

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, Vivencio 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