

Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-aferesi

**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:

<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)

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 elegibile 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 rivascolarizzazione, 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 Trasfusionale
ASL 3 Pistoia

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

Reggio Emilia: Gianpaolo Russi. UOC Medicina Trasfusionale 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 Trasfusionale –
Ospedale "S. Antonio Abate"

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

Viterbo: Maria Rita Guitarrini. Dipartimento di Medicina Trasfusionale Lazio Nord
ASL Viterbo - Ospedale "Bel Colle"

Prospettive emergenti di ricerca

Stabilire, dove possibile, dei protocolli operativi comuni, permette 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, 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.