fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

V Seminario di Primavera
(nel decennale della Fondazione FFC)

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI NELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

Cosa sta cambiando in Fibrosi Cistica

Farmacoterapia del difetto di base

Progressi nel trapianto polmonare FC

15 anni di trapianto polmonare FC in Italia

Verona 11-12 Maggio 2007

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
italian cystic fibrosis research foundation

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

V Seminario di Primavera

(nel decennale della Fondazione FFC)

Verona, 11-12 Maggio 2007
Centro Culturale "G. Marani" (Ospedale di Borgo Trento)

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI NELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

Cosa sta cambiando in Fibrosi Cistica

(Margaret Rosenfeld, Seattle, USA)

Farmacoterapia del difetto di base

(Luis Galietta, Genova, Italia)

Progressi nel trapianto polmonare FC

(Theodore Liou, Salt Lake City, USA)

15 anni di trapianto polmonare FC in Italia

(Serena Quattrucci, Roma, Italia)

Moderatori:
Carla Colombo, Milano
Giulio Cabrini, Verona
Serena Quattrucci, Roma
Graziella Borgo, Verona

Edizione a cura della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
Verona, 7 maggio 2007

Indice

Riflessioni su Decennale della Fondazione Ricerca FC
(G. Mastella) p. 5

Cosa sta cambiando in fibrosi cistica: aggiornamento sugli studi epidemiologici p. 7
Update on cystic fibrosis epidemiology p. 10
(M. Rosenfeld)

Farmacoterapia del difetto di base p. 12
Pharmacotherapy of the CF basic defect p. 15
(L. Galietta)

Progressi nel trapianto polmonare in fibrosi cistica p. 17
Advances in the lung transplantation for cystic fibrosis p. 21
(T. Liou)

15 anni di trapianto polmonare FC in Italia p. 23
Fifteen years of lung transplantation for CF in Italy p. 26
(S. Quattrucci)

I Moderatori del Seminario p. 28

Riflessioni sul decennale della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

Il 31 gennaio 2007 è stata la data di calendario del compleanno: 10 anni di vita di questa Fondazione. Riteniamo sia quella del Seminario un'occasione anche per offrire a quanti seguono l'attività della Fondazione alcuni spunti di riflessione/discussione sul significato di un percorso che si è sviluppato intorno ai tre obiettivi di fondo di questa organizzazione, fatta e sostenuta da tante persone di buona volontà: **Ricerca, Formazione, Informazione.**

Ricerca.

L'Italia ha una tradizione tra le prime e ancora tra le più rilevanti in Europa nella lotta alla fibrosi cistica. E' una tradizione prevalentemente basata sull'organizzazione dell'assistenza, che è arrivata anche ad elaborare una legge speciale dello Stato (legge 548/93), che non ha pari in altre parti del mondo e che ha contribuito mediamente ad una qualità delle cure ai malati quale raramente si riscontra in altri paesi. Questa condizione aveva anche favorito qualche iniziativa di ricerca, che era rimasta peraltro frammentaria e marginale rispetto al bisogno di nuove conoscenze e di spinte innovative nelle cure. Eppure il nostro Paese disponeva e dispone di ricercatori eccellenti e di laboratori d'avanguardia in vari campi della biomedicina. Mancava in realtà una strategia che orientasse ed aggregasse sinergicamente risorse intellettuali, tecniche ed economiche verso il campo che ci stava a cuore. Sulla base di questa realtà e di questo bisogno nacque e si mosse la Fondazione.

Il dibattito che si è aperto nel mondo di chi si occupa di questa malattia riguardava il senso che si voleva dare alla ricerca e quindi le azioni che si dovevano mettere in atto. In qualche misura anche i malati e le loro famiglie sono entrati in questo dibattito. A tutti era chiaro che gli sforzi di ricerca che si intendevano promuovere dovessero puntare all'identificazione di terapie innovative e possibilmente risolutive della malattia. Non a tutti era chiaro invece che un tale obiettivo richiedeva di aprire le porte alla ricerca di base, quella che attraverso ipotesi ragionevoli e qualificati esperimenti di laboratorio potesse indirizzare i passi successivi verso scelte strategiche orientate ai malati. E' noto essere questo un percorso ad alto rischio, che richiede tempi lunghi e capacità di utilizzare anche i piccoli risultati per inserirli in disegni di studio sempre più mirati all'obiettivo terapeutico. Questo dei tempi lunghi e del passo per passo è un concetto che fatica ad essere interiorizzato dalle persone che attendono una risposta immediata al loro problema di salute. Su questo ci troviamo spesso in difficoltà di comunicazione con i pazienti. Ma la scommessa su cui ha puntato questa Fondazione è stata quella di cimentare i ricercatori nelle linee di studio che avessero non solo un forte e condivisibile razionale ma anche un chiaro orientamento alla ricerca su cure risolutive.

In un primo tempo la Fondazione aveva pensato che fosse prioritario creare o potenziare un laboratorio avanzato da dedicare completamente alla ricerca sulla fibrosi cistica. Poi questa idea si è diversamente articolata, pensando che non mancano in Italia qualificati laboratori di ricerca e competenze tecniche di primo piano: il problema era semmai quello di ottenere da questi una conversione, almeno parziale, di interesse verso i bisogni della fibrosi cistica. Si trattava appunto di alimentare una rete di studiosi che potessero mettere in comune intenti e progetti verso l'obiettivo che ci eravamo preposti. Lo strumento scelto è stato il finanziamento di progetti selezionati con i criteri della competizione e con il rigore di analisi delle proposte.

Ne è nato fin dal 2002 un concorso annuale per la presentazione di progetti, con un livello di adesione molto alto e prevalentemente di elevata qualità. La rete si sta costruendo sempre più articolata e sono emersi già risultati rilevanti, riportati annualmente alla comunità scientifica nella Convention d'Autunno dei Ricercatori Italiani in CF ed in parte pubblicati su diverse riviste scientifiche internazionali. A tuttoggi sono circa 200 i progetti pervenuti: 77 di questi sono stati finora selezionati per un finanziamento, di cui 44 già conclusi; 47 nuovi progetti, presentati nel corrente anno, sono in corso di valutazione. 56 sono le pubblicazioni sinora comparse su riviste internazionali e oltre 100 le comunicazioni presentate a congressi nazionali e internazionali.
Il Comitato Scientifico della Fondazione ritiene che su questo percorso occorra continuare con convinzione ed energia e chiedere ai sostenitori nuove risorse per rendere più sostanziosi e completi i finanziamenti.

Formazione

Ci sono due ambiti principali di formazione: quello di rinforzare la cultura e l'attitudine assistenziale

degli operatori sanitari e quello di sviluppare capacità e qualità scientifiche nei giovani ricercatori.
Le modalità per realizzare questi obiettivi sono molteplici e in Italia non mancano organizzazioni e iniziative ad essi mirate. La Fondazione si è inserita e si sta muovendo in questa duplice direzione, in collaborazione con la Società Italiana Fibrosi Cistica: da un lato ha sostenuto con 45 borse di studio giovani ricercatori impegnati in progetti di ricerca CF (alcuni anche con tirocinii presso strutture di ricerca fuori d'Italia); dall'altro ha promosso corsi di formazione e Seminari di aggiornamento per operatori sanitari e di ricerca prevalentemente impegnati presso i Centri FC italiani. I due percorsi formativi di lungo termine organizzati negli anni recenti hanno coinvolto 56 operatori: l'obiettivo dei percorsi era la formazione alla interpretazione e alla realizzazione di studi epidemiologici, con la consapevolezza che questo fosse un campo prezioso per preparare il terreno alla ricerca clinica CF, che soffre ancora in Italia di qualche debolezza, e conferire alla pratica assistenziale di ogni giorno attitudine critica e capacità di scelte razionali.

Informazione

Quello dell'informazione scientifica rimane a tutti i livelli un campo difficile e bisognoso di continuo perfezionamento. C'è l'informazione e l'aggiornamento per gli "addetti ai lavori": su questo la Fondazione si è limitata a collaborare in qualche misura con iniziative già esistenti, offrendo peraltro anche il contributo di propri mezzi di comunicazione: seminari, un notiziario quadrimestrale, un sito dedicato, una newsletter elettronica mensile, pubblicazioni di elaborati di studio, di seminari e convegni.

Una particolare attenzione è sempre stata data alla divulgazione dell'informazione scientifica, quella rivolta ai malati, ai loro familiari, alle persone in qualche misura coinvolte nella problematica CF, alla popolazione in generale. Su questo versante i problemi affrontati sono stati: da un lato, raggiungere il target di popolazione interessata, dall'altro elaborare un linguaggio ed una modalità comunicativa che, senza compromettere la correttezza scientifica dell'informazione, rendesse comprensibile alla maggior parte delle persone il suo contenuto. Su questo terreno credo ci siamo sempre posti anche il problema dell'impatto che le informazioni, almeno quelle più "sensibili", potevano avere su chi le riceveva, malati e familiari in particolare: insomma, l'antico problema di informare pensando di avere di fronte, con una varietà di stati d'animo, chi ha anche bisogno di coltivare la speranza. E la scienza, per chi la sa guardare con occhio lungimirante, è anche fonte di speranza, al di là di ogni slogan di comodo.

Assai difficile è stata anche la comunicazione sintetica delle campagne informative alla popolazione generale, quelle mirate a far conoscere l'esistenza della malattia, il possibile coinvolgimento genetico di una moltitudine di persone, il bisogno di ricerca, il bisogno di risorse per la ricerca. Queste campagne, che hanno utilizzato manifesti, depliants, spot radio e TV, presenze in servizi radio e TV, articoli su quotidiani e periodici, avevano anche lo scopo di raccogliere fondi per la ricerca. Il problema era quello di suscitare interesse in un mondo bombardato continuamente di notizie, di promozioni e di richiami d'ogni genere, compresi quelli della salute e delle malattie. Orientare interesse per un problema di salute che non poteva avere l'impatto di altri più diffusi problemi, come ad esempio quello dei tumori: essere presenti, dare un senso umanamente vero agli slogan, realisticamente ma senza sconvolgere. Obiettivo difficile, forse ancora non completamente raggiunto: per realizzarlo ci siamo cimentati anche con i mezzi comunicativi del sito web, del notiziario, della newsletter, che hanno avuto sempre questo target misto di addetti ai lavori, di malati e famiglie e di popolazione generale.

Certamente questi dieci anni, pur carichi di soddisfazioni, sono da considerare solo la fase iniziale di un percorso, che ha ancora le sue precarietà, dedicato a motivare, reclutare persone e mezzi, sviluppare solidarietà diffusa per una crescita anche più sostanziale verso l'obiettivo di fondo di contribuire a realizzare un domani migliore per le tante persone e famiglie con fibrosi cistica.

Gianni Mastella
(Direttore Scientifico della Fondazione)

COSA STA CAMBIANDO NELLA FIBROSI CISTICA: AGGIORNAMENTO SUGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Margaret Rosenfeld

Medico pediatra, pneumologa e studiosa di epidemiologia.
Professore Associato presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università dello Stato di Washington, attiva presso il Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle (WA, USA), presso il quale è direttore medico del laboratorio di funzionalità respiratoria. Membro di parecchie commissioni attive nel campo della ricerca e della terapia per la fibrosi cistica. Autrice di numerose pubblicazioni nel campo CF, con particolare riferimento a studi epidemiologici, ad elaborazioni di dati del Registro dei Pazienti CF USA, a trial clinici innovativi.

Introduzione

Con il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con fibrosi cistica (CF), lo spettro clinico di questa complessa malattia multisistemica continua ad evolvere. Larghi studi longitudinali di coorte e registri dei pazienti in Canada, Stati Uniti ed Europa consentono continue revisioni del quadro di malattia e degli esiti dei pazienti CF. L'esistenza di questi registri di pazienti ha posto la fibrosi cistica all'avanguardia dell'epidemiologia delle malattie genetiche e permette valutazioni estensive della storia naturale della malattia.

L'obiettivo primario di questa presentazione è quello di fornire una rassegna di selezionati progressi nell'epidemiologia CF. Innanzitutto, passerò in rassegna i progressi più recenti nella nostra comprensione del cambiamento della sopravvivenza in CF, con gli elementi di predizione della sopravvivenza ("predittori") e delle caratteristiche che modificano e complicano il decorso della malattia (esposizioni ambientali, genotipo CF, modificatori genetici e patogeni emergenti). In seguito, discuterò gli esiti associati con lo screening neonatale CF, gli studi epidemiologici sui fattori di rischio nelle primissime età e sull'acquisizione di Pseudomonas aeruginosa, gli studi clinici su strategie di intervento precoce nella malattia polmonare CF.

Sopravvivenza e predittori di sopravvivenza

Il miglioramento della sopravvivenza tra i pazienti CF nel corso delle ultime poche decadi è stato chiaramente dimostrato negli Stati Uniti (1), nel Canada (2) e in Europa (3-5). Recentemente, Kulich e coll. hanno valutato le tendenze di sopravvivenza nei CF specifiche per l'età. Essi hanno riportato che i livelli di sopravvivenza dei pazienti CF negli Stati Uniti sono migliorati in misura consistente nel corso degli ultimi 15 anni ma che la massima parte del miglioramento era limitata ai pazienti di età compresa tra i 2 e i 15 anni (6). Mentre i soggetti di entrambi i sessi hanno beneficiato di tale tendenza, la sopravvivenza delle femmine è rimasta consistentemente più scarsa rispetto a quella dei maschi nell'età compresa tra 2 e 20 anni. I potenziali fattori che hanno contribuito a migliorare la sopravvivenza dal 1985 comprendono la migliorata gestione nutrizionale e l'introduzione di nuove terapie in questo periodo. Gli Autori hanno ipotizzato che il minimo miglioramento nella sopravvivenza tra gli adulti potrebbe essere spiegato dal fatto che queste nuove terapie potrebbero avere meno impatto sulla sopravvivenza se iniziate nei pazienti di età più avanzata con malattia polmonare più consolidata, oppure potrebbe essere richiesto un mag-

gior lasso di tempo tra l'introduzione di nuove terapie e il loro possibile impatto sulla sopravvivenza negli adulti.

Alcuni ricercatori hanno continuato a raffinare ed espandere la nostra conoscenza dei predittori della sopravvivenza a breve termine tra i pazienti CF, con l'obiettivo di migliorare la nostra attitudine prognostica e i nostri criteri per indirizzare al trapianto polmonare (7-10). Liou e coll. hanno sviluppato e validato un modello statistico di sopravvivenza entro i 5 anni che comprende 9 caratteristiche demografiche e cliniche (7). Essi hanno poi valutato la capacità di questo modello nell'identificare i pazienti che con alta probabilità ottengono un beneficio di sopravvivenza dal trapianto polmonare (8).

Hamblett e coll. hanno sviluppato e convalidato un modello statistico che identifica i migliori predittori clinici della mortalità entro 2 anni (9). Essi hanno quindi confrontato l'accuratezza diagnostica del loro modello, quando usato per guidare l'orientamento al trapianto polmonare, con quello largamente impiegato che si basa sul criterio di un FEV1 inferiore al 30% del valore predetto. Essi sono rimasti sorpresi nel constatare che il loro modello matematico, ben adattato e comprensivo di molte informazioni, non funzionava meglio del più semplice criterio del FEV1. Gli Autori concludevano che la decisione di indirizzare al trapianto, basata sia sul complesso modello logistico multivariato che sul criterio del FEV1, porta probabilmente ad un tasso elevato di premature decisioni al trapianto e che sono quindi necessari migliori predittori clinici della mortalità a breve termine tra i pazienti CF.

Modifiche della malattia

Dal momento che la nostra comprensione della storia naturale della fibrosi cistica è andata evolvendosi, è divenuto chiaro che fattori ambientali, genetici e microbiologici sono in grado di modificare il decorso della malattia. In fatto di esposizioni ambientali, è stato recentemente dimostrato che l'esposizione cronica a contaminanti dell'atmosfera ha effetti dannosi sulla frequenza di esacerbazioni respiratorie e sulla funzione polmonare nei pazienti CF (11).

L'impatto del genotipo CF sul fenotipo CF e sugli esiti della malattia è stato valutato da McKone e coll (12, 13). Piuttosto che classificare il genotipo CF, come si faceva tradizionalmente, in omozigoti DF508, eterozigoti DF508 ed altri, questi Autori hanno classificato il genotipo CF secondo classi funzionali di mutazioni (14). Usando tassi di mortalità standardizzati (SMR), essi hanno dimostrato che le mutazioni di classe I, II e III erano associate con i più alti tassi di mortalità, mentre i pazienti con mutazioni di classe IV e V avevano i più bassi tassi di mortalità. Anche alcune caratteristiche cliniche, quali la funzionalità polmonare ed il peso corporeo, differivano in rapporto alla classificazione funzionale delle mutazioni, legando così le tappe intermedie dell'evoluzione clinica della malattia con i dati di mortalità.

C'è ora una crescente evidenza che alcune varianti polimorfiche in geni diversi dal gene CFTR giocano un ruolo importante nel determinare la gravità della malattia polmonare CF. Drumm e collaboratori hanno trovato che variazioni alleliche nel gene denominato "Transforming Growth Factor Beta-1 " (TGFB1) sono associate con la gravità della malattia polmonare in una coorte di 808 pazienti CF omozigoti per la mutazione DF508 CFTR (15). Brazova e coll. hanno dimostrato recentemente una associazione tra polimorfismi di TGFB1 con diabete e malattia epatica in una coorte più piccola di pazienti CF Cechi (16).

Nell'area della microbiologia CF, parecchie pubblicazioni di rilievo hanno fatto luce sulla prevalenza e sulla rilevanza clinica di patogeni emergenti. I più ambiziosi tra questi studi sono stati lo studio multicentrico di prevalenza dei micobatteri non tubercolari (NTM) ed uno successivo, uno studio caso-controllo scaturito dal precedente, in pazienti CF (17, 18). Questi studi hanno dimostrato che l'isolamento di micobatteri non tubercolari dalle vie aeree di pazienti CF appare essere relativamente comune, ma il declino e la progressione clinica della malattia polmonare associata con NTM può essere limitata a quei pazienti che presentano, alla tomografia computerizzata (TAC) del torace, evidenza di formazioni cistiche o cavità, aree di consolidazione, noduli periferici o infiltrati ad "albero in germoglio".

Parecchi altri notevoli studi su infezioni emergenti hanno valutato l'epidemiologia del Burkholderia cepacia complex (19), di Stenotrophomonas maltofhilia (20) e di Pseudomonas aeruginosa (21-24). Una recente rassegna sulle infezioni crociate in CF, fatta da Jones e Webb, mette a fuoco con chiarezza i problemi legati alla disseminazione tra paziente e paziente (25).

Screening neonatale della fibrosi cistica

Lo screening neonatale della fibrosi cistica sta per essere adottato da un numero crescente di paesi nel mondo (26, 27). Sarà brevemente passato in rassegna in questo Seminario l'impatto dello screening neonatale sull'andamento polmonare e sullo stato nutrizionale del malato CF nonché sulla mortalità (28).

Fattori di rischio associati con esiti più sfavorevoli nei piccoli bambini CF e studi di intervento precoce

E' stato chiaramente dimostrato che l'acquisizione di Pseudomonas aeruginosa nelle primissime età della vita è associata con un'andamento polmonare e una sopravvivenza meno favorevoli (29). Risultati recenti ottenuti dal Trial di Screening Neonatale CF del Wisconsin hanno chiaramente dimostrato esiti sfavorevoli associati con l'acquisizione di Pseudomonas aeruginosa mucoide (30). Sarà presentato in questo Seminario un largo studio longitudinale di coorte, in corso negli Stati Uniti, che intende valutare i fattori di rischio per l'acquisizione di Pseudomonas aeruginosa nelle prime età della vita. Saranno discussi anche recenti studi in corso riguardanti le strategie di intervento precoce per la malattia polmonare CF.

Riferimenti bibliografici

1. Halliburton CS, Mannino DM, Olney RS: Cystic fibrosis deaths in the United States from 1979 through 1991. An analysis using multiple-cause mortality data. Arch.Pediatr.Adolesc.Med. 1996, 150:1181-1185.

2. Corey M, Farewell V: Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am.J.Epidemiol. 1996, 143:1007-1017.

3. Fogarty A, Hubbard R, Britton J: International comparison of median age at death from cystic fibrosis. Chest 2000, 117:1656-1660.

4. Slieker MG, Uiterwaal CSPM, Sinaasappel M, et al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: A national cohort study in the Netherlands. Chest 2005;128: 2309-2315

5. Dodge JA, Lewis PA. Cystic fibrosis is no longer an important cause of childhood death in the UK. Arch Dis Child 2005;90: 546-549

6. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R: Improved survival among young patients with cystic fibrosis. J.Pediatr. 2003, 142:631-636.

7. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC: Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am.J.Epidemiol. 2001, 153:345-352.

8. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, Fitzsimmons SC, Huang D, Hibbs JR, Marshall BC: Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. JAMA 2001, 286:2683-2689.

9. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML: Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2002, 166:1550-1555.

10. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. AM J Respir Crit Care Med 2006;173: 659-666

11. Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, Kaufman JD: Effect of Ambient Air Pollution on Pulmonary Exacerbations and Lung Function in Cystic Fibrosis. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2004. 169: 816-821

12. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML: Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2003, 361:1671-1676.

13. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest 2006;130: 1441-1447

14. Tsui LC: The spectrum of cystic fibrosis mutations. Trends Genet. 1992, 8:392-398.

15. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med Oct 2005;353(14): 1443-1453

16. Brazova J, Sismova K, Vavrova V, et al. Polymorphisms of TGF-beta 1 in cystic fibrosis patients. Clinical Immunology 2006;121: 350-357

17. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliot BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, Edwards LJ, Chakraborti S, Knowles MR: Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2003, 167:828-834.

18. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, Tomashefski J, Knowles MR: Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2003, 167:835-840.

19. Bernhardt SA, Spilker T, Coffey T, LiPuma JJ: Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: frequency of strain replacement during chronic infection. Clin.Infect.Dis. 2003, 37:780-785.

20. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD: Detecting Stenotrophomonas maltophilia does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2002, 166:356-361.

21. Jones AM, Govan JR, Doherty CJ, Dodd ME, Isalska BJ, Stanbridge TN, Webb AK: Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of Pseudomonas aeruginosa at a CF centre during a cross infection outbreak. Thorax 2003, 58:525-527.

22. Al Aloul M, Crawley J, Winstanley C, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ: Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic Pseudomonas aeruginosa strain in CF patients. Thorax 2004, 59:334-336.

23. Armstrong D, Bell S, Robinson M, Bye P, Rose B, Harbour C, Lee C, Service H, Nissen M, Syrmis M, Wainwright C: Evidence for spread of a clonal strain of Pseudomonas aeruginosa among cystic fibrosis clinics. J.Clin.Microbiol. 2003, 41:2266-2267.

24. Speert DP, Campbell ME, Henry DA, Milner R, Taha F, Gravelle A, Davidson AG, Wong LT, Mahenthiralingam E: Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2002, 166:988-993.

25. Jones AM, Webb AK: Recent advances in cross-infection in cystic fibrosis: Burkholderia cepacia complex, Pseudomonas aeruginosa, MRSA and Pandoraea spp. J.R.Soc.Med. 2003, 96 Suppl 43:66-72.

26. Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. Journal of Cystic Fibrosis 2007;6: 57-65

27. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: Evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR 2004;53 (No. RR-13):1-35. Prepared by Grosse DS, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS.

28. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. J Pediatr 2006;149: 362-366

29. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas and other predictors of mortality and morbidity among young children with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology 2002;34(2):91-100

30. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al. Longitudinal development of mucoid pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. JAMA, Feb 2, 2005;293(5): 581-588

UPDATE ON CYSTIC FIBROSIS EPIDEMIOLOGY

Margaret Rosenfeld, MD, MPH
Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine
Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, USA

Introduction

With the improving survival of cystic fibrosis (CF) patients, the clinical spectrum of this complex multi-system disease continues to evolve. Large longitudinal cohort studies and patient registries in Canada, the United States and Europe enable continual reassessment of the disease spectrum and outcomes of patients with cystic fibrosis. The existence of these patient registries has placed CF at the forefront of genetic disease epidemiology and permit extensive evaluations of the natural history of the disease.

The primary goal of this presentation is to provide a review of selected advances in CF epidemiology. First, I will review recent advances in our understanding of changing survival in CF, predictors of survival, and of characteristics that modify and complicate the disease course (environmental exposures, CF genotype, genetic modifiers and emerging pathogens). Then, I will discuss the outcomes associated with newborn screening for CF, epidemiologic studies of risk factors for early age at acquisition of Pseudomonas aeruginosa, and clinical trials of strategies for early intervention in CF lung disease.

Survival and predictors of survival

Improving survival among CF patients over the last several decades has been clearly demonstrated in the U.S. [1], Canada [2], and Europe [3-5]. Recently, Kulich et al. evaluated age-specific trends in CF survival. They reported that survival rates of U.S. CF patients improved remarkably over the past 15 years, but that most of the improvement was limited to patients 2 to 15 years of age [6]. While both genders benefited from this trend, female survival remained consistently poorer than male survival between 2 and 20 years of age. Potential contributors to improved survival since 1985 include improved nutritional management and the introduction of new therapies during this period. The authors speculated that the minimal improvement in survival among adults could be explained if these new therapies have less impact on survival when initiated in older patients with more established pulmonary disease, or if there is a greater time lag between the introduction of new therapies and their impact on survival in adults.

A number of investigators have continued to refine and extend our understanding of predictors of short-term survival among CF patients, with the objective of improving our prognostic abilities and our criteria for lung transplant referral [7-10]. Liou et al., developed and validated a 5-year survivorship model that includes nine demographic and clinical characteristics [7]. They then assessed the ability of this model to identify patients most likely to obtain a survival benefit from lung transplantation [8].

Hamblett et al. developed and validated a model identifying the best clinical predictors of 2-year mortality [9]. They then compared the diagnostic accuracy of their model when used to guide referral for lung transplant with that of the widely used criterion of an FEV1 less than 30% of the predicted value. They were surprised to find that their well-fitting, comprehensive model performed no better than the simpler FEV1 criterion. They concluded that transplant referral decision based either on a multivariate logistic model or on the FEV1 criterion are likely to results in high rates of premature referral, and that better clinical predictors of short-term mortality among CF patients are needed.

Disease Modification

As our understanding of the natural history of CF has evolved, it has become clear that environmental, genetic and microbiologic factors modify the course of CF. In terms of environmental exposures, it has recently been demonstrated that chronic exposure to air pollutants adversely effects respiratory exacerbation rates and lung function in CF patients [11].

The impact of CF genotype on CF phenotype and outcome has been evaluated by McKone et al. [12, 13]. Rather than classifying CF genotype as ¢F508 homozygous, heterozygous or other, they classified CF genotype according to functional mutation class [14]. Using standardized mortality rates (SMR), they showed that class I, II, and, III mutations were associated with the highest mortality, while patients with class IV and V mutations had the lowest mortality rates. Clinical characteristics such as lung function and weight also differed by functional mutation classification, thus linking intermediate endpoints with the mortality data.

There is now growing evidence that polymorphic variants in genes other than CFTR play an important role in determining the severity of CF lung disease. Drumm and coworkers found allelic variation in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) to be associated with lung disease severity in a

cohort of 808 CF patients homozygous for the delta F508 CFTR mutation [15]. Brazova, et al recently demonstrated an association between TGFB1 polymorphisms and diabetes and liver disease in a smaller cohort of Czech CF patients [16].

In the area of CF microbiology, several notable reports have shed light on the prevalence and clinical relevance of emerging respiratory pathogens. The most ambitious of these studies were the non-tuberculous mycobacteria (NTM) multicenter prevalence study and a subsequent nested-case control study in patients with CF [17,18]. These studies demonstrated that culturing NTM from the CF airway appears to be relatively common, but clinical decline/progression associated with NTM may be isolated to those patients with evidence on chest computed tomography (CT) of cysts or cavities, areas of consolidation, peripheral nodules, or tree-in-bud infiltrates.

Several other notable studies of emerging infections have evaluated the epidemiology of Burkholderia cepacia complex [19], Stenotrophomonas maltophilia [20] and Pseudomonas aeruginosa [21-24]. A recent review on cross infection in CF by Jones and Webb clearly outlines issues related to patient to patient spread in CF [25].

CF Newborn Screening

Newborn screening for cystic fibrosis is being adopted by a growing number of countries throughout the world [26, 27]. The impact of newborn screening on nutritional and pulmonary outcomes, as well as mortality [28], will be briefly reviewed.

Risk factors associated with poorer outcomes in young children with CF and early intervention trials

Early age at acquisition of Pseudomonas aeruginosa has been clearly shown to be associated with poorer pulmonary outcomes and survival [29]. Recent results from the Wisconsin Neonatal Screening Trial have demonstrated the adverse outcomes associated with acquisition of mucoid Pseudomonas aeruginosa [30]. An ongoing large, longitudinal cohort study in the U.S. assessing the risk factors for early age at acquisition of Pseudomonas aeruginosa will be presented. Recent and ongoing trials of early intervention strategies for CF lung disease will also be discussed.

References

See in the Italian version

FARMACOTERAPIA DEL DIFETTO DI BASE NELLA FIBROSI CISTICA

Luis J.V. Galietta

Medico biochimico, direttore del Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto G. Gaslini di Genova. Da molti anni è tra i più attivi ricercatori in campo CF. Fu tra i primi studiosi ad occuparsi della funzione della proteina CFTR con sofisticate tecniche di "patch clamping". Da anni è impegnato con il suo gruppo in programmi internazionali di identificazione di molecole potenzialmente curative del difetto di base CF utilizzando la tecnica di "high throughput screening".
Conta su un lungo training presso il laboratorio del Dr Verkman all'Università di California in San Francisco. Autore di numerose pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali di grande prestigio, collabora con la Fondazione FFC per alcuni progetti mirati a potenziali terapie del difetto di base CF.

Il difetto di base nella fibrosi cistica

Il difetto di base nella fibrosi cistica (FC) è costituito da una forte riduzione del trasporto dello ione Cl- a livello delle cellule epiteliali nei polmoni, nel pancreas, nei dotti biliari, nelle ghiandole sudoripare e nell'epididimo. Questa anomalia è causata da mutazioni che alterano l'attività o la biosintesi di CFTR, una proteina della membrana cellulare. La funzione di base di CFTR è il trasporto di Cl-. Tale attività è regolata dall'AMP ciclico. Di conseguenza, stimoli fisiologici che aumentano i livelli intracellulari di AMP ciclico provocano l'apertura del canale CFTR e quindi la secrezione di Cl- e di fluido. Si ritiene che nella FC il difetto di secrezione dovuto al malfunzionamento di CFTR sia la causa dell'ostruzione dei dotti di varie ghiandole esocrine quali il pancreas e le ghiandole della sottomucosa delle vie aeree. Sulla superficie delle vie aeree il meccanismo patogenetico è più complesso: oltre al difetto di secrezione sembra esserci anche un aumento di attività del canale del Na+ epiteliale ENaC (1). Tale alterazione viene attribuita direttamente a CFTR. In effetti, molti ricercatori ritengono che CFTR, sulla membrana apicale delle cellule epiteliali delle vie aeree, agisca come inibitore del canale ENaC in maniera da prevenire un eccessivo assorbimento di Na+. Quindi, la patologia polmonare nei pazienti FC può essere il risultato della combinazione tra difetto di secrezione nelle ghiandole della sottomucosa e assorbimento eccessivo/secrezione ridotta sulla superficie delle vie aeree. Il risultato netto è l'incapacità di controllare in maniera corretta lo spessore del fluido periciliare (PCF), cioè il sottile strato di fluido che ricopre le vie aeree. Nei pazienti FC, lo spessore del PCF è ridotto al punto tale da impedire la funzione mucociliare (2), favorendo quindi la colonizzazione delle vie aeree da parte di batteri quali Pseudomonas aeruginosa.

Approccio indiretto alla terapia del difetto di base

La farmacoterapia del difetto di base nella FC può essere affrontata attraverso due tipi di approcci: un approccio diretto, finalizzato al ripristino della funzione/biosintesi di CFTR, oppure un

approccio indiretto che è invece indirizzato verso altri canali ionici. Per quanto riguarda l'approccio indiretto, ci sono varie possibilità per cercare di aggirare il difetto di trasporto ionico, in particolare nel polmone. Un modo è quello di favorire l'idratazione della superficie delle vie aeree attraverso l'inibizione dell'assorbimento di Na+ mediato da ENaC con composti quali l'amiloride.
Alternativamente, è possibile stimolare canali del Cl- diversi da CFTR per cercare di aggirare il difetto di secrezione di Cl- (3). Infatti, l'epitelio delle vie aeree esprime canali del Cl- attivati da Ca2+ che possono essere stimolati attraverso un meccanismo recettoriale da agonisti quali UTP (4). La stimolazione di tali canali può effettivamente aumentare lo spessore del PCF e quindi migliorare la funzione mucociliare (5). Per quanto riguarda l'approccio indiretto, sono già iniziati studi clinici basati sulla somministrazione mediante aerosol di amiloride o di un analogo dell'UTP, INS37217 (6 - 8).

La modulazione farmacologica di canali diversi da CFTR ha il vantaggio di aggirare l'ostacolo costituito dalla proteina mutata e quindi di essere potenzialmente utile per tutti i pazienti FC, indipendentemente dal genotipo e dal tipo di difetto molecolare associato a ciascuna classe di mutazioni FC. D'altra parte bisogna considerare che l'approccio indiretto è più idoneo per il trattamento dell'apparato respiratorio e non di tutti gli organi colpiti dalla FC.

Approccio diretto alla terapia del difetto di base

L'approccio diretto per la farmacoterapia del difetto di base nella FC mira invece alla correzione specifica della proteina CFTR mutata. Si conoscono vari composti chimici in grado di ripristinare, almeno in maniera parziale, l'attività di CFTR con varie mutazioni FC. Tali composti chimici potranno essere il punto di partenza per sviluppare farmaci per il trattamento dei pazienti. In teoria, la somministrazione sistemica di tali sostanze potrebbe ripristinare il funzionamento di CFTR in tutti gli organi colpiti.

Uno degli approcci più promettenti è rappresentato dalla correzione farmacologica delle mutazioni non senso (ad esempio R542X e W1282X). Infatti, studi effettuati in vitro (9, 10) ed in vivo (11, 12) hanno dimostrato che aminoglicosidi quali la gentamicina permettono il superamento delle mutazioni non senso determinando la sintesi di una proteina CFTR pressoché normale. Il meccanismo di tali composti sembra essere basato sulla modificazione del complesso ribosomiale coinvolto nella traduzione proteica con conseguente inserzione di un aminoacido a livello del codone di stop anomalo. Un composto con un meccanismo di azione simile a quello degli aminoglicosidi, ma senza apparente tossicità, è stato recentemente generato da una industria farmaceutica. Questo composto, chiamato PTC 124, è già in corso di valutazione in studi clinici di fase II.

Farmaci potenziatori di CFTR

Un altro approccio per la farmacoterapia del difetto di base nella FC si basa sull'uso di cosiddetti potenziatori. Tali composti sono in grado di stimolare direttamente l'attività del canale CFTR determinando quindi un aumento della secrezione di Cl-. I potenziatori sono particolarmente idonei per quelle mutazioni FC (mutazioni di classe III) che provocano una ridotta attività di CFTR. I potenziatori possono essere utili anche per F508del, poiché questa mutazione causa anche un difetto di attività e non solo di biosintesi. L'identificazione di nuovi potenziatori di CFTR è stata resa possibile dallo screening su vasta scala di centinaia di migliaia di composti chimici (13 - 16). Un potenziatore sviluppato dall'industria farmaceutica Vertex è attualmente in corso di valutazione in studi clinici di fase I.

Farmaci correttori di CFTR

Lo screening su vasta scala di piccole molecole è stata la strategia seguita anche per identificare correttori della mutazione F508del. Tale mutazione è la più frequente tra i pazienti FC. F508del provoca un difetto grave nel processo di biosintesi e di maturazione della proteina CFTR. Di conseguenza la proteina mutata rimane intrappolata nel reticolo endoplasmatico e velocemente degradata. Tuttavia, il trattamento di cellule a bassa temperatura oppure con alte concentrazioni di composti quali il glicerolo (17) o il DMSO (18) aumentano in maniera significativa i livelli di proteina che raggiunge la membrana plasmatica. Sebbene questi interventi non siano ovviamente proponibili in vivo, sono molto importanti per la dimostrazione

del concetto che il difetto di biosintesi causato da F508del è correggibile. Tale concetto ha rappresentato la spinta verso la ricerca di composti specifici in grado di recuperare la proteina mutata dal reticolo endoplasmatico. Lo screening di grandi raccolte di piccole molecole ha identificato composti promettenti che sono in grado di aumentare i livelli di proteina mutata nella membrana cellulare (16, 19). Tali composti, chiamati correttori, vanno ora studiati in maniera approfondita per cercare di migliorarne le proprietà farmacologiche e per capirne il meccanismo di azione.

Riferimenti bibliografici

1. Boucher RC, Cotton CU, Gatzy JT, Knowles MR, Yankaskas JR. Evidence for reduced Cl- and increased Na+ permeability in cystic fibrosis human primary cell cultures. J Physiol 405: 77 – 103, 1988

2. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzy JT, Davis CW, Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell 95: 1005 – 1015, 1998

3. Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 325: 533 – 538, 1991

4. Mason SJ, Paradiso AM, Boucher RC. Regulation of transepithelial ion transport and intracellular calcium by extracellular ATP in human normal and cystic fibrosis airway epithelium. Br J Pharmacol 103: 1649 – 1656, 1991

5. Tarran R, Loewen ME, Paradiso AM, Olsen JC, Gray MA, Argent BE, Boucher RC, Gabriel SE. Regulation of murine airway surface liquid volume by CFTR and Ca2+-activated Cl- conductances. J Gen Physiol 120: 407 - 418, 2002

6. Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, Edwards LJ, Helms RW, Boucher RC. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 322: 1189 - 1194, 1990

7. Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, Clarke SW, Geddes DM. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 6: 1243 – 1248, 1993

8. Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, Gibson R, Daines C, Zeitlin PL, Milla C, Marshall B, Lavange L, Engels J, Mathews D, Gorden J, Schaberg A, Williams J, Ramsey B; Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Safety and tolerability of denufosol tetrasodium inhalation solution, a novel P2Y2 receptor agonist: results of a phase 1/phase 2 multicenter study in mild to moderate cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 39: 339 – 348, 2005

9. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. Nat Med 2: 467 – 469, 1996

10. Bedwell DM, Kaenjak A, Benos DJ, Bebok Z, Bubien JK, Hong J, Tousson A, Clancy JP, Sorscher EJ. Suppression of a CFTR premature stop mutation in a bronchial epithelial cell line. Nat Med 3: 1280 – 1284, 1997

11. Clancy JP, Bebok Z, Ruiz F, King C, Jones J, Walker L, Greer H, Hong J, Wing L, Macaluso M, Lyrene R, Sorscher EJ, Bedwell DM. Evidence that systemic gentamicin suppresses premature stop mutations in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 163: 1683 – 1692, 2001

12. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, Aviram M, Bdolah-Abram T, Bebok Z, Shushi L, Kerem B, Kerem E. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. N Engl J Med 349: 1433 – 1441, 2003

13. Verkman AS. Drug discovery in academia. Am J Physiol 286: C465 – C474, 2004

14. Yang H, Shelat AA, Guy RK, Gopinath VS, Ma T, Du K, Lukacs GL, Taddei A, Folli C, Pedemonte N, Galietta LJ, Verkman AS. Nanomolar affinity small molecule correctors of defective deltaF508-CFTR chloride channel gating. J Biol Chem 278: 35079 – 35085, 2003

15. Pedemonte N, Sonawane ND, Taddei A, Hu J, Zegarra-Moran O, Suen YF, Robins LI, Dicus CW, Willenbring D, Nantz MH, Kurth MJ, Galietta LJ, Verkman AS. Phenylglycine and sulfonamide correctors of defective deltaF508 and G551D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride-channel gating. Mol Pharmacol 67: 1797 – 1807, 2005

16. Van Goor F, Straley KS, Cao D, Gonzalez J, Hadida S, Hazlewood A, Joubran J, Knapp T, Makings LR, Miller M, Neuberger T, Olson E, Panchenko V, Rader J, Singh A, Stack JH, Tung R, Grootenhuis PDJ, Negulescu P. Rescue of DF508 CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. Am J Physiol 290: 1117 – 1130, 2006

17. Sato S, Ward CL, Krouse ME, Wine JJ, Kopito RR. Glycerol reverses the misfolding phenotype of the most common cystic fibrosis mutation. J Biol Chem 271: 635 – 638, 1996

18. Bebok Z, Venglarik CJ, Panczel Z, Jilling T, Kirk KL, Sorscher EJ. Activation of deltaF508 CFTR in an epithelial monolayer. Am J Physiol 275: C599 – C5607, 1998

19. Pedemonte N, Lukacs GL, Du K, Caci E, Zegarra-Moran O, Galietta LJ, Verkman AS. Small-molecule correctors of defective DeltaF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. J Clin Invest 115: 2564 – 2571, 2005

PHARMACOTHERAPY OF THE CYSTIC FIBROSIS BASIC DEFECT

Luis J.V. Galietta
Molecular Genetics Laboratory,
Istituto Giannina Gaslini, Genova

The CF basic defect

The basic defect in cystic fibrosis (CF) is a strongly reduced Cl- transport occurring in various epithelial cells of the lungs, pancreas, biliary ducts, sweat gland, and epididimus. This abnormality is caused by mutations affecting the function or the biosynthesis of a plasma membrane protein, CFTR. The basic function of CFTR is to provide a route through the cell membrane for Cl- diffusion. This activity is tightly regulated by intracellular cAMP levels. Therefore, cAMP elevation caused by physiological stimuli triggers the opening of the CFTR channel and consequently Cl- and fluid secretion. In CF, defective CFTR-dependent fluid secretion is considered to be responsible for duct obstruction in various exocrine glands like the pancreas and the submucosal glands of the airways. On the airway surface, the situation is more complex: besides impaired fluid secretion there seems to be also an increased activity of the epithelial Na+ channel, ENaC (1). This is explained as a direct consequence of CFTR abnormal function in CF. In fact, many investigators believe that CFTR is needed on the surface epithelium of the airways to act as an inhibitor of ENaC and to prevent excessive Na+ absorption. Therefore, the pathogenesis of CF in the lungs may be the result of defective fluid secretion in the submucosal glands and excessive fluid absorption/impaired secretion in the surface epithelium. The result of such abnormalities is the inability to maintain a correct thickness of the periciliary fluid (PCF), i.e. the thin layer of fluid covering the airways. In CF patients, the PCF thickness is reduced thus impeding a proper mucociliary clearance (2) and therefore favoring colonization of the airways by bacteria like Pseudomonas aeruginosa.

Indirect approach to therapy of the basic defect

Pharmacotherapy of the basic defect in CF may be based on two different approaches: a direct approach aiming at restoring the function/biosynthesis of CFTR, and an indirect approach that is instead directed towards other ion channels. Regarding the latter approach, there are various possibilities to try to circumvent the ion transport defect in CF, particularly in the lung. A possible way is to favor airway surface hydration by inhibiting ENaC-dependent Na+ absorption with amiloride or other similar compounds. On the other hand, it has been proposed to stimulate Cl- channels different from CFTR to bypass the defective Cl- secretion in CF (3). In fact, the airway epithelium has Ca2+-dependent Cl- channels [CaCC] whose activity can be triggered by agonists like UTP through a receptor-based mechanism (4). Stimulation of CaCC activity may affect the depth of the PCF and therefore improve mucociliary clearance (5). Clinical trials using aerosol administration of amiloride or a UTP analog (INS37217) have been already performed (6 – 8).

The targeting of ion channels other than CFTR has the advantage of bypassing the mutant protein and therefore to be potentially useful to all CF patients, independently from the genotype and the type of molecular defect associated with the different classes of mutations. However, this approach is essentially restricted to the lungs, and in particular to the airway surface.

Direct approach to therapy of the basic defect

The direct approach for the pharmacotherapy of CF basic defect is instead directed towards the specific correction of mutant CFTR. Various compounds have been found to evoke, at least partially, the activity of CFTR with CF-causing mutations. Such compounds may be the starting point to develop effective drugs for the treatment of CF patients. Systemic administration of such molecules could restore CFTR function in all affected organs.

One of the most promising approach is the pharmacological correction of stop codon mutations (e.g. R542X, W1282X). It has been shown in vitro (9, 10) and in vivo (11, 12) that aminoglycosides like gentamycin allow read-through of stop codon mutations leading to the synthesis of an almost normal CFTR protein. The mechanism seems to be based on the alteration of ribosomal complex involved in protein translation with misreading of the stop codon and insertion of another amino acid. A compound with a mechanism of action similar to that of aminoglycosides but with no apparent toxicity has been discovered recently by a pharmaceutical company. This compound, PTC 124, is already tested in phase II clinical trials.

CFTR potentiators

Another approach for CFTR pharmacotherapy is based on the use of so called CFTR potentiators. Such compounds are able to strongly stimulate

CFTR channel activity thus inducing an enhancement of Cl- secretion. Potentiators are particularly suited for those CF mutations (class III mutations) that cause a reduced activity of the CFTR channel. They may be also useful for F508del since this mutant shows defective channel gating in addition to the trafficking defect. The identification of promising CFTR potentiators has been obtained by screening large chemical libraries containing hundreds of thousands of compounds (13 - 16). At the moment, a phase I clinical trial is in progress with a potentiator developed by Vertex pharmaceutical company.

CFTR correctors

High-throughput screening of small molecules has been the strategy to identify also F508del correctors. F508del is the most frequent mutation among CF patients. It causes a severe impairment in the biosynthesis and trafficking of CFTR protein. Indeed, the F508del-CFTR protein remains trapped in the endoplasmic reticulum and is rapidly degraded. However, treatment of cells at low temperature or with high concentrations of chemical chaperones like glycerol (17) or DMSO (18) enhance the amount of the F508del mutant protein in the plasma membrane. Although such treatments are not feasible in vivo, they are important as a proof of principle that the F508del processing defect is correctable. This concept has stimulated the search for F508del correctors or pharmacological chaperones that could rescue the mutant protein from the endoplasmic reticulum. Screening of large libraries containing small molecules have identified promising compounds that are able to increase the amount of F508del protein in the plasma membrane (16, 19). These correctors need to be further investigated to possibly improve the potency and selectivity and to understand the mechanism of action.

References

(See the Italian version)

PROGRESSI NEL TRAPIANTO POLMONARE IN FIBROSI CISTICA

Theodore Geh-Lu Liou

Medico, professore associato di Medicina Interna presso la Divisione di Medicina Respiratoria, Terapia Intensiva ed Occupazionale del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università dello Stato di Utah, Salt Lake City (UT, USA). E' direttore del Programma Adulti CF dell' "Intermountain Cystic Fibrosis Center" nonché del "St. Luke's Regional Medical Center", Boise Idaho. Membro del "Lung Review Board" per il Trapianto Polmonare del Network USA per la raccolta ed assegnazione di organi per il trapianto. Autore di numerose pubblicazioni in campo CF, con contributi significativi sull'epidemiologia CF e sul trapianto polmonare CF.

Introduzione

La malattia polmonare in fase molto avanzata causa circa l'80% dei decessi nei pazienti con fibrosi cistica (CF). Un ulteriore 12% di pazienti muore dopo trapianto polmonare. Il trapianto polmonare è la terapia più aggressiva per la malattia polmonare in fase terminale. La Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e di Polmone riporta che ci furono 46 trapianti polmonari per CF nel 2005 in Europa (1). La Rete per la Raccolta di Organi e per il Trapianto negli Stati Uniti riportava 219 trapianti polmonari per CF nel 2006 (2).

Le scelte chirurgiche

La maggior parte delle procedure chirurgiche adottate sono i trapianti bilaterali sequenziali di singolo polmone (3). Questa procedura evita complicanze dovute a problemi di anastomosi tracheale e spesso consente di attuare l'intervento senza dover ricorrere al bypass cardiopolmonare. Lo svantaggio di questa procedura è che la disponibilità di donatori è piuttosto ridotta perché sono richiesti entrambi i polmoni del donatore, mentre per pazienti con altre patologie è sufficiente un singolo polmone.

Il trapianto di cuore-polmoni, con successivo trapianto del cuore normale ricavato dal paziente CF in altro paziente che necessita di trapianto di cuore, fu la procedura originale di scelta (4) ed è stata di nuovo utilizzata più comunemente. Il vantaggio di tale procedura può essere una migliore utilizzazione di organi da donatori deceduti poiché l'incidenza di cuori deteriorati è leggermente inferiore. C'è un chiaro vantaggio per il ricevente del cuore da parte di donatore CF vivente, dal momento che il tempo di ischemia (non circolazione del sangue nell'organo, ndr) per il cuore in questo caso viene ridotto forse da ore a minuti. Gli svantaggi di tale procedura includono difficoltà logistiche per le equipe chirurgiche e per l'ospedale, la necessità di bypass per il ricevente di cuore-polmoni, e la potenziale vasculopatia cardiaca da allotrapianto (reazione dell'organismo ospite verso il tessuto cardiaco geneticamente diverso, ndr), che può interessare fino al 16% dei riceventi (5).

I trapianti lobari bilaterali continuano ad essere effettuati per pazienti che non possono aspettare donatori deceduti e quando si possono trovare donatori volontari viventi che accettino (6). La procedura consente di scegliere il momento del trapianto ed anche un vigoroso pre-trattamento delle infezioni croniche dovute a Pseudomonas aeruginosa o anche a varie specie di Burkholderia. Gli svantaggi di

questo approccio comprendono un aumento delle difficoltà logistiche ed i costi dovuti a tre grandi interventi chirurgici simultanei, con significativi rischi di morbosità e mortalità per due donatori viventi in precedenza sani (si preleva un lobo polmonare da ciascuno di due donatori viventi, ndr), nonché rischi di cattivo comportamento etico nella fase di reclutamento di volontari per la donazione da vivente.

Si sta ora tentando di usare organi raccolti da donatori a cuore non battente (7). Ci sono due ragioni principali per questi trapianti: 1) persistente carenza di organi e 2) mancanza di leggi che permettano la donazione di organi dopo la morte cerebrale mentre il cuore continua a battere. Ci sono al momento pochi dati sul successo di questi trapianti in confronto con quelli tradizionali.

Il trapianto di singolo polmone intero o di doppio polmone contemporaneo fu usato nei primi tempi della pratica di trapianto polmonare. La procedura comprendeva allora una porzione di trachea che richiedeva soltanto una singola anastomosi. Tuttavia, quella procedura è stata abbandonata a causa dell'alta frequenza di complicanze.

Selezione dei pazienti con fibrosi cistica per il trapianto polmonare

Il principio per la scelta dei pazienti da trapiantare è quello di individuare pazienti che hanno una limitata possibilità di sopravvivenza e per i quali il trapianto può prolungare la loro attesa di vita. Assumendo la condizione estrema, ci farebbe piacere trapiantare una persona il giorno prima della sua morte, cosicché la probabilità del beneficio di sopravvivenza sia quasi assicurata. Naturalmente, questo non è possibile, e pertanto in generale noi cerchiamo di selezionare quei pazienti con una prognosi povera.

Non ci sono studi prospettici sul trapianto polmonare. Ci sono stati invece un certo numero di studi retrospettivi che danno informazione sull'utilità del trapianto polmonare in CF. Hosepund e coll. (8) usarono un modello statistico dei "rischi non proporzionali tempo-dipendenti" ("time-dependent non-proportional hazards model") per esaminare quanto cambia la sopravvivenza dovuta a trapianto polmonare nei pazienti già selezionati per la lista di attesa. Questi Autori trovarono che il trapianto polmonare effettivamente migliorava la sopravvivenza. Tuttavia, questo lavoro non aiuta a risolvere il problema della selezione dei pazienti. Kerem e coll. (9) trovarono che circa il 70% dei loro pazienti con FEV1 inferiore a 30% avevano probabilità di morire entro 2 anni. Le linee guida internazionali sul trapianto polmonare inclusero questa informazione mentre altre osservazioni suggeriscono il trapianto polmonare per i pazienti con FEV1 inferiore al 30%, rapida progressione della malattia polmonare, aumento nelle ospedalizzazioni, emottisi massiva, peggioramento dello stato cachettico, sesso femminile ed elevata PaCO2 (10).

Ci sono ora alcune pubblicazioni che aiutano ad identificare le caratteristiche dei pazienti che hanno probabilità di ricavare beneficio dal trapianto polmonare. Il nostro lavoro stesso ha impiegato un modello statistico di sopravvivenza a 5 anni di pazienti CF per stratificare i pazienti in base alla sopravvivenza predetta e confrontare gli esiti tra pazienti trapiantati e non trapiantati (11,12). Noi trovammo che i pazienti con una sopravvivenza predetta a 5 anni inferiore al 30% avevano un beneficio nella sopravvivenza con il trapianto. I pazienti con una sopravvivenza predetta compresa tra il 30 e il 50% possono trarre beneficio dal trapianto ma debbono sopravvivere più a lungo della mediana di sopravvivenza del trapianto polmonare per realizzare quel beneficio (13). Questi risultati sono applicabili soprattutto agli adulti che non siano in fase critica di malattia e non siano infetti da Burkholderia cepacia. I pazienti con infezione cronica da B. cepacia hanno infatti una prognosi poco favorevole indipendentemente dal trapianto.

In uno studio su bambini CF, Aurora e coll. (14) usarono un modello statistico di "rischio proporzionale con covariate tempo-dipendenti" per dimostrare che il trapianto polmonare conferisce un vantaggio nella sopravvivenza ai bambini già selezionati per ricevere il trapianto. Quei bambini erano gravemente malati ed era stato stimato che essi improbabilmente sarebbero sopravvissuti due anni. Al contrario, nel nostro studio non risultò alcun beneficio nel trapianto polmonare nei bambini (13). Noi stiamo lavorando ora per confermare l'uno o l'altro risultato.

I pazienti in fase critica di malattia sottoposti a ventilazione meccanica traggono beneficio dal trapianto. Essi hanno una sopravvivenza post-trapianto simile ai riceventi trapiantati in fase non critica. Tuttavia, è spesso impossibile reperire organi per questi pazienti prima della loro morte a causa delle complicanze associate con la ventilazione (15-17).

Punteggio per l'assegnazione dei polmoni

Negli Stati Uniti, la Rete per la Raccolta di Organi e per il Trapianto ha istituito un sistema di punteggio che ha sostituito quello vecchio basato sull'anzianità in lista di attesa e che classifica i pazienti sulla base di un punteggio di assegnazione dei polmoni ("Lung Allocation Score" – LAS). Il punteggio viene calcolato utilizzando l'età, il sesso, la diagnosi, il peso e l'altezza, la funzionalità polmonare, lo stato funzionale generale, i risultati del test del cammino di 6 minuti, le pressioni nell'arteria polmonare, la creatinina sierica, il fabbisogno di ossigeno e la ventilazione meccanica. Per ricavare il punteggio, la probabilità di sopravvivenza prima del trapianto viene sottratta dalla probabilità di sopravvivenza dopo trapianto. Sono previste peraltro delle correzioni relative alle diverse diagnosi di malattia e si possono fare ricorsi se emergono circostanze cliniche che potrebbero influenzare la sopravvivenza ma non sono incluse nei criteri di punteggio LAS. Come da progetto, il LAS sarà aggiornato mano a mano che nuove esperienze si andranno accumulando.

Le cure post-trapianto

Non vi sono attualmente degli standard per il regime terapeutico di immuno-soppressione post-trapianto. In dipendenza dal programma locale di trapianto, i pazienti sono trattati con farmaci di induzione seguiti da un regime basato su tre componenti immuno-soppressive.

L'induzione dell'immuno-soppressione si basa su anticorpi momoclonali (timoglobulina, alemtuzumab o basiliximab). Esiste una grande variabilità tra diversi programmi sull'impiego di questi agenti.

I componenti immuno-soppressivi di lungo termine si basano su un inibitore di calcioneurina (ciclosporina A o tacrolimus), un antimetabolita (mofetil micofenolato o azatioprina), ed uno steroide (usualmente prednisone). Gli effetti secondari di questi medicamenti sono numerosi. Tra questi, la malattia linfoproliferativa post-trapianto è un linfoma a cellule B innescata dal virus di Epstein Barr. Altri effetti collaterali comprendono l'ipertensione, l'insufficienza renale, tumori della pelle, paresi gastrica. La ciclosporina A è nota per un possibile effetto di irsutismo e di iperplasia gengivale particolarmente nei bambini.

C'è stata recentemente una notevole esaltazione circa la riduzione della comune complicanza della bronchiolite oblterativa a seguito dell'impiego di ciclosporina A per via inalatoria. In realtà essa riduce significativamente il rigetto cronico e quindi la mortalità (18). Ma non è chiaro se una riduzione di tale complicanza sia dovuta alla nuova modalità di somministrazione del farmaco oppure non sia semplicemente dovuta al complessivo incremento dei livelli di ciclosporina. Sono necessari su questo ulteriori studi.

Conclusioni

Il trapianto polmonare continua a presentarsi come procedura di alto rischio. Le tecniche chirurgiche e la terapia immunosoppressiva sono migliorate nel corso degli anni. Tuttavia, una accurata selezione dei pazienti da trapiantare rimane il gradino più importante nel migliorare il beneficio della sopravvivenza da trapianto polmonare.

Riferimenti bibliografici

1. ISHLT. http://www.ishlt.org/ Accessed April 12, 2007.

2. UNOS/OPTN. Lung Transplant Data. http:/www.unos.org/data/ Accessed April 12, 2007.

3. Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, et al. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1992; 103:287-294.

4. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al. A decade of lung transplantation. Ann. Surg., 1993; 218:310-320.

5. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? J. Heart Lung Transplant., 2005; 24:1828-1833.

6. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1996; 112:1284-1291.

7. Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results. J. Heart Lung Transplant., 2005; 24:1098-1102.

8. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet, 1998; 351:24-27.

9. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. New Engl. J. Med., 1992; 326:1187-1191.

10. Yankaskas JR, Mallory Jr GB, the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis. Chest, 1998;113:217-226.

11. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive five year survivorship model of cystic fibrosis. Am. J. Epidemiol, 2001; 153:345-352.

12. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. JAMA,
2001; 286:2686-2689.

13. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005; 171:1053-1059.

14. Aurora P, Whitehead B, Wade A, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. Lancet, 1999; 354:1591-1593.

15. Massard G, Shennib H, Metras D, et al. Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. Ann. Thorac. Surg., 1993; 55:1087-1092.

16. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001; 163:335-338.

17. Bartz RR, Love RB, Leverson GE, et al. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. J. Heart Lung Transplant., 2004; 22:433-438.

18. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. New Engl. J. Med., 2006; 354:141-150.

ADVANCES IN CYSTIC FIBROSIS LUNG TRANSPLANTATION

Theodore G. Liou, MD
University of Utah

Introduction

End-stage lung disease causes about 80% of deaths among patients with Cystic Fibrosis.
An additional 12% of patients die after lung transplantation. Lung transplantation is the most aggressive therapy for end-stage lung disease in CF. The International Society for Heart and Lung Transplantation reports that there were 46 lung transplants for CF in 2005 in Europe.1 The Organ Procurement and Transplantation Network in the United States reported 219 for 2006.2

Surgical Choices

The majority of procedures performed are bilateral sequential single lung transplants.3
This procedure avoids complications due to tracheal anastomosis problems and often allows the procedure to be done without the use of cardiopulmonary bypass. The disadvantage of the procedure is that the supply of donors is reduced somewhat because both donor lungs are required whereas for patients with other diagnoses, a single lung is sufficient.

Heart-lung transplantation with subsequent transplantation of the normal heart from the CF patient into a heart transplant recipient was the original procedure of choice4 and has again become more commonly done. The advantage of this procedure may be better utilization of organs from deceased donors because the incidence of wasted hearts is slightly lower. There is a clear advantage for the recipient of the heart from the living CF donor as the ischemia time for the heart is reduced from hours to perhaps minutes.
The disadvantages of the this procedure include increased logistical challenges for the surgical teams and hospital, the need for cardiopulmonary bypass for the heart-lung recipient, and potential cardiac allograft vasculopathy which may afflict up to 16% of recipients.5

Bilateral lobar transplants continue to be done for patients unable to wait for cadaveric donors and when willing living volunteers can be found.6 The procedure allows the ability to choose the time of the transplant which also vigorous pre-treatment of chronic infections due to Pseudomonas or even Burkholderia species. The disadvantages of the approach include increased logistical challenges and costs of three simultaneous major surgeries, significant risk of morbidity and mortality for two previously healthy living donors, and risk of ethical misbehavior during the recruitment of volunteers for living donation.

Lung transplantation is now being tried using organs harvested from non-heart beating donors.7 There are two major reasons for these transplants: 1) persistent organ shortages and 2) the lack of laws allowing organ donation after brain death while the heart continues to beat.
There is little existing data on the success of these transplants compared to older procedures.

Whole lung or double lung transplantation was used in the early days of lung transplantation. The procedure included a portion of the trachea thus requiring only a single anastomosis. However, the procedure has been abandoned due to high rates of complications.

Selection of Patients with CF for Lung Transplantation

The principle for choosing patients for transplantation is to find patients who have limited survival for whom transplant will extend life. Taken to the extreme, one would like to transplant people the day prior to death so that the likelihood of survival benefit is nearly assured. This, of course, is not possible, so we generally try to select patients with poor prognosis.

There are no prospective trials of lung transplantation. There have been a number of retrospective studies that give information about the usefulness of lung transplantation in CF.
Hosenpud et al8 used a time-dependent non-proportional hazards model to examine the change in survival due to lung transplantation for patients already chosen for the wait list. He found that lung transplantation improved survival. However, the paper does not help with patient selection.
Kerem et al9 found that two year mortality of about 70% in their patients with an FEV1% of less than 30%. International guidelines incorporated this information and other observations suggest transplantation of patients with FEV1 < 30%, rapid progression of lung disease, increasing hospitalizations, massive hemoptysis, increasing cachexia, female gender and elevated PaCO2.10

There are now several papers that help identify characteristics of patients likely to have survival benefit from transplantation. Our own work used a 5-year predictive survival model of CF to stratify

patients by predicted survival and compare outcomes for transplanted and nontransplanted patients.11,12 We found that patients with a 5-year predicted survival < 30% have survival benefit with transplant. Patients with a predicted survival of 30-50% may have benefit but must survive longer than the median survival of lung transplantation to realize that benefit.13
These results mostly apply to adults who are not critically ill and not infected with Burkholderia cepacia. B cepacia infected patients do poorly independent of transplant.

To study children with CF, Aurora et al. used a proportional hazards model with timedependent covariates to show that lung transplantation confers a survival advantage for children already chosen to receive the procedure.14 Those children were gravely ill with an estimate that they were unlikely to survive two years. In contrast, our own study did not find any benefit of lung transplantation for children.13 We are working now to confirm one or the other result.

Critically ill patients on mechanical ventilation do benefit from transplantation. They have similar post-transplant survival as non-critically ill transplant recipients. However, it is often impossible to find organs for these patients before they die due to ventilator associated complications.15-17

Lung Allocation Score

In the United States, the Organ Procurement and Transplantation Network has instituted a scoring system that has replaced the old seniority based system with a system that ranks patients by a lung allocation score (LAS). The LAS is calculated using age, gender, diagnosis, height and weight, lung function, functional status, six-minute walk results, pulmonary artery pressures, serum creatinine, oxygen requirements and use of mechanical ventilation. The probability of survival before transplantation is subtracted from the probability of survival after transplantation to derive a score. There are corrections for diagnoses, and appeals can be made if there are clinical circumstances that could influence survival but are not included in the LAS.
By design, the LAS will be updated as new experience is accumulated.

Post-transplant Care

There is currently no standard post-transplant immunosuppression regimen. Depending upon the local transplant program, patients will be treated with or without induction medications followed by a three component immunosuppression regimen. Induction of immunosuppression consists of anti-T cell monoclonal antibodies (thymoglobulin, alemtuzumab [Campath] or basiliximab [Simulect]). Great variation exists between programs on the use of these agents.

The components of long term immunosuppression consist of a calcineurin inhibitor, (cyclosporine A or tacrolimus), an anti-metabolite (mycophenolate mofetil [Cellcept] or

azathioprine [Imuran]), and a steroid (usually prednisone). Side effects of these medications are numerous. Post-transplant lymphoproliferative disease is an Epstein Barr virus driven B cell lymphoma. Other side effects include hypertension, renal insufficiency, skin cancers, gastroparesis. Cyclosporine A is known for hirsutism and gingival hyperplasia that are prominent in children.

There has been recent excitement over decreased bronchiolitis obliterans with inhaled cyclosporin A. It significantly reduced chronic rejection and reduced mortality.18 But it is not clear that a reduction in this complication is due to the new delivery method or whether there is simply an overall increase in cyclosporine levels. Additional study is needed.

Summary

There continues to be great risk involved with lung transplant. Surgical techniques and immunosuppression have improved over the years. However, careful selection of patients remains the most important single step in improving survival benefit from lung transplant.

References

See the Italian version

15 ANNI DI TRAPIANTO POLMONARE PER FIBROSI CISTICA IN ITALIA

Serena Quattrucci

Medico pediatra, Ricercatrice dell'Università "La Sapienza", Roma, attiva da una vita presso il Centro Regionale Fibrosi Cistica del Lazio a Roma (Policlinico "Umberto I"). Da anni direttrice del Centro, uno dei più grandi in Italia.
Ha attivato numerose collaborazioni con studiosi di genetica molecolare e di varie discipline mediche afferenti al campo CF. Da 15 anni è impegnata nel primo e più largo programma di trapianto polmonare CF in collaborazione con l'Unità di Chirurgia Toracica e Trapianto Polmonare del Policlinico "Umberto I" di Roma. Nell'ambito prima del Gruppo di Studio per la Fibrosi Cistica (Società Italiana Pediatria) e poi della Società Italiana Fibrosi Cistica, ha coordinato la Commissione per i Trapianti d'Organo, raccogliendo e aggiornando periodicamente i dati relativi all'attività di trapianto di organi per CF in Italia.

Profilo storico

Il trapianto (Tx) polmonare è a tutt'oggi l'unica terapia efficace per i pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) con insufficienza respiratoria irreversibile. Nei pazienti con fibrosi cistica i primi trapianti, se pur in modo sporadico, sono stati eseguiti all'inizio degli anni '90 ma solo dal 1996 in poi vi è stato un trend in ascesa che ha visto costantemente aumentare il numero di trapianti/anno fino ad un massimo di 30 interventi nel 1999. Dal 2000, il numero degli interventi è diminuito raggiungendo nel 2003 il picco più basso (11 Tx), ma dall'anno successivo si è nuovamente invertita la tendenza fino ad arrivare a 26-28 trapianti/anno negli ultimi due anni (Fig.1). Anche i Centri di trapianto polmonare con esperienza di FC sono andati aumentando e attualmente se ne contano nove, prevalentemente localizzati nel nord Italia (Tab. 1).

Figura 1. Numero dei trapianti per anno in Italia (197 trapianti).
(Number transplants per year in Italy)

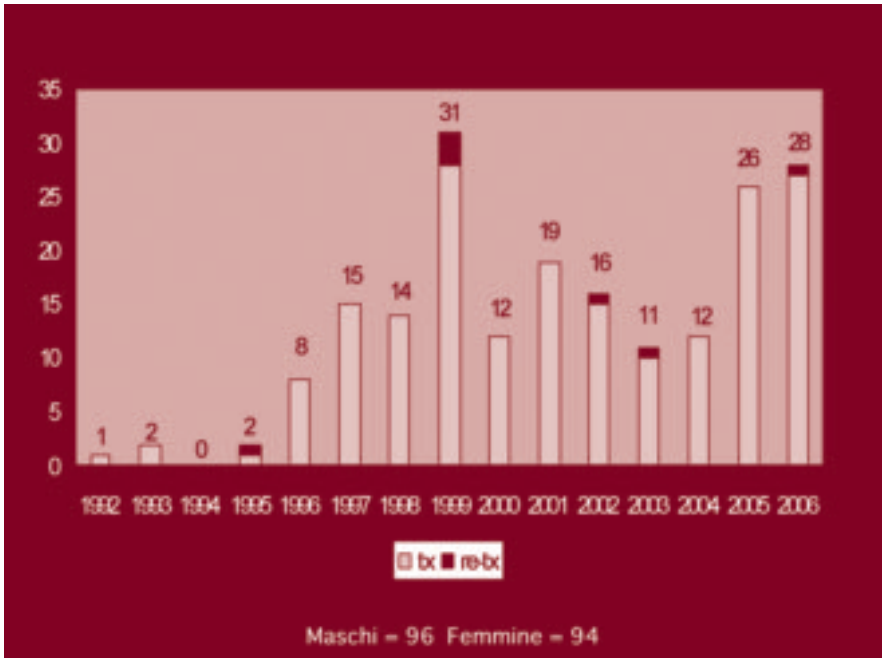


Tabella 1. Attività dei Centri Trapianto in Italia.
(Transplantation activities of transplantation centres in Italy)

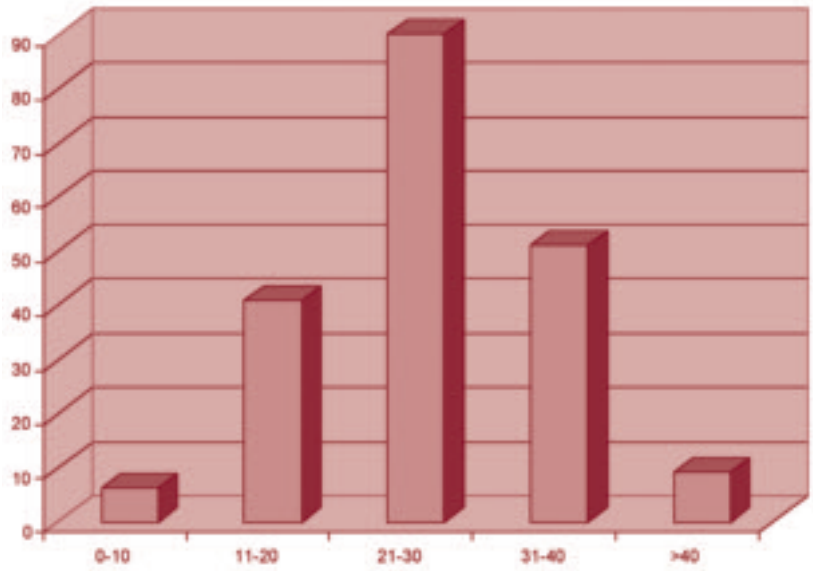
CENTRI DI TRAPIANTO POLMONARE (Lung Transplantation Centres)	NUMERO TRAPIANTI (Number transplants)
• ROMA - Policlinico Umberto I	65
• PAVIA	37
• PADOVA	34
• BERGAMO	20
• TORINO	16
• ROMA - Osp. Bambino Gesù	14
• PALERMO	8
• MILANO - Policlinico	2
• SIENA	1
	Tot 197 (31 dic 2006)

Complessivamente in Italia sono stati effettuati dal 1992 fino al 31 dicembre 2006 197 trapianti, compresi 7 retrapianti per bronchiolite obliterante (BOS), su 190 pazienti (96 maschi, 94 femmine).

Trapianti combinati e re-trapianti

Nel numero complessivo degli interventi sono compresi 4 trapianti combinati polmoni/fegato o cuore/polmoni/fegato in pazienti con insufficienza respiratoria ed epatica e di questi 3 sono viventi ad una distanza media di 25,6 mesi (range 7-49 mesi) dal trapianto, mentre una paziente è deceduta per infezione polmonare e trombosi dell'arteria epatica. Sette malati sottoposti a secondo trapianto per BOS sono stati operati dopo un periodo medio di 32,7 mesi dal primo intervento (range 14-60 mesi). Tre di questi sono viventi rispettivamente a 134, 86, 4 mesi dopo il secondo intervento, uno è deceduto per complicanze intraoperatorie, uno per arresto circolatorio nel periodo perioperatorio, uno per aspergillosi invasiva a 52 mesi dal re-trapianto, uno per carcinoma del colon a 62 mesi dal re-trapianto.

Figura 2. Trapianti suddivisi per fasce di età.
(Number of lung transplantations according to age classes)



Età al trapianto

L'età media al primo trapianto è di 26,5 anni. Tuttavia, considerando separatamente i due sessi, si nota che le femmine giungono al trapianto in media 18 mesi prima dei maschi. Suddividendo poi i malati per fasce d'età, si osserva che la maggior parte degli interventi (132 tx) sono stati effettuati in pazienti di età compresa tra 11 e 30 anni (21% tra 11 e 20 anni, 46% tra 21 e 30 anni), il 30% in pazienti di età superiore a 30 anni, mentre solo il 3% (6 pz.) è stato effettuato in bambini di età inferiore a 10 anni (Fig.2).

Lista di attesa

Per quanto riguarda i pazienti in lista d'attesa, l'elaborazione dei dati del registro fino al 31 dicembre 2004, effettuata dalla prof. Anna Bossi, ha identificato 259 pazienti iscritti in lista tra il 1989 e il dicembre 2004 per trapianto polmonare (bipolmonare in 133 casi pari al 94,6%, combinato con altri organi in 14 casi). Dei 259 pazienti, il 54,8% è stato sottoposto a trapianto, mentre il 33,6% era deceduto in lista d'attesa e l'11,6% era ancora in attesa di un organo. Il tempo medio intercorrente tra l'inserimento in lista e il trapianto è stato di 9,6 mesi per le femmine e di 12 mesi per i maschi; per i pazienti deceduti prima del trapianto il tempo medio di permanenza in lista è stato di 5 mesi per le femmine (mediana: 3 mesi) e di 6 mesi per i maschi (mediana: 6 mesi). Inoltre, poiché la mortalità in lista d'attesa è, nelle femmine, maggiore del 20% circa rispetto ai maschi, è evidente un maggior fabbisogno di organi di piccole dimensioni adatti al sesso femminile ed è auspicabile una revisione dei criteri e dei tempi di inserimento in lista differenziandoli per sesso.

Complicanze e sopravvivenza post-trapianto

Le complicanze insorgenti a distanza dal trapianto polmonare sono prevalentemente rappresentate dalla bronchiolite obliterativa (BOS): esse sono riassunte nella tabella 2. La BOS è stata segnalata in 52 pazienti e il tempo medio di insorgenza dal trapianto è stato di 29,2 mesi (range 2-84 mesi) (Tab.3). La relativamente scarsa incidenza di BOS nella casistica italiana potreb

Tabella 2. Complicanze a distanza dal trapianto.
(Long-term complications of lung transplantation in CF)

DIABETE	43%
BOS	27,3%
IPERTENSIONE	30,8%
IRC	20%
OSTEOPOROSI	12,3%
INFEZIONE DA ASPERGILLO	11,5%
NEOPLASIE	5,3%
CHIRURGICHE	1,53%
CARDIOLOGICHE	1,5%

be essere spiegata con la brevità del follow-up che caratterizza ancora la maggior parte dei trapianti rispetto alle esperienze di durata più lunga soprattutto inglesi e nordamericane.
Considerando poi la curva di sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trapianto, si può evidenziare che la mediana della sopravvivenza al trapianto è pari a sette anni (Fig.3).

Conclusioni

I risultati ottenuti in circa quindici anni hanno dimostrato come il trapianto polmonare sia ormai anche in Italia prassi consolidata e valida opzione terapeutica per i malati in insufficienza respiratoria terminale. Maggiori sforzi devono essere fatti per aumentare il pool dei donatori e per ottimizzare il "timing" per la iscrizione in lista di attesa, soprattutto per i pazienti di sesso femminile.
E' auspicabile infine la nascita di studi policentrici che mettano a confronto protocolli diversi di immunosoppressione, allo scopo di identificare quali tra i farmaci ora disponibili siano più efficaci nel ridurre il rischio della BOS e meno dotati di effetti collaterali.

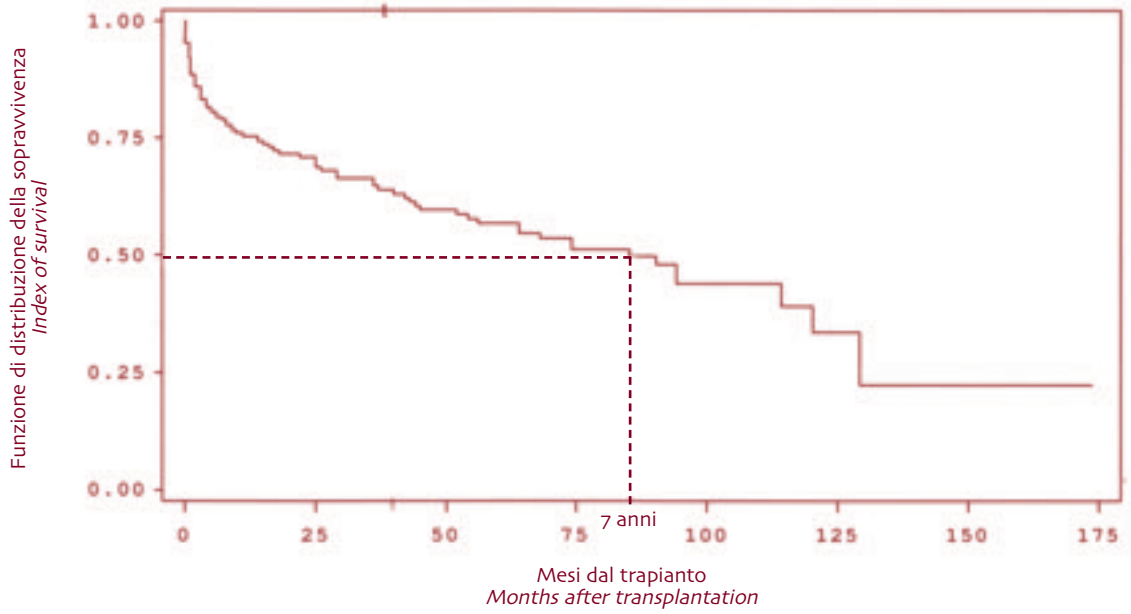
Ringraziamenti

Si ringraziano i Centri italiani di Trapianto e i Centri italiani per la cura della Fibrosi Cistica che con la loro collaborazione hanno permesso questa presentazione.
I dati forniti sono stati raccolti mediante il lavoro svolto dalla Commissione Trapianti del Gruppo Italiano FC, mentre l'aggiornamento 2005-2006 si è basato sui dati provenienti da tutti i Centri Italiani di Trapianto e forniti in particolare dai colleghi: Colledan, Parigi e Candusso (Bergamo); Cavallo (Torino); Oggionni e Meloni (Pavia); Di Sant'Ambrogio (Milano); Rea e Loi (Padova); Quattrucci (Roma, Policlinico Umberto I); Parisi (Roma, Bambino Gesù); Vitulo (Palermo).
Le elaborazioni delle curve di sopravvivenza e quelle relative ai dati della lista d'attesa sono dovute alla cortese collaborazione di Anna Bossi (Istituto di Statistica e Biometria, Università di Milano)

Tabella 3. Incidenza della sindrome della bronchiolite obliterante (BOS).
(Prevalence of the bronchiolitis obliterans syndrome)

BOS
• 52/190 pazienti affetti da BOS
• Tempo medio di insorgenza: 29,2 mesi (range 2-84)
• 7 retrapianti
• 23 deceduti: - BOS: 19 pz
- Linfoma: 1 pz
- Cause imprecisate: 1 pz
- Suicidio: 1 pz
- Complicanze intraoperatorie: 1 pz

Figura 3. Curva di sopravvivenza dal trapianto bipolmonare in FC.
(Kaplan-Meier survival curve in CF patients after lung transplantation)



FIFTEEN YEARS OF LUNG TRANSPLANTATION FOR CYSTIC FIBROSIS IN ITALY

Serena Quattrucci
Cystic Fibrosis Centre, Roma (Italy)

(See figures and tables in the Italian version)

Historic profile

Lung transplant is currently the most effective means of improving survival in cystic fibrosis (CF) patients with irreversible stage respiratory insufficiency. In Italian CF patients the first transplants, even if sporadically, were performed in the early nineties, but only after 1996 there was a rising trend so that number of transplants per year increased to a maximum of 30 in 1999. Since 2000 the number of transplants has decreased to its minimum in 2003 (11 transplants), but in the following years the trend reversed again, and in the past two years the people receiving transplants were 26-28 each year respectively. (Fig.1) Lung transplantation centers with a specific CF programme have increased and currently there are nine, mostly in Northern Italy (Tab.1). In Italy, since 1992 through 31 December 2006, 197 lung transplants in 190 CF patients (96 males, 94 females) were performed; seven patients underwent two transplants due to a bronchiolitis obliterans syndrome (BOS).

Combined transplantations and re-transplantations

Included in the 197 transplants there were 4 combined lung/liver or heart/lung/liver transplants. They were performed in patients affected by respiratory and hepatic insufficiency: 3 are living at a mean time of 25.6 months (range 7-49 months) from the transplant, while one patient died for pulmonary infection and hepatic artery thrombosis. Seven patients underwent a second transplant due to BOS after a mean time of 32.7 months from the first transplant (range 14-60 months). Three of these are alive, after the second surgery, at 134, 86, 4 months respectively. One died for complications during the surgery, one for postoperative cardiac arrest, one for invasive aspergillosis after 52 months from the transplant and the last one for colon carcinoma 62 months after the second transplant.

Age of transplantation

The mean age at the first transplant is 26,5 years, but if we consider males and females separately, females are noted to come to the transplant 18 months earlier than males. Furthermore, if we divide patients according to age, we can observe that most of the transplants (132 transplants) were performed in patients between 11 and 30 years of age (21% between 11 and 20, 46% between 21 and 30), 30% in patients over 30, and only 3% (6 patients) were younger than 10 (Fig.2).

Waiting list

As for the patients who are on the waiting list, Prof. Anna Bossi processed the data of the Italian CF Registry up to 31 December 2004. Of the 259 patients listed between 1989 and December 2004 for lung transplant (bilateral transplant in 133 cases, corresponding to 94.6% and combined with more organs in 14 cases), 54.8% underwent transplantation, 33,6% died while still on the waiting list and 11,6% were still waiting for their transplant. The average time spent on the waiting list (from the moment they are included on the waiting list to the time of transplant) was 9.6 months for females and 12 months for males; regarding those patients who died before the transplant, the mean time spent waiting was 5 months for females (median: 3 months) and 6 months for males (median: 6 months).
Moreover, since waiting list mortality is for females 20% higher than for males, a greater need of smaller sized organs adequate for females is underlined and it is advisable that the waiting list criteria and timing be revised so that patients can be listed separately according to their gender.

Complications and survival after lung transplantation

The most frequent long-term complication after transplant was bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Other complications are summarized in Table 2. BOS was present in 52 patients and it developed at a mean time of 29.2 months (range 2-84 months) from surgery.(Tab. 3). The relatively scarce incidence of BOS among Italian cases can be explained by the shorter follow-up period characteristic of the main part of Italian transplants, the principal difference from the longer English and North American experiences.

If we consider the survival curve of transplanted patients, it is noted that the median survival from the transplant is equal to seven years (Fig.3).

Conclusions

The results obtained in nearly fifteen years show that lung transplantation has become a consolidated practice and a useful therapeutic option for terminal respiratory insufficiency patients also in Italy.

Greater efforts are to be made to increase donors' pool and to optimize timing for the waiting list, above all for female patients. It is hoped that polycentric studies are planned and carried out, so that we can compare different immunotherapy protocols, with the aim to identify which drugs have fewer side effects and are more effective to reduce the risk of BOS.

We thank the Italian Transplant and CF Centers whose cooperation permitted this presentation.

I MODERATORI DEL SEMINARIO

Carla Colombo

Professore Associato di Pediatria
presso l'Università di Milano.
Direttore del Centro Lombardo Fibrosi Cistica
(Milano, Fondazione IRCCS,
Ospedale Maggiore Policlinico
Mangiagalli e Regina Elena).

Modera la sessione di Epidemiologia

Giulio Cabrini

Medico, specialista in Pediatria
e in Medicina di Laboratorio.
Responsabile del Laboratorio
di Patologia Molecolare
dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona

Modera la sessione di Farmacoterapia

Serena Quattrucci

Ricercatrice e docente di Pediatria
presso l'Università "La Sapienza", Roma
Direttore del Centro Regionale Laziale
Fibrosi Cistica, Roma, Policlinico "Umberto I".

Modera la sessione di Trapianto Polmonare
e la sessione divulgativa

Graziella Borgo

Medico, specialista in Pediatria
e in Genetica Medica
Già dirigente medico presso
il Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica.
Responsabile Servizio di Comunicazione
Scientifica e Divulgazione dell'Informazione
Scientifica della Fondazione Ricerca CF.

Modera la sessione divulgativa

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
italian cystic fibrosis research foundation

presso Ospedale Maggiore B.go Trento
P.le A. Stefani, 1 - 37126 Verona

Presidenza e Segreteria
Tel. 045 8123438 - Fax 045 8123568
e-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it
Codice Fiscale 93100600233
Presidente: Vittoriano Faganelli

Direzione Scientifica
Tel. 045 8123567 - Cell. 347 6287890
Direttore Scientifico: Gianni Mastella
e-mail: gianni.mastella@azosp.vr.it

Comitato di Consulenza Scientifica
Presidente: Antonio Cao
Consiglieri: Giorgio Berton, Roberto Buzzetti, Lucio Luzzatto, Nello Martini, Gerd Doering

PER DONAZIONI

- c/c postale nr. 18841379

- Bonifico Unicredit Banca
c/c 9465517 - ABI 2008 - CAB 11718 - CIN N

- Bonifico Banca Popolare di Verona
c/c 48829 - ABI 5188 - CAB 11708 - CIN V

- On-line sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it

Le donazioni sono deducibili fino al 10% del reddito complessivo
e comunque non oltre 70.000 euro/anno (art. 14 legge n. 80/2005)

Progetto grafico: Federica Negroni

Disegno copertina: Saba Ferrari "Guardare in alto" acrilici su carta, 2007

Redazione: Gianni Mastella, Graziella Borgo, Tecla Zarantonello

Stampato il 7 maggio 2007
Tipolitografia Artigiana - S.Giovanni Lupatoto (VR)

ffc
fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
www.fibrosicisticaricerca.it