

GIORGIO BATTAGLIA

GABRIELE LIUZZO

AFERESI TERAPEUTICA NELLA PRATICA CLINICA



Galatea Editrice
Acireale

PRESENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA PER L'AFERESI TERAPEUTICA IN NEFROLOGIA

Ghil Busnach*, Stefano Passalacqua°

per il Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia.

U.O. Nefrologia, Dialisi e Terapia del Trapianto,
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*, e Servizio di Nefrologia
e Dialisi, Università Cattolica Sacro Cuore, C.I. Columbus, Roma °.

A fronte di una mole di lavori che danno indicazioni sulla corretta compilazione di linee guida, non esistono ancora Linee Guida recenti sull'aferesi terapeutica in nefrologia.

I principali lavori che sono serviti di riferimento per la produzione delle seguenti Linee Guida vengono qui elencati:

TABELLA I.
• AMA Panel on Therapeutic Plasmapheresis: Current Status of Therapeutic Plasmapheresis and Related Techniques - JAMA 1985;253:819-25.
• Klein HG, Balow JE, Dau PC, et al. - Clinical Applications of Therapeutic Apheresis - J Clin Apheresis 1986;3:1-92.
• Leitman SF, Kucera E, McLeod B, et al. - Guidelines for Therapeutic Hemapheresis - Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, 1992.
• Special Issue: Clinical Applications of Therapeutic Hemapheresis - J Clin Apheresis 1993;8/4.
• Società Italiana di Nefrologia. Gruppo di Studio per l'Aferesi Terapeutica - Tecniche di aferesi ad uso clinico, Indicazioni all'aferesi terapeutica in Nefrologia, Tariffe ambulatoriali per le metodiche comunemente in uso - Midia Ed., Monza, 1998

Nella produzione delle Linee Guida bisogna tenere conto del fatto che sono delle raccomandazioni, e che non si tratta di indicazioni terapeutiche obbligatorie, ma che nascono dal consenso tra specialisti che si occupano dell'argomento.

La produzione delle Linee Guida ha seguito i criteri riassunti nella Tabella II, mentre nella Tabella III è riportato il processo di revisione che è stato effettuato.

TAB. II:
PRODUZIONE DELLE LINEE GUIDA
• Descrizione dei principali parametri clinici e di laboratorio; eziopatogenesi più probabile
• Approccio terapeutico complessivo
• Definizione del ruolo dell'aferesi terapeutica
• Dettagli tecnici procedurali
• Bibliografia selezionata

TAB III:
DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI REVISIONE
• Revisione critica della letteratura
• Analisi delle informazioni ricavate
• Produzione di raccomandazioni per il trattamento di una serie di malattie

Per produrre raccomandazioni, è necessario analizzare e capire quali sono i gradi di evidenza della letteratura, e questo è probabilmente uno dei punti più critici per quanto riguarda l'aferesi terapeutica. In effetti, i trials randomizzati e controllati, che sono sicuramente i "golden standards" che tutti vorrebbero avere, sono in questo campo estremamente ridotti. Esiste un motivo per spiegare la carenza di studi controllati: generalmente, nella letteratura sull'aferesi terapeutica, i lavori riportano studi clinici con gradi di evidenza del secondo e del terzo tipo

(TAB IV), secondo quanto era stato definito dal Comitato ASFA del '86.

Le raccomandazioni scaturite dall'analisi della letteratura hanno una forza di evidenza che dipende dal tipo di analisi e di disegno dei singoli lavori.

TAB IV	
GRADI DI EVIDENZA	
• I	Trials controllati randomizzati
• II - 1	Trials controllati non randomizzati
• II - 2	Studi osservazionali controllati (casi-controlli)
• II - 3	Studi osservazionali non controllati
• III	Studi descrittivi, opinione degli esperti

da: U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services: An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Baltimore, Williams&Wilkins, 1989.

I gradi di evidenza della Tabella precedente sono stati successivamente modificati nel '96 dalla American Association of Blood Banks (AABB), e ridiscussi nel '98 dal Gruppo di Studio per l'Aferesi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia, come indicato nella Tab. V.

TAB V	
•	Comitato ASFA 1986: definizione di categorie di malattie per le quali l'aferesi terapeutica può rappresentare una opzione terapeutica;
•	Successivamente modificata dal Comitato di Terapia Extracorporea della AABB, 1992;
•	Categorie adottate e aggiornate dal Gruppo di Studio per l'Aferesi Terapeutica della SIN, 1998

Le malattie suscettibili di trattamento con aferesi terapeutica vengono attribuite a 4 diverse categorie a seconda della importanza terapeutica che l'aferesi può avere per il loro trattamento:

TAB VI
CATEGORIA I : l'aferesi è standard e accettabile. Vi rientrano malattie per le quali viene considerata terapia primaria o di prima scelta in aggiunta alle terapie iniziali. L'efficacia è documentata da trials clinici ben controllati o da una larga serie di studi pubblicati.
CATEGORIA II : l'aferesi è generalmente accettata. Viene considerata terapia di supporto piuttosto che di prima scelta. La letteratura riporta per lo più studi informativi o piccole serie di pazienti.
CATEGORIA III : i dati della letteratura sono insufficienti per stabilire l'efficacia, oppure non è stato documentato un adeguato rapporto tra rischio e beneficio. In questa categoria vi sono numerosi reports aneddotici, casi per i quali il consenso non è univoco, e risultati conflittuali di trials clinici. In questa categoria di malattie, l'aferesi potrebbe essere usata come tentativo eccezionale in un singolo paziente, o come forma di terapia in corso di valutazione nell'ambito di un protocollo terapeutico di ricerca.
CATEGORIA IV : trials controllati non hanno documentato l'efficacia dell'aferesi; studi controllati insufficienti o aneddotici non hanno potuto documentare l'efficacia. Per queste malattie l'aferesi non dovrebbe essere utilizzata, a meno che non rientri nell'ambito di un protocollo di ricerca.

Da questa analisi scaturisce la successiva TAB VII, in cui vengono riportate le principali malattie nefrologiche o di interesse nefrologico, in cui l'aferesi può essere considerata come opzione terapeutica, assieme, alla categoria di importanza che il trattamento riveste per quella malattia. Per quanto riguarda la patologia strettamente renale, sindrome di Godpasture e crioglobulinemia rientrano in categoria I, sulla base delle evidenze riportate dalla letteratura, mentre nella categoria II rientrano le sindromi emolitico-uremiche, e le insufficienze renali rapidamente progressive in corso di paraproteinemie o di glomerulonefriti rapidamente progressive. Restano in categoria III il trattamento del rigetto di trapianto renale, sia con plasmaferesi tradizionale che con metodiche di immunoadsorbimento, il trattamento delle recidive di sindrome nefrosica da glomerulosclerosi focale nel trapianto (e nelle forme idiopatiche) e il condizionamento pretrapianto nel caso di pazienti iperimmunizzati con anticorpi linfocitotossici, per i quali la scarsità di letteratura pubblicata, per quanto interessante, non consente una migliore definizione.

TAB VII

Malattie nefrologiche o di interesse nefrologico, in cui l'aferesi può essere considerata come opzione terapeutica

Patologia	Malattia	Tecnica aferesi	Categoria
Autoimmune	TTP	PE	I
	LES	PE, Adsorbim	II
	Vasculiti sistemiche ANCA+	PE, Adsorbim	II
	Rigetto d'organo	Fotoferesi	III
Metabolica	Intossicazioni esogene	PE, Adsorbim., Perfusion	II
	Ipercolesterol. familiare	PE	II
		Adsorbim,Perfus	I
Renale	Crioglobulinemia	PE	I
	Sindr. Goodpasture	PE, Adsorbim	I
	Sindr. emolitico-uremica	PE	II
	Mieloma e paraproteinemie	PE	II
	GN rapidam. progressive	PE	II
	Rigetto di rene, Recidive Sindr. Nefrosiche	PE, Adsorbim	III
	Condizionamento pre-tx	Adsorbimento	III

Vi è generale consenso per quanto riguarda il razionale dell'impiego dell'aferesi (TAB VIII) : preme sottolineare l'importanza dell'ultimo punto, la necessità cioè di impiegare, dove possibile, sempre la tecnica di rimozione più selettiva.

TAB VIII
Razionale all'impiego dell'aferesi terapeutica
<ul style="list-style-type: none"> • Sostanza da rimuovere: circolante, dimensioni p.m.>15000, in grado di formare complessi non depurabili con emofiltrazione o la dialisi; • Emivita sufficientemente lunga da rendere più conveniente la sua rimozione extracorporea; • Sostanza con tossicità acuta intrinseca; • Se l'aferesi è scelta razionale di trattamento, è razionale anche scegliere sempre la metodica più selettiva di rimozione.

Stabilito il razionale all'impiego dell'aferesi terapeutica, devono essere considerati i possibili meccanismi d'azione della tecnica (TAB IX).

TAB IX

Probabili meccanismi d'azione dell'aferesi nelle malattie di interesse nefrologico

- Rimozione di un fattore circolante anomalo, o fisiologico ma in eccesso:
 - anticorpo
 - immunocomplessi
 - proteina mielomatosa
 - fattore "tossico"
- Sostituzione o rimpiazzo di un fattore plasmatico carente
- Altri effetti sul sistema immunitario:
 - rimozione di mediatori immunitari
 - sblocco del sistema reticoloendoteliale
 - effetti di regolazione immune

Sono stati pubblicati pochi trials prospettivi controllati di forza statistica adeguata per trarre conclusioni sull'efficacia reale dell'aferesi terapeutica.

Tra le cause della scarsità di lavori documentati devono essere considerati svariati fattori, tra i quali la relativa rarità delle patologie trattate, il frequente raggruppamento, a scopo di pubblicazione, di malattie eterogenee, i frequenti studi retrospettivi, nonché l'impiego abituale di controlli storici, con protocolli terapeutici e farmacologici diversi.

E' d'altra parte riconosciuto che la storia naturale di molte malattie trattate con aferesi è caratterizzata da episodi spontanei di riacutizzazione e di remissione.

Le diverse soglie di intervento terapeutico nei diversi centri rendono difficile inoltre confrontare i risultati.

In ultimo, è di fondamentale importanza il fatto che in nefrologia, l'aferesi è sempre un trattamento di supporto alla terapia immunosoppressiva, e ne consegue, nella valutazione della sua efficacia e nella indicazione delle sue possibilità, che è comunque prevedibile a priori

solo un piccolo beneficio addizionale nei confronti delle terapie consolidate. Per poterne evidenziare e validare gli effetti, si renderebbe necessario un largo campione di dati, ma questo è difficile proprio per le caratteristiche delle malattie da trattare e la loro numerosità.

Vi è nella letteratura scientifica la diffusa abitudine a pubblicare con maggiore facilità lavori che riportino risultati positivi o confortanti per lo sperimentatore, essendo meno frequente la pubblicazione di studi negativi. Ne consegue che, in relativa carenza di studi controllati, vi possa essere per l'aferesi terapeutica una sovrastima di efficacia.