



Aferesi ed Endotelio: Nuove Indicazioni all'LDL Aferesi

Dott. Gianpaolo Russi

Medicina Trasfusionale (Dir. Dott. R. Baricchi)
A. O. Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia



LDL Aferesi

Effetti sull' endotelio e sulla microcircolazione

- Riduzione di:
LDL-C (62%), oxLDL (47%), Lp(a) (56%), fattore vonWillebrand (57%), Fibrinogeno (58%), PCR (65%)
- Rimozione di molecole di adesione:
ICAM (15.5%), VCAM (29.1%), P-selectina (26.0%), E-selectina (24.0%)
- Riduzione della viscosità plasmatica: 19%
- Riduzione dell'aggregazione eritrocitaria: 60%

1. BR Jaeger et al. *Ther Apher Dial*, 2003; 7(4): 391-396

2. KP Mellwig et al. *Ther Apher Dial*, 2003; 7(3): 365-369

LDL Aferesi: Effetti sulle molecole di adesione

Journal of Clinical Apheresis 17:38-43 (2002)

The Effects of Three Different LDL-Apheresis Methods on the Plasma Concentrations of E-Selectin, VCAM-1, and ICAM-1

Klaus Empen,* Carsten Otto, Uli C. Brödl, and Klaus G. Parhofer

Medical Department II, Ludwig-Maximilians-University, D-81366 Munich, Germany

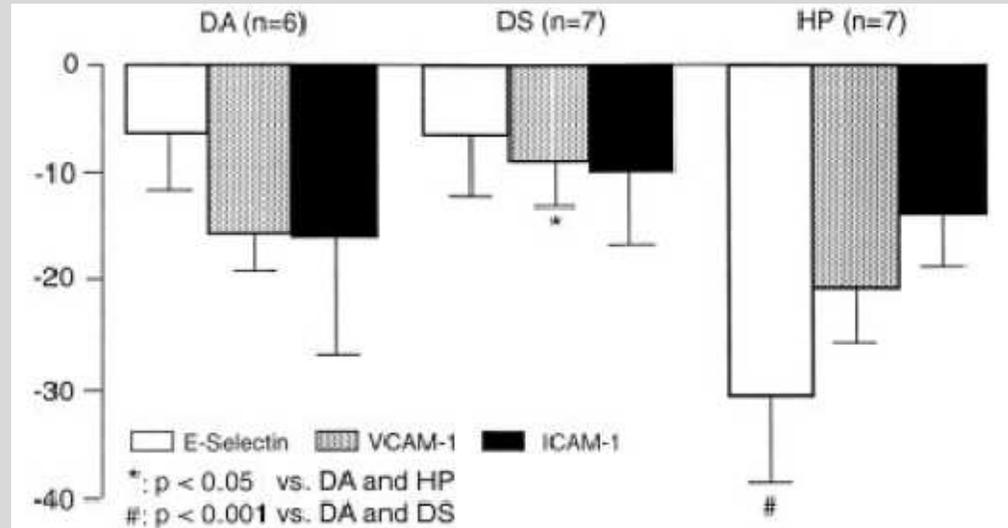
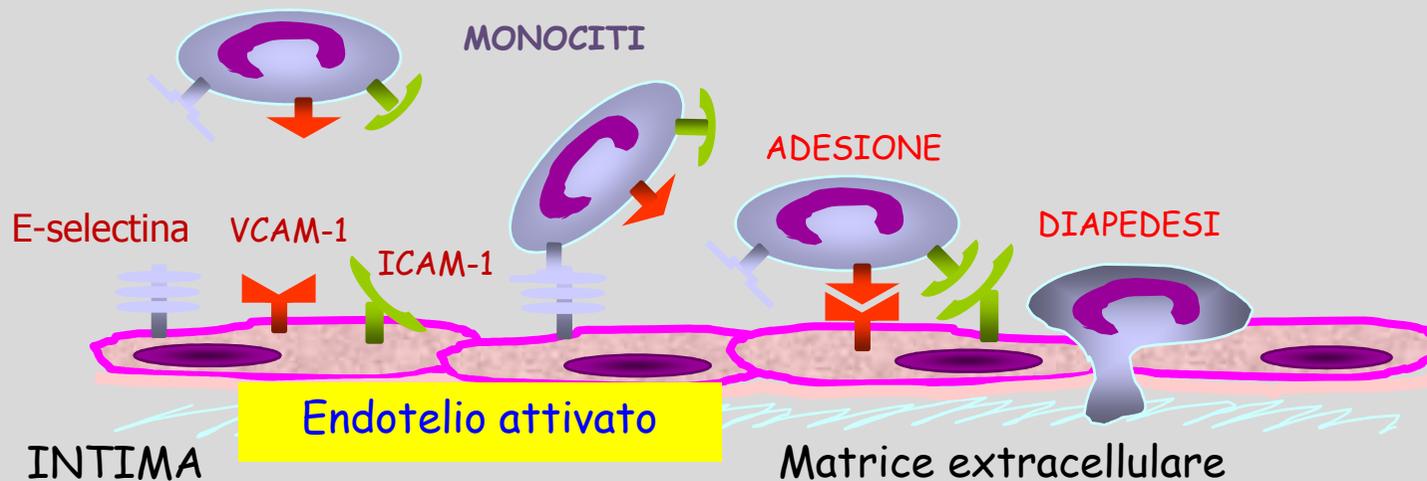


Fig. 1. Change of adhesion molecule levels before vs. after LDL-apheresis expressed as percentage. DA = direct absorption; DS = dextran sulfate adsorption; HP = heparin-induced extracorporeal LDL precipitation.



LDL-Aferesi: Effetti "Pleiotropici"

Riequilibrio della funzione endoteliale e dell'omeostasi vascolare (vasodilatazione per maggiore bio-disponibilità di NO)

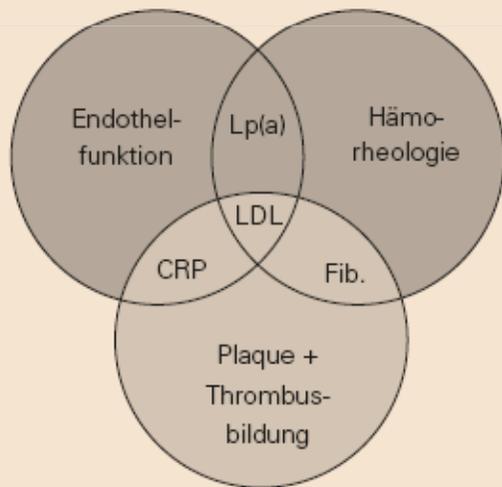
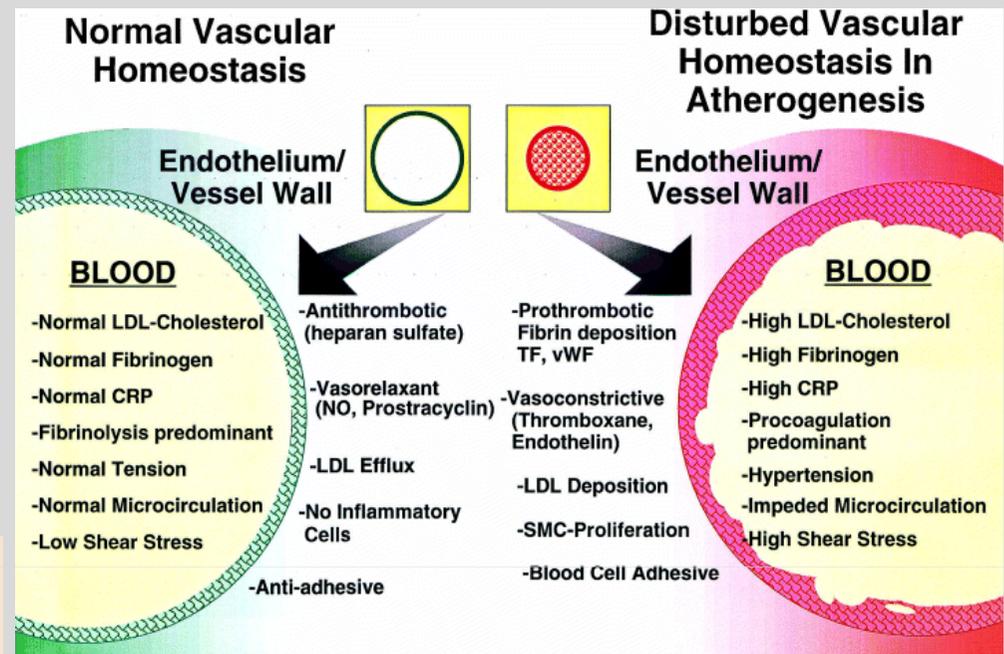


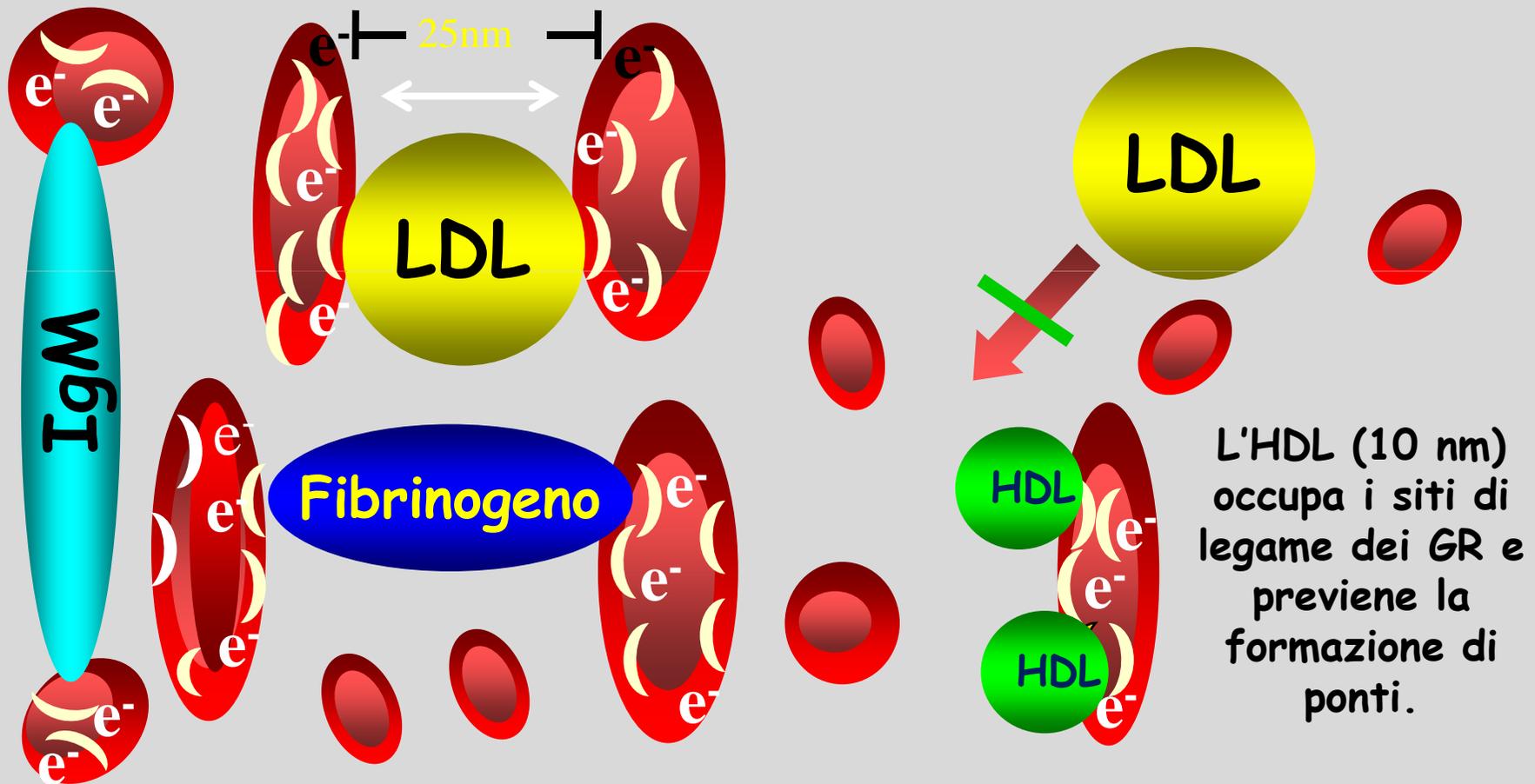
Abbildung 3. Wechselwirkung von LDL, Lp(a), Fibrinogen und CRP in der Atherogenese.

Figure 3. Reciprocal action of LDL, Lp(a), fibrinogen, and CRP in atherogenesis.

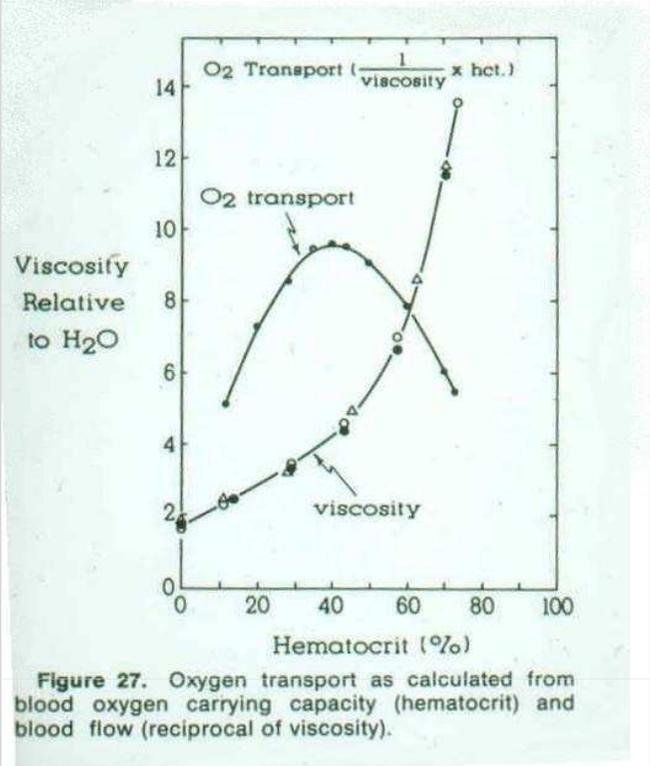
Contrasta l'azione degli agenti protrombotici con immediato miglioramento dei parametri emoreologici.

Proteine Plasmatiche e Aggregazione Eritrocitaria

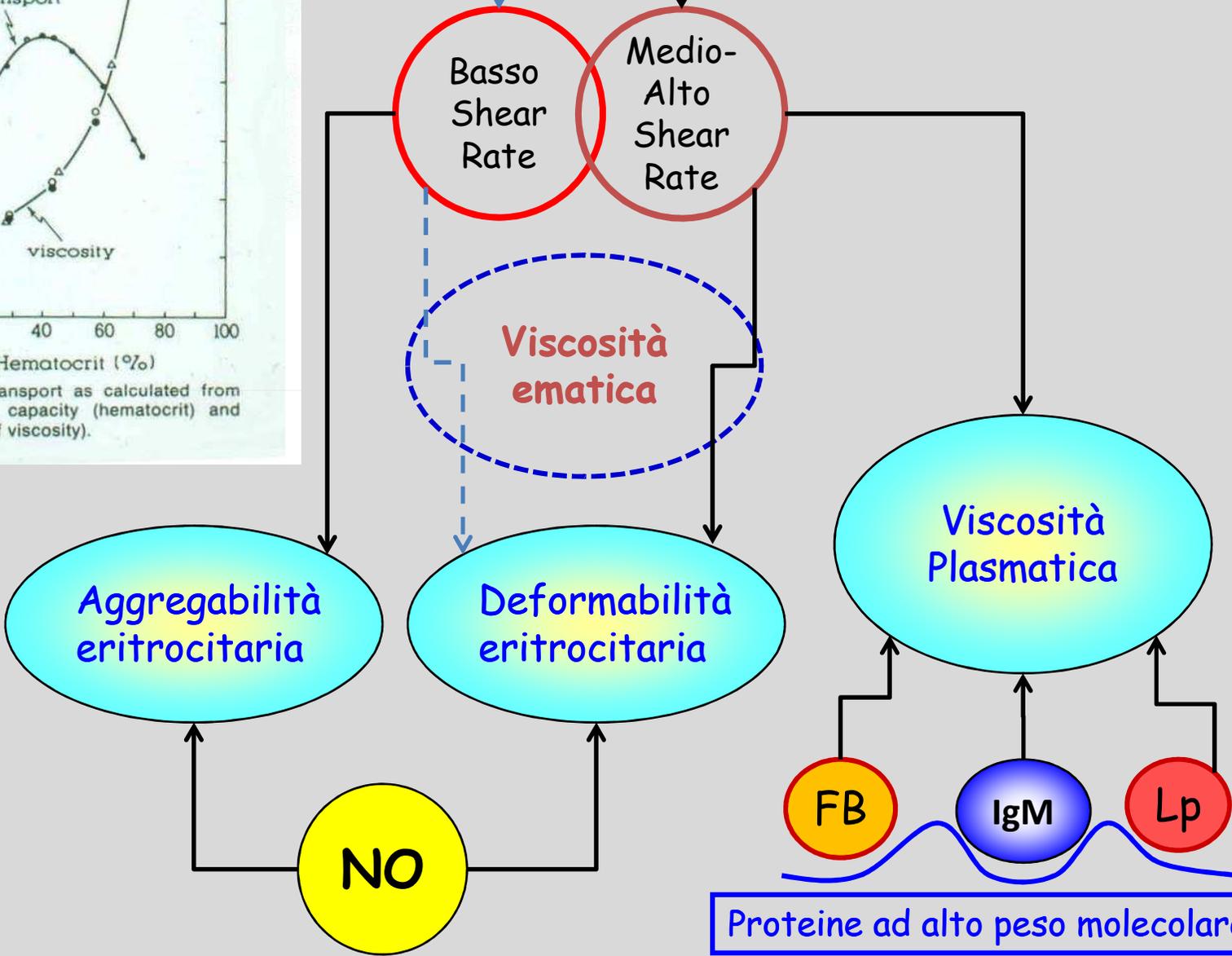
La forza di repulsione elettrostatica dei GR è attiva fino a 25 nm.
LDL (30 nm), IGM (100nm) e Fibrinogeno (47 nm) formano ponti tra i GR.



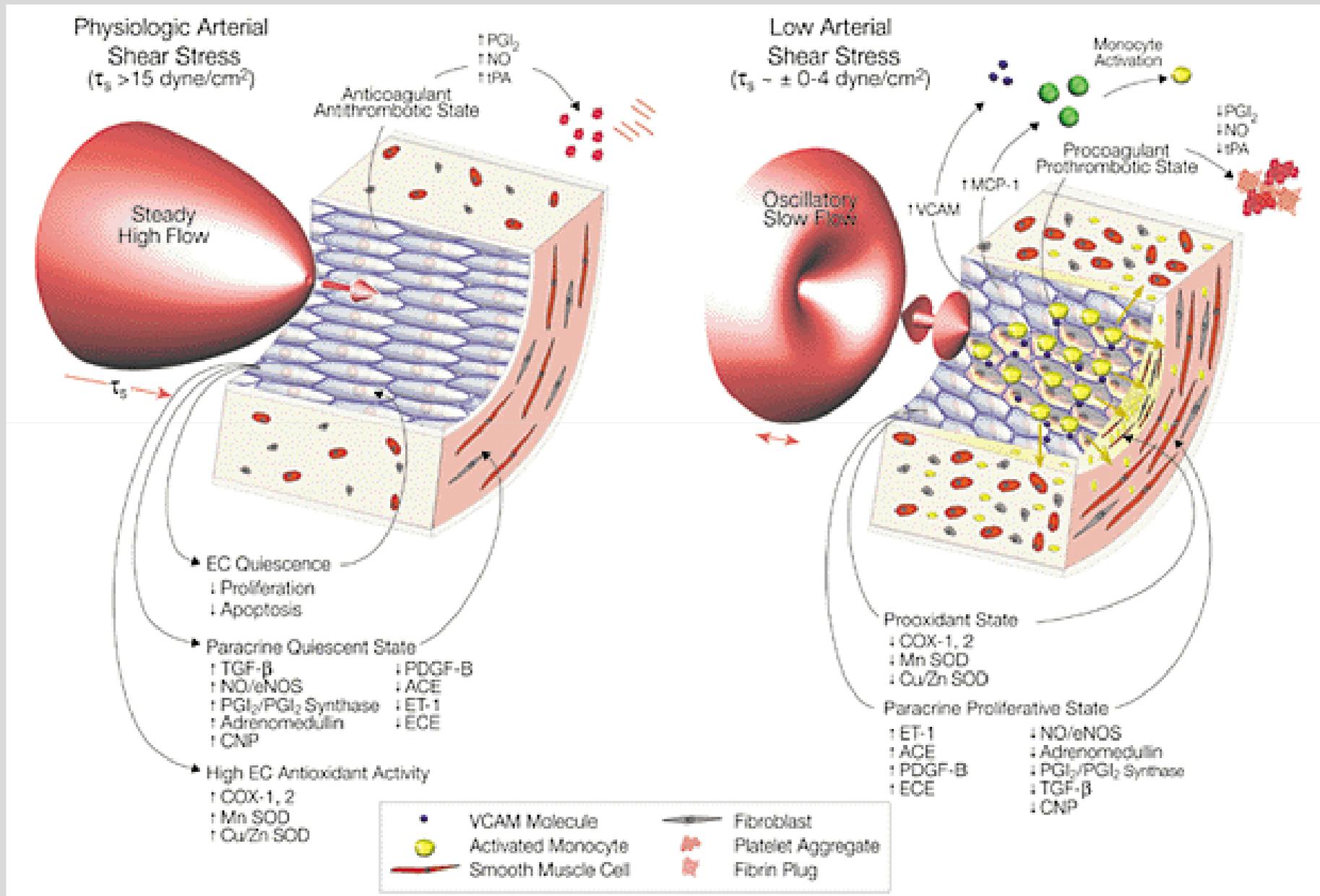
L'HDL (10 nm) occupa i siti di legame dei GR e previene la formazione di ponti.



Ematocrito



Emoreologia ed endotelio



ANALISI PROTEOMICA su 21 pazienti trattati con Aferesi:
(9 con Filtrazione a cascata; 7 con sistema HELP; 5 con sistema DALI)

1. LIPOPROTEINE

2. PROTEINE CON EFFETTO EMOREOLOGICO

Albumina, Pre-albumina, Chininogeno 1, Proteina S, Trombina, Isoforme del fibrinogeno e α 1-antitripsina.

3. PROTEINE ADESIVE

Fibulina che ha un ruolo importante nella funzione endoteliale modulando i livelli di anione superossido nello spazio extracellulare.
Ficoline che iniziano la via lectinica dell'attivazione del complemento.

4. PROTEINE INFIAMMATORIE E DELLA FASE ACUTA

Differenti componenti del sistema del complemento vengono rimossi dalle colonne. Non viene esclusa un'attivazione locale durante la circolazione extracorporea.

Tutte le 3 metodiche eliminano un ampio spettro di proteine tra cui molte con un certo grado di "aspecificità".

Nella FC e nell'HELP questa "aspecificità" potrebbe spiegarne l'efficacia in patologie caratterizzate da disturbi del microcircolo come SSHL e NAION.

**II 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



« Gli effetti positivi ottenibili con il trattamento sono da ascrivere alla rimozione aspecifica di varie sostanze, da quelle ad alto PM come il fibrinogeno, fino alle citochine e alle molecole di adesione. Tutti gli effetti osservati possono quindi essere considerati *effetti collaterali positivi* di una procedura nata per indicazioni diverse»

« I risultati ottenuti con il trattamento in patologie diverse dall'ipercolesterolemia possono quindi essere riferiti ad un'azione aspecifica. A nostro parere questo costituisce il maggiore limite dell'utilizzo della tecnica in patologie diverse da quelle per cui trova specifica indicazione:il risultato, inteso come risposta clinica, non è prevedibile e quindi non è governabile dal punto di vista medico.

Per tali motivi, nell'ambito di una Consensus, si ritiene più proficuo stimolare l'azione preventiva al fine di fare emergere quelle situazioni cliniche geneticamente determinate che spesso sono misconosciute o diagnosticate tardivamente; **con ciò non si intende certamente non dare spazio alla ricerca clinica e tecnologica, attendendo risultati certi.»**

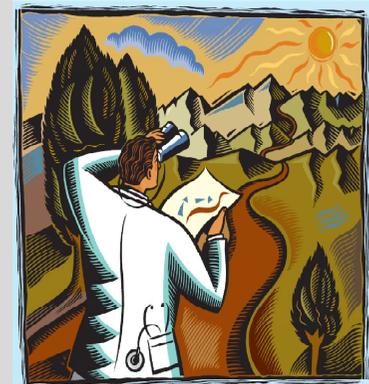
Nuove Indicazioni all'LDL Aferesi

PATOLOGIE ACUTE DI UDITO E VISTA: sintomatologia ad insorgenza improvvisa (vedo/non vedo; sento/non sento) da compromissione di arteriole funzionalmente terminali con disturbi del microcircolo

- ✓ **Neuropatia ottica ischemica non-arteritica (NAION)**
- ✓ **Perdita improvvisa d'udito (SSHL)**

PATOLOGIE VASCOLARI PERIFERICHE: caratterizzate da disturbi del metabolismo ed aterosclerosi con grave compromissione del microcircolo

- ✓ **Arteriopatia Obliterante Periferica**
- ✓ **Sindrome ischemica da Piede Diabetico**



Perdita improvvisa dell'Udito (SSHL)

Patologia Acuta, spesso monolaterale, a carico dell'orecchio interno di origine sconosciuta.

Caratterizzata da una riduzione di udito di almeno 30 dB su 3 bande di frequenza contigue, ad insorgenza rapida.

Incidenza: 20 casi/100.000 abitanti per anno.

Patologia ad alto tasso di risoluzione spontanea (45-65%) nell'arco di 2 settimane che tuttavia penalizza fortemente la qualità della vita dei pazienti.

Va considerata una emergenza medica.

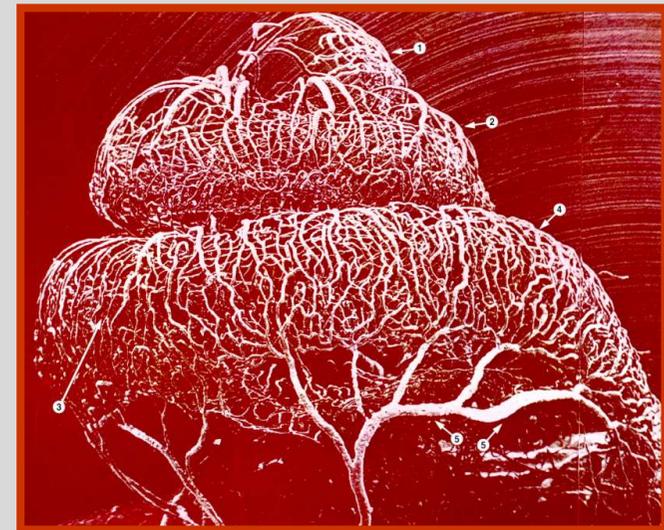
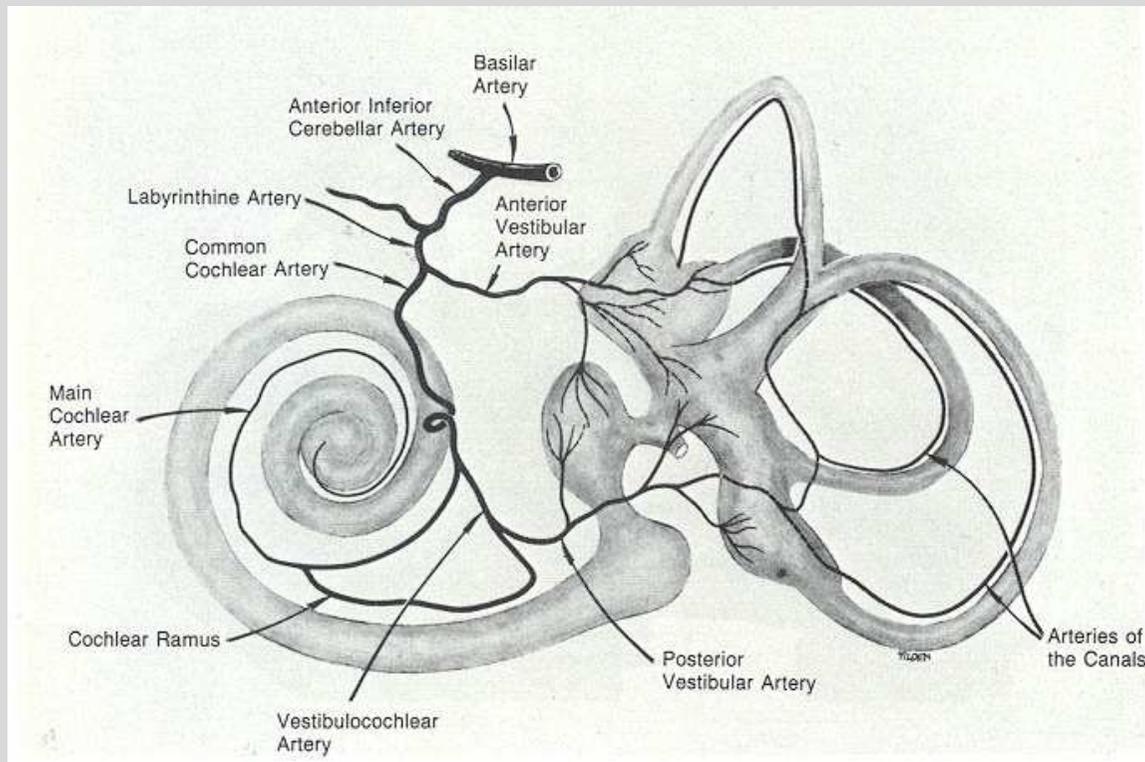
Terapia tradizionale: Steroidi, glicerolo ed antiaggreganti

SSH: Fattori di rischio

- **Ipercolesterolemia**, iperomocisteinemia, livelli elevati di PAI-1 ed anticorpi anticardiolipina
Marcucci R. et al. J Thromb Haemost. 2005; 3(5):929-34.
- **Viscosità ematica con shear rate 94.5 sec^{-1}** , l'indice di deformabilità eritrocitaria ed il Fattore VIII-C
Mannini L. et al Clin Hemorheol Microcirc. 2005;33(1):47-55.
- Varianti rare del polimorfismo dell'eNOS 894T
Fatini C. et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Oct;11(4):481-8.
- Polimorfismo GPIaC807T delle piastrine, **elevati livelli di fibrinogeno** e fumo
Rudack C. et al. Thromb Haemost. 2006 Mar;95(3):454-61.
- Fattori di rischio protrombotico genetici (il polimorfismo C677T/A1298C dell'enzima MTHFR, la mutazione G20210A del gene della protrombina, il polimorfismo GPIaC807T delle piastrine e la mutazione G1691A del fattore V Leiden) e acquisiti (**elevati livelli di fibrinogeno, colesterolo**, omocisteina e bassi livelli di folati)
Capaccio P. et al. Laryngoscope. 2007 Mar;117(3):547-51.

I disturbi del microcircolo cocleare, **legati a iperviscosità**, sono tuttavia considerati da molti autori l'evento scatenante più importante nello sviluppo dell'SSHL.

Il circolo arterioso cocleare è funzionalmente terminale



Clinical trial analysing the efficacy of Fibrinogen-LDL-apheresis in patients with SSHL

TRIAL	DESIGN	RESULTS
SUCKFULL 1999 27 patients HELP-apheresis	Open, prospective, randomized, single center	Improvement of average pure-tone threshold after 6 weeks equals to standard treatment
SUCKFULL 2002 201 patients HELP-apheresis	Open, prospective, randomized, controlled, multicenter	Absolute hearing recovery after six weeks equivalent to standard treatment
CANIS 2008 152 patients HELP-apheresis	Retrospective, multicenter	Remission 11%, partial remission 43%, no improvement 39%. Efficacy declined with increasing interval before apheresis
BALLETSHOFER 2005 6 patients Rheopheresis	Open, prospective, uncontrolled, single center	Mean improvement of flow-mediated vasodilatation
MOSGES 2009 240 patients Rheopheresis	Open, prospective, randomized, controlled, multicenter.	Absolute hearing recovery after six weeks equivalent to standard treatment. QoL superior compared to drug based treatments
UYGUN-KIEHNE 2009 25 patients Rheopheresis	Retrospective, single center	Remission 40%, partial remission 28%, no improvement 32%.

RHEO-ISHL Study Group.

Mosges R. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:943-953

2 sedute di Reoferesi entro 3 giorni dal ricovero in un gruppo di 94 pz. vs 99 pz. trattati con steroidi endovena o con emodiluizione.

È stata dimostrata al controllo a 10 giorni **un'uguale efficacia terapeutica tra reoferesi e terapia standard (P=0.00056).**

Una singola aferesi porta a un miglior recupero uditivo dopo 48 ore nei pazienti con alta viscosità plasmatica o alti valori di proteine plasmatiche (74 g/dL; P = 0.02).

Nel 2009 uno **studio retrospettivo multicentrico tedesco coordinato da Heigl e Canis** su **217** pazienti affetti da SSHL resistenti al trattamento standard e trattati con una singola seduta di HELP aferesi ha riportato una **remissione completa nell'15% dei pazienti, una remissione parziale nel 46%**, nessun cambiamento della soglia uditiva nel 35%. La finestra terapeutica per avere un buon successo terapeutico non doveva essere superiore alle 6 settimane .

Dopo queste osservazioni l'aferesi selettiva (Reoferesi o HELP aferesi) è stata inserita nelle linee guida tedesche per il trattamento dell'SSHI come opzione terapeutica per pazienti refrattari alla terapia tradizionale.

Heparin Induced Extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.) in Treatment of Tinnitus: A Randomised, Multicentre Trial

M. Canis¹, F. Blessing², B. Mazurek³, U. Kassner⁴, A. Vogt⁴, D. Osterkorn⁵, K. Osterkorn⁵, M. Suckfuell¹

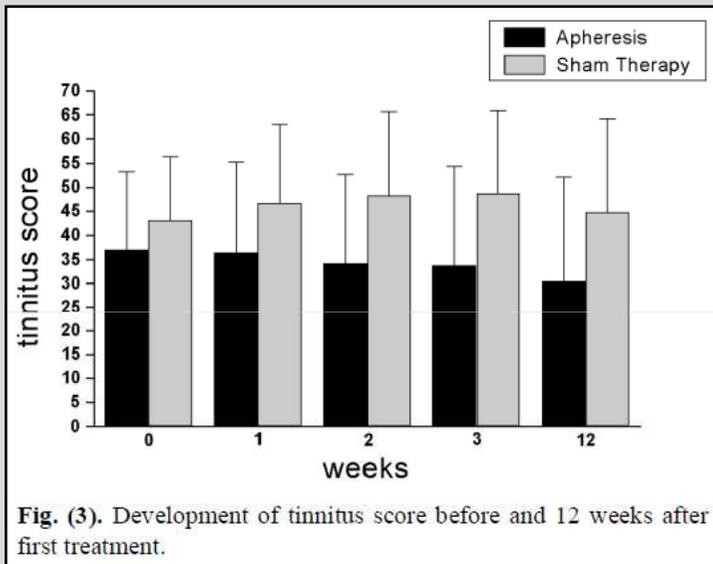
¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Munich, Germany

²Institute for Clinical Chemistry, University of Munich, Germany

³Tinnitus Center, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Berlin, Germany

⁴Lipidclinic, Department of Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

⁵Medizinisches Wirtschaftsinstitut, Munich, Germany



È stato osservato un miglioramento dello score dell'acufene (anche se non statisticamente significativo $p = 0.069$) nel gruppo trattato con aferesi

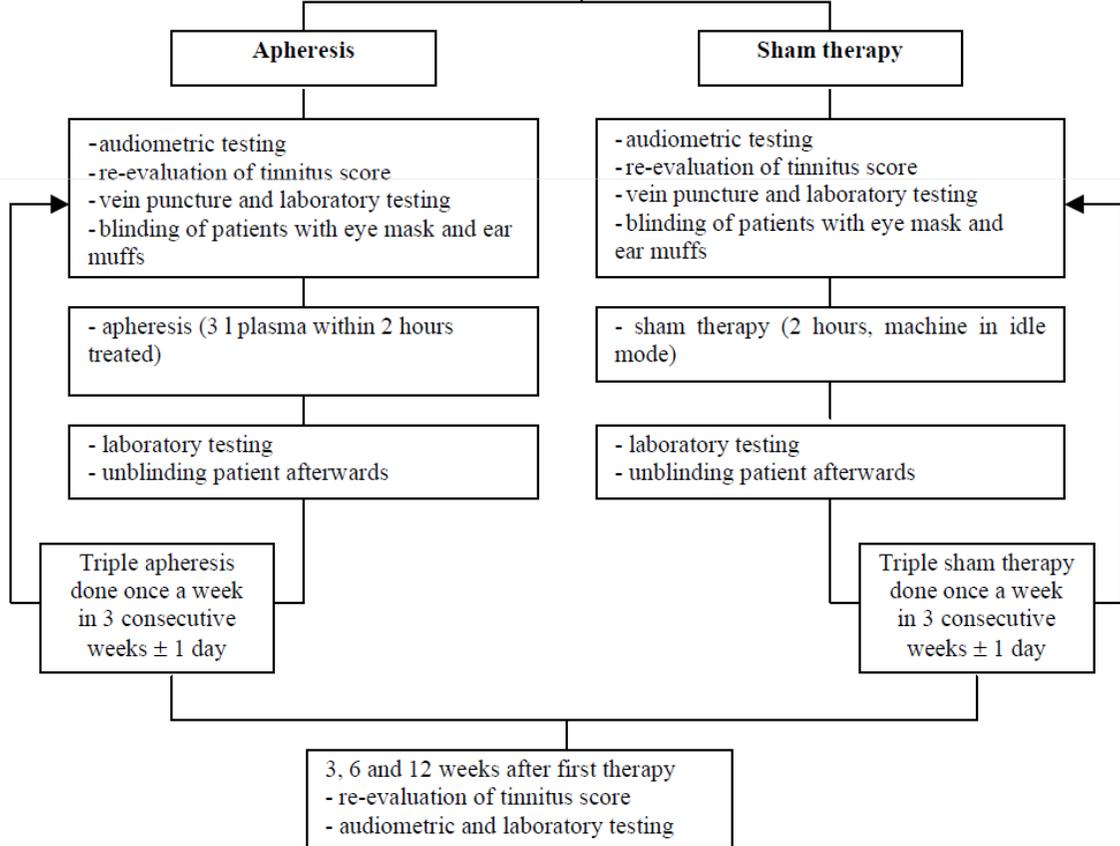
Inclusion criteria
 - cochlear tinnitus between 3 to 12 months
 - LDL-cholesterol >130 mg/dl < 190 mg/dl
 - Tinnitus score between 30 to 60

56 Pz

- HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin 40 mg once daily for 3 months

- re-evaluation of tinnitus score
 - audiometric and laboratory testing
 - exclusion of patients if tinnitus score fell by more than 20
 - randomisation in a one to one ratio either to triple fibrinogen/LDL apheresis or sham apheresis

26 pz



Treatment with HELP-Apheresis in Patients Suffering from Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Prospective, Randomized, Controlled Study

Giovanni Bianchini, MD; Gianpaolo Ruzsi, MD; Nicola Romano, MD; Paola Fioravanti, MD

Obiettivo: Valutare l'utilizzo di una seduta di HELP aferesi associata a 10 giorni di terapia standard vs 10 giorni di terapia standard nel trattamento dell'SSHL.

Disegno di studio:

Studio di superiorità randomizzato controllato.

Una differenza del 30% è stata considerata clinicamente rilevante, per il follow-up a 24h (post) and per il follow-up a 10 giorni (last).

.

- Sono stati randomizzati in due gruppi 132 pazienti con diagnosi di **SSHL** da non più di 20 giorni e con valori di **LDL-C \geq 120 mg/dl e/o Fibrinogeno \geq 320 mg/dl**
- Un gruppo (**HELP-ST**) è stato trattato con 1 seduta di **HELP-Aferesi** associata alla terapia standard
- Il gruppo di controllo (**ST**) è stato trattato con la sola terapia standard. (500 cc di *Glicerolo* e 8 mg/im di *Desametazone* una volta al giorno per 10 giorni).

- L'*Aferesi* è stata eseguita entro 24 ore dall'inizio della terapia farmacologica processando un volume plasmatico.

- È stato eseguito in entrambi i gruppi l'**esame audiometrico** all'inizio della terapia, dopo 24 ore (post) e dopo 10 giorni (last) dal trattamento aferetico.

La valutazione del recupero uditivo basata sul miglioramento della soglia tonale ha evidenziato come il gruppo HELP-ST avesse un recupero uditivo superiore al 30% dopo 24 ore (post) e dopo 10 giorni (last) dal trattamento rispetto al gruppo ST.

Tabella 2: Recupero Uditivo valutato dopo controllo a 24 ore e dopo 10 giorni

	Controllo audiometrico	Pazienti con recupero auditivo	Pazienti senza recupero auditivo
Gruppo HELP-ST (72 pazienti)	Dopo 24 ore (post)	54 (75%)	18 (25%)
	Dopo 10 giorni (last)	55 (76,4%)	17 (23,6%)
Gruppo ST (60 pazienti)	Dopo 24 ore (post)	25 (41,7%)	35 (58,3%)
	Dopo 10 giorni (last)	27 (45%)	33(55%)

Nel gruppo HELP-ST non si sono verificate effetti collaterali dovute all'aferesi.

Letter to the Editor (Acta Otorhinolaryngologica Italica)

Role of H.E.L.P. -apheresis in the Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss in a group of 230 Patients.

¹Giovanni Bianchin MD, ²Gianpaolo Russi MD, ²Nicola Romano MD, ¹Paola Fioravanti RN

From the ¹Otorhinolaryngology Unit (G.B., P.F.), Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia, Italy; and ²Transfusion Medicine Unit (G.R., N.R.), Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia, Italy

Recupero Uditivo valutato dopo controllo a 24 ore e dopo 10 giorni e THI

	Controllo audiometrico	Pazienti con recupero auditivo	Miglioramento del THI (recupero di 2 punti)
Gruppo HELP-ST (115 pazienti)	Dopo 24 ore (post)	66,9%	58%
	Dopo 10 giorni (last)	70,4%	(43 pz)
Gruppo ST (115 pazienti)	Dopo 24 ore (post)	39,1%	32%
	Dopo 10 giorni (last)	40,1%	(55 pz)

Neuropatia Ottica Ischemica Non Arteritica (NAION)

E' la più comune neuropatia ottica acuta nei soggetti di età superiore ai 50 anni con improvvisa perdita unilaterale della visione in assenza di dolore con alterazione del campo visivo.

La rapida insorgenza, il decorso progressivo nel 33% dei casi con scarse possibilità di recupero, le similitudini con la forma arteritica (AION) suggeriscono che sia legata a un flusso insufficiente di sangue al nervo ottico.

Sono stati proposti come possibili fattori di rischio, il **diabete**, i **fattori di rischio cardiovascolare**, la **disfunzione della funzione endoteliale**, l'**aumento della viscosità ematica**

La terapia convenzionale è basata su steroidi, antiaggreganti piastrinici, pentossifillina senza effetti significativi sugli esiti della patologia

11 pazienti (7 F, 4 M)
età media 57.2 ± 19.6 anni

LDL-C: 144 ± 32 mg/dl

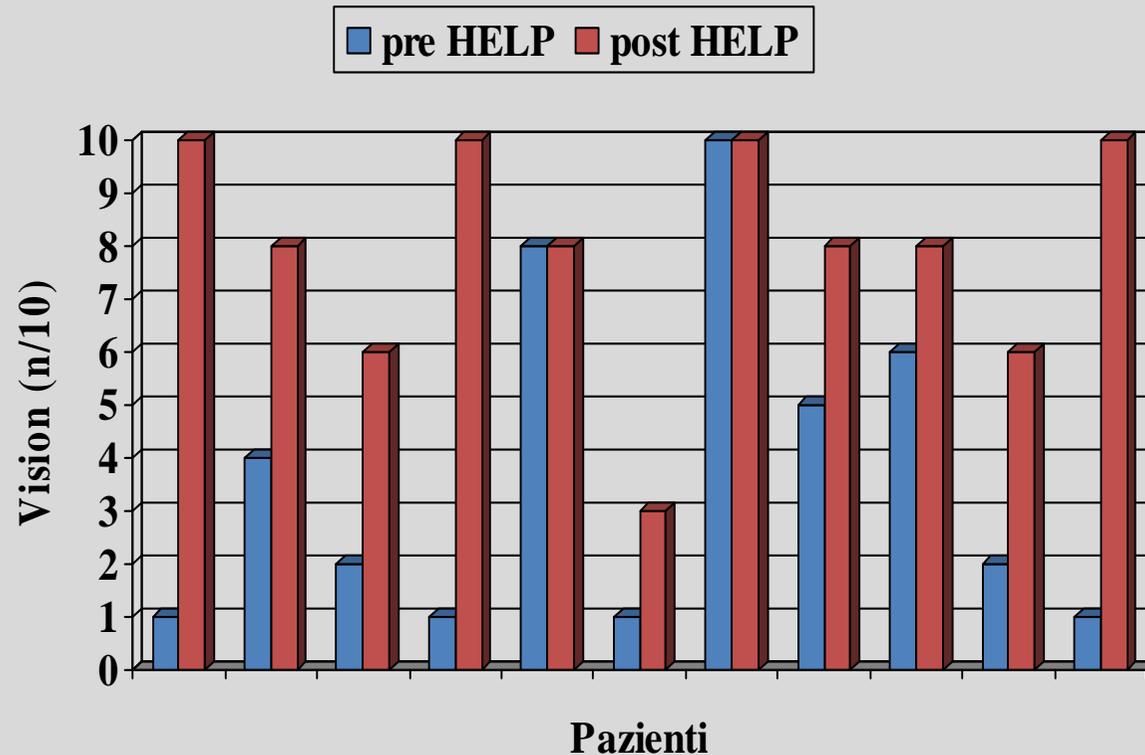
Fibrinogeno: 341 ± 80 mg/dl

1 LDL-Aferesi entro 72 ore
dal ricovero seguita da altre 2
LDL-Aferesi (1/settimana)

Variazione dei valori medi della visione
corretta

da $3.7/10 \pm 3/10$ a $7.9/10 \pm 2.2/10$
($p = 0.002$)

dopo la terza procedura di LDL-Aferesi.
Questi valori sono rimasti stabili dopo 3
mesi



23 pazienti affetti da NAION trattati con 3 HELP-afèresi (1/settimana)

Markers di attivazione endoteliale (% di riduzione dopo afèresi):

- LDL Colesterolo (54,6%)
- Fibrinogeno (60,9%)
- Fattore di von Willebrand (38,6%)
- sE-selectin (22,6%)
- sICAM-1 (14%)
- sVCAM-1 (15,5%)

Nessuna correlazione tra afèresi e i markers di attivazione endoteliale se presi singolarmente

Correlazione ($p < 0,000$) tra afèresi ed i markers se presi tutti assieme

Is the Efficacy of LDL Apheresis in Ischemic Optic Neuropathy Linked to a Reduction in Endothelial Activation Markers?

A. Ramunni^a G. Ranieri^b G. Giancipoli^c S. Guerriero^c R. Ria^b M.T. Salliani^a
L. Sborgia^c P. Ranieri^d P. Coratelli^a

^aDivision of Nephrology, Department of Internal and Public Medicine, ^bDivision of Internal Medicine, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, ^cDivision of Ophthalmology, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, and ^dCoagulation Laboratory, University of Bari, Bari, Italy

LDL apheresis in the treatment of non-arteritic ischaemic optic neuropathy: a 6-month follow-up study

S Guerriero¹, G Giancipoli¹, A Cantatore¹, G Sacco¹, P Brescia², MT Salliani² and A Ramunni²

Deviazione media (MD) nei due gruppi

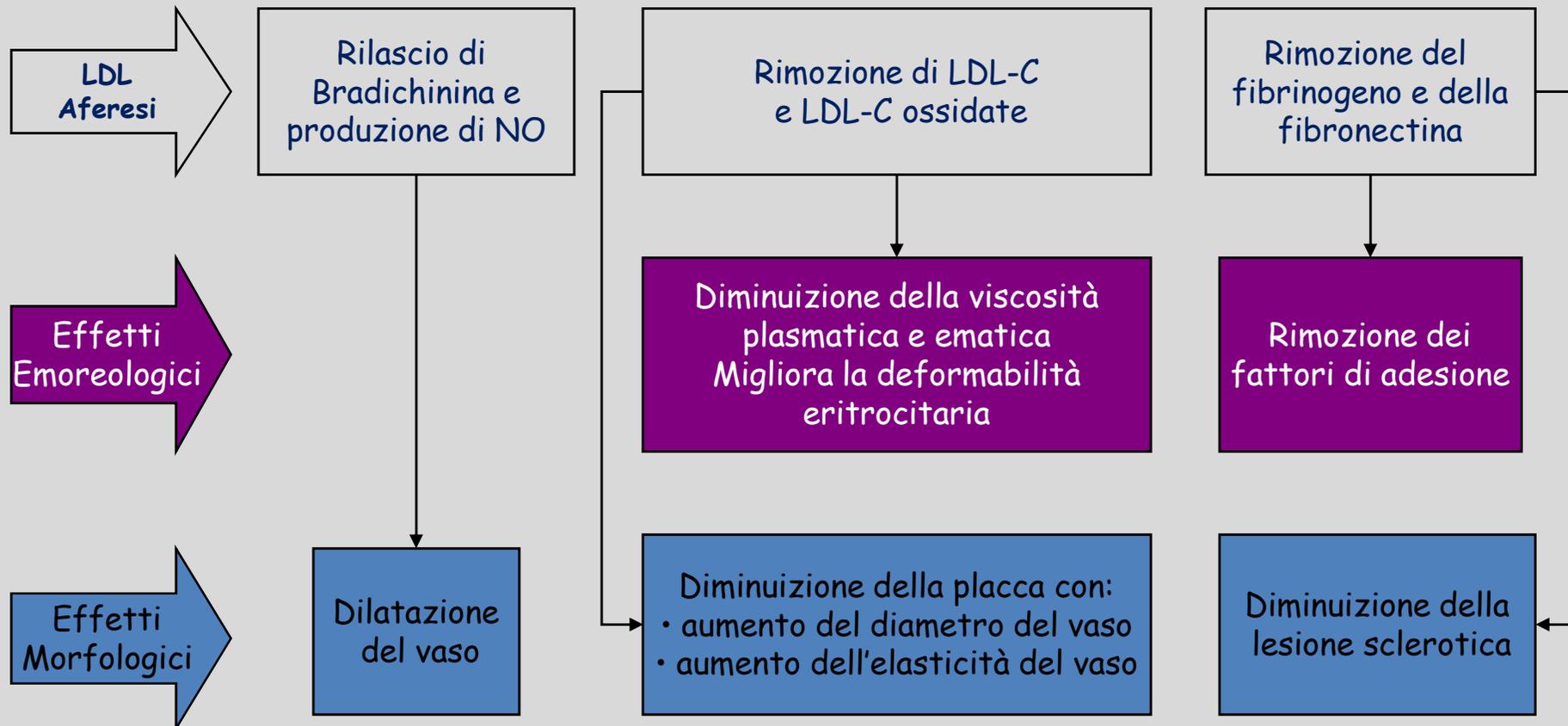
MD	Gruppo 1 10 paz. trattati con terapia convenzionale associata a 3 HELP-afèresi	Gruppo 2 10 pazienti trattati con sola terapia convenzionale	p
Ricovero	-16.53±10.03	-14.14±9.42	0.61
Dimissione	-11.08±6.51	-17±5.24	0.05
Dopo 6 mesi	-16.83±10.72	-13.56±3.60	0.41

*P=0.039, entro i gruppi, tra ricovero e dimissione.

L'HELP-afèresi provoca un miglioramento solo nel breve termine che scompare a sei mesi

LDL-Aferesi e Vasculopatie periferiche occlusive (Agishi T. 1999)

Utilizzata nelle vasculopatie periferiche occlusive refrattarie alla terapia farmacologica e di difficile trattamento chirurgico



Arteriopatia periferica obliterante (PAD)

Tsuchida H. et al

Effect of low density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS).

Int Angiol 2006;25(4):239-243

31 pazienti arruolati

(70 ± 1,8 età media; 47-86 anni; 20 M / 11 F; PAD, Fontaine stage: II, 26; III, 4; IV, 1; Col. Tot > 220 mg/dL)

LDL -aferesi: 1 procedura / settimana per 10 settimane; 1 volume plasmatico trattato / procedura.

Valutazione al tempo 0 e + 10 dopo LDL-aferesi:

Evidenziato un netto miglioramento dell' Indice caviglia-polso (ABI), della massima distanza percorribile (MTWD), della perfusione del microcircolo rilevata con lo spettroscopio ad infrarossi e la riduzione delle lesioni ulcerative

Sindrome ischemica da Piede Diabetico

Complicanza del diabete (colpisce il 15% dei diabetici) con ulcerazione e/o distruzione dei tessuti profondi.

L'arteriopatia occlusiva periferica del diabetico è aggressiva ed è prevalentemente distale con diffuse lesioni calcifiche e prevalenza di occlusioni rispetto alle stenosi. L'ischemia critica si associa ad alterazioni del microcircolo con alterata emoreologia con attivazione dei leucociti e dell'infiammazione.

Si associa ad anomalie neurologiche che predispongono alla comparsa dell'ulcera. **Nei casi più gravi le lesioni evolvono in maniera da richiedere amputazioni con disabilità permanente (rappresenta una delle maggiori voci di spesa per il SSN).**

La terapia consiste nella gestione globale e coordinata della lesione cutanea (sbrigliamento, gestione dell'essudato e dell'infezione, stimolazione della granulazione e della riepitelizzazione) finalizzata a rimuovere barriere locali alla guarigione.

Aferesi e Piede Diabetico

Ipotesi che in pazienti con severa vasculopatia il miglioramento dell'emoreologia possa migliorare i sintomi clinici.

Alcune evidenze suggeriscono la possibilità di considerare la LDL-aferesi come un valido approccio terapeutico nei pazienti con piede diabetico ischemico refrattario alle comuni manovre di rivascularizzazione.

10 pz con ulcere non guarite con le terapie convenzionali trattati con **Fibrinogeno-aferesi** (12 trattamenti per pz in 28 giorni).
Miglioramento in 9 pz su 10.

WO Richter Trans Apher Sci 2002; 25:15-27

8 pz con ulcere sottoposti a 7 Reoaferesi con **Filtrazione a cascata** in 11 settimane (2/1°sett poi 1 ogni 2 settimane).

In 4 pz accelerata la guarigione delle ulcere, in 2 le ulcere sono rimaste invariate con miglioramento della tcPO₂, in 2 non vi è stato alcun miglioramento.

R Klingel Ther Apher Dial 2003; 7(4):444-455

Rietzsch H. et al.

Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.) in Diabetic Foot Syndrome - Preventive and Regenerative Potential?

Horm Metab Res 2008;40:487-90

17 pazienti arruolati (47 -76 anni; 16 M / 1 F;)

Criteri di arruolamento: diabete (HbA1c 9.8), ulcere (Wagner stages III-IV), con grave angiopatia e non idonei alla rivascolarizzazione, infezione sistemica, rischio elevato di amputazione, fibrinogeno > 6 g/L.

Da 1 a 7 HELP-aferesi trattando 3000 ml. di plasma per procedura.

End point: portare il valore del fibrinogeno a 3 g/L.

Follow up clinico 2 - 73 mesi

In 12 casi su 17 si è arrivati a circoscrivere la necrosi e a compiere piccoli interventi conservativi.

Solo in 3 casi si è resa necessaria l'amputazione dell'arto e in 2 un intervento di ricostruzione

Progetto di ricerca (HADIF):

La LDL-afèresi nel trattamento del piede diabetico ischemico

Studio clinico randomizzato, multicentrico, prospettico (128 pz. su 2 braccia)

Coordinatore scientifico e responsabile dello studio:

Dott.ssa Maria Grazia Zenti

Centri Partecipanti:

Abano Terme, Bari, Legnago, Mantova, Reggio Emilia, Trieste, Verona

Obiettivo: Verificare l'effetto del trattamento aferetico in aggiunta alla terapia tradizionale sulla guarigione delle ulcere in pazienti con piede diabetico ischemico e vasculopatia periferica non rivascolarizzabile

End-point primario: proporzione di soggetti che ottengono la guarigione delle ulcere (classe 0A secondo la classificazione TEXAS) a 12 mesi dall'inizio dello studio.

Criteri di inclusione: Pazienti diabetici, maschi e femmine, età ≤ 70 anni, con ulcera diabetica ischemica (classe I-II Texas wound classification System) e documentata vasculopatia (angiografia, angio-RMN, angio-TAC), con almeno un pregresso fallimento di rivascolarizzazione (mancata guarigione dell'ulcera).

Schema di trattamento aferetico: esecuzione di 10 sedute aferetiche, le prime 2 a distanza di 3 giorni (2 sedute in una settimana), successivamente a cadenza settimanale (ogni 7 giorni)

CONCLUSIONI

Nelle patologie in cui è coinvolto il microcircolo l'LDL aferesi sembra rendere **possibile il ripristino di condizioni fisiologiche evitando danni permanenti in presenza di scarse risposte farmacologiche.**

Si tratta di una terapia efficace e con pochi effetti collaterali se utilizzata in popolazioni accuratamente selezionate.

I risultati ottenuti sono tuttavia in alcune patologie contraddittori od episodici (Arteriopatie periferiche, NAION) per cui sono auspicabili studi randomizzati di conferma mentre in altre (SSH) sembrano fornire evidenze tali da favorirne l'inserimento come terapia di seconda linea all'interno delle Linee Guida.

Grazie

a

**Roberto Baricchi,
Nicola Romano,
Laura Canovi,
Giovanni Bianchin
per la collaborazione**

e

a tutti voi per l'attenzione