

IPERTRIGLICERIDEMIE SEVERE RESISTENTI AI FARMACI TRATTAMENTO CON FILTRAZIONE A CASCATA



CLASSIFICAZIONE

- mutazioni genetiche della lipoproteinlipasi
- difetto dell'attivatore Apo C-II
- secondaria a diabete, ipotiroidismo, gravidanza, farmaci ed abuso di alcool.

Complicanze: pancreatite acuta, dolore cronico addominale, epatosplenomegalia, xantoma eruttivo, lipemia retinalis, neuropatie periferiche, demenza, dispnea.

TERAPIA STANDARD

- stile corretto di vita
- dieta adeguata
- farmaci ipolipemizzanti
fenofibrati, gemfibrozil, ac. nicotinico, omega polienoici

in caso di pancreatite acuta

- digiuno, nutrizione parenterale ipocalorica
- insulina
- eparina a basso peso molecolare

TERAPIA STANDARD

insufficiente o controindicata



TERAPIA AFERETICA

BIBLIOGRAFIA

Int J Artif Organs. 2005 Oct;28(10):1018-24.

Hypertriglyceridemia: apheretic treatment.

Giannini G, Valbonesi M, Morelli F, Carlier P, De Luigi MC, Dejana AM, Ruzzenenti MR.

Artif Organs. 2009 Dec;33(12):1096-102.

Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study.

Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P.

J Clin Apher. 2009;24(6):254-8.

Long-term plasma exchange for severe refractory hypertriglyceridemia: a decade of experience demonstrates safety and efficacy.

Schaap-Fogler M, Schurr D, Schaap T, Leitersdorf E, Rund D.

J Clin Apher. 2010;25(4):229-34.

Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A community hospital's experience.

Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavarua A.

JOP. 2010 Sep 6;11(5):467-9.

Selective whole blood lipoprotein apheresis to prevent pancreatitis in drug refractory hypertriglyceridemia.

Hovland A, Hardersen R, Mollnes TE, Lappégard KT.

Tansf Aph Sc 2011 Aug;45:3-7

Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis

Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G.

LINEE GUIDA ASFA 2007

HYPERTRIGLYCERIDEMIC PANCREATITIS

Disease Group: Metabolic

Incidence: 18 per 100,000/year

Procedure

TPE

Category

III

of reported patients: 100–300*

RCT

0

CT

1 (29)

CS

7 (57)

CR

23

Strength of evidence of

Type III

Category III diseases are those in which there is a suggestion of benefit for which existing evidence is insufficient, either to establish the efficacy of TA or to clarify the risk/benefit (or sometimes the cost/benefit) ratio associated with TA. Included are disorders in which controlled trials have produced conflicting results or for which anecdotal reports are too few or too variable to support an adequate consensus. Therapeutic apheresis may reasonably be used in such patients when conventional therapies do not produce an adequate response or as part of an IRB-approved research protocol.

Type III Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

LINEE GUIDA ASFA 2010

HYPERTRIGLYCERIDEMIC PANCREATITIS

<i>Incidence: 18 per 100,000/year</i>	<i>Procedure</i> TPE	<i>Raccommodation</i> Grade 2C	<i>Category</i> III
---------------------------------------	--------------------------------	--	-------------------------------

of reported patients: 100–300*

<i>RCT</i>	<i>CT</i>	<i>CS</i>	<i>CR</i>	<i>Type of evidence</i>
0	1 (29)	12 (132)	28	Type II-1

Category III *Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized. [Example: extracorporeal photopheresis for nephrogenic systemic fibrosis; plasma exchange in patients with sepsis and multiorgan failure].*

Type II-1 *Obtained from a well-designed controlled trials without randomization.*

Recommendation: Grade 2C

Description: *Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence*

Methodological quality of supporting evidence: *Observational studies or case series*

Implications: *Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable.*

Both centrifugal and double membrane filtration TPE have been used to treat pancreatitis due to HTG. A comparison of these two methods found greater removal with centrifugal methods because of the tendency of the TG to clog the pores of the filters.

II CONSENSUS CONFERENCE ITALIANA LDL AFERESI LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI

pur non essendovi studi clinici randomizzati viene proposta l'aferesi terapeutica

- nel trattamento della pancreatite acuta associata ad ipertrigliceridemia
- per la prevenzione delle recidive nelle pancreatiti croniche resistenti a farmaci
- nelle pancreatiti in gravidanza per controllare la ipertrigliceridemia fino al raggiungimento della vitalità fetale

ESPERIENZA MULTICENTRICA

E' stata condotta in 8 servizi trasfusionali un'analisi retrospettiva multicentrica (2008 -2011).

Sono stati raccolti i dati relativi a tutte le procedure di filtrazione a cascata nelle ipertigliceridemie con l'obiettivo di:

- uniformare metodologie e protocolli di applicazione
- standardizzare il monitoraggio della terapia aferetica

IPERTRIGLICERIDEMIE SEVERE RESISTENTI AI FARMACI TRATTAMENTO CON FILTRAZIONE A CASCATA

STUDIO MULTICENTRICO

D'ALESSANDRI GIOVANNA	SIMT PISTOIA
ACCORSI PATRIZIA	SIMT PESCARA
DELL'ORSO LUIGI	SIMT L'AQUILA
GOZZER MARIA	SIMT UMBERTO I RM
LORENZINI RAFFAELLA	SIMT RAVENNA
MORETTO MAURO	SIMT PIACENZA
POLI LORELLA	SIMT GALLARATE
RUSSI GIANPAOLO	SIMT REGGIO EMILIA
SHAFII MAHNAZ	SIMT UMBERTO I RM

PAZIENTI E METODI

Ipertrigliceridemia severa resistente a trattamento dietetico e terapia farmacologica

età compresa tra 27 e 58 anni

- 5 pazienti con iperlipemia familiare combinata fenotipo O.M.S. IIb
- 1 paziente con glicogenosi di tipo Ia (deficit G6P-fosfatasi)
- 1 paziente con sHTG secondaria a diabete
- 1 paziente con iperlipemia di tipo IV virata a tipo V in gravidanza

PAZIENTI E METODI

in particolare vengono trattati in prevenzione secondaria

- 2 pazienti *per pregressi episodi di pancreatite acuta*
- 1 pz con glicogenosi *per l'insorgenza di insufficienza renale*
- 1 pz diabetico
- 5 pazienti *per numerosi e pregressi eventi cardiovascolari (rivascolarizzazione cardiaca, dei vasi epiaortici, femoropoplitea)*

tutti hanno sottoscritto un consenso informato

PAZIENTI E METODI

sono state eseguite 337 procedure di aferesi terapeutica con la tecnica semiselettiva della filtrazione a cascata, in sHTG con valori di trigliceridi tutti superiori a 1000mg/dl

separatore cellulare
per centrifugazione

Fresenius COM-TEC



SIdeM 2011

PAZIENTI E METODI

FILTRO A CASCATA

B, Braun

CASCADEFLO EC-50W

CARATTERISTICHE TECNICHE

Fibra

materiale	etilenvinilalcol copolimero
diametro interno	175 µm
spessore parete	40 µm
area della superficie	2 m ²

Contenitore

materiale	policarbonato
dimensioni	280 mm x Ø 53 mm

Sterilizzazione

raggi gamma



SIEM 2011

PAZIENTI E METODI

nonostante il valore molto elevato dei trigliceridi, non si è mai verificata una precoce saturazione del filtro



PAZIENTI E METODI

Volumi e timing

Obiettivo

La massima riduzione possibile dei trigliceridi, dei chilomicroni e delle lipoproteine a bassa densità senza incorrere in eventi avversi.

Volumi di trattamento

La concentrazione post aferesi dipende dalla quantità di plasma trattato, anche se con l'aumentare del volume di trattamento, l'efficacia complessiva di rimozione tende a diminuire.

Sono stati trattati da 1,2 a 1,5 volumi plasmatici, cercando di individuare e raggiungere per ciascun paziente i livelli plasmatici target.

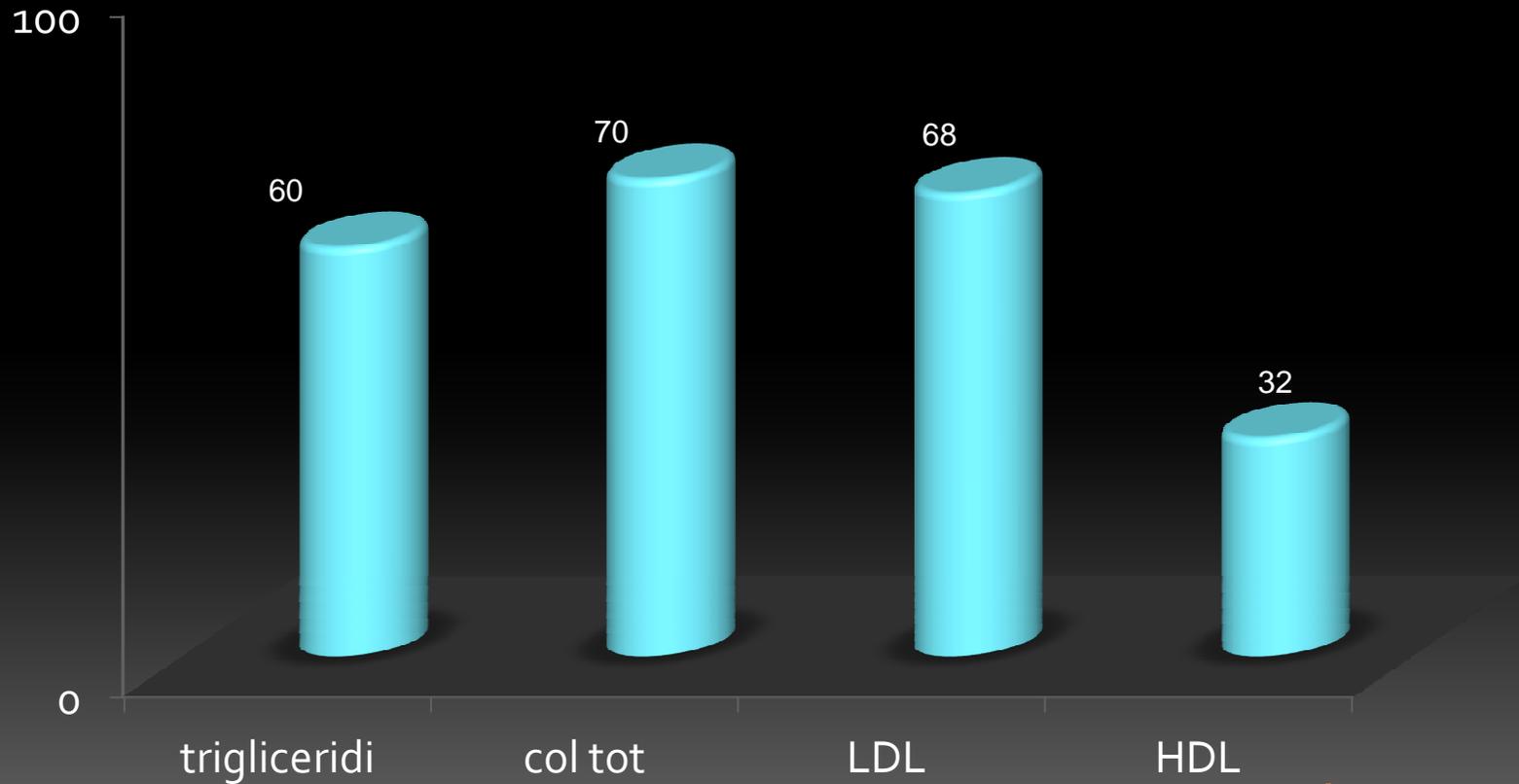
Frequenza di trattamento

È stata eseguita 1 procedura ogni 10-15gg valutando la variabilità individuale che si realizza in risposta alla terapia aferetica, anche in rapporto al sinergismo con la terapia farmacologica e alla dieta.

RISULTATI

dati umorali

filtrazione a cascata
rimozione percentuale

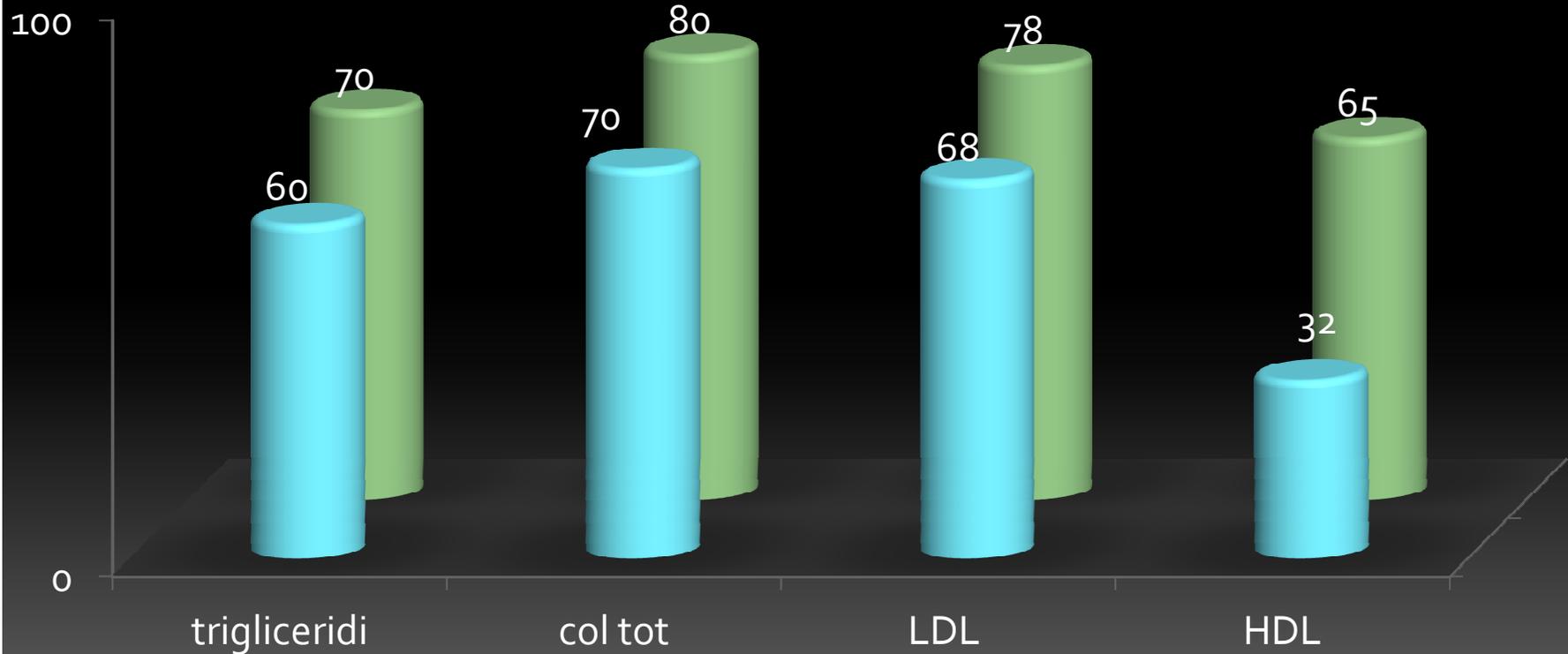


SIEM 2011

RISULTATI

dati umorali

filtrazione a cascata vs plasmaexchange
rimozione percentuale



SIEM 2011

RISULTATI

	filtrazione a cascata	plasma exchange
rimozione trigliceridi	++	+ ++
selettività	+	---
sicurezza	+	-
economicità	+ ++	+ + +
facilità d'uso	-/+	+

RISULTATI

dati clinici

nel periodo di trattamento di oltre 3 anni:

- **nessuna recidiva di pancreatite**
- **nessun evento cardiovascolare**
- **non progressione della nefropatia**

RISULTATI

complicanze < 2%

- ***cl clinicamente non significative***
- ***inferiori al plasmaexchange***
(potenziale rischio infettivologico e allergologico legato ai liquidi di sostituzione)

CONCLUSIONI

filtrazione a cascata

tecnica aferetica :

- sicura
- ben tollerata
- economica
- efficace nella prevenzione di
 - recidive di pancreatite
 - eventi cardiovascolari
 - progressione di nefropatie

CONCLUSIONI

e il futuro?

**uno studio prospettico multicentrico controllato,
sulla filtrazione a cascata nelle ipertrigliceridemie,
è auspicabile per confermarne i positivi outcome terapeutici
ed estenderne l'applicazione**

IPERTRIGLICERIDEMIE SEVERE RESISTENTI AI FARMACI TRATTAMENTO CON FILTRAZIONE A CASCATA

