

# LDL-AFERESI: AGGIORNAMENTI E STATO DELL'ARTE

## Studio Multicentrico Italiano LDL-Aferesi (SMILDLa)

**Claudia Stefanutti, Serafina Di Giacomo, Claudia Morozzi**

Unità di Tecniche Terapeutiche Extracorporee, U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Roma "La Sapienza", Policlinico "Umberto I", Roma

### LDL apheresis: an update and overview. LDL apheresis in Sardinia, Italy (SMILDLa)

*LDL apheresis (LDLa) is an invasive therapeutic tool to control qualitative and quantitative disorders of lipid metabolism. It is aimed at achieving a metabolic balance in association with lipid-lowering drugs in patients with severe, genetically determined or acquired dyslipidemia who do not reach clinically adequate LDL-cholesterol (LDL-C) levels (<70 mg/dL) despite appropriate lipid-lowering drug treatment. A poorly known dyslipidemia is constituted by elevation of lipoprotein (a) [Lp(a)], which appears to be genetically determined and not influenced by diet or lipid-lowering medication. An Lp(a) level exceeding 30 mg/dL is an independent risk factor for premature cardiovascular disease and cerebrovascular disease. Numerous data support the notion that cardiovascular risk reduction is related to the degree of reduction of LDL-C, and the progression of atherosclerosis can be delayed or reversed by intensive and continuous cholesterol-lowering treatment. After the introduction of HMG-CoA reductase inhibitors (statins), the clinical benefit of cholesterol-lowering treatment has received significant confirmation. However, this treatment has shown poor results in the most severe, genetically determined forms. LDLa is an intensive extracorporeal cholesterol-lowering treatment approach with well documented efficacy and safety. It has also shown effects not directly correlated with its lipid-lowering activity, such as antioxidant effects on oxidized LDL and antiinflammatory effects on the cytokine network, the endothelium and the coagulation system. Finally, data acquired by the Italian Multicenter Study on LDLa Working Group were highlighted and the new evidence in the literature discussed.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no support for the preparation of this article.

### KEY WORDS:

Cytokines,  
Dyslipidemia,  
Cholesterol  
lowering,  
LDL apheresis,  
Lp(a)

### PAROLE CHIAVE:

Citochine,  
Dislipidemia,  
Ipocolesterole-  
mizzante,  
LDL-afesi,  
Lp(a)

### Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Claudia Stefanutti  
Unità di Tecniche Terapeutiche  
Extracorporee  
U.O.C. Immunoematologia e  
Medicina Trasfusionale  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Università di Roma "La Sapienza"  
Policlinico "Umberto I"  
Viale del Policlinico 155  
00161 Roma  
e-mail: cstefanutti@alice.it  
claudia.stefanutti@uniroma1.it

## INTRODUZIONE

La LDL-afesi (LDLa) rappresenta uno strumento terapeutico invasivo (extracorporeo) di controllo dei disturbi qualitativi e quantitativi del metabolismo lipidico, essenzialmente rivolto al conseguimento del "compenso metabolico" in associazione con i farmaci ipolipemizzanti (1, 2, 4). Il concetto di dislipidemia "refrattaria" deve essere inteso come riferimento alla condizione cosiddetta di "poor response" o "non-response" nel paziente con grave dislipidemia geneticamente de-

terminata o acquisita che non raggiunge livelli adeguati di colesterolemia-LDL (CLDL) (target attuale: <70 mg/dL), nonostante un approccio plurifarmacologico ipolipemizzante adeguato per qualità e dosi. Condizione aggravante è rappresentata dalla contestuale presenza di un impegno aterosclerotico coronarico o extracoronarico documentato dalla valutazione anamnestico-clinica e dalle tecniche di indagine cardiovascolare non invasive e invasive (3). La contemporanea presenza di altri farmaci quali gli antipertensivi, gli antiaggreganti e i cosiddetti farmaci di inferenza cardio-

logica costituisce il "frame" di riferimento per definire il modello reale di prevenzione polifarmacologico-non farmacologico (LDLa) dell'aterosclerosi polidistrettuale. Una dislipidemia poco nota e sottostimata perché molto spesso non diagnosticata è rappresentata dall'elevazione dei livelli di lipoproteina (a) o Lp(a), una lipoproteina con struttura quasi identica alle LDL, ma che possiede anche un'apoproteina, detta apo(a), con elevato grado di analogia per il plasminogeno. I livelli di Lp(a) risultano essere geneticamente determinati e poco influenzati dalla dieta o dal trattamento con farmaci ipolipemizzanti. Livelli elevati di Lp(a), superiori a 30 mg/dL, sono un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare precoce e per gli eventi ischemici cerebrovascolari, probabilmente a causa di un effetto protrombotico e antifibrinolitico. Si possono, pertanto, trovare soggetti con valori di colesterolo totale e LDL entro i limiti della norma, ma in cui la frazione LDL contiene elevati valori di Lp(a) (>30 mg/dL) e che pertanto saranno esposti a un rischio di aterosclerosi significativamente più elevato rispetto ai soggetti normali (12). Numerosi dati suffragano attualmente l'idea che la riduzione del rischio cardiovascolare sia correlata al grado di riduzione del LDL (5). È stato, inoltre, dimostrato che la progressione dell'aterosclerosi può essere ritardata o, perfino, invertita da un trattamento ipocolesterolemizzante di tipo intensivo ed eseguito continuativamente (6, 7). La summenzionata affermazione è drammaticamente confermata dai risultati di diversi studi clinici effettuati su pazienti affetti da ipercolesterolemia grave, geneticamente determinata come IF omozigote ed eterozigote "compound". Inoltre, si ritiene che l'insieme dei benefici clinici sia strettamente correlato con le misure di intervento di tipo ipolipemizzante. Negli ultimi anni, con l'introduzione degli inibitori dell'HMGCoA-reduttasi, gli effetti favorevoli del trattamento ipocolesterolemizzante sulla mortalità coronarica e per tutte le cause hanno ricevuto significative conferme. Tuttavia, tale trattamento, a base di resine e statine, ha mostrato scarsi risultati nelle forme di Ipercolesterolemia Familiare omozigote, doppio eterozigote o "compound heterozygous", eterozigote grave ("poor" o "non-responders", Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva e IperLp(a) lipoproteinemia [IperLp(a)]; questi pazienti spesso non rispondono quasi affatto alla terapia farmacologica (13). La LDLa rappresenta, oggi, un approccio terapeutico ipocolesterolemizzante intensivo ben documentato e di comprovata efficacia. Nelle ultime due decadi, sono stati effettuati considerevoli progressi nella comprensione del ruolo e delle possibilità della LDLa come approccio terapeutico intensivo diretto alla riduzione delle lipoproteine aterogene nel siero (8-11). Recentemente, sono stati, inoltre, riferiti altri effetti non direttamente correlati con l'attività ipolipemizzante

della suddetta tecnica, come l'azione antiossidante sulle lipoproteine a bassa densità e antinfiammatoria sull'endotelio e sul sistema delle citochine (5). Infine, nella relazione, sono stati messi in evidenza i dati raccolti nell'ambito del primo *Studio Multicentrico Italiano per la LDL-afesi* (N. 22 Centri) a oltre cinque anni di distanza dal suo progetto iniziale. Sono state discusse e delineate le nuove evidenze di letteratura che hanno reso necessario un aggiornamento delle Linee Guida rivolte all'uso della predetta tecnica, nell'ambito della nuova *Il Consensus Conference Italiana* realizzata in un contesto specialistico multidisciplinare.

## LDL-AFERESI: ALTRE INDICAZIONI

Le recenti Linee Guida ASFA 2007 considerano l'afesi selettiva esclusivamente come opzione terapeutica per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare, omozigote (categoria I) o eterozigote (categoria II); nella categoria II, per le stesse indicazioni, è contemplato il *plasma exchange*. Tra le tecniche selettive, 5 metodiche vengono indicate come equivalenti per efficacia di riduzione del LDL e per la prevenzione primaria, postprimaria e secondaria degli eventi coronarici. La FDA ha approvato per l'impiego clinico negli U.S.A. due metodiche: l'adsorbimento con destransolfato e la precipitazione con eparina in ambiente acido (HELP). 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 anni), con andamento evolutivo e perdita della visione centrale. Non sono disponibili studi sufficienti, secondo i criteri ASFA, per far rientrare questa indicazione in una delle categorie previste (*P = Pending*). In letteratura possiamo trovare dati sperimentali circa l'applicazione della LDLa a diverse patologie: la perdita improvvisa dell'udito (*sudden hearing loss*) è tra le prime patologie, oltre all'ipercolesterolemia familiare, oggetto di un'indagine sperimentale, e in questo ambito esistono anche studi controllati, il più noto dei quali ha visto arruolati più di 200 pazienti (15). In una review del 2007 sono stati riportati successi e insuccessi dell'utilizzo della LDLa per indicazioni extra-metaboliche:

- nella malattia cerebrovascolare;
- nella vasculopatia periferica, soprattutto degli arti inferiori, nei diabetici;
- nella neuropatia ottica ischemica non artritica (NAION).

Il rationale 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

(17). La LDLa è stata utilizzata anche nel trattamento delle malattie renali, in particolare nella glomerulosclerosi focale segmentaria e nella sindrome nefrosica associata al diabete. Condizione più particolare è la glomerulosclerosi focale segmentaria, frequente nel trapianto di rene: diversi studi sembrano dimostrare che la LDLa può essere utilizzata con successo, poiché, contemporaneamente, riduce le lipoproteine, diminuisce la proteinuria, aumenta la concentrazione proteica e di albumina e migliora la funzionalità renale (18). I meccanismi d'azione che si ipotizza siano alla base dell'attività e dell'efficacia della LDLa sarebbero i seguenti:

- miglioramento degli aspetti emoreologici per la riduzione del fibrinogeno;
- 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;
- riduzione dei fattori circolanti di permeabilità vascolare;
- effetti antinfiammatori, con riduzione di LDL-ossidate, P-selectina, PCR, ICAM-1;
- aumento della risposta a steroidi o CyA per diminuita interazione farmacologica, grazie alla rimozione dei lipidi; questo meccanismo, in particolare, potrebbe motivare la risposta positiva della glomerulosclerosi focale post-trapianto renale.

Gli effetti favorevoli che si possono ottenere 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, oggetto di studio da parte di diversi Autori (15). Tutti gli effetti osservati potrebbero, quindi, essere considerati "effetti collaterali favorevoli" di una procedura nata per indicazioni diverse. I risultati ottenuti con il trattamento in patologie diverse dalla grave ipercolesterolemia potrebbero, quindi, essere riferiti a un'azione aspecifica. L'unico dato certo e inconfutabile è l'efficacia del trattamento nell'ipercolesterolemia familiare omozigote e nelle forme non omozigoti gravi, non rispondenti a una terapia dietetica e farmacologica, come anche recentemente ribadito in letteratura (16).

## STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO LDL-AFERESI (SMILDLA)

Numerosi dati suffragano attualmente l'idea che la riduzione del rischio cardiovascolare sia correlata al grado di riduzione della LDL. Negli ultimi anni, con l'introduzione degli inibitori dell'HMGCoA-reduttasi, gli effetti favorevoli del trattamento ipocolesterolemizzante sulla mortalità coronarica e per tutte le

cause hanno ricevuto significative conferme. Tuttavia, tale trattamento, a base di resine, statine, fibrati ed ezetimibe, ha mostrato scarsi risultati nelle forme di lperLp(a) il cui *target* desiderabile di riferimento è <30 mg/dL. Spesso è, invece, molto superiore alla soglia di 60 mg/dL, considerata di maggiore rischio. Questi pazienti spesso non rispondono quasi affatto alla terapia farmacologica e mostrano spesso una cardiopatia coronarica e un profilo metabolico spesso molto diverso, caratterizzato dal contemporaneo aumento dei livelli plasmatici delle LDL e della Lp(a) o della sola Lp(a), come nell'lperLp(a) isolata. Infine, nell'ultimo decennio, sono stati fatti sforzi considerevoli nel tentativo di sviluppare nuove tecniche di LDLa per poter coniugare innovazione, efficacia e sicurezza a semplicità di progetto per quanto attiene i *disposables* (tubatismi e filtri), i substrati biocompatibili e gli strumenti (separatori cellulari) giunti ormai a una seconda generazione, oltre al progressivo miglioramento del *software* che ha permesso lo sviluppo di sistemi d'uso più agevole, con una riduzione dei tempi di pretrattamento (riempimento dei tubatismi e filtri e inizializzazione: *rinsing* e *priming*) e la possibilità di riutilizzare, nello stesso paziente, il substrato biocompatibile diretto alla rimozione delle lipoproteine contenenti ApoB100. L'*Italian Multicenter Study-LDLa Working Group (IMSLDLAWG)* è la realtà organizzativa e operativa entro la quale gli esperti in LDLa e in *Lipid-apheresis* (Lipidoafèresi, LA) del nostro Paese collaborano sulle tematiche cliniche, tecniche, scientifiche e sperimentali inerenti. Per quanto riguarda le *guidelines* a cui uniformarsi, il gruppo ha deciso di varare una nuova *Consensus Conference Italiana* nel 2009, che ha tenuto in considerazione le raccomandazioni e le *guidelines* internazionali e fungerà da protocollo comune di orientamento rivolto anche all'aggiornamento specialistico e alla formazione e che potrà essere esteso ai nuovi centri che desiderino aderire al *network* (19, 20).

## CENTRI SARDI DELL'IMSLDLAWP

**Sassari 1** Giuseppe Piredda. Anestesia e Rianimazione - Università 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"

**Nuoro** Patrizia Vatteri. UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "S. Francesco"

**Cagliari** Paolo Pintus, Sandra Anedda. Centro Malattie Dismetaboliche e Arteriosclerosi - Ospedale "G. Brotzu".

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE DI RICERCA

A Roma, il 15 Maggio 2009 si è svolta la *II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afesi* nell'ambito del Corso Interdisciplinare di Aggiornamento "Lipidclub 2009" (20). Sono state sottolineate le evidenze relative alle indicazioni della LDLa delle ultime due decadi. Gli Esperti che hanno partecipato alla *II Consensus Conference* appartengono ad aree disciplinari diverse, al fine di portare un contributo alla definizione di Linee Guida applicabili da Operatori Sanitari di diversa afferenza disciplinare. Sono state, così, estese "Le nuove Linee Guida e raccomandazioni per le indicazioni e l'uso appropriato della LDL-afesi". La sintesi descrittiva dell'evento e il documento *in extenso* sono riportati *on-line* all'indirizzo: <http://ees.elsevier.com/nmcd/>. È corollario della *Consensus* stabilire, dove possibile, dei protocolli operativi comuni, attraverso lo sviluppo di studi multicentrici prospettici. 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 e valutare gli *endpoints* primari e secondari dello studio. Gli studi retrospettivi, di tipo multicentrico, soprattutto se effettuati nell'ambito di iniziative quali i *network* e i registri, servono a conoscere ciò che è stato possibile mettere in evidenza della realtà pregressa e trasversale dell'oggetto clinico e scientifico sotto osservazione (19). Questi dati 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 selezionati in relazione agli *endpoints* primari e secondari e assegnati in modo *random* a due gruppi, rispettivamente di trattamento e controllo, è quanto di più auspicabile nella sperimentazione riguardante le nuove indicazioni e le nuove tecnologie aferetiche. Uno studio condotto da uno o preferibilmente più centri prospettivamente, che ha un carattere di multicentricità, si esprime non solo a livello locale, ma può essere espresso a livello nazionale e, persino, sovranazionale. Tra le ipotesi sperimentali che nella ricerca nell'ambito della LDLa attendono uno sviluppo vi sono le seguenti:

- studi sui parametri di flogosi e sugli effetti pleiotropici delle tecniche di LDLa e di LA;
- studi prospettivi multicentrici sugli *endpoints* cardiovascolari nelle gravi dislipidemie;
- applicazione della LDLa in altre patologie, come le vasculopatie post-trapianto cardiaco, la *Sudden Hearing Loss*, la *Maculopatia Degenerativa* o altre pato-

logie per le quali la LDLa potrebbe essere suggerita ed eventualmente indicata, dopo un'adeguata sperimentazione. Infine, vi è la validazione di separatori cellulari di seconda generazione e di nuove tecniche emoperfusionali e/o dirette al *reusable*.

## RIASSUNTO

La LDL-afesi (LDLa) rappresenta uno strumento terapeutico invasivo di controllo dei disturbi qualitativi e quantitativi del metabolismo lipidico, rivolto al conseguimento del "compenso metabolico" in associazione con i farmaci ipolipemizzanti in pazienti con grave dislipidemia geneticamente determinata o acquisita che non raggiungono livelli adeguati di colesterolemia-LDL (target: <70 mg/dL), nonostante un approccio plurifarmacologico ipolipemizzante adeguato. Una dislipidemia poco nota è rappresentata dall'elevazione dei livelli di lipoproteina (a) (Lp(a)) che risultano essere geneticamente determinati e poco influenzati da dieta o da farmaci ipolipemizzanti e che, se superiori a 30 mg/dL, sono un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare precoce e cerebrovascolare. Numerosi dati suffragano l'idea che la riduzione del rischio cardiovascolare è correlata al grado di riduzione della colesterolemia-LDL e che la progressione dell'aterosclerosi può essere ritardata o invertita da un trattamento ipocolesterolemizzante di tipo intensivo e continuativo. Con l'introduzione degli inibitori dell'HMGCoA-reduttasi, gli effetti favorevoli del trattamento ipocolesterolemizzante hanno ricevuto significative conferme. Tuttavia, tale trattamento ha mostrato scarsi risultati nelle forme geneticamente determinate. La LDLa, rappresenta, oggi, un approccio terapeutico ipocolesterolemizzante intensivo, ben documentato e di comprovata efficacia. Sono stati, inoltre, riferiti effetti non direttamente correlati con l'attività ipolipemizzante della suddetta tecnica, come l'azione antiossidante sulle LDL e antinfiammatoria sull'endotelio e sul sistema delle citochine. Infine, si evidenzieranno i dati raccolti nell'ambito del primo Studio Multicentrico Italiano per la LDLa e verranno discusse le nuove evidenze di letteratura che hanno reso necessario un aggiornamento delle Linee Guida rivolte all'uso della predetta tecnica.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W. Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Means of Specific Immunoabsorption. *J Clin Apher* 1988; 4: 59-65.
2. Kroon AA, Demacker PN. The rebound after LDL apheresis. Kinetics and estimations of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000; 152 (2): 519-26.
3. Thompson GR, Teng B, Sniderman AD. Kinetics of LDL subfractions. *American Heart Journal* 1987; 113 (2), Part 2, 514-7.
4. Thompson GR, Lowenthal R, Myant R. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975; 1: 1208-11.
5. Cuffin L, Petrucco A, Cazzolato G, et al. Low Density Lipoprotein – Apheresis Decreases Oxidized Low Density Lipoprotein and Monocyte to Endothelial Cells. *ASAIO J* 1997; 43: 209-13.
6. Thompson GR, Heart-Uk LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198 (2): 247-55.
7. Thompson GR. LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1-13.
8. 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* 1998; 82: 1489-95.
9. 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* 1996; 28: 1696-704.
10. Kroon AA, Astein WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 945-54.
11. Adachi H, Niwa A, Shinoda T. Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995; 19: 1243-7.
12. Keller C. Aheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a) as a risk factor audits management. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (1): 2-8.
13. Gordon BR. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 308-13.
14. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. 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).
15. Sukfull M, Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9348): 1811-7.
16. Onofrillo D, Accorsi P. What's going on in LDL apheresis? *Transfus Apher Sci* 2007; 37: 213-21.
17. Jaynes B, Provias J. Evidence for altered LRP/RAGE expression in Alzheimer lesion pathogenesis. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5 (5): 432-7.
18. Kobayashi S. Applications of LDL-apheresis in nephrology. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 9-15.
19. Stefanutti C and the Italian Multicenter Study (IMS) on LDL-apheresis (LDLa) Working Group (2010). The Italian Multicenter Study on LDL-apheresis: retrospective analysis. *Ther Apher Dial* 2007; 14 (1): 79-86.
20. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (10): 761-2.