi. Altre indicazioni: evidenze e limiti

De Silvestro G, Marson P

Le recenti linee-guida ASFA 2007 (1) considerano l'afèresi selettiva esclusivamente come opzione terapeutica per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare, omozigote (categoria I) o eterozigote (categoria II); in categoria II, per le stesse indicazioni, ritroviamo il plasmaexchange (PEX). Tra le tecniche selettive, 5 metodiche vengono indicate come equivalenti per efficacia di riduzione del colesterolo LDL e per eventi avversi associati, ma l'FDA ha approvato soltanto due metodiche: l'adsorbimento con destransolfato e la precipitazione con eparina in ambiente acido (HELP).

Il razionale del trattamento è quanto mai evidente. La rimozione selettiva, intesa come doppia filtrazione o filtrazione a cascata, trova un'ipotesi di indicazione per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età, patologia invalidante che colpisce soggetti anziani (>60 aa), ad andamento evolutivo con perdita della visione centrale; non vi sono tuttavia studi sufficienti, secondo i criteri che ASFA si è data, per far rientrare questa applicazione in una delle categorie previste (P= Pending). Eppure, in letteratura possiamo trovare numerose esperienze di LDL-afèresi applicata a diverse patologie: la perdita improvvisa dell'udito (sudden hearing loss) è tra le prime patologie, al di fuori dell'ipercolesterolemia familiare, ad avere impegnato clinici e ricercatori, e in questo ambito esistono anche studi controllati, il più noto dei quali ha visto arruolati più di 200 pazienti(2). Nella *review* di Onofrillo e Accorsi del 2007 (3) vengono descritti successi e insuccessi dell'utilizzo dell'LDL-afèresi in ambito extra-dismetabolico:

- nella malattia cerebrovascolare; recentemente i recettori per le LDL sono oggetto di studio per un loro possibile ruolo nella malattia di Alzheimer (4).
- nella vasculopatia periferica, soprattutto degli arti inferiori, e in modo particolare nei diabetici.
- nella neuropatia ottica ischemica non artrica (NAION).

In tutte queste situazioni il razionale comune è la presenza di elevati livelli di fibrinogeno e di colesterolo, noti fattori di rischio di vasculopatia a livello di qualsiasi organo o tessuto; ma in questa situazione è legittimo chiedersi se non sia sufficiente, eventualmente, il trattamento con PEX, egualmente efficace nella sua non selettività. La LDL afèresi è stata utilizzata anche nel trattamento delle malattie renali (5), in particolare nella glomerulosclerosi focale segmentaria e nella sindrome nefrosica associata al diabete. Anche la sindrome nefrosica si accompagna a severa dislipidemia, per cui è intuibile che possa trarre beneficio dalla rimozione del colesterolo. Condizione più particolare è la glomerulosclerosi focale segmentaria, frequente nel trapianto di rene: numerosi studi sembrano dimostrare che la LDL-afèresi può essere utilizzata con successo nel trattamento di questa patologia, e che contemporaneamente alla riduzione delle lipoproteine, diminuisce la proteinuria, aumenta la concentrazione proteica e di albumina in particolare, e migliora la funzionalità renale.

I meccanismi d'azione che possono sottendere alla LDL-afèresi sono stati identificati nei seguenti:

1. Miglioramento degli aspetti emoreologici dovuti alla riduzione del fibrinogeno;
2. Aumento della vasodilatazione per aumento del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), dell'ossido nitrico, della bradichinina e di altri fattori di derivazione endoteliale;
3. Riduzione dei fattori circolanti di permeabilità vascolare;
4. Effetti antiflogistici, con riduzione di LDL-ossidate, P-selectina, PCR, ICAM-1;
5. Aumento della risposta a steroidi o CyA per diminuita interazione farmacologia, grazie alla rimozione dei lipidi; questo meccanismo, in particolare, potrebbe motivare la risposta positiva della glomerulosclerosi focale post-trapianto renale a questo trattamento.

Gli effetti positivi ottenibili con il trattamento sono da ascrivere alla rimozione aspecifica di varie sostanze, da quelle ad alto peso molecolare come il fibrinogeno, fino alle citochine e alle molecole di adesione,

indagate da diversi autori. Tutti gli effetti osservati possono quindi essere considerati “effetti collaterali positivi” di una procedura nata per indicazioni diverse.

L’analisi proteomica dell’adsorbimento proteico (6) durante l’LDL-afèresi eseguita con diverse tecniche (doppia filtrazione, adsorbimento diretto-DALI, precipitazione con eparina-HELP) dimostra l’interazione tra le proteine plasmatiche e i sistemi di rimozione (colonne od altro), e le stesse proteine staccate e presenti nell’eluato dalle colonne possono essere suddivise in 4 classi di appartenenza “funzionale”: lipoproteine, molecole di adesione, proteine della flogosi (una volta dette della “fase acuta”) e proteine di rilevanza reologica. Soprattutto quest’ultime sembrano formare uno stretto legame con le colonne/filtri di rimozione. I risultati ottenuti con il trattamento in patologie diverse dall’ipercolesterolemia possono quindi essere riferiti ad un’azione aspecifica.

A nostro parere questo costituisce il maggiore limite dell’utilizzo della tecnica in patologie diverse da quelle per cui trova specifica indicazione: trattandosi di effetti dovuti al legame casuale di proteine plasmatiche di varia natura ai sistemi chimico/fisici di adsorbimento, il risultato, inteso come risposta clinica, non è prevedibile e quindi non è governabile dal punto di vista medico.

Accanto a questo aspetto, non va dimenticata la ricaduta economica sul Servizio sanitario nazionale di una espansione non controllata delle indicazioni, supportate più da entusiasmi che da risultati concreti. L’unico dato certo e inconfutabile è l’efficacia del trattamento nell’ipercolesterolemia familiare omozigote e nelle forme non omozigoti gravi, non rispondenti a terapia dietetica e farmacologica, come anche recentemente ribadito in letteratura (7). Per tali motivi, nell’ambito di una Consensus, si ritiene piuttosto molto più proficuo stimolare l’azione preventiva, con indagini sulla popolazione apparentemente sana, soprattutto giovanile, al fine di far emergere quelle situazioni cliniche geneticamente determinate che spesso sono misconosciute o diagnosticate tardivamente; con ciò non si intende certamente non dare spazio alla ricerca clinica e tecnologica, attendendo risultati certi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL; American society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society fo 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*, 2007; 22(3)
- 2) Sukfull M; Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in tratment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet*, 2002; 360(9348): 1811-7
- 3) Onofrillo D, Accorsi P. Wath’s going on in LDL apheresis? *Transfus Apher Sci*, 2007; 37: 213-221
- 4) Jaynes B, Provias J. Evidence for altered LRP/RAGE expression in Alzheimer lesion pathogenesis. *Curr Alzheimer Res*, 2008; 5(5): 432-7
- 5) Kobayashi S. Applications of LDL-afèresis in nephrology. *Clin Exp Nephrol*, 2008; 12: 9-15
- 6) Dihazi H, Koziolk MJ, Sollner T, Kahler E, Klingel R, Neuhoff R, Strutz F, Mueller GA. Protein adsorption during LDL-afèresis: proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 2925-2935
- 7) Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2008; 198: 247-255

La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi nelle nefropatie

Passalacqua S, Staffolani E, Ferraro PM, Naticchia A

I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) ed i riceventi di trapianto renale (RTR) rappresentano una popolazione in progressivo aumento e penalizzata, nel contesto della popolazione generale, da alto rischio di morbilità e mortalità principalmente per malattie cardio-vascolari (MCV), cerebro-vascolari e malattie del circolo periferico. Nonostante la mortalità per MCV sia migliorata nei RTR, la maggior perdita di reni funzionanti nel 1° anno di trapianto è determinata dalla morte del paziente e la MCV ne è la maggiore responsabile. La riduzione degli eventi da MCV nei nefropatici trattati con ipolipemizzanti è solo presunta, per affinità con i risultati di studi condotti sulla popolazione generale (1,2,3,4,5,6,7,8).

La National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ha realizzato delle linee guida in cui ha delineato l'inquadramento clinico, la prevenzione della MCV e la terapia della dislipidemia nei pazienti con IRC e RTR, acquisendo la definizione di dislipidemia della National Cholesterol Education Program (NCEP), senza condividerne l'algoritmo terapeutico. I pazienti con IRC e RTR devono essere considerati nella categoria a più alto rischio, rischio equivalente a malattia coronarica; tra i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare aterosclerotica (AMCV) la dislipidemia svolge un ruolo determinante; la estensione dello studio ALERT (Assessment LEscol Renal Transplantation) ha valutato gli effetti della terapia con ipolipemizzanti (statine) sugli outcomes cardiaci ed ha dimostrato come la riduzione della LDL-c sia associata a riduzione degli eventi cardiaci maggiori; i target dei profili lipidici da raggiungere sono quelli indicati dal Adult Treatment Panel (ATP) III-R (revised) (9,10,11,12,13,14,15).

La alta incidenza di MCV nella popolazione in studio è attribuita a:

- (1)** fattori di rischio convenzionali (età, sesso, familiarità, fumo, ipertensione, obesità, diabete, iperlipidemia);
- (2)** fattori di rischio associati al decremento della funzione renale e comorbidità (alterazioni di calcio, fosforo, paratormone);
- (3)** fattori di rischio emergenti (infiammazione, iperomocisteinemia, PCR, advanced glycation and products);
- (4)** fattori di rischio correlati al trapianto (predisposizione genetica, terapia immunosoppressiva, rigetto acuto e/o cronico, infezioni virali, diabete insorto dopo il Tx, insufficienza epatica, ipotiroidismo, dieta, nefrectomia bilaterale, albumina serica inferiore a 4 mg/dL, proteinuria, farmaci associati (16,17,18,19,20, 21,22).

Dislipidemia nella Insufficienza Renale. La IRC moderata porta ad un rischio cardiovascolare aumentato del 19% rispetto alla popolazione generale; in emodialisi il rischio di mortalità cardiovascolare è doppio negli anziani e 500 volte maggiore nei giovani tra 20 e 30 anni rispetto alla popolazione generale di pari età; nell'insufficienza renale moderata (GFR tra 89 e 60 ml/min) e in quella severa (GFR tra 59 e 15 ml/min) la presenza e la gravità della dislipidemia si associa ad eventi cardiovascolari avversi in modo simile alla popolazione non nefropatica. Nel Framingham Offspring Cohort i pazienti con IRC erano più soggetti ad alterazioni lipidiche (riduzione di HDL nel 45%, aumento dei trigliceridi nel 40%, aumento delle LDL nel 61%). Il National Health and Nutrition Examination (NHANES) III ha evidenziato elevati livelli di Apoproteina (Apo) B e bassi livelli di Apo A nei pazienti con GFR < 60 ml/min. Le alterazioni del metabolismo lipidico si riscontrano già nello stadio 1 dell'IRC. La alterazione principale è l'incremento della trigliceridemia (TG) con aumento delle lipoproteine ricche di TG, riduzione delle HDL, aumento della Lp(a). L'incremento dei TG sarebbe riferibile ad un ridotto catabolismo delle lipoproteine, cui potrebbe concorrere l'iperparatiroidismo. L'eritropoietina avrebbe un effetto positivo sulla dislipidemia con un aumento della Apo AI in pazienti che non aumentano l'intake calorico durante il trattamento conservativo e sono in

terapia dietetica ipoproteica o con ketoanaloghi. Anche il Sevelamer idroclorido riduce i livelli di colesterolo serico probabilmente con un effetto non selettivo di sequestro degli acidi biliari (23,24,25,26,27,28).

Proteinuria e sindrome nefrosica causa una forma di dislipidemia indipendente dalla nefropatia di base e dalla presenza o meno di insufficienza renale; determina un aumento del rischio cardiovascolare; si caratterizza per un aumento del colesterolo totale, delle LDL con predominanza di LDL piccole e dense, un aumento anche importante dei trigliceridi; aumenta anche la Lp(a). Tra i meccanismi patogenetici sarebbero implicati l'aumentata produzione e secrezione epatica di lipoproteine contenenti Apo B (VLDL, LDL), il ridotto catabolismo delle lipoproteine dovuto ad alterazioni di vari enzimi in corso di sindrome nefrosica (downregulation delle lipoprotein-lipasi endoteliale ed epatica), il deficit acquisito del recettore delle LDL, le modificazioni dell'Apo B dell'LDL che porta a ridotta affinità per il recettore. Vi è inoltre un'alterazione del trasporto inverso del colesterolo dovuto ad un deficit acquisito dell'attività della lecitin-colesterolo-acil-trasferasi (LCAT) ed un aumento di attività della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CEPT) che concorrono ad una incompleta maturazione delle HDL; ed ancora, la downregulation dello scavenger receptor B-1 (SRB-1) riduce l'intake epatico dell'HDL (29,30,31,32,33,34, 35,36,37,38).

Nell'emodializzato Le alterazioni lipidiche che caratterizzano il paziente in pre-dialisi rimangono invariate. Tuttavia l'emodialisi può indurre dei deficit aggiuntivi quali l'aumentato catabolismo della Apo AI. Esistono evidenze che le membrane dialitiche ad alto flusso in polisulfone permetterebbero una riduzione dei TG ed un aumento della Apo AI e dell'HDL, probabilmente per un aumentato rapporto Apo CII/Apo CIII, con aumento dell'attività della lipoprotein-lipasi endoteliale, dunque della lipolisi intravascolare delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Sugli effetti dell'eparina standard ed a basso peso molecolare sul metabolismo lipidico esistono risultati contrastanti (39,40,41,42,43,44).

Nei pazienti in dialisi peritoneale il profilo lipidico è peculiare, più aterogeno, con un marcato aumento delle LDL e del colesterolo totale, delle Apo B e dei TG. Tra i fattori patogenetici sarebbero implicati una cronica perdita di proteine e l'iperinsulinemia dovuta all'assorbimento del glucosio presente nel liquido di dialisi che induce un'aumentata sintesi epatica di VLDL nonché la produzione e secrezione di Lp(a). Piccole proteine come le HDL vengono perse attraverso la membrana peritoneale mentre quelle di maggiori dimensioni come le Apo B vengono perse in quantità trascurabile (45,46,47,48,49).

Dislipidemia nel Ricevente Trapianto Renale. Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia sono riportate con una prevalenza intorno al **60%-70%**, con una rappresentatività variabile delle due nei diversi studi; ambedue rappresentano un fattore di rischio indipendente per MCV. L'alterato profilo lipidico è caratterizzato da aumento del colesterolo totale e delle LDL-c; aumento di VLDL e TG; vario assetto di HDL, Lp(a), colesterolo non HDL. La dislipidemia è ritenuta aggravare la nefropatia cronica da trapianto, la ischemia cardiaca, la mortalità; discussa la sua interazione con rigetto acuto e cronico. La dislipidemia è secondaria e riconosce una genesi multifattoriale con contemporaneo coinvolgimento di più fattori di rischio; la ricerca e la identificazione dei meccanismi implicati permette di attivare interventi mirati (50,51,52,53,54,55).

Tra i fattori di rischio alcune considerazioni sono doverose nei confronti di:

1) **obesità**, malattia epidemica emergente, che coinvolge anche la popolazione dei RTR; il numero degli obesi e dei sovrappeso candidati al trapianto è raddoppiato nelle ultime 2 decadi; ne consegue predisposizione alla insulino resistenza, al diabete, alla MCV, alla perdita precoce del trapianto; dati recenti di una coorte contemporanea dell' United Network for Organ Sharing database indica che il 50% dei pazienti trapiantati può essere classificato come obeso o con morbilità per obeso (56,57,58,59,60).

2) **agenti immunosoppressivi**, quali importanti induttori di dislipidemia; steroidi, ciclosporina, in minor misura tacrolimus, sirolimus e everolimus (con azione dose dipendente), interferiscono con il metabolismo di colesterolo e TG; gli antimetaboliti (azatioprina e mofetil micofenolato) non sono associati a dislipidemia

de novo. Strategie per prolungare la sopravvivenza del rene trapiantato sono divenute una priorità, e varie combinazioni farmacologiche sono state utilizzate nel tempo per ridurre i fattori di rischio (61,62,63,64,65,66).

Profilo Lipidico nel nefropatico:

(1)pre-dialisi : LDL normali/↓, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑

(2)emodialisi: LDL normali/↓, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑

(3)dialisi peritoneale: LDL↑, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑

(4)trapiantato: LDL↑, sdLDL↑, TG↑, HDL↑, Lp(a)↑

Target desiderabili: linee guida ATP III-R per la categoria a rischio più alto: goal LDL-c <100mg/dL, opzionale ideale <70mg/dL; colesterolo Tot.≤160 mg/dL; HDL>40 mg/dl; TG <150 mg/dL; colesterolo non HDL<130 mg/dL

Terapia:

(1)Cambiamento dello stile di vita (CSV)(dieta, attività fisica, controllo del peso) fortemente enfatizzato da ATP III-R, soprattutto nel trapiantato

(2)Statine nella IRC: I risultati dei vari studi fino ad oggi pubblicati (non disegnati per una popolazione di nefropatici/dializzati) mostrano una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti trattati con statine ad eccezione del 4D riguardante il trattamento di soggetti diabetici emodializzati il cui trattamento con atorvastatina non riduceva il rischio dell'end-point composito (morte cardiovascolare, IM non fatale, stroke), a dispetto di una riduzione dell'LDL del 42%. Uno studio scandinavo di piccole dimensioni sempre con atorvastatina ha mostrato riduzione degli end-point cardiovascolari in predialisi, senza effetti significativi in emodialisi; oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare le statine ridurrebbero il rischio di progressione del danno renale grazie ai loro effetti pleiotropici; è tuttora in corso lo studio SHARP, ma è stato appena pubblicato lo studio AURORA condotto su 2776 emodializzati cronici che non ha evidenziato differenze significative sull'end-point combinato mortalità cardiovascolare, infarto miocardio non fatale, stroke non fatale rispetto al placebo, né sono risultate differenze statisticamente significative sulla mortalità globale. Le statine sono gravate da tossicità muscolare, soprattutto se utilizzate ad alte dosi, e quando vengono somministrate insieme ad altri farmaci che utilizzano la medesima via metabolica; tutte le statine ad eccezione dell'atorvastatina richiedono una riduzione del dosaggio in base al grado di insufficienza renale (67,68,69,70,71,72,73). **(3)Statine nel RTR;** rappresentano la classe di farmaci di prima scelta per il loro effetto ipolipemizzante e pleiotropico; le linee guida K/DOQI non escludono alcuna statina per il trattamento del trapianto renale ma suggeriscono adeguamento dei dosaggi in corso di immunosoppressione; gli inibitori della calcineurina e dei TOR inibiscono il citocromo P450 (soprattutto il CYP3A4 e CYP2C9) e i trasportatori di membrana (soprattutto il OHTP1B1 e OHTP1B3), interferiscono dunque con la farmacodinamica e farmacocinetica di tutte le statine, lipofile e idrofile, determinandone alterazioni del picco plasmatico, con rischi di epato/miopia; gli effetti della farmacodinamica sono diversi per classi di statine e per sensibilità individuale, ma tutte le statine possono essere utilizzate con cauto dosaggio incrementale per raggiungere l'end-point; cautela nella introduzione in terapia di una 3° categoria di farmaci che interferiscano con il citocromo P450 (74,75,76,77,78,.79,80,81,82,83,84,85,86,87, 88).

(4)Ezetimibe è considerato farmaco di 2° scelta nel trapiantato utilizzabile da solo, in caso di intolleranza alle statine, od in associazione laddove non si raggiunga il target in monoterapia; non induce gli enzimi del citocromo P450; non sono riferite interferenze di rilievo con le statine né con gli immunosoppressori; non esistono studi che documentino miglioramento dell'aterosclerosi. I dati dello studio SEAS (Simvastatin and

Ezetimibe in Aortic Stenosis) hanno evidenziato un inatteso incremento di neoplasie rispetto al gruppo di controllo; la Food and Drug Administration ha annunciato una analisi sulle potenzialità cancerogene del farmaco; la rivisitazione dei dati di un gruppo di ricercatori di Oxford, non ha determinato la interruzione dei due studi in corso SHARP e IMPROVE-IT (89,90,91,92,93,94,95,96,97,98).

(5)Fibrati sono impiegati per ridurre i TG, aumentare le HDL e ridurre le LDL piccole e dense; potrebbero essere indicati in caso di severa ipertrigliceridemia >500 mg/dl per il rischio di pancreatite; possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione con le statine, soppesando il potenziale effetto epato/miotossico sia nel nefropatico che nel trapiantato; il gemfibrozil, per la sua farmacocinetica, induce più frequentemente effetti collaterali muscolorelati; la National Kidney Foundation raccomanda il gemfibrozil come fibrato di scelta nell'IRC poiché l'escrezione risulta meno compromessa dalla ridotta funzione renale, ma dovrebbe essere evitato in soggetti con GFR<15 ml/min; una combinazione fenofibrato ezetimibe è stata recentemente proposta per il trattamento di livelli elevati di trigliceridi e di LDL-c (99,100,101,102,103,104).

(6)Acidi grassi omega 3 ad alti dosaggi hanno un effetto ipotrigliceridemizzante in assenza di effetti significativi su LDL e HDL.

(7)Resine a scambio ionico possono amplificare la risposta ipocolesterolemizzante delle statine senza aumentarne il dosaggio.

(8)La terapia Immunosoppressiva del trapiantato deve essere impostata con perizia, finalizzata alla prevenzione del rigetto e calibrata sulle caratteristiche individuali in funzione dei fattori di rischio esistenti e di quelli attesi/prevedibili; le associazioni ed i dosaggi dei farmaci possono essere aggiornati nel tempo per garantire la migliore renoprotezione e controllare le complicanze; in caso di dislipidemia incontrollabile e rischio di MCV possono essere opportune modifiche di posologia o di associazioni (riduzione del dosaggio degli steroidi, riduzione del dosaggio/conversione della CyA a tacrolimus, riduzione del dosaggio/dismissione del sirolimus); ogni variazione di posologia o conversione di farmaco può innescare un rischio di rigetto acuto (105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115).

Considerazioni finali: la ricerca bibliografica non ha prodotto studi sulla LDL afèresi e lipidoafèresi nelle nefropatie. Le linee guida della American Society for Apheresis (ASFA) non prevedono questa patologia tra le indicazioni per l'afèresi terapeutica (AT). Gli studi eseguiti su questa popolazione per la correzione della dislipidemia con uso di ipolipemizzanti e/o aggiustamento della immunosoppressione di base (1) spesso escludono dall'arruolamento pazienti con valori elevati di colesterolo e trigliceridi (2) spesso non raggiungono il target ideale di LDL-c<70 mg/dL. L'ipertrigliceridemia è frequente e con una prevalenza globale in aumento per la combinazione di fattori genetici e stile di vita. La sua terapia richiede spesso una combinazione di numerosi farmaci e gli end-points non sono chiari. ATP III indica targets molto elevati TG>200 mg/dL. Assolutamente indispensabile un aggiornamento delle linee guida K/DOQI. Nella consapevolezza che la realizzazione di studi controllati su questa popolazione, nonostante la importanza del problema, risulta di difficile attuazione per l'impegno economico necessario a fronte della esigua fascia di popolazione coinvolta, sembra legittimo, nel contesto discusso, proporre la terapia aferetica per il trattamento di: **(1)dislipidemie con MCV conosciuta (o rischio equivalente) ed LDL>200mg/dL che non tollerano o non rispondono a terapia convenzionale (indicazione riconosciuta ASFA), (2)ipertrigliceridemie secondarie con TG>500mg/dL (non valutata ASFA) non correggibili da CSV e terapia convenzionale (116).**

BIBLIOGRAFIA

1) Christoph Wanner and Thomas Quaschnig. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. Clinical nephrology 10:195-201, 2001

- 2) Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 196(2):823-34, 2008
- 3) Krane V, Wanner C. Dyslipidemia in chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol.* 59(3):299-316, 2007
- 4) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of Hypertriglyceridemia. *J Clin Pathol* 61: 1174-1183, 2008
- 5) Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr* 27(1): 1-5, 2008
- 6) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-S119, 1998
- 7) Vasilis Tsimihodimos Evangelia Dounousi Kostas C. Siamopoulos. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: An Approach to Pathogenesis and Treatment. *Am J Nephrol* 28:958-973, 2008
- 8) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of Hypertriglyceridemia. *J Clin. Pathol.* 61: 1174-1183, 2008
- 9) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(suppl. 1): S1-266, 2002
- 10) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 41(suppl. 3): S1-9, 2003
- 11) Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PWF. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplantation* 4(suppl.7): 13-53, 2004
- 12) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001
- 13) Robert L, Talbert, Pharm D. New Therapeutic Options in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Am J Manag Care* 8:S301-S307, 2002
- 14) Chris I. Arden, Peter T. Katzmarzyk, Ian Janssen, Timothy S. Church and Steven N. Blair. Revised Adult Treatment Panel III Guidelines and Cardiovascular Disease Mortality in Men Attending a Preventive Medical Clinic. *Circulation* 112: 1478-1485, 2005
- 15) Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplant* 5: 2929-2936, 2005.
- 16) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality; a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 15:1307-1315, 2004
- 17) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-S119, 1998
- 18) Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 16(2):529-38, 2005
- 19) Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med.* 25;166(17):1884-91, 2006
- 20) Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 140(1):9-17, 2004
- 21) Satyan S, Rocher LL. Impact of kidney transplantation on the progression of cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 11(3):274-93, 2004
- 22) Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transplant International* 18: 379-384, 2005
- 23) Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial. Int.* 10(1):1-7, 2006
- 24) Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 37(3):854-8, 1990
- 25) Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure. *Am J Physiol.* 273(6 Pt 2):F925-30, 1997
- 26) Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horácková M, Kvapil M; Czech multicenter study. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 41(3 Suppl 1):S26-30, 2003

- 27) Siamopoulos KC, Gouva C, Katopodis KP, Tzallas C, Nikolopoulos P, Papavasiliou EC, Tselepis AD. Long-term treatment with EPO increases serum levels of high-density lipoprotein in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 48(2):242-9, 2006
- 28) Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, Oprisiu R, El Esper N, El Esper I, Boitte F, Brazier M, Moriniere P, Fournier A. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 18(3):582-8, 2003
- 29) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 157(1):211-20, 2001
- 30) Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int.* 47(2):579-86, 1995
- 31) Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 119(4):263-9, 1993
- 32) Warwick GL, Caslake MJ, Boulton-Jones JM, Dagen M, Packard CJ, Shepherd J. Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism.* 39(2):187-92, 1990
- 33) Warwick GL, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones JM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int.* 40(1):129-38, 1991
- 34) Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 63(5):1964-76, 2003
- 35) De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, Gadellaa MM, Voorbij H, Stellaard F, Koomans HA, Rabelink TJ. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 9(8):1474-81, 1998
- 36) Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 280(5):F823-8, 2001
- 37) Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 56(2):621-6, 1999
- 38) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 2001 Jul;157(1):211-20
- 39) Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol.* 15(4):1008-15, 2004
- 40) Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Mar;5(9):1703-8 1995
- 41) Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, Charach G, Liron M, Rubinstein A. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res.* 35(2):229-38, 1994
- 42) Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int.* 40(3):496-500, 1991
- 43) Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 43(6):399-404, 1995
- 44) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 157(1):211-20, 2001
- 45) Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 55(4):1536-42, 1999
- 46) Llopert R, Doñate T, Oliva JA, Rodá M, Rousaud F, Gonzalez-Sastre F, Pedreño J, Ordoñez-Llanos J. Triglyceride-rich lipoprotein abnormalities in CAPD-treated patients. *Nephrol Dial Transplant.* 10(4):537-40, 1995
- 47) Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M, Wiesholzer M, Andersson H, Dieplinger H. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl.* 84:S113-6, 2003
- 48) Shurraw S, Tonelli M. Statin for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int.* 26(5):523-539, 2006
- 49) Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Dyslipidemia in peritoneal dialysis--relation to dialytic variables. *Perit Dial Int.* 20(3):306-14, 2000
- 50) Monica Zolezzi. Management of Dyslipidemia in renal Disease and Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 17(2): 129-136, 2006
- 51) Anushee C, Shirali and Margaret J. Bia. Management and Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 491-504, 2008
- 52) Padiyar A, Akoum FH, Hricik DE. Management of the kidney transplant recipient. *Prim Care.* 35(3):433-50, 2008

- 53) Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 70: 464-472, 2000
- 54) Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statin and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des.* 12(36):4771-83, 1996
- 55) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridemia. *J Clin Patol* 61: 1174-1183, 2008
- 56) Kirsten A, Armstrong, Scott B Campbell, Carmel M Hawley, David W Johnson and Nicole M Isbel. Impact of Obesity on Renal Transplant Outcomes. *Nephrology* 10: 405-413, 2005
- 57) Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6: 357-363, 2006
- 58) Courivaud C, Kazory A, SimulaFavre D, Chalopin J, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 83: 1577-1581, 2007
- 59) Grundy SM. Obesity and metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 89: 2595-600, 2004
- 60) Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 43: 943-952, 2004
- 61) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interaction with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology e Therapeutics* 80(6):565-581, 2006
- 62) Perrea DN, Moulakakis KG, Poulaku MV, Vlachos IS, Nikiteas N, Kostakis A. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int. Urol. Nephrol.* 40(2): 521-7, 2008
- 63) Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, Van Veldhuisen P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 18(4): 336-45, 1999
- 64) B. Akman, M. Uyar, B. Afsar, S. Sezer, F.N. Ozdemir, and M. Haberal. Lipid Profile During Azathioprine or Mycophenolate Mofetil Combinations With Cyclosporine and Steroids. *Transplantation Proceedings* 39: 135-137 (2007)
- 65) Pruetz T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH Jr, Armata T, Blanton J, Burdick JF. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65(1): 87-92, 1998
- 66) Bai S, Stepkowski SM, Kahan BD, Brunner LJ. Metabolic interaction between cyclosporine and sirolimus. *Transplantation* 77(10): 1507-12, 2004
- 67) Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE, La Belle P, Langendörfer A, Keane WF. The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 15(1):8-15, 1990
- 68) Vaziri ND, Liang KH. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibition ameliorates proteinuria, hyperlipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase, SRB-1, and low-density lipoprotein receptor deficiencies in nephrotic syndrome. *Circulation.* 27;110(4):419-25, 2004
- 69) Chang C, Dong R, Miyazaki A, Sakashita N, Zhang Y, Liu J, Guo M, Li BL, Chang TY. Human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) and its potential as a target for pharmaceutical intervention against atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 38(3):151-6, 2006
- 70) Asano S, Ban H, Kino K, Ioriya K, Muraoka M. Novel 1,4-diaryl piperidine-4-methylureas as anti-hyperlipidemic agents: dual effectors on acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase and low-density lipoprotein receptor expression. *Bioorg Med Chem Lett.* 19(4):1062-5, 2009
- 71) Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl.* 84):S207-10, 2003
- 72) Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Rose H, Schmieder R, Wilpshaar W, Zannad F; AURORA Study Group. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res.* 30(5):314-22, 2007
- 73) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahan AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients, undergoing hemodialysis. *N Eng J Med*;360(14):1395-407, 2009
- 74) Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005
- 75) Sandhu S, Wiebe N, Fried L, Tonelli M. Statin for improving renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 17: 2006-2026, 2006
- 76) Sabine Steffens and François Mach. Drug Insight: immunomodulatory effects of statins—potential benefits for renal patients? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2(7): 378-87, 2006
- 77) M. Navarro-Muñoz, J. Bonet, B. Bayés, R. Lauzurica, S. Blanco, and R. Romero. Atorvastatin Treatment in the Short Term: Does It Induce Renoprotection or Vasculoprotection in Renal Transplantation? *Transplantation Proceedings*, 39: 2259-2263, 2007

- 78) T. Tokumoto, K. Tanabe, H. Ishida, H. Shimmura, N. Ishikawa, N. Goya, T. Akiba, and H. Toma. Impact of Fluvastatin on Hyperlipidemia After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 36, 2141-2144, 2004
- 79) Rajiv Agarwal. Effects of Statins on Renal Function. *Mayo Clin Proc.* 82(11):1381-1390, 2007
- 80) Serón D, Oppenheimer F, Pallardó LM, Lauzurica B, Errasti P, Gomez-Huertás E, Bosmans JL, Sanchez-Plumed J, Romero R, Marques M, Fulladosa X, Moreso F. Fluvastatin in the prevention of renal transplant vasculopathy: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation* 86(1):82-7, 2008
- 81) Campese VM and Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney International* 71: 1215–1222, 2007
- 82) Lisik W, Schoenberg L, Lasky RE, Kahan BD. Statins benefit outcomes of renal transplant recipients on a sirolimus-cyclosporine regimen. *Transplant Proc.* 39(10):3086-92, 2007
- 83) Corsini A, Holdaas H. Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Ren Fail.* 27(3):259-73, 2005
- 84) Nogueira J, Weir M. The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2(4):766-85, 2007
- 85) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 353(3):238-48, 2005
- 86) Holmberg B, Brännström M, Bucht B, Crougneau V, Dimeny E, Ekspong A, Granroth B, Gröntoft KC, Hadimeri H, Ingman B, Isaksson B, Johansson G, Lindberger K, Lundberg L, Mikaelsson L, Olausson E, Persson B, Welin D, Wikdahl AM, Stegmayr BG. Safety and efficacy of atorvastatin in patients with severe renal dysfunction. *Scand J Urol Nephrol.* 39(6):503-10, 2005
- 87) Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc.* 82(11):1381-90, 2007
- 88) Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med.* 1;111(5):390-400, 2001
- 89) Rodríguez-Ferrero ML, and Anaya F. Ezetimibe in the Treatment of Uncontrolled Hyperlipidemia in Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*, 40: 3492-3495, 2008
- 90) Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E and Shihab F. A Retrospective Analysis of Ezetimibe Treatment in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 6: 770-774, 2006
- 91) Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation.* 81(5):804-7, 2006
- 92) Rodríguez-Ferrero ML, Anaya F. Ezetimibe in the treatment of uncontrolled hyperlipidemia in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 40(10):3492-5, 2008
- 93) Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther.* 14(5):438-41, 2007.
- 94) Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, Lawen J, and Kiberd BA. Treatment of Hypercholesterolemia With Ezetimibe in the Kidney Transplant Population. *Transplantation Proceedings*, 37:1033–1035, 2005
- 95) Rosebo AB, Pedersen TR, Boman K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359: 1343-56, 2008
- 96) Jeffrey M. Drazen, Ralph B. D'Agostino, James H. Ware, Stephen Morrissey, and Gregory D. Curfman. Ezetimibe and Cancer - An Uncertain Association. *N Engl J Med* 359(13): 1398-1399, 2008
- 97) Nissen SE. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 360(1):86-7,2009
- 98) Richard Peto, Jonathan Emberson, Martin Landray, Colin Baigent, Rory Collins, Robert Clare, and Robert Califf. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med* 359:1357-66, 2008
- 99) Sapan M, Ozben B, Yakupoglu G, Suleymanlar G, Ozben T. Effects of diet and gemfibrozil on posttransplant hyperlipidemia in renal transplant recipients. *J Investig Med.* 57(2):456-9, 2009
- 100) Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 99: S3-18, 2007
- 101) WEen X, Wang JS, Backman JT, Kivisto KT Neuvonen PJ. Gemfibrozil is a potent inhibitor of cytochrome P450 2C9. *Drug Metab Dispos* 29: 1359-61, 2001
- 102) Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 113:1553-5, 2006

- 103) Tenebaum A, Motro M, Fisman EZ. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 165: 1154-60, 2005
- 104) Lim AK, Manley KJ, Roberts MA, Fraenkel MB. Fish oil treatment for kidney transplant recipients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 83: 831-838, 2007
- 105) Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of Prednisone versus No Prednisone as Part of Maintenance Immunosuppression on Long-Term Renal Transplant Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1029-1038, 2006
- 106) Viorica Bumbea, Nassim Kamar, David Ribes, Laure Esposito, Anne Modesto, Joelle Guitard, Ghassan Nasou, Dominique Durand and Lionel Rostaing. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2517-2523, 2005
- 107) Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, Henning AK, Holman J Jr, First MR. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 85(9): 1261-9, 2008
- 108) Daniel Abramowicz, Maria del Carmen Rial, Stefan Vitko, Domingo del Castillo, Derek Manas, Mieczyslaw Lao, Nesrin Gafner, and Peter Wijngaard; on behalf of the Cyclosporine Withdrawal Study Group. Cyclosporine Withdrawal from a Mycophenolate Mofetil Containing Immunosuppressive Regimen: Results of a Five-Year, Prospective, Randomized Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 2234-2240, 2005
- 109) Boratynska M, Banasik M, Patrzalek D, Klinger M- Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection. *Ann Transplant* 11(2): 51-6, 2006
- 110) Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 79(9 suppl): S76-9, 2005
- 111) Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 21(suppl 3): 18-23, 2006
- 112) Pascual J, Marcèn R, Ortuno J. Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* 79(9 suppl): S80-4, 2005
- 113) František Saudek, Jacques Malaise, Petr Bouček, Miloš Adamec and the Euro-SPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol Dial Transplant* 20(suppl 2): 3-10, 2005
- 114) Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74(8):1070-6, 2002
- 115) Lloberas N, Torras J, Alperovich G, Cruzado JM, Giménez-Bonafé P, Herrero-Fresneda I, Franquesa M, Rama J, Grinyó JM. Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 23(10):3111-9, 2008
- 116) Zbigniew M. Szczepiorkowski, Nicholas Bandarenko, Haewon C. Kim, Michael L. Linenberger, Marisa B. Marques, Ravindra Sarode, Joseph Schwartz, Beth H. Shaz, Robert Weinstein, Ashka Wirk, and Jeffrey L. Winters. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 22:000-000, 2007

LDL-afèresi in età pediatrica

Di Giacomo S, Vivenzio A

La LDL-afèresi (LDLa) pediatrica è rivolta al trattamento extracorporeo di bambini affetti da patologie metaboliche geneticamente determinate, caratterizzate da precoce comparsa di lesioni aterosclerotiche coronariche ed aortiche, elevato rischio cardiovascolare. La storia naturale di questi giovanissimi pazienti, in assenza di trattamento, evolve verso l'exitus in I o II decade di vita (1, 2, 3, 4). Le indicazioni di trattamento con LDLa nelle dislipidemie geneticamente determinate sono le seguenti :

- Ipercolesterolemia Familiare Omozigote
- Ipercolesterolemia Familiare Doppio Eterozigote (compound)
- Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva
- β -sitosterolemia.

Per quanto è noto un approccio terapeutico il più precoce possibile è auspicabile. In letteratura esistono differenze sull'età di inizio del trattamento (5, 6). Sono riportati casi clinici di pazienti pediatrici sottoposti ad LDLa all'età di 3, 3,5 e 4,5 anni (7, 8). Recenti raccomandazioni suggeriscono l'inizio del trattamento tra i 6 e i 7 anni. E' verosimile che l'età di inizio della LDLa sia subordinata alla diagnosi e soprattutto ad una valutazione clinica approfondita che deve tenere in considerazione la precocità degli eventi cardiovascolari nei familiari di I grado, la presenza e diffusione della xantomatosi cutanea ed i risultati di una completa ed accurata diagnostica cardiovascolare del paziente pediatrico. La relazione evidenziata in letteratura tra ritardo nell'inizio del trattamento con plasmaferesi terapeutica (8-9 anni) ed insorgenza e progressione della valvulopatia aortica, va rivista alla luce della recenti evidenze (9,10,11). In effetti la probabile multifattorialità della patogenesi della valvulopatia aortica, ancora non del tutto chiarita, evidenzia che il solo trattamento aferetico non evita in tutti i casi l'insorgenza del quadro clinico caratterizzato da lesioni di tipo degenerativo e malformativo dei lembi valvolari aortici, né l'evoluzione più frequente verso la stenoinufficienza della valvola aortica. Tuttavia la precocità ed intensità del trattamento giocano un ruolo cruciale. Tutti i sistemi utilizzati nel trattamento degli adulti, con opportune modifiche, potrebbero essere teoricamente utilizzati anche nei pazienti pediatrici (Plasma-Exchange, Filtrazione per cascata - Destransolfato su cellulosa, HELP, DALI, Immunoadsorbimento). Tuttavia, la necessità di trattare pazienti pediatrici, suggerisce l'impiego di strumenti che presentino particolare flessibilità ed adattabilità alle diverse condizioni fisiologiche proprie del bambino rispetto all'adulto: ridotta superficie corporea, diversi valori della pressione arteriosa, inferiore portata degli accessi vascolari, diversa percentuale del volume plasmatico in extracircolo (12, 13, 14). I lavori attualmente disponibili in letteratura fanno riferimento prevalentemente all'uso del destransolfato su cellulosa (15). Esistono kits pediatrici con filtri per la plasma separazione di superficie inferiore che possono essere associati a tubatismi di ridotta estensione, con il risultato di ridurre l'aliquota extracorporea. Inoltre, alcuni sistemi permettono una significativa riduzione della velocità dei flussi di aspirazione con buona efficienza della plasma separazione. E' necessario valutare accuratamente il volume ematico da trattare in base al sesso, alla superficie corporea, ai valori di emoglobina ed ematocrito ed ai livelli plasmatici iniziali dei lipidi e delle lipoproteine aterogene da rimuovere. E' fondamentale tenere in considerazione la risposta del piccolo paziente in termini di adattabilità psicofisica al trattamento cronico ed invasivo e di tolleranza rispetto alla durata di ogni trattamento. E' necessaria una attenta valutazione degli accessi venosi, un monitoraggio dei valori pressori arteriosi, l'utilizzo di aghi di calibro ridotto ma tale da garantire un flusso costante. L'utilizzo di connettori a doppia via di accesso è suggerito essere indispensabile per l'infusione parenterale diretta a sostegno del

circolo o rivolta all' emergenza. Il salasso iniziale deve essere ridotto, ovvero compensato con contemporanea infusione di succedanei plasmatici, soluzione fisiologica, glucosata al 5%, al fruttosio, ecc.. Il trattamento con LDLa impone anche in questi giovani pazienti il raggiungimento di target terapeutico previsto dall' ATP III per i soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (colesterolemia-LDL < 70mg/dL). Tale livello di riferimento sembra rappresentare il valore soglia necessario al fine di prevenire l'insorgenza, ovvero di interrompere e anche favorire la regressione della lesione aterosclerotica (16). Hudgins LC e Coll. ammettono nel loro recente lavoro condotto su pazienti pediatriche che il non raggiungimento dei valori target terapeutici di colesterolemia-LDL, è un fattore che probabilmente spiega, almeno in parte, la elevata incidenza di progressione delle lesioni aterosclerotiche da loro riscontrata (17). Al contrario, in un recente studio condotto da Stefanutti C e Coll., su un campione di 11 pazienti pediatriche affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, doppio eterozigote e autosomica recessiva, ha permesso di ottenere un arresto della progressione ed in alcuni casi la regressione o la non insorgenza del processo aterosclerotico coronarico (18). Gli effetti collaterali del trattamento aferetico pediatrico sono rari se la procedura è condotta da un team di esperti. Nella più vasta casistica pediatrica Italiana riportata in letteratura gli effetti collaterali sono stati i seguenti: Lieve ipotensione (2%), Insufficienza o rottura degli accessi venosi (2%), nausea (0.3%), vomito (0.3%), prurito (0.3%) e angina (0.3%) (19).

Protocollo clinico e diagnostico nel paziente pediatrico eleggibile al trattamento con LDL-afèresi

Il protocollo clinico e diagnostico, analogamente agli adulti deve prevedere:

- Diagnosi genetico-molecolare mediante tecniche di biologia molecolare
- Esame obiettivo con attenzione alle lesioni di tipo lipidologico
- ECG Stress
- Ecocardiografia
- Ecocolordoppler dei vasi epiaortici e femorali
- Cateterismo aortico e delle arterie coronarie

Durante il ciclo di trattamento sono raccomandabili:

- Esame obiettivo ogni 3 mesi
- ECG Stress ogni 6 mesi
- Ecocardiografia ogni anno
- Ecocolordoppler dei vasi epiaortici e femorali ogni anno
- Cateterismo aortico e delle arterie coronarie ogni 2 anni

Per i pazienti pediatriche è indispensabile il supporto specialistico pediatrico e psicologico. Quest'ultimo andrà previsto all'inizio e durante l'intero ciclo del trattamento. E' ovviamente necessario il Consenso Informato a firma di uno dei genitori.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Goldstein JL, Brown MS: Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts: comparison of cells from normal subjects and from a patients with homozygous hypercholesterolemia. J Biol Chem 1974; 249: 5153-5162.
- 2) Myant NB. The metabolic lesion in familial hypercholesterolemia. Expos Annu Biochim Med 1977; 33:39-52.

- 3) Garcia CK, Wilund K, Arca M: Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutation in a putative LDL-receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-1398.
- 4) Salen G, Shefer S, Nguyen L, Ness GC, Tint GS, Shore V: Sitosterolemia. *J Lipid Res* 1992; 33: 945-955.
- 5) Tonstad S: Treatment of children with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(1):135-41.
- 6) Tonstad S, Thompson GR: Management of Hyperlipidemia in the Pediatric Population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2004;6(5):431-437.
- 7) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Rabbone I, Cerutti F, Berni A, Colloridi V, Bosco G, Bertolini S: LDL-apheresis in a patient aged 3.5. *Acta Paediatrica* 2001; 90: 1-7.
- 8) Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Notarbartolo A, Bertolini S, Colloridi V, Bosco G, Nigri A, Berni A: LDL-apheresis in a homozygous familial hypercholesterolemic child aged 4.5. *Art. Organs.* 1997; 21(10): p. 1126-1137.
- 9) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008; 25;359(13):1343-56.
- 10) Pazianas M: Calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2009;1;360(1):85-6.
- 11) Cawley PJ, Otto CM: Prevention of calcific aortic valve stenosis-fact or fiction? *Ann Med.* 2008;14:1-9.
- 12) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Mazzarella B, Bosco G, Colloridi V. Pediatric LDL-apheresis: clinical experience in Italy's largest sample. In: *Current trends in the prevention of atherosclerosis in childhood 2.Ed.: T. Szamosi; Published by: Convention Budapest Ltd. pp. 38-41, 1997.*
- 13) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Bosco G, Colloridi V, S. Trizza, Berni A, Nigri A, Koga N: LDL-apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia in childhood. *Atherosclerosis* 1997;134 (1,2), 4.P.412, 383-384.
- 14) Stefanutti C, Vivenzio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A, Nigri A, Koga N: Treatment of homozygous and double heterozygous familial hypercholesterolemic children with LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 103-110.
- 15) Stefanutti C, Vivenzio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A, Nigri A, Koga N: LDL-apheresis in pediatric patients with severe hyperlipoproteinemia. *J Clin Apher.* 1995;10(2):101-2.
- 16) *Journal of the American Heart Association. New Cholesterol Treatment Guidelines: ATP III Guideline Summary of Updates. Circulation: 2004, July 12*
- 17) Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR: Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;1;102(9):1199-204.
- 18) Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G and Berni A: Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with LDL apheresis. *Transfusion* 2009; In press.
- 19) De Silvestro G, Tison T, Vicarioto M, Bagatella P, Stefanutti C, Marson P: The Italian registry of pediatric therapeutic apheresis: A report on activity during 2005. *J Clin Apher.* 2009; 24:1,1-5.
- 20) Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198(2): 247-55.

Indicazione alla LDL-afèresi nel Diabete Mellito

Zenti MG

Negli ultimi anni si sono esplorati nuovi campi di utilizzo della LDL-afèresi terapeutica, fra questi l'applicazione della LDL-afèresi per il trattamento delle ulcere ischemiche nei pazienti con piede diabetico ha fornito risultati molto incoraggianti. Il diabete mellito è una patologia cronica la cui prevalenza è in continuo aumento in tutti i paesi industrializzati, che si associa a gravi complicanze micro e macroangiopatiche. I pazienti diabetici hanno un rischio di sviluppare coronaropatia da 3 a 5 volte superiore ai pazienti non diabetici a parità di qualsiasi altro fattore di rischio. Questi pazienti, oltre alla maggiore incidenza di cardiopatia ischemica e di restenosi dopo un primo evento (1-2), presentano frequentemente anche una arteriopatia periferica spesso complicata da ulcerazioni ischemiche delle estremità (piede diabetico) che esitano talora in amputazioni maggiori. L'arteriopatia periferica (PAD) è una condizione aterosclerotica caratterizzata dalla progressiva sofferenza ischemica delle estremità sia a livello muscolare che cutaneo. I sintomi vanno dalla claudicatio intermittens all'ischemia critica con dolore a riposo e lesioni ischemiche cutanee (ulcere, gangrena). Oltre alle diverse lesioni occlusive a carico dell'albero arterioso degli arti inferiori, i pazienti con ischemia critica presentano anche alterazioni del microcircolo caratterizzate da disfunzione endoteliale, alterata emoreologia con attivazione dei leucociti e dell'infiammazione. L'iperlipidemia (specialmente quando caratterizzata da aumentati livelli di LDL-colesterolo) e gli aumentati livelli di fibrinogeno giocano un ruolo patogenetico nella PAD. Sulla base di questi presupposti, alcuni studi clinici hanno valutato il ruolo della LDL-afèresi in pazienti con PAD nell'ipotesi che il miglioramento della emoreologia possa portare anche ad un miglioramento dei sintomi clinici. Nel 1994 Lechner P. ha pubblicato l'esperienza su 16 pazienti con grave vasculopatia periferica complicata da ulcere e gangrena in cui il trattamento con LDL-afèresi (ciclo di 15 sedute a cadenza bisettimanale) aveva ottenuto la guarigione delle ulcere (in 5 casi per guarigione primaria, in 6 casi guarigione dopo innesto dermo-epidermico, in 2 casi dopo trasposizione di lembo). In nessun caso era stato necessario procedere con amputazioni (3). Recentemente un gruppo di Dresda ha pubblicato l'esperienza su 17 pazienti con piede diabetico (4) in cui è stato possibile delimitare i processi necrotici, limitando le amputazioni maggiori in soli 3 pazienti. Vi sono inoltre "case report" sull'applicazione della LDL-afèresi in pazienti con piede diabetico (5) anche questi con risultati apprezzabili. Si segnalano infine pubblicazioni relative a pazienti con sindrome nefrosica da nefropatia diabetica in cui la LDL-afèresi ha promosso un miglioramento della proteinuria e della disfunzione renale (6) ed esperienze su pazienti diabetici dializzati con arteriopatia obliterante in cui il trattamento con LDL afèresi si è associato ad un miglioramento dei parametri di funzione endoteliale e di attivazione piastrinica (7-9). L'opportunità di migliorare alcuni parametri clinici in questi pazienti, come l'intervallo di marcia libera e soprattutto di ottenere una completa guarigione delle ulcere ischemiche, ci porta a considerare la possibilità di utilizzare la LDL-afèresi in pazienti con piede diabetico ischemico. Poiché non sono al momento disponibili studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'effetto della LDL-afèresi in aggiunta o in alternativa alla terapia convenzionale (rivascolarizzazione, infusione di prostacicline, ossigenoterapia iperbarica) viene auspicata l'esecuzione di tali studi per comprendere se la LDL-afèresi possa trovare una reale indicazione nella cura del piede diabetico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) James D et al. Diabetes and coronary revascularization. JAMA 2005; 293: 1501-1508.

- 2) Sukhija R et al. Predictors of in-stent restenosis and patient outcome after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 777-780
- 3) Lechner P et al. The impact of H.E.L.P. on haemorheology in peripheral arterial disease. *Clinical Hemorheology* 1994; 14: 181-188.
- 4) Rietzsch H, et al. Heparin-induced Extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in diabetic foot syndrome – preventive and regenerative potential? *Hormon Metab Res* 2008; 40:487-90
- 5) Takashi I et al. Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene. *Internal Medicine* 1997; 36:898-902
- 6) Nakamura T et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy
- 7) Satoshi Morimoto et al. Efficacy of Low-Density Lipoprotein Apheresis in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. *Am J Nephrology* 2007; 27: 643-648.
- 8) Nakamura T et al. Effects of low-density lipoprotein apheresis on plasma matrix metalloproteinase-9 and serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *ASAIO J* 2003; 49: 430-434
- 9) Utsumi K et al. Effects of selective LDL apheresis on plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin in diabetic patients with arteriosclerosis obliterans and receiving maintenance hemodialysis. *Clinica Chimica Acta* 2007; 377: 198-200

Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza

Perrone G

Durante la gravidanza fisiologica avvengono cambiamenti del metabolismo dei lipidi secondari alle mutate condizioni ormonali: l'LDL colesterolo aumenta fino al 42% alla 36^a settimana(1); la concentrazione dell'HDL colesterolo al momento del parto è superiore del 15-24% (1,2); i trigliceridi sono elevati dalla 14^a settimana e triplicati alla 36^a settimana (1); la Lp (a) aumenta durante tutta la gravidanza (3, 4). Tali modificazioni non comportano rischi o problemi nella maggior parte delle donne. Tuttavia ci sono alcune condizioni cliniche per le quali la gravidanza diventa una situazione particolarmente critica sia per la madre che per il feto e che necessitano un approccio terapeutico tempestivo e specifico. I disordini severi del metabolismo lipidico in gravidanza devono essere trattati, perché le loro complicanze possono drammaticamente aumentare la mortalità e la morbilità sia della madre che del bambino (5). Negli individui normali l'aumento dei TG in gravidanza risulta modesto, mentre è gravissimo nei soggetti affetti da deficit della lipoproteinlipasi o della apoproteina C-II (iperlipidemie familiari I, IV,V). La pancreatite rappresenta la complicanza grave della ipertrigliceridemia (valore soglia: 11 nmoli/L o 1000 mg /dL), e si verifica con frequenza pari a 1/1060 parti (5,6). La presenza di livelli elevati di LDL- colesterolo si correla ad un aumento di rischio di ischemia del miocardio in particolare per quelle donne affette da ipercolesterolemia familiare, precoce aterosclerosi delle coronarie e stenosi aortica (7). Anche se l'infarto acuto è un evento raro (0.1%) , bisogna considerare che la morbilità materna e fetale è pari al 30 %; livelli elevati di lipoproteine possono essere associati a ritardo di crescita in utero ed aterosclerosi infantile (8). In casi estremi si è considerata l'ipotesi di interrompere la gravidanza o affrontare un taglio cesareo in epoca molto precoce con le secondarie complicanze della grave prematurità (7). I farmaci che abitualmente vengono utilizzati per il trattamento delle ipercolesterolemie familiari e delle ipertrigliceridemie possono essere prescritti in gravidanza e durante l'allattamento dopo una accurata valutazione dei rischi e dei benefici, ma le statine sono comunque controindicate. Procedure terapeutiche specifiche sono la plasmafèresi terapeutica ed in particolare la LDL-afèresi. La società Americana di Aferesi indica la plasmafèresi terapeutica (TPE) come intervento di tipo III (probabilmente efficace) nel trattamento delle pancreatiti secondarie ad ipertrigliceridemie (9); esistono ad oggi poche valutazioni in gravidanza e spesso effettuate in condizioni di emergenza, proprio perché probabilmente la gravidanza stessa è fortemente scoraggiata (5,10,11,12,13,14,15,16,17). La Plasmafèresi Terapeutica (*Plasma-Exchange*) riduce i trigliceridi del 60% in una singola procedura (17). Nei casi di pancreatite acuta la aferesi delle lipoproteine intesa come "*plasma exchange*" è stata indicata quale alternativa terapeutica alla alimentazione parenterale totale. La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi **possono essere considerate** nel trattamento delle gravidanze complicate dall'aumento rapido delle LDL e/o dei trigliceridi.(5,18). Tali condizioni si configurano nelle pazienti affette da ipercolesterolemia familiare eterozigoti che assumevano statine prima della gravidanza (casi selezionati), pazienti già in trattamento con aferesi prima della gravidanza, affette da ipercolesterolemia familiare omozigote (7, 19, 20), pazienti con ipertrigliceridemia affette da iperlipoproteinemia familiare di tipo I e V, e casi di ipertrigliceridemie secondarie a diabete (21) . Esistono descrizioni di alcune procedure di LDL-afèresi in gravidanze di pazienti affette da ipercolesterolemia familiare con esiti positivi sia per la madre che per il feto (10,22,23,19,11,13,24). Inoltre, in considerazione dell'effetto della LDL aferesi diretto a migliorare la microcircolazione e la funzione endoteliale, una ulteriore indicazione potrebbe essere la **preclampsia** anche se la documentazione attuale è molto scarsa (5).

Conclusioni:

La lipidoafèresi intesa come plasma-exchange è indicata nelle pancreatiti acute secondarie ad ipertrigliceridemie gravi; alcune esperienze ne suggeriscono l'uso nel trattamento delle ipertrigliceridemie come prevenzione della pancreatite. Per le pazienti ipercolesterolemiche familiari omozigoti è consigliabile la programmazione della gravidanza con un adeguato *counseling* genetico; la terapia farmacologica non è appropriata. La LDL afèresi è indicata nelle pazienti eterozigoti trattate con le statine prima della gravidanza, e nelle pazienti eterozigoti o omozigoti già trattate con tecniche aferetiche prima della gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fahraeus L., Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy *Obstetrics Gynecol* 1985; 66:468
- 2) Potter JM, Nestel PJ The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies . *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 165-70
- 3) Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 2000;148: 407-11
- 4) Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Kostner GM Fluctuations of plasma lipoprotein –a concentrations during pregnancy and postpartum *Metabolism* 1986; 35:333-6
- 5) Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7 (3): 359-364
- 6) Nies BM, Dreiss RJ Hyperlipemic pancreatitis in pregnancy : a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1990; 7: 166-9
- 7) Hameed AB, Padriani P, Goodwin TM. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1152-5
- 8) Palinski W, Napoli C The fetal origins of atherosclerosis. Maternal hypercholesterolemia, and cholesterol - lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *Faseb J* 2002; 16:1348-60
- 9) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarde R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice- Evidence-based approach from the Clinical Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 2007; 22:106-175
- 10) Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Immunoabsorption and Plasma Exchange in Pregnancy. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:232-9
- 11) Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R, Ehringer H, Druml W, Widhalm K. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis . *Gastroenterology*, 1993;104:1527-1531
- 12) Bildirici I, Esinler I, Deren O, Durukan T, Kabay B, Onderoglu L. Hyperlipidemic pancreatitis during pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 468-70
- 13) Achard JM, Westeel PF, Moriniere P, Lalan JD, de Cagny B, Fournier A. Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy: treatment with lipoprotein apheresis. *Intensive Care Med* 1991; 17:236-237
- 14) Lennertz A, Parhofer KG, Smetleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher* 1999; 3:227-33
- 15) Extrabajat V, Morel J, De Filippis JP, Tourne G, Jospe R, Abojor C. Hypertriglyceridemia –induced pancreatitis in pregnancy : a case report . *Am Fr Anesh Reanim* 2007; 26:677-679
- 16) Niro J, Sapin V, Constatin JM, Cotte B, Lebel A, Roszyk L, Eglizot L, Tauveron I, Jacquetin B, Lémyer D, Gallot D. Management of gestational hypertriglyceridemia by plasmapheresis . *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 1133-1135
- 17) Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper EB Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2009;24:42-46
- 18) Ipertrigliceridemia grave in gravidanza G. Perrone, C. Critelli *Minerva Ginecologica* 1996; vol 48; 12:573-6
- 19) Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendation for the use of LDL-apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198:247-255

- 20) Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 ; 77 :603-08
- 21) Mora C, Teruel JL, Navarro JF. Low-density lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 88:202-3
- 22) Lin SY, Wang YY, Shiao SW, Lin HD, Tsai ST. Gestational pancreatitis complicating uncontrolled diabetes mellitus. *Postgraduate Med J* 1999 ; 75:241-3
- 23) Teruel JL, Lasunciòn MA, Navarro JF, Carrero P, Ortuno J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption *Metabolism* 1995; 44(7): 929-33
- 24) Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PWJ, Stalenhoef AFH. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis . *Metabolism* 1994; 43:1164-70
- 25) Cashin-Hemfill L, Noone M, Abbott J, Waksmonski CA, Lees R. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000; 86:1160,A10

La Lipidoafèresi (o Lipoafèresi) e la LDL-afèresi: le tecniche

Vivencio A, D'Alessandri G

1. Metodiche di Lipidoafèresi (o Lipoafèresi)

La plasmafèresi terapeutica permette la rimozione extracorporea delle lipoproteine plasmatiche (**Lipidoafèresi o Lipoafèresi**) che può essere non selettiva (**non specifica**), semiselettiva e selettiva (**specifica-LDL-afèresi**). Il grado di rimozione delle LDL rappresenta un ottimo parametro per la valutazione del grado di efficienza del sistema. Il **Plasma-Exchange (PE)** non è una tecnica specifica, né selettiva (1). Nel PE il sangue intero viene separato nelle sue componenti plasmatica e corpuscolata mediante centrifugazione ovvero filtrazione. La componente corpuscolata viene restituita al paziente associata ad una soluzione di albumina e fisiologica al 20%-25%, mentre la aliquota plasmatica viene rimossa. Il PE rimuove sia le lipoproteine aterogene che gli altri costituenti proteici essenziali del plasma, albumina, immunoglobuline e fattori della coagulazione. La **Filtrazione per Cascata (FC)** è una metodica che si basa sulla separazione plasmatica e la rimozione di costituenti plasmatici per mezzo di una doppia filtrazione (2). La FC prevede l'uso di due filtri a fibre cave con pori di diverso diametro. Questo permette la eliminazione di costituenti plasmatici di differenti pesi e diametri molecolari. Un modello di FC utilizza un primo filtro di polipropilene con pori di diametro di 0.55 µm ed un secondo di diacetato di cellulosa con pori di diametro di 0.02 µm. Il sangue intero viene separato dal primo filtro. La componente plasmatica così ottenuta viene perfusa attraverso il secondo filtro che permette il recupero di molecole con diametro inferiore ai 0.02 µm e la eliminazione di molecole con diametro superiore quali le lipoproteine contenenti apoB100. Vengono trattenute sia l'albumina che le immunoglobuline. Pertanto non si rende necessaria la ricostruzione artificiale del plasma, come nella plasmafèresi convenzionale (2). Tuttavia, la FC è caratterizzata da una minore selettività, in quanto determina la rimozione significativa delle HDL che svolgono azione antiaterogena. Infine, è stata progettata una variante della Lipidoafèresi mediante FC che permette la rimozione dal plasma del Colesterolo-LDL (LDLC) (-61%) e della Lipoproteina (a) [Lp(a)] (-60%) -per 3 Litri di plasma filtrato- mediante un procedimento di termofiltrazione lipido-specifica (3).

2. La LDL-afèresi

La LDL-afèresi (LDL-a) è una tecnica di tipo extracorporeo che permette la rimozione selettiva e specifica dal plasma delle lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoprotein: LDL) e delle altre lipoproteine contenenti la apolipoproteina B100, le Very Low Density Lipoprotein (VLDL), le Intermediate Density Lipoprotein (IDL), e la Lp(a) (4). Alcuni Autori ritengono che il termine LDL-apheresis deve essere riservato alla afèresi per immunoassorbimento, valutata sperimentalmente 26 anni orsono da Stoffel ed introdotta nella pratica clinica da Borberg (5). Essa rappresenta una variante selettiva della plasmafèresi terapeutica convenzionale identificabile con il PE, già utilizzato con esiti favorevoli nel trattamento delle gravi ipercolesterolemie (1).

Tabella 1. Evoluzione tecnologica della plasmaferesi nel trattamento della grave ipercolesterolemia.

Anno	Autore	Tecnica
1967	De Gennes JL	Plasmaexchange a flusso discontinuo
1972	Turnberg LA	Plasmaexchange
1975	Thompson GL	Plasmaexchange a flusso continuo
1976	Lupien PJ	Aferesi delle LDL per cromatografia per affinità
1981	Hayashi R	Doppia Filtrazione
1981	Kikkewa T	Doppia Filtrazione
1981	Stoffel W	Immunoassorbimento
1983	V.Baeyer H	Doppia Filtrazione
1984-5	Yokoyama S	Doppio Assorbimento
1986	Seidel S	Doppia Precipitazione con eparina
1987	Antwiter GD, Daw P	Doppia Precipitazione con destrano
1993	Bosch T	Emoperfusione
2009	Stefanutti C	Lipocollect

adattata da: Borberg H. et al. (5).

Le tecniche selettive hanno il vantaggio di non rimuovere il C-HDL e altre proteine essenziali del plasma, limitandosi alla sottrazione quasi esclusiva delle lipoproteine contenenti apo B100. La variante tecnica più efficiente della LDL-a è rappresentata dall'adsorbimento mediante anticorpi anti-LDL ottenuti immunizzando il siero di ovini (immunoassorbimento). La LDL-a per immunoassorbimento prevede la separazione e il successivo passaggio del plasma così ottenuto attraverso colonne nelle quali sono adesi ad una matrice di sefariosio, anticorpi anti-LDL ottenuti dal siero di pecora. Il principio dell'adsorbimento viene utilizzato anche in altri sistemi, nei quali legami non covalenti tra la apo B100 con carica positiva, interagiscono con supporti di materiale inerte con carica negativa. E' quanto avviene nella LDL-a mediante destransolfato su cellulosa, dove il plasma ottenuto mediante separazione con un filtro a fibre cave di polisulfone, viene perfuso in due filtri che funzionano alternativamente. Il destransolfato (con cariche negative: polianione) adeso su un supporto di cellulosa, assorbe selettivamente le lipoproteine contenenti apoB100 (con cariche positive: policazione). L'interazione si realizza mediante legami deboli (legami elettrostatici). Il plasma depauperato delle lipoproteine aterogene viene reinfuso con la componente corpuscolata al paziente. Una altra metodica si basa sul principio della precipitazione delle lipoproteine contenenti apo B100 in presenza di eparina in una soluzione a pH acido. In questo sistema (Heparin Extracorporeal LDL Precipitation – HELP) il plasma ottenuto dopo filtrazione del sangue intero mediante un filtro capillare, viene miscelato in rapporto 1:1 con una soluzione tampone a pH 4.85 di acetato ed eparina. Successivamente viene sottoposto ad eparinizzazione e riduzione del pH allo scopo di ottenere la precipitazione delle lipoproteine contenenti apo B100 e del fibrinogeno (F), che formano macroaggregati. Questi ultimi vengono rimossi da un filtro setaccio. Il plasma così depauperato delle lipoproteine aterogene viene perfuso attraverso un ulteriore filtro per la rimozione dell'eccesso di eparina e in seguito ad un procedimento di dialisi per riportare il pH ai valori fisiologici. Una recente, importante evoluzione della LDL-a è rappresentata dal sistema D.A.LI (Direct Adsorption of Lipids). Questa metodica non prevede la separazione del sangue intero. Essa permette una rimozione selettiva delle lipoproteine contenenti apoB100 direttamente dal sangue intero che perfonde un filtro costituito da sfere di poliacrilamide su cui sono adese molecole di acido sialico. Queste ultime legano selettivamente con un meccanismo elettrostatico la componente apo B100 delle lipoproteine. Risulta chiaro da quanto enunciato che maggiore è la selettività del sistema, migliore e più specifica è la rimozione.

Tabella 2. Variazioni medie percentuali del LDLC, HDLC, delle Apolipoproteine B ed AI (Apo B, Apo AI) della Lp(a) e del F. Differenze tra sei differenti tecniche di LDLa (1 volume plasmatico).

	PE	FC	DSC	HELP	IMA	DALI	Lipocollect
LDLC	72	65	73	69	65	67	61
HDLC	65	40	10	14	22	11	22
Apo B	69	59	62	53	56	55	51
Apo AI	68	45	16	12	20	25	25
Lp(a)	68	52	72	50	53	50	61
Fibrinogeno	58	36	16	44	23	25	39

adattata da: Stefanutti C e Coll. (2).

La tabella 2 riporta le riduzioni medie percentuali dei livelli plasmatici del LDLC, del HDLC, delle Apo B e AI, della Lp(a) e del F, ottenibili con le diverse tecniche di LDL-a. Si deve sottolineare che il sistema D.A.LI permette la rimozione delle lipoproteine aterogene direttamente dal sangue intero. Mentre nelle altre metodiche il processo di rimozione avviene sul plasma. Sia la LDL-a-DSC che la LDL-a-IMA consentono il trattamento di volumi quasi illimitati di plasma mentre il sistema LDLa-HELP non può superare i 3 L per trattamento. Ciò costituisce una certa limitazione della metodica. Peraltro, è attesa una variante del sistema che permetterebbe il *processing* di volumi maggiori di plasma. Il *set-up* del sistema D.A.LI è molto rapido e agevole, ma analogamente alla LDL-a-DSC e alla LDLa-HELP risulta meno economico della LDL-a-IMA, che consente per lo stesso paziente di riutilizzare le colonne anti-apoB100. Una altra recente metodica di LDLa permette la rimozione delle lipoproteine contenenti apo B100 dal sangue intero (emoperfusione). Essa è rappresentata da un sistema che utilizza filtri contenenti destransolfato (6). Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica di LDL-a (Lipocollect) che previa plasmaperfusione attraverso filtri contenenti bioreattori polianionici permette la rimozione delle lipoproteine contenenti apoB100 (7). Caratteristica peculiare di questo sistema, rispetto ad altri che utilizzano lo stesso principio dell'adsorbimento, è la riutilizzazione dei filtri per lo stesso paziente, al pari della tecnica aferetica di immunoassorbimento. Questo sistema può utilizzare sia filtri di piccolo volume sottoposti a cicli ripetuti di plasmaperfusione, sia filtri di volume maggiore che possono essere riutilizzati per lo stesso paziente. Questi ultimi vengono plasmaperfusi una volta sola per trattamento. Il contenuto dei filtri è costituito da una superficie porosa di un polianione in forma di gel solido (silica gel) che rimuove per adsorbimento le lipoproteine contenenti apo B100. Attualmente il sistema è in fase sperimentale. Non sono stati segnalati effetti collaterali, degni di nota. L'efficacia del sistema per quanto riguarda le percentuali di riduzione delle lipoproteine aterogene è alta e selettiva. Questo è stato osservato sia per i filtri di volume minore che per quelli di volume maggiore. A parità di volumi plasmatici trattati, la possibilità di riutilizzo dei filtri si traduce in un basso costo della procedura per paziente trattato. Deve essere sottolineato che tutte le tecniche di LDL-a descritte sono in grado di portare acutamente la concentrazione media postaferetica del C-LDL al di sotto del **valore soglia di 70 mg/dL**, che costituisce l'obiettivo primario della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare individuale (8). Inoltre, in alcuni studi clinici è stato anche dimostrato che tutte le tecniche di LDLa possono ridurre significativamente le subfrazioni piccole e dense delle LDL (*small dense LDL*) rispetto a quelle più grandi e leggere, mostrando quindi un effetto antiaterogeno non solo quantitativo, ma anche qualitativo (9,10).

3. Vantaggi e svantaggi delle tecniche di LA e di LDLa

Sono certamente a favore del PE il basso costo, l'elevata efficacia, la rimozione delle lipoproteine ricche in trigliceridi, la riduzione del F e la possibilità di utilizzare un separatore cellulare non dedicato. Al contrario, gli svantaggi sono rappresentati dalla assenza di selettività (riduzione significativa del HDLC) e dalla necessità di sostituire il plasma rimosso con albumina umana (costo elevato) (2). La FC mostra costi relativamente bassi, elevata efficacia, riduzione del F (-41% ca.) e *background* consolidato nel trattamento di diverse patologie. Purtroppo la metodica è semiselettiva, riduce in modo statisticamente significativo il HDLC e sono relativamente pochi gli studi di rilievo condotti con questa tecnica nel trattamento delle gravi dislipidemie (11). LA LDLa-DSC presenta i seguenti vantaggi: elevata efficacia, elevata selettività, utilizzo pluriennale nella pratica clinica. Di contro gli svantaggi sono rappresentati dalla necessità di un separatore cellulare dedicato, di costi mediamente elevati del *kit* monouso, della possibile attivazione della bradichinina durante il trattamento e della controindicazione alla concomitante terapia con ACE inibitori (2). La LDLa-HELP mostra una elevata efficacia, una buona selettività, una riduzione significativa del F ed una elevata velocità di conduzione della procedura. Gli svantaggi sono rappresentati dalla necessità di un separatore cellulare dedicato, di costi mediamente elevati del *kit* monouso, della possibilità di trattare un volume plasmatico di 3 L per sessione ed infine la necessità di flussi minimi di *inlet* > 40 ml/min (non indicato in pz. pediatrici) (12,13,14). La LDLa-IMA mostra teoricamente, bassi costi di esercizio, elevata efficacia e selettività e la possibilità di riutilizzare le colonne (30-35 trattamenti dichiarati). Gli svantaggi sono rappresentati dai costi elevati derivanti dall'iniziale acquisto delle colonne riusabili, dalla progressiva riduzione della *performance* delle colonne in termini di rimozione delle LDL e della Lp(a) e dalla necessità di un separatore cellulare dedicato attualmente di gestione non agevole. Criticità ulteriori sono rappresentate dalla necessità del controllo di sterilità delle colonne e dalla loro conservazione refrigerata (2,15,16,17). Il sistema D.A.LI presenta elevata selettività ed efficacia nell'adsorbimento emoperfusionale delle LDL, senza necessità di separazione del plasma nelle sue componenti. La rapidità di preparazione del sistema e la relativa breve durata del trattamento, rappresentano i punti di forza di questo sistema. Gli svantaggi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli di altre metodiche di LDLa per filtrazione: costi mediamente elevati, necessità di un separatore cellulare dedicato e controindicazione nel caso di una concomitante terapia con ACE inibitori. (18,19,20,21). Il sistema Lipocollect, di recente introduzione sperimentale, mostra alta selettività ed efficacia. Anche questa tecnica permette il riuso delle colonne nel singolo paziente. Gli svantaggi di questa metodica pionieristica sono rappresentati dalla necessità di due separatori cellulari integrati: il primo del tipo 'dedicato', il secondo con centrifuga, dalla gestione del sistema non agevole, dalla necessità del controllo di sterilità e della conservazione refrigerata delle colonne. Infine, è controindicata una concomitante terapia con ACE inibitori (7).

4. Effetti collaterali della Lipidoafèresi e della LDL afèresi

L'ipotensione e la nausea rappresentano i più comuni e principali effetti collaterali segnalati in corso di LDLa. A questi, seppure con frequenza nettamente bassa, può associarsi precordialgia in pazienti con cardiopatia ischemica, dovuta alle variazioni transitorie del volume circolante e alle modificazioni delle condizioni emoreologiche ed emodinamiche. Al contrario, nonostante le variazioni osservate del sistema coagulativo, si osservano raramente episodi emorragici intra- o post-aferefici. Da ricordare la possibilità di reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti a DSC-LDL-a o DALI-LDL-a o Lipocollect-LDL-a che possono insorgere per contemporanea assunzione di ACE inibitori durante l'afèresi. Tali reazioni sono da porre in relazione al rilascio in circolo di bradichinina, il cui catabolismo risulta ostacolato dagli ACE inibitori. Stefanutti e Coll., nel 1997, hanno riportato una frequenza ridotta di effetti collaterali in pazienti in età pediatrica sottoposti a LDL-a-DSC. Su un totale di oltre 300 sessioni, nel 93,5 % non sono stati evidenziati effetti collaterali. Mentre solo nel 2% è stata rilevata una lieve ipotensione e nell'1% un episodio di ipotensione grave. Nel 2% delle procedure sono state messe in evidenza difficoltà inerenti il

funzionamento degli accessi venosi o la necessità di reincannulazione. Si riportano nella tabella 3 gli effetti collaterali e la relativa frequenza in un campione di tutte le età e di entrambi i sessi, rilevati nell'ambito del **Italian Multicenter Study on LDL-apheresis Working Group (IMS-LDLa)**, il più vasto studio multicentrico mai condotto in Italia da un *network* di 19 centri che utilizzano le tecniche di LA e di LDLa. (22).

Tabella 3. Italian Multicenter Study on LDL-apheresis Working Group: effetti collaterali.

IMS-LDLa Centri: No. 19	
Effetti Collaterali	No. di eventi
Ipocalcemia sintomatica	8
Ematoma da venipuntura	230
Basso flusso di aspirazione	125
Coagulazione del circuito extracorporeo	44
Reazioni di tipo allergico	19
Algie gastrointestinali / Vomito	6
Febbre e brividi	--
Ipotensione arteriosa / Collasso	11
Reazione vaso-vagale	13
Emolisi	6
Aritmia cardiache	--

5. Volumi di trattamento

Obiettivo di una LA efficace è ottenere valori di LDLc e/o di Lp (a) che rispondano a standard internazionali di riferimento. Comunque, di ottenere la massima riduzione possibile, senza incorrere in eventi avversi. La rimozione di molecole dal plasma o dal sangue intero può essere prevista dalla seguente equazione:

$$C = C_i \exp(-Vt/V_p);$$

in cui C è la concentrazione dopo aferesi espressa in gr/L. C_i è la concentrazione iniziale, Vt è il volume trattato, V_p è il volume plasmatico, entrambi espressi in litri, ed exp significa "e" elevato a - Vt/V_p, dove "e" è il numero irrazionale di Nepero che equivale a 2,718281.

Il volume plasmatico viene calcolato in genere con una delle seguenti formule :

$$V_p (L) = 0.065 \text{ per peso corporeo (Kg) per } (L - \text{ematocrito}),$$

$$V_p (ml) = \text{peso corporeo (gr) per } 0.042;$$

o più semplicemente si ottiene in ml moltiplicando il peso corporeo in Kg per 40 – 50. La prevista riduzione di concentrazione delle lipoproteine non viene abitualmente raggiunta per effetto della redistribuzione intracompartimentale e della resintesi. Anche se sostanze di peso molecolare elevato come le lipoproteine tendono ad un lento equilibrio tra spazi intravascolari e interstiziali. Si evince, comunque, che la concentrazione dopo aferesi dipende dalla quantità di plasma trattato, anche se con l'aumentare del volume di trattamento l'efficacia complessiva di rimozione tende a diminuire. Una aferesi terapeutica di 1 volume plasmatico, calcolando una cinetica di rimozione di 1, ridurrà i valori circolanti del 55-60%, del 75%, con il trattamento di 1,4 volume plasmatico e di oltre l'80%, con 2 volumi plasmatici (23). Pochi sono i dati in letteratura circa i volumi da trattare. Si parla in maniera molto generica di trattamenti di 1- 1,5 volumi plasmatici (24). Peraltro, è di maggiore importanza individuare e raggiungere i livelli plasmatici cd. *target* interaferetici del trattamento, confidando anche, entro certi limiti, nell'effetto sinergico della terapia farmacologica. Per quanto riguarda i sistemi di assorbimento diretto delle lipoproteine dal sangue intero bisogna tener conto, ovviamente, del volume ematico totale. In accordo con la formula di Otto C., questo può essere calcolato in litri, come 1/13 del peso corporeo in chilogrammi (25). Con queste metodiche viene

elaborato in genere 1,3 – 1,5 volte il volume ematico totale, con rimozione pressoché sovrapponibile delle lipoproteine, ma inferiore a quella ottenuta con metodiche che permettono il trattamento del plasma (7,26).

6. Frequenza dei trattamenti

Obiettivo ideale è sempre quello di raggiungere una concentrazione interaferetica dei livelli del LDLc o della Lp(a) prossimi ai valori *target* consigliati dalle linee guida dirette alla prevenzione degli eventi cardiovascolari. Nella ipercolesterolemia familiare omozigote è necessario un trattamento settimanale. Nelle forme eterozigoti può essere sufficiente un intervallo di 10-15 giorni tra ogni procedura. In genere, sia pure con una certa variabilità individuale, i livelli plasmatici aumentano gradualmente, anche se l'incremento è meno rapido nella seconda settimana dal trattamento. Per quanto riguarda la Lp (a), dato l'elevato *turn-over* metabolico di questa molecola, le afèresi dovranno avere un intervallo massimo di 7-10 giorni. È degna di nota la variabilità individuale che si realizza in risposta alla terapia aferetica. Pertanto, i volumi e la frequenza dell'afèresi dovranno essere stabiliti, per ciascun paziente, attraverso una iniziale attenta valutazione individuale ed un accurato *follow-up*. Infatti, le lipoproteine tendono a ridursi nei primi 6-8 mesi di trattamento, per poi raggiungere un *plateau* pressoché stabile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975; 1:1208-1211.
- 2) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A: Comparison between different techniques of LDL-apheresis. *Int. J. Art. Organs* 1997; 21 (5-6):66-71.
- 3) Malchesky PS, Werynski A, Nomura H, Takeyama Y, Yamashita M, Nosè Y : Thermofiltration in hypercholesterolemia treatment: analysis of removal and posttreatment cholesterol recovery. *J Clin Apher.* 1990; 5(3):145-50
- 4) Thompson GR: LDL-apheresis. *Atherosclerosis* 2003 ; 167 : 1-13.
- 5) Stoffel W, Borberg H, Greve V: Application of specific extracorporeal removal of LDL in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2 (8254): 1005-1007.
- 6) Kobayashi A, Nakatani M, Furuyoshi S, Tani N: In vitro evaluation of dextran sulfate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoprotein-hemoperfusion. *Ther Apher* 2002; 6: 365-71.
- 7) Stefanutti C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Castelli A: LDL-apheresis: a novel technique (LIPOCOLLECT 200 ®). *Artif Org.* 2009; In press.
- 8) Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer, Jr, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake, Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Jr, Neil J. Stone, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association *Circulation.* 2004;110:227-239
- 9) Schamberger BM, Geiss H C, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KG: Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *Journal of Lipid Research* 2000; 41: 727-733,.
- 10) Matsunaga T, Takasaki S, Masakane I, Okazaki M, Tomoike H: Changes in lipoprotein profile after selective LDL apheresis. *Intern Med.* 2004; 43 (8):760.
- 11) Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, Gohlen B : From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in LDL-apheresis. *Ther Apher Dial* 2003 ; 7 : 350-358.
- 12) Jaeger BR: The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: a review. *Ther Apher Dial.* 2003; 7 (4):391-6.
- 13) Susca M : Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher.* 2001; 5 (5):387-93.
- 14) Blessing F, Wang Y, Nagel D, Seidel D: The efficacy and safety of the new heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation system (Plasmat Futura) in comparison with the currently used system (Plasmat Secura). *Ther Apher Dial.* 2004;8 (1):33-8.
- 15) Morelli F, Carlier P, Giannini G, De Luigi MC, Dejana AM, Ruzzenenti MR:Hypercholesterolemia and LDL apheresis. *Int J Artif Organs.* 2005; 28 (10):1025-31.
- 16) Stegmayr BG: A survey of blood purification techniques. *Transfus Apher Sci.* 2005; 32 (2):209-20.

- 17) Bambauer R, Schiel R, Latza R: Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Ther Apher Dial.* 2003; 7 (4):382-90.
- 18) Otto C, Berster J, Otto B, Parhofer KG: Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher.* 2007; 22 (6):301-5.
- 19) Julius U, Parhofer KG, Heibges A, Kurz S, Klingel R, Geiss HC: Dextran-sulfate-adsorption of atherosclerotic lipoproteins from whole blood or separated plasma for lipid-apheresis--comparison of performance characteristics with DALI and Lipidfiltration. *J Clin Apher.* 2007; 22 (4):215-23.
- 20) Poli L, Busnach G: Whole blood selective LDL-apheresis: a comparison of two different adsorbers. *Int J Artif Organs.* 2006; 29 (7):726-32.
- 21) Stefanutti C, Di Giacomo S, Di Caro M, Vivencio A, Musca A: DALI low-density lipoprotein apheresis in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemic patients using low-dose citrate anticoagulation. *Ther Apher.* 2001; 5 (5):364-71.
- 22) Stefanutti C and the Italian Multicenter Study (IMS) on LDL-apheresis (LDLa) Working Group The Italian Multicenter Study on LDL-apheresis: retrospective analysis (2007). *Ther Apher Dial.* 2009; In press.
- 23) Busnach G, Poli L, Cabibbe M, De Filippo C, Doriget PV: LDL-afèresi su sangue intero: esperienza clinica con due diverse colonne adsorbenti TN & D 2007; Anno XIX n.1: 5-11. Italian.
- 24) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL; American Society for Apheresis; 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.* 2007; 22 (3):106-75.
- 25) Otto C, Kern P, Bambauer R, Kallert S, Schwandt P, Parhofer KG: Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2003; 27 : 1116-22.
- 26) Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ: Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993; 17 : 640-652.

Indagini cardiovascolari nei pazienti in trattamento con la LDL-afèresi

Berni A

I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote presentano valori di colesterolo LDL 6-8 volte maggiore dei valori normali, con manifestazioni cliniche particolarmente severe e precoci nella vita: xantomi tendinei compaiono in giovane età e la malattia coronarica e/o la stenosi della radice aortica compaiono in età adolescenziale; spesso, la morte improvvisa e l'infarto miocardico compaiono prima dei 20 anni; solo il 20% dei pazienti portatori della forma eterozigote raggiunge i 70 anni.

Si comprende dunque l'importanza di una precoce diagnosi di malattia aterosclerotica cardiovascolare, atta a svelare l'eventuale presenza di forme subcliniche di malattia cardiovascolare con possibile evoluzione fatale.

Pertanto, tutti i soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare in forma omozigote devono eseguire:

- **Visita cardiologia ed ECG:** l'anamnesi e l'esame obiettivo cardiologico sono uno strumento necessario al corretto inquadramento del paziente; da effettuarsi alla diagnosi ed almeno **una volta l'anno nel follow-up**.
- **EcocolorDoppler cardiaco:** a completamento della stratificazione iniziale del danno d'organo; da effettuarsi alla diagnosi e **ogni 1-2 anni nel follow-up**, salvo diversa indicazione del curante cardiologo (disfunzione ventricolare sinistra, stenosi sopravvalvolare aortica, insufficienze valvolari da monitorare).
- **Test da sforzo:** per svelare la presenza di forme silenziose di ischemia miocardica; da effettuarsi alla diagnosi ed almeno **una volta l'anno nel follow-up**. Dove indicato si può sostituire con scintigrafia miocardica da sforzo o con stress farmacologico o con ecocardiografia con stress farmacologico.
- **EcocolorDoppler carotideo e degli arti inferiori:** necessario alla valutazione della presenza di danno d'organo; da effettuarsi alla diagnosi e **ogni 1-2 anni nel follow-up**, salvo diversa indicazione del curante cardiologo.
- **Coronarovernicolografia:** necessaria alla valutazione del grado di malattia aterosclerotica coronarica ed alla eventuale correzione del timing aferetico; in genere da effettuarsi alla diagnosi e **ogni 2 anni nel follow-up**.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Angiographic and pathological studies on regression of coronary atherosclerosis of FH patients who received LDL-apheresis treatment. Koga N., Artif Organs. 1992 Apr;16(2):171-6.
- 2) The retardation of progression, stabilization, and regression of coronary and carotid atherosclerosis by low-density lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia. Koga N., Ther Apher. 1997 Aug;1(3):260-70.
- 3) LDL apheresis in a homozygous familial hypercholesterolemic child aged 4.5. Stefanutti C, Notarbartolo A, Colloridi V, Nigri A, Vivencio A, Bertolini S, Bosco G, Berni A, Di Giacomo S, Mazzarella B. Artif Organs. 1997 Oct;21(10):1126-7
- 4) Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P, Vari R, Tarzia A, Mosiello A, Cantafora A. Clin Sci (Lond). 2001 Feb;100(2):191-8.

- 5) Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A, Rabbone I, Cerutti F, Bertolini S. Acta Paediatr. 2001 Jun;90(6):694-701.
- 6) Effects of low-dose atorvastatin and rosuvastatin on plasma lipid profiles: a long-term, randomized, open-label study in patients with primary hypercholesterolemia. Mazza F, Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Fraone N, Mazzarella B, Bucci A. Am J Cardiovasc Drugs. 2008;8(4):265-70.
- 7) Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. Stefanutti C, Vivenzio A, Giacomo SD, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Transfusion. 2009 Mar 23. [Epub ahead of print]

La Lipidoafèresi nella Pancreatite acuta associata a Grave Ipertrigliceridemia

Russi G

La pancreatite acuta costituisce una grave complicazione della Ipertrigliceridemia. L'incidenza della patologia è di 18 casi per 100000 pazienti/anno. L'ipertrigliceridemia è dovuta all'aumento delle lipoproteine responsabili del trasporto dei trigliceridi (TG) a causa di mutazioni genetiche relative alla lipoproteinlipasi (LPL) e del suo attivatore l'Apo C-II o secondaria a diabete, ipotiroidismo, gravidanza e farmaci. Un elevato aumento dei TG si ha sia nelle mutazioni omozigoti come nelle forme secondarie sovrapposte a difetti genetici ignorati. Le complicanze si evidenziano quando i TG sono superiori a 1500 mg/dL. Oltre alla pancreatite acuta sono descritti dolore cronico addominale, epatosplenomegalia, xantoma eruttivo, lipemia retinalis, neuropatie periferiche, perdita di memoria sino alla demenza, dispnea. La terapia medica standard della pancreatite acuta da Ipertrigliceridemia consiste nella nutrizione parenterale totale (TPN) con digiuno completo. Se è presente diabete va somministrata insulina. (1-2)

Razionale per il trattamento aferetico

Studi su casistica e un singolo trial controllato non randomizzato hanno valutato l'utilizzo della Plasmaferesi nel trattamento della Pancreatite da Grave Ipertrigliceridemia (Severe Hypertriglyceridemia). Il trial non randomizzato su 10 pazienti trattati con terapia medica standard e Plasmaferesi vs. 19 pazienti trattati con sola terapia medica standard, non ha tuttavia evidenziato differenze statisticamente significative relativamente alla mortalità e alle complicazioni sistemiche e locali. Non sono tuttavia fornite adeguate informazioni sui criteri con cui i due gruppi vengono confrontati. Gli Autori suggeriscono che i dati non probanti possano essere dovuti a un inizio ritardato della terapia aferetica e ne raccomandano un inizio precoce, pur non fornendo nel lavoro i dati relativi all'intervallo tra diagnosi e inizio della Plasmaferesi (3). Negli studi su casistica è stata riportata una riduzione del 70–80% dei TG con miglioramento dei sintomi della pancreatite dopo 1 o 2 TPE (4-5-6-7-8-9). Sono riportati 5 casi di donne gravide con pancreatite da Ipertrigliceridemia trattate con Plasmaferesi (in 4 casi il trattamento è stato effettuato dopo il parto, in 1 caso una Plasmaferesi mensile è stata utilizzata per controllare l'Ipertrigliceridemia sino al raggiungimento della vitalità fetale in modo da consentire il parto) (9). Sono riportati trattamenti con Plasmaferesi con esito positivo in casi di Pancreatite da Ipertrigliceridemia secondaria a isotretinoina, inibitori della proteinasi e ciclosporina (10-11). Una serie di casi di Pancreatite croniche ricorrenti da Ipertrigliceridemia refrattarie alla terapia medica ha evidenziato come la plasmaferesi preveniva ulteriori episodi di pancreatite (12). L'ASFA nelle sue linee guida 2007 ha inserito la Pancreatite acuta da Ipertrigliceridemia in categoria III con forza delle evidenze di tipo III per i pochi dati presenti in letteratura (13). Un recente studio multicentrico condotto su 17 pazienti con grave Ipertrigliceridemia e complicanze quali la Pancreatite acuta, ha mostrato non solo l'efficacia del TPE nel ridurre i chilomicroni, i TG e le altre lipoproteine a densità molto bassa, ma anche la utilità del trattamento nel prevenire recidive della patologia acuta pancreatico (14).

Note Tecniche

Metodiche: Possono essere usati nel trattamento aferetico della Pancreatite da Ipertrigliceridemia sia la Plasmaferesi Terapeutica che la Filtrazione a cascata. Il confronto tra queste due metodiche evidenzia una maggiore rimozione con il Plasma-Exchange rispetto alla Filtrazione a cascata, per la tendenza dei TG a occludere i pori dei filtri.

Frequenza delle procedure: Di norma è sufficiente una singola Plasmaferesi Terapeutica o Filtrazione a cascata per abbassare i TG e migliorare le condizioni cliniche dei pazienti. Il trattamento aferetico dovrebbe

essere attuato precocemente subito dopo la comparsa della Pancreatite. Talora può essere necessario un secondo trattamento entro 24-48 ore (15).

Volume trattato: 1–1.5 Volumi plasmatici.

Anticoagulanti: In gran parte dei lavori è stato utilizzato l'ACD-A. Alcuni autori hanno suggerito di utilizzare l'eparina per la sua capacità di determinare il rilascio della Lipoproteinlipasi (LPL) dai depositi endoteliali aumentando la rimozione dei TG (16). L'eparina potrebbe peggiorare le emorragie pancreatiche e pertanto il suo uso è controverso.

Liquidi di sostituzione: Molti autori hanno usato l'albumina. Altri hanno utilizzato Plasma Fresco Congelato poiché contenendo LPL favorirebbe la rimozione dei TG.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chait A, Brunzell JD. *Chylomicronemia syndrome*. Adv Intern Med 1992;37:249–273
- 2) *Aga Institute Technical Review On Acute Pancreatitis*. Gastroenterology 2007, 132:2022-2044
- 3) Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. *Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis*. World J Gastroenterol 2004;10:2272–2274.
- 4) W. Samtleben, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, Lennertz A, Bosch T. et al. *Therapeutic plasma exchange in intensive care setting*. Therapeutic Apheresis 2001, 5(5):351-357
- 5) Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. Digestion 2006;73(4):259-64.
- 6) Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. *Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasmaexchange and double-filtration variants*. J Clin Apher 2003; 18:32–36.
- 7) Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. *Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis*. J Clin Apher 2003;18:181–185.
- 8) Al-Humoud H, Alhumoud E, Al-Hilali N. *Therapeutic Plasma Exchange for Acute Hyperlipidemic Pancreatitis: A Case Series*. Therap Apher Dial 2008;12(3):202–204.
- 9) Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R, Ehringer H, Druml W, Widhalm K. *Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis*. Gastroenterology 1993;104:1527–1531.
- 10) Giannini G, Valbonesi M, Morelli F, Carlier P, De Luigi MC, Dejana AM, Ruzzenenti MR. *Hypertriglyceridemia: apheresis treatment*. The International Journal of Artificial Organs 2005, 28(10):1018-1024.
- 11) Routy JP, Smith GH, Blank DW, Gilfix BM. *Plasmapheresis in the treatment of an acute pancreatitis due to protease inhibitor-induced hypertriglyceridemia*. J Clin Apher 2001 16:157–159.
- 12) Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. *Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis*. Pancreas 1996;13:96–99.
- 13) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL; American Society for Apheresis; 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 2007; 22:106–175.
- 14) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P *Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Hypertriglyceridemia: a multi-center study*. Artificial Organs 2009; In press.
- 15) Athyros VG, Gioulele OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. *Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis*. J Clin Gastroenterology 2002, 34(4):472-475.
- 16) Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. *Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis*. Therapeutic Apheresis 1999, 3(3): 227-233

Sinossi

**delle Linee guida e delle raccomandazioni
per le indicazioni e la corretta applicazione
della LDL-afèresi**

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi

Consensus Panel

<i>Luigi Cattin</i>	Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (S.I.S.A)
<i>Giustina De Silvestro</i>	Società Italiana di Emaferesi (S.I.d.EM)
<i>Stefano Passalacqua</i>	Società Italiana di Nefrologia (S.I.N.)
<i>Claudia Stefanutti</i>	Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi (S.M.I.LDLa)

Esperti

Berni A, D'Alessandri G, Di Giacomo S, Ferraro PM, Fonda M, Marson P,
Naticchia A, Perrone G, Pintus P, Russi G, Staffolani E, Vivenzio A, Zenti MG

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi

- Premessa generale: La plasmafèresi terapeutica
- La Lipidoafèresi (lipoafèresi) e la LDL-afèresi: elementi normativi e giurisdizionali
- La I Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi ed iniziative successive
- Linee guida del Comitato Nazionale Interdisciplinare LDL-afèresi
- Stato delle iniziative internazionali inerenti nuove linee guida e raccomandazioni per l'applicazione della LDL-afèresi (Germania, Regno Unito, U.S.A., Italia)
- Lo Studio Multicentrico Italiano LDL-afèresi
- Prospettive emergenti di ricerca
- Assistenza ai nuovi centri e formazione continua
- Allegato al documento della II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi
- Linee guida e raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi

Linee guida e raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi

- Diagnosi genetico-molecolare delle dislipidemie e network dei centri di eccellenza
- LDL-afèresi nelle dislipidemie: indicazioni cliniche
- LDL-afèresi. Altre indicazioni: evidenze e limiti
- La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi nelle nefropatie
- LDL-afèresi in età pediatrica
- Indicazione alla LDL-afèresi nel Diabete Mellito
- Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza
- La Lipidoafèresi (o Lipoafèresi) e la LDL-afèresi: le tecniche
- Indagini cardiovascolari nei pazienti in trattamento con la LDL-afèresi
- La Lipidoafèresi nella Pancreatite acuta associata a Grave Ipertrigliceridemia

LDL-afèresi nelle dislipidemie: indicazioni cliniche

- Ipercolesterolemia familiare omozigote e doppio eterozigote (compound)
- Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva
- Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote
- IperLp(a)lipoproteinemia
 1. Forma isolata-incremento sierico (> 60 mg/dL) limitato alla sola Lp(a)
 2. Forma con livelli di Lp(a) e di colesterolo-LDL entrambi elevati (Lp(a)>60 mg/dL e colesterolo-LDL > 130 mg/dL)
- Grave ipercolesterolemia associata a cardiopatia coronarica progressiva non-FH
- Altre dislipidemie geneticamente determinate ad alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare

Ipercolesterolemia familiare omozigote e doppio eterozigote o compound

- La diagnosi deve essere clinica e genetico-molecolare, estesa ai familiari di I grado. Valutare l'estensione della xantomatosi
- L'inizio della terapia nel bambino intorno ai 6 anni di vita. Anticipazioni possibili dopo valutazione clinica caso per caso
- La diagnostica cardiovascolare noninvasiva ed invasiva non deve essere omessa prima dell'inizio del trattamento con LDL-afèresi. Variabili prognostiche da determinare: Lp(a)
- Il follow-up diagnostico cardiovascolare è auspicabile sia condotto nel singolo caso clinico secondo un criterio di personalizzazione
- Il cateterismo aortico e coronarico deve invece essere reiterato con cadenza biennale nei pazienti con lesioni coronariche e/o della valvola aortica, con rivascolarizzazione delle arterie coronarie o diretti alla correzione delle lesioni della valvola aortica all'atto del primo accesso al trattamento con LDL-afèresi o in tempi successivi
- Valgono analoghe raccomandazioni per la Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote

- La diagnosi deve essere clinica, estesa ai familiari di I grado
- La risposta al trattamento medico convenzionale (4 mesi) deve essere assente o insufficiente dal punto di vista terapeutico (target del C-LDL per l'individuo ad alto rischio < 70 mg/dL) o deve aver messo in evidenza una comprovata intolleranza alla terapia farmacologica
- La presenza di cardiopatia coronarica clinicamente documentata sostiene fortemente l'indicazione al trattamento con la LDL-afèresi
- Anche in assenza di complicanze ischemiche, la valutazione preliminare diagnostica cardiovascolare noninvasiva ed invasiva non deve essere omessa e deve essere reiterata
- La diagnostica cardiovascolare invasiva può essere omessa, su giudizio clinico del Medico Specialista che ha in osservazione e cura il paziente. Di tale decisione il Medico si assume la responsabilità

Grave ipercolesterolemia associata a cardiopatia coronarica ingravescente non-FH

- La difficoltà oggettiva di un inquadramento diagnostico univoco di tale condizione morbosa, che può avere, ma non necessariamente una etiologia genetica, ovvero riconoscere varie cause primitive o secondarie, deve ricondurre il Medico Specialista alla clinica
- Valutazione accurata del Rischio Cardiovascolare Globale ed il quadro clinico cardiovascolare oggettivo del paziente
- La risposta alla terapia medica convenzionale deve essere assente o insufficiente ovvero deve essere messa in evidenza una comprovata intolleranza
- Un valore di Lp(a) > 60 mg/dL rappresenta un elemento clinico e diagnostico che rafforza ma non esclude l'indicazione al trattamento di LDL-afèresi
- Un ricorso alla LDL-afèresi non comprovato da una rigorosa valutazione clinica, caso per caso, non è giustificato, né ammissibile

IperLp(a)lipoproteinemia

Forma isolata: incremento sierico (> 60 mg/dL) limitato alla sola Lp(a)

- La diagnosi **deve** essere clinica, estesa ai familiari di I grado
- Risposta alla terapia medica convenzionale assente o insufficiente (**target suggerito della Lp(a) < 30 mg/dL**) o comprovata intolleranza
- Una cardiopatia coronarica clinicamente documentata è fattore che sostiene fortemente l'indicazione alla LDL-afèresi
- La valutazione diagnostica cardiovascolare non invasiva ed invasiva preliminare è ineludibile
- Può essere ammessa, a giudizio del Medico Specialista, l'indicazione preventiva quando elevati livelli di Lp(a) nel probando non si associano a cardiopatia coronarica, ma il suo rischio cardiovascolare globale è elevato e si associa ad una storia familiare di cardiopatia coronarica precoce definita in modo inoppugnabile
- Lp(a)>60 mg/dL e colesterolo-LDL > 130 mg/dL
- I criteri guida per l'indicazione al trattamento di LDL-afèresi non si discostano da quelli enunciati per la forma precedente
- L'associazione con cardiopatia coronarica clinicamente documentata conferma fortemente l'indicazione

Altre dislipidemie geneticamente determinate ad alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare

- Non si può escludere aprioristicamente che quadri clinici di alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare indotti da altre dislipidemie geneticamente determinate non possano potenzialmente rappresentare condizioni cliniche elegibili per il trattamento di LDL-afèresi
- Si pensi all'entità nosologicamente nota come Iperlipemia Familiare Combinata (o Iperlipemia a Fenotipi Multipli). Tuttavia, devono essere scrupolosamente rispettati i criteri indicati al punto 3 (FH Etz)
- Un ricorso alla LDL-afèresi non comprovato da una rigorosa valutazione clinica, caso per caso, non è giustificato, né ammissibile

La LDL-afèresi pediatrica

- E' stato dimostrato che la LDLa può indurre un arresto della progressione e in alcuni casi la regressione delle lesioni ATS nei pazienti in età pediatrica
- E' auspicabile un approccio terapeutico, il più precoce possibile: 6-7 anni; non superare 8-9 anni! (lesioni a valvola aortica e coronaria dx). Eventuali anticipazioni sono in relazione alla severità del singolo caso clinico
- Per quanto attiene le tecniche di LDLa devono essere rispettati i seguenti criteri: strumenti caratterizzati da flessibilità ed adattabili alle diverse condizioni fisiologiche del bambino rispetto all'adulto
- Riduzione della superficie corporea, diversi valori della PA, incremento della portata degli accessi vascolari, particolare sensibilità all'aliquota di extracircolo

- I regimi di flusso a bassa portata e la relativa stasi che spesso segue la venipuntura, suggeriscono l'eparinizzazione degli aghi
- I connettori a doppia via di accesso sono sostanzialmente indispensabili per l'infusione parenterale diretta a sostenere il circolo (emergenza)
- Il salasso iniziale deve essere ridotto e/o compensato con contemporanea infusione di succedanei plasmatici, sol. fisiologica, glucosata al 5%, al fruttosio, ecc.
- Adattabilità psicofisica (supporto psicologico e pediatrico)

Il diabete mellito e la LDL-afèresi

- Il DM si associa a gravi complicanze micro- e macroangiopatiche. Il rischio coronarico è 3-5 volte superiore rispetto ai non DM a parità di altri fattori di rischio. Incremento del rischio di restenosi
- La PAD provoca la severa condizione nota come 'piede diabetico' con le gravi lesioni conseguenti (ulcere cutanee, gangrena) che possono condurre ad amputazioni
- La LDLa ha impatto favorevole sul LDLC, Fibrinogeno, Endotelio, Attivaz. Piastrinica, microcircolo ed emoreologia. Fattori di rilievo nella terapia della PAD
- I dati disponibili su questa particolare indicazione della LDLa, sono promettenti ma scarsi (non studi randomizzati). E' necessario un ampliamento delle evidenze
- Nella Sdr. Nefrosica da nefropatia diabetica la LDLa migliora proteinuria e funzione renale

LDL-afèresi e Lipidoafèresi in gravidanza

- Esistono evidenze non numerose ma chiare, della utilità del Plasma-Exchange e della LDLa nel trattamento delle iperlipidemie in gravidanza
- L'IMA ha incidenza dello 0.1% ma l'aumento dei lipidi si associa ad un aumento del 30% della morbilità materno-fetale (ritardo di crescita in utero ed ATS infantile)
- Il PE risolve la grave ipertrigliceridemia (deficit LPL, apoCII) evolvente vs la pancreatite (1/1060 parti)
- La LDLa è **indicata** nelle pazienti affette da IF omozigote già in afèresi prima della gravidanza o da IF eterozigote (casi selezionati) che assumevano statine prima della gravidanza
- E' stata riportata una indicazione della LDLa nella preeclampsia sulla base dell'impatto sulla microcircolazione e funzione endoteliale

Il Consensus Conference Italiana LDL-afèresi: Linee guida e raccomandazioni

- Produzione di due pubblicazioni su medline in Italiano ed in Inglese (documento ufficiale); pubblicazione su siti web (Registri SIDEM e SIN; Sito SISA ed ANIF)
- Richiesta di presentazione e divulgazione del documento nell'ambito delle Società Scientifiche: SIDEM, SIN, SISA, SIMI, Gruppo di Studio delle Malattie Dismetaboliche e dell'Aterosclerosi
- Iniziative di contatto delle Autorità Sanitarie: livello nazionale e livello regionale
- Continuazione delle iniziative scientifiche multicentriche nell'ambito dello Studio Italiano Multicentrico LDL-afèresi

**Supervisione scientifica ed editoriale
della II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi**

Prof.ssa Claudia Stefanutti

Coordinazione Studio Italiano Multicentrico LDL-afèresi
Italian Multicenter Study on LDL-apheresis - Coordinator

Dipartimento di Clinica e Terapia Medica
Sezione ed Ambulatorio di Plasmaferesi Terapeutica
'La Sapienza' Università di Roma
Az. Policlinico Umberto I
V.le del Policlinico, 155
00161 Roma

Tel: ++39 (06) 49970578
email: plasmaferesi@tin.it

