

La LDL-afèresi nella PAD

Maria Grazia Zenti

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Medico Generale, Azienda Ospedaliera Università Integrata di Verona, Verona

LDL APHERESIS IN PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Abstract. Peripheral arterial disease (PAD) is a manifestation of systemic atherosclerosis. Risk factors for PAD are the same as for coronary artery disease, and include age, male gender, cigarette smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension.

Revascularization is technically unsuitable in a large proportion of diabetic patients as well as in patients on chronic hemodialysis due to diffuse and distal obstructions. The combination of macro and microvascular disease with neuropathy leads to the development of diabetic foot ulcers. The LDL apheresis (LA) lowers apolipoprotein B100-containing lipoproteins and other plasma components, such as fibrinogen, thus leading to a functional improvement of both the macro and microcirculation. LA as a treatment option for patients with PAD has been studied in several case series and observational studies, which are here reviewed and discussed. However, as current evidences present some limitations, before any firm conclusion can be drawn, clinical trials with more patients, comparable inclusion criteria, objective endpoints, and extended follow-up periods are needed.

“HELP-Apheresis in treatment of diabetic ischemic foot” (HADIF) is a randomized, controlled, prospective trial aimed at assessing the effects of LA in association with traditional therapy in patients with ischemic diabetic foot and peripheral vasculopathy unsuitable for revascularization (ClinicalTrials.gov-Identifiers: NCT01518205). HADIF will explore the hypothesis of whether LA may offer an alternative therapeutic option for these patients threatened to undergo amputation.

Key words: LDL-apheresis, Peripheral arterial disease, Diabetic foot, HADIF

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Ricevuto: 17 Gennaio 2013; Accettato: 25 Febbraio 2013

La vasculopatia periferica (*Peripheral Arterial Disease*, PAD) rappresenta una delle manifestazioni cliniche della malattia arteriosclerotica sistemica. I fattori di rischio per la PAD sono gli stessi della malattia coronarica (CAD): età, sesso maschile, fumo di sigaretta, dislipidemia e ipertensione arteriosa (1). Anche gli elevati livelli plasmatici di fibrinogeno contribuiscono allo sviluppo della PAD e dell'ischemia critica (CLI) (1). I pazienti diabetici hanno un rischio 4 volte maggiore di sviluppare CLI rispetto alla popolazione non diabetica (2) e, in pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD), questo rischio diventa di 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale (3).

Le comuni tecniche di rivascularizzazione risultano inefficaci in una larga porzione di pazienti diabetici e in pazienti in trattamento emodialitico cronico, essendo l'arteriopatia oclusiva periferica a prevalente localizzazione distale con diffuse lesioni calcifiche (4). L'ischemia critica si associa ad alterazioni del microcircolo caratterizzate da disfunzione endoteliale e alterata emoreologia con attivazione dei leucociti e dell'infi-

mazione (5). In questo contesto, l'iperlipidemia, specialmente quando caratterizzata da aumentati livelli di LDL-colesterolo, e l'iperfibrinogenemia giocano un ruolo patogenetico.

Il Piede Diabetico è una comune, severa e costosa complicanza del diabete. Viene definito dalla presenza di un'ulcerazione o dalla distruzione dei tessuti profondi che si associano ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica. Nei casi più gravi, tali lesioni evolvono in maniera da richiedere amputazioni, talora estese, che determinano una disabilità permanente. Il piede diabetico rappresenta, infatti, la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico (6). I dati di economia sanitaria dimostrano che la cura del piede rappresenta una delle maggiori voci di spesa per il trattamento del diabete e che la cura del piede diabetico è particolarmente onerosa nei pazienti con severa vasculopatia e alterazioni del microcircolo (7-10).

Negli ultimi anni numerose evidenze hanno documentato che il trattamento con LDL-afèresi, oltre alla riduzione del

colesterolo, determina anche una serie di effetti pleiotropici (riduzione di sostanze pro-trombotiche e pro-infiammatorie, modificazioni reologiche, miglioramento della funzione endoteliale), che promuovono la funzione del microcircolo con un aumento della perfusione dei tessuti periferici oltre che del microcircolo coronarico (11-18).

Lo studio LAARS (19) è l'unico *trial* clinico controllato che abbia valutato l'effetto della LDL-afèresi sulla progressione della PAD in pazienti con ipercolesterolemia e CAD diffusa. Gli *endpoint* dello studio, che prevedeva il trattamento con LDL-afèresi in associazione con simvastatina o solo un trattamento ipolipemizzante con simvastatina, erano le variazioni dell'indice caviglia braccio (ABI) e la misura della velocità di flusso nell'arteria femorale comune (tecnica Doppler) dopo 1 e 2 anni rispetto al basale. Questo *trial* ha dimostrato che la LA in associazione con simvastatina in pazienti con severa iperlipidemia risulta efficace nella prevenzione della progressione della PAD oltre che della malattia coronarica, rispetto alla sola terapia farmacologica.

Due lavori giapponesi, dei gruppi di Agishi e Tsuchida (20, 21), hanno utilizzato la LDL-afèresi in pazienti con moderata ipercolesterolemia e PAD e hanno mostrato che, nella maggior parte dei pazienti trattati, si otteneva un miglioramento dei sintomi di *claudicatio intermittens* e del dolore ischemico a riposo e che tale effetto si manteneva per oltre 1 anno dalla fine dell'ultimo trattamento aferetico.

Vi sono alcune esperienze di trattamento aferetico anche in pazienti emodializzati con PAD non rivascolarizzabile. Si tratta di piccoli studi osservazionali, nessuno dei quali prevedeva un gruppo controllo (13, 18, 22, 23), che, valutati complessivamente, hanno mostrato un miglioramento/stabilizzazione di alcuni parametri clinici come l'intervallo di marcia libera (13, 22) e il dolore ischemico a riposo, con la guarigione delle ulcere nell'80% dei pazienti trattati. Riguardo al trattamento di pazienti con piede diabetico ischemico, gli studi che hanno una maggiore casistica sono quelli di Klingel (24), che ha utilizzato la tecnica di reofèresi, e lo studio di Rietzsch (25), che ha utilizzato la tecnica HELP.

Klingel et al. (24) hanno sottoposto 8 pazienti con ulcere diabetiche che non guarivano dopo oltre 2 mesi di trattamento *standard* a 7 sedute di reofèresi nell'arco di 11 settimane. Nel successivo *follow-up* di 3 mesi, 4 su 6 pazienti con lesioni allo stadio 2 della classificazione di Wagner sono migliorati, ottenendo la completa guarigione delle ulcere, mentre le lesioni sono rimaste invariate negli altri due pazienti che sono stati sottoposti ad amputazioni minori. I due pazienti che all'arruolamento presentavano lesioni più severe (stadio Wagner 4 e 5) hanno presentato un ulteriore peggioramento e sono stati sottoposti a un'amputazione maggiore.

Rietzsch et al. (25) hanno usato un diverso approccio: hanno trattato 17 pazienti diabetici con piede settico (stadio Wagner 4 e 5) e severa vasculopatia non passibile di rivascolarizzazione a elevato rischio di amputazione. I pazienti arruolati presentavano livelli di fibrinogeno >6 g/L e sono stati trattati con un numero variabile di HELP-afèresi fino a ottenere valori di fibrinogeno stabilmente <3 g/L. Il numero di trattamenti eseguiti è andato da 1 a 7 per paziente e tutti i pazienti sono stati seguiti con un *follow-up* variabile fino alla risoluzione (2-73

mesi). Otto pazienti sono arrivati alla guarigione con amputazioni minori, quattro sono stati sottoposti a un'amputazione trans-metatarsale, tre ad amputazioni maggiori e due sono deceduti per IMA nel corso del *follow-up*.

Tutti questi studi mostrano risultati incoraggianti sia per la risoluzione di sintomi clinici quali la *claudicatio* e il dolore ischemico a riposo sia per un'evoluzione favorevole delle ulcere ischemiche nella maggior parte dei pazienti trattati. Tuttavia, al momento mancano studi clinici randomizzati controllati con *endpoint* chiaramente definiti misurati in modo oggettivo per poter trarre conclusioni definitive sul ruolo del trattamento aferetico, sia in termini di salvataggio degli arti che di sopravvivenza in questi pazienti che presentano un elevatissimo rischio cardiovascolare.

Per tale ragione, è stato promosso uno studio Italiano, Randomizzato, Controllato, Multicentrico e Prospettico: "La LDL-afèresi nel trattamento del Piede Diabetico Ischemico (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01518205; HELP-Apheresis in Diabetic Ischemic Foot Treatment, HADIF*).

I pazienti saranno randomizzati (1:1) a ricevere il trattamento medico tradizionale in associazione con il trattamento aferetico (gruppo A) o esclusivamente il trattamento tradizionale (gruppo B). È prevista una randomizzazione stratificata per gravità della lesione (3 strati: classe TEXAS I vs II vs III). *Endpoint* primario dello studio è la proporzione di soggetti che ottengono la guarigione delle ulcere (classe 0A, secondo la classificazione TEXAS) a 12 mesi dall'inizio dello studio. *Endpoint* secondari: la proporzione di pazienti sottoposti ad amputazioni minori/disarticolazione (definite come qualsiasi resezione distale o resezione a livello mediotarsale), la proporzione di pazienti sottoposti ad amputazioni maggiori (qualsiasi resezione prossimale al livello mediotarsale), il miglioramento dell'ossigenazione periferica valutata mediante ossimetria transcutanea a livello del piede, la valutazione della variazione dell'intensità del dolore (scala numerica verbale; *score* da 1 a 10), l'abbattimento dei marcatori circolanti di flogosi (PCR, fibrinogeno) e il tasso di eventi cardiovascolari nel periodo di osservazione (*follow-up* di un anno).

Tutti i pazienti riceveranno il trattamento tradizionale per la cura delle ulcere (sia il gruppo A che il gruppo B), che prevede medicazione standardizzata, terapia antibiotica mirata (secondo antibiogramma), terapia antiaggregante (ASA + ticlopidina) e terapia con statine.

I pazienti del gruppo A verranno sottoposti, in aggiunta al trattamento standardizzato delle lesioni, a un ciclo di LDL-afèresi con sistema HELP. Tale metodica aferetica ha, nella scheda tecnica, l'indicazione al trattamento di patologie caratterizzate da alterazioni del microcircolo (come la microangiopatia diabetica). Lo schema del trattamento aferetico prevede l'esecuzione di 10 sedute aferetiche, le prime 2 a distanza di 3 giorni (2 sedute in una settimana) e, successivamente, a cadenza settimanale (ogni 7 giorni). L'evoluzione dell'ulcera verrà documentata con una foto digitale e mediante la mappatura dell'ulcera, disegnandone i profili su una pellicola *Opsite*, oltre a effettuare la stadiazione secondo il *Texas Wound Classification System*. Un "valutatore cieco" giudicherà l'evoluzione delle ulcere esaminando le mappe delle ulcere sulla pellicola e sulle immagini digitali, senza conoscere a quale braccio di

trattamento i pazienti siano stati assegnati. Per ogni paziente arruolato, la durata complessiva tra intervento e *follow-up* sarà di 12 mesi (26).

Riassunto

La vasculopatia periferica (PAD) rappresenta una delle manifestazioni cliniche della malattia arteriosclerotica sistemica. I fattori di rischio per la PAD sono gli stessi della malattia coronarica (CAD): età, sesso maschile, fumo di sigaretta, dislipidemia e ipertensione arteriosa. Le comuni tecniche di rivascularizzazione risultano inefficaci in una larga porzione di pazienti diabetici e in pazienti in trattamento emodialitico cronico. Inoltre, l'associazione di macro e microangiopatia con la neuropatia del paziente diabetico favorisce lo sviluppo di ulcere (piede diabetico).

La LDL-afèresi (LA) oltre alla riduzione del colesterolo determina anche una serie di effetti pleiotropici (riduzione di sostanze pro-trombotiche e pro-infiammatorie, modificazioni reologiche, miglioramento della funzione endoteliale), che promuovono la funzione del microcircolo con un aumento della perfusione dei tessuti periferici oltre che del microcircolo coronarico. In alcuni studi osservazionali e *case-report* la LA è stata utilizzata come opzione terapeutica nei pazienti con PAD. Tuttavia, le attuali evidenze non ci permettono di arrivare a conclusioni definitive sul ruolo della LA nella PAD, essendo necessari studi clinici con una maggiore casistica, con precisi criteri di inclusione e con un adeguato *follow-up*.

Lo Studio Italiano, Randomizzato, Controllato, Multicentrico e Prospettico: "La LDL-afèresi nel trattamento del Piede Diabetico Ischemico (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01518205; HELP-Apheresis in Diabetic Ischemic Foot Treatment, HADIF*) si propone di definire se la LA possa essere una valida opzione terapeutica in questi pazienti a elevato rischio di amputazione.

Parole chiave: LDL-afèresi, Vasculopatia periferica, Piede diabetico, HADIF

Dichiarazione di conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici degli autori: L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Maria Grazia Zenti
U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Dipartimento Medico Generale
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Piazzale Stefani 1
37126 Verona
mariagrazia.zenti@univr.it

Bibliografia

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl. 1): S1-75.
- Mohler ER 3rd. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes - from pathogenesis to treatment guidelines. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 151-62.
- Eggers PW, Gohdes D, Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999; 56: 1524-33.
- Reddan DN, Marcus RJ, Owen WF Jr, Szczech LA, Landwehr DM. Long-term outcomes of revascularization for peripheral vascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 57-63.
- Poredos P, Zizek B. Plasma viscosity increase with progression of peripheral arterial atherosclerotic disease. *Angiology* 1996; 47: 253-9.
- Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* 1996; 13 (Suppl. 1): S6-11.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
- Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S3-6.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes: JAMA 2005; 293: 217-28.
- Lombardo F, Spila-Alegiani S, Maggini M, et al. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI: Istituto Superiore di Sanità 2007 (Rapporti ISTISAN 07/225).
- Ebihara I, Hirayama K, Seki M, et al. Blood Flow Analysis of the Head and Lower Limbs by the Laser Doppler Blood Flowmeter During LDL Apheresis. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (5): 325-30.
- Schuff-Werner P, Schultz E, Seyde WC, et al. Improved hemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 30-7.
- Kobayashi S, Moriva H, Maesato K, et al. LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005; 20 (4): 239-43.
- Lechner H. The impact of H.E.L.P. on haemorheology in peripheral arterial disease. *Clin Hemorheol* 1994; 14: 181-8.
- Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, et al. Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial

- obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 341-9.
16. Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al. LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apher* 2003; 18: 115-9.
 17. Ferrero S. VEGF levels in patients with peripheral arterial occlusive disease receiving LDL-apheresis. *J Clin Apher* 2004; 19: 160.
 18. Utsumi K, Kawabe M, Hiramata A, et al. Effects of selective LDL apheresis on plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin in diabetic patients with arteriosclerosis obliterans and receiving maintenance hemodialysis. *Clin Chim Acta* 2007; 377: 198-200.
 19. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 945-4.
 20. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, et al. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology* 1993; 44: 222-7.
 21. Tsuchida H, Shigematsu H, Ishimaru S, et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. *Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS)*. *Internal Angiology* 2006; 25 (3): 287-92.
 22. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Inoue T, Shimada N, Koide H. Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma endothelin-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 349-54.
 23. Morimoto S, Yano Y, Maki K, et al. Efficacy of low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2007; 27: 643-8.
 24. Klingel R, Mumme C, Fassbender T, et al. Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 444-55.
 25. Rietzsch H, Panzner I, Selisko T, et al. Heparin-induced Extracorporeal LDL precipitation (HELP) in diabetic foot syndrome - preventive and regenerative potential? *Horm Metab Res* 2008; 40: 487-90.
 26. Zenti MG, Ramunni A, Brocco E, et al. LDL Apheresis in the Treatment of Ischemic Diabetic Foot (DF): A Randomized Control Trial (HADIF). 8th Congress of the International society for Apheresis, Vienna, September 14 to 17, 2011. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (4): A18 (Abstract 52).