

## **INDICAZIONI AL TRATTAMENTO con LDL-AFERESI**

La LDL-aferesi è una metodica extracorporea di rimozione selettiva, da plasma o da sangue intero, delle lipoproteine contenenti apoB100 [VLDL, IDL, LDL, Lp(a)] con metodiche chimico-fisiche o immunologiche. La terapia aferetica trova indicazione nei pazienti con gravi forme di ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote, che sono refrattari al trattamento farmacologico o intolleranti ai farmaci, allo scopo di prevenire o rallentare la malattia cardiovascolare (1).

Un singolo trattamento di LDL-aferesi determina una riduzione di oltre il 50% delle lipoproteine aterogene, tuttavia già nelle 24-48 ore successive all'aferesi si assiste ad un graduale innalzamento della colesterolemia che raggiunge valori prossimi a quelli pre-aferesi dopo 10-13 giorni: ciò è dovuto sia alla mobilitazione del colesterolo dai depositi periferici, sia alla sintesi epatica di nuovo colesterolo (2). La somministrazione di statine in combinazione con la LDL-aferesi ne aumenta l'efficacia terapeutica permettendo di rallentare la risalita della colesterolemia nei giorni successivi al trattamento. Per i pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote, la recente introduzione nella pratica clinica di lomitapide, inibitore della sintesi delle lipoproteine contenenti apoB, ha permesso di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici anche in questa classe di pazienti (3).

La terapia con LDL-aferesi si è dimostrata efficace nell'arrestare la progressione delle lesioni aterosclerotiche e in alcuni casi nel determinarne la regressione (4-6). Questo effetto non dipende solamente dalla riduzione dei livelli di colesterolo-LDL ma anche dall'azione su altri meccanismi implicati nella patogenesi dell'ateroma: modulazione dei livelli circolanti di markers pro-infiammatori e pro-trombotici come la rimozione delle LDL ossidate, la riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno e la diminuzione dell'adesione dei monociti alle cellule endoteliali (7-12).

Le indicazioni al trattamento con LDL-aferesi secondo la Consensus Italiana del 2009 sono le seguenti (13-14):

- **ipercolesterolemia familiare omozigote** (e doppia eterozigosi)
- **ipercolesterolemie primitive**: devono essere trattati i pazienti che rispondono ad almeno due dei seguenti requisiti:
  - a) assenza di risposta alla terapia dietetica e plurifarmacologica
  - b) presenza di ateromasia grave (sintomatica o asintomatica; ivi compreso anche il pregresso infarto acuto del miocardio)
  - c) angioplastica coronarica, bypass aorto-coronarico (o altra chirurgia maggiore vascolare), ove i presidi farmacologici non garantiscano, con ragionevole certezza, di mantenere la pervietà dei bypass;
  - d) trapianto cardiaco.

Il miglioramento dell'emoreologia e della funzione endoteliale promosso dalla LDL-aferesi rappresenta una opzione terapeutica per le patologie sostenute dalle alterazioni del microcircolo come la sordità improvvisa, la neuropatia ottica ischemica e la vasculopatia periferica (15-16).

Queste nuove indicazioni terapeutiche sono state recepite dalla Società Americana di Aferesi e sono state inserite nelle Linee Guida ASFA del 2013 (17). Anche l'iperlipoproteinemia (a) è stata inserita fra le indicazioni delle Linee Guida ASFA, grazie ai risultati di recenti studi clinici controllati (18-19).

In conclusione, la dislipidemia rappresenta il principale fattore causale della malattia cardiovascolare e della sua progressione. Il trattamento farmacologico ipolipemizzante promuove una significativa riduzione dei lipidi ematici e degli eventi cardiovascolari, tuttavia la rimozione extracorporea delle lipoproteine aterogene rappresenta una importante opzione terapeutica aggiuntiva per i pazienti che non rispondono alla terapia medica. Ha inoltre un ruolo terapeutico anche per le malattie caratterizzate da disfunzione endoteliale e alterazione del microcircolo come la perdita improvvisa di udito, la degenerazione maculare e il piede diabetico ischemico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1-13.
- 2) Kroon AA, Demacker PN. The rebound after LDL-apheresis. Kinetics and estimations of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000; 152: 519-526
- 3) Cuchel M, Rader DJ. Microsomal Transfer Protein Inhibition in Humans. *Curr Opin Lipidol* 2013, 24:246-50.
- 4) Tatami R, Inoue N, Itoh H et al for the LARS Investigators. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and Lipid lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a Multicenter Study. *Atherosclerosis* 1992,95:1-13.
- 5) Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826-35.
- 6) Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T et al: The low density lipoprotein apheresis coronary morphology and reserve trial (LACMART). Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by Low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *J of American College of Cardiology* 2002; 40: 220-7
- 7) Cattin L, Petrucco A, Cazzolato B et al. Low density lipoprotein-apheresis decreased oxidized low density lipoproteins and monocyte adhesion to endothelial cells.
- 8) Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Minichilli F, Ferdeghini E, Sampietro T. Myeloperoxidase modulation by LDL-apheresis in Familial Hypercholesterolemia. *Lipid in Health and Disease* 2011,10: 185-193. *ASAIO J* 1997, 43:209-13
- 9) Zenti MG, Stefanutti C. Effects of selective H.E.L.P. LDL-apheresis on plasma inflammatory markers concentration in severe dyslipidemia: Implication for anti-inflammatory response. *Cytokine* 56(3):850-4; 2011.
- 10) Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and Low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine* 2011, 56:842-9
- 11) Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other marker of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001 ; 158 : 495-8.
- 12) Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2004; 174: 151-156
- 13) II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi. Linee guida e raccomandazioni per le indicazioni e la corretta applicazione della LDL-afèresi. Consensus Panel: L. Cattin, S. De Silvestro, S. Passalacqua, C. Stefanutti. Esperti: A. Berni, G. D'Alessandri, S. Di Giacomo, P.M. Ferraro, M. Fonda, P. Marson, A. Naticchia, G. Perrone, P. Pintus, G. Russi, E. Staffaloni, A. Vivencio, M.G. Zenti. Roma 15 Maggio 2009
- 14) Stefanutti C. The 2009 2<sup>nd</sup> Italian consensus conference on LDL-apheresis. *Nutrition, Metabolism and cardiovascular disease* 2010;20:761-2

- 15) Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled trial. . *Laryngoscope* 2010;120:800–807.
- 16) Weiss N. A critical Review on the use of Lipid Apheresis and Rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease the diabetic foot syndrome. *Seminars in Dialysis* 2011
- 17) Schawartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – Evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013, 28:145-284
- 18) Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigel F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seidel D. Longitudinal cohort study of the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6: 229–239.
- 19) Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci* 2010;42:21–26.