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

VIII SEMINARIO DI PRIMAVERA

VIII Spring Seminar on CF

Verona, 15 maggio 2010

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI NELLA RICERCA IN FIBROSI CISTICA

Recent advances and future developments in CF research

Stato della ricerca clinica e cure alternative

Updating on clinical research and alternative therapies

Con il patrocinio di:

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA VERONA

SIFC SOCIETA' ITALIANA FIBROSI CISTICA

LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA - ONLUS

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

VIII SEMINARIO DI PRIMAVERA

VIII Spring Seminar on CF

Verona, Centro Culturale "G. Marani" - 15 maggio 2010

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI NELLA RICERCA IN FIBROSI CISTICA

Recent advances and future developments in CF research

Infezione/infiammazione o difetto di base?

Infection/inflammation or the basic defect?

Ricerca clinica: punti critici e priorità

Clinical research: critical points and priorities

Cure alternative: evidenze, mito, speranza

Alternative therapies: evidence, myth, hope

Cure alternative: inchiesta sul campo tra pazienti FC

Alternative therapies: a field enquiry among CF patients

Una guida pratica per FC

A guide booklet for CF

Con il patrocinio di:

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA VERONA

SIFC SOCIETA' ITALIANA FIBROSI CISTICA

LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA - ONLUS

Indice
Index

Programma Seminario / *Programme* p. 3

Presentazione / *Presentation* p. 4
(G. Mastella)

Dove va la ricerca CF: infezione, infiammazione o difetto di base ? p. 6
Quo vadis CF research - infection, inflammation or the basic defect?
(Alan Smith)

Progressi della ricerca clinica in fibrosi cistica: aspetti critici e priorità p. 12
Advances in CF clinical research: critical points and priorities
(Patrick A, Flume)

Cure alternative, complementari o empiriche: tra evidenze, mito e speranza p. 20
Alternative, complementary and empirical therapies: evidence, myth and hope
(Luciano Vettore)

Cure alternative: inchiesta sul campo tra pazienti FC p.25
Alternative therapies: a field inquiry among CF patients
(Ermanno Baldo)

Un libretto per comunicare sulla fibrosi cistica p. 26
A booklet for communication on cystic fibrosis
(Graziella Borgo e Roberto Buzzetti)

Moderatori del seminario p. 27
Chairmen / Discussants

Stato della ricerca clinica e cure alternative
Updating on clinical research and alternative therapies

Verona, Centro culturale "G. Marani", Ospedale Maggiore
Sabato15 maggio 2010

Programma / *Programme*

Ore 10.00 - 10.15	Saluti e introduzione / *Greetings and Introduction*
Ore 10.15 - 10.30	**Presentazione di una guida pratica per pazienti e famigliari FC** *Presentation of a guide booklet for CF patients and relatives* **Graziella Borgo e Roberto Buzzetti** *(Fondazione Ricerca FC)*
Ore 10.30 - 11.30	**Dove va la ricerca CF:** **infezione e infiammazione o difetto di base?** *Quo vadis CF Research - infection and inflammation or the basic defect?* **Alan Smyth** *(Dept Child Health, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK)* Moderatore/*Discussant*: **V. Raia** *(Centro CF, Univ. Federico II, Napoli)*
Ore 11.30 - 12.30	Discussione / *Discussion*
Ore 12.30 - 13.30	Pausa buffet / *Lunch*
Ore 13.30 - 14.30	**Avanzamenti della ricerca clinica in fibrosi cistica:** **punti critici e priorità** *Advances in CF clinical research: critical points and priorities.* **Patrick A Flume** *(Dept of Medicine and Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, USA)* Moderatore/*Discussant*: **G. Taccetti** *(Centro CF, Osp. Meyer, Firenze)*
Ore 14.30 - 15.30	Discussione / *Discussion*
Ore 15.30 - 15.50	Pausa caffè / *Coffee break*
Ore 15.50 - 16.50	**Cure alternative, complementari o empiriche:** **tra evidenze, mito e speranza** *Alternative, complementary, empirical or "off label" therapies: evidence, myth and hope* **Luciano Vettore** *(Società Italiana di Pedagogia Medica, Verona)* Moderatore/*Discussant*: **E. Baldo** *(Centro CF, Pediatria, Osp. Rovereto)*
Ore 16.50 - 17.50	Discussione e conclusioni / *Discussion and conclusions*

Presentazione

Questo ottavo Seminario di Primavera riprende i temi della ricerca clinica in fibrosi cistica, che nel Seminario dello scorso anno affrontammo sotto il profilo dell'organizzazione e delle reti di ricerca. La ricerca clinica ha oggi due versanti principali: da un lato, gli studi sull'uomo per provare la tolleranza e l'efficacia di nuovi farmaci, particolarmente quei pochi che hanno dimostrato in vitro e su modelli animali effetto correttivo sul difetto di base (l'anomalia di trasporto ionico); dall'altro, gli studi per migliorare e ottimizzare le strategie terapeutiche di cui oggi in varia misura disponiamo. Su quest'ultimo versante il Seminario di quest'anno intende offrire una disamina aggiornata, evidenziando aspetti critici della nostra azione terapeutica sulla fibrosi cistica, con le non poche aree di incertezza che ancora la caratterizzano. Non tutto ciò che facciamo abitualmente ha infatti sicure evidenze derivate dalle cosiddette "prove di efficacia" e non di tutte le terapie abbiamo ancora chiara conoscenza sugli effetti indesiderati. Abbiamo chiesto a due medici (il Dr Alan Smith di Nottingham del Regno Unito e il Dr Patrick Flume della Carolina del Sud negli USA), che hanno grande esperienza di cura dei malati FC ed al contempo sono molto attivi nella ricerca clinica di "revisione delle cure" e nell'elaborazione di linee guida ispirate alle evidenze scientifiche, di aiutarci ad identificare le aree di priorità di ricerca oggi più urgenti.

A questo abbiamo voluto aggiungere alcune riflessioni sulle cure alternative o complementari, cui le persone con malattie croniche, e non solo, ricorrono con frequenza, mosse dal bisogno di integrare le cure ufficiali prescritte dai centri di cura. Forse non è tanto la sfiducia nelle prescrizioni ufficiali, che pure spesso affiora quando le cose non vanno tanto bene, quanto la speranza che rimedi diversi possano almeno proteggere dagli effetti indesiderati delle prime. Sono in gioco soprattutto le cosiddette "terapie naturali", che pure hanno radici tradizionali e di convinzione popolare. Sono in genere rimedi di cui manca la dimostrazione scientifica di efficacia, ma che hanno questo contenuto di rassicurazione. In questo contesto vanno forse inserite anche le sperimentazioni che le persone malate fanno per conto proprio sull'uso di sostanze che non hanno ancora avuto la validazione delle "prove di efficacia" o di quelle di sicurezza, spinte spesso da annunci della rete, da promozioni commerciali o dall'esperienza positiva vantata da altri malati. In ciò il Dr Luciano Vettore ci offrirà una guida di lungimirante saggezza.

Ricordiamo che il Seminario è anche un'occasione di incontro e scambio tra persone malate (o loro familiari) e medici/ricercatori, in una formula che intende proporre un aggiornamento comune sui temi della ricerca, che superi le difficoltà di un linguaggio tecnico che spesso separa gli addetti ai lavori dagli utilizzatori delle conquiste della scienza. Ne vuole essere un tentativo anche un libretto, che verrà presentato al Seminario, scritto da addetti ai lavori con risposte a domande comunemente poste da malati e familiari.

Gianni Mastella, Direttore Scientifico Fondazione Ricerca FC

Presentation

The VIII CF Spring Seminar resumes themes of clinical research in CF which were discussed also in the last year Seminar from the point of view of the organization and therapeutic development networks. Nowadays, clinical research has two main sides: on one hand there are clinical trials on human subjects to test the tolerability and efficacy of new medications, especially those few ones which have shown a corrective effect on the basic defect (dysfunction in ion transport) both in vitro and animal models; on the other hand there are studies aimed at improving and optimizing the therapeutic strategies in use at the moment. This Seminar wishes to offer an updated analysis on the last particular side, highlighting critical points of our current therapeutic strategies for CF, often based on many uncertainties. We do not know if what we normally do has sure proofs based on strong evidences and also we do not clearly know the possible side effects of all the therapeutic regimens. We addressed these uncertainties to Dr. Alan Smith from Nottingham, U.K., and Dr. Patrick Flume from South Carolina, U.S.A., two doctors with great experience in the management of cystic fibrosis patients and who are very active both in the clinical research for revision of therapies and in the elaboration of guidelines based on scientific evidences. They were asked to help us in the identification of priority areas today recognizable.

Moreover, we wanted to add some considerations on alternatives or complementary therapies. Frequently they are used by patients affected by chronic diseases (but not only), moved from their strong need of supplementing traditional therapies prescribed by medical centres. Probably, this phenomenon is not caused by the lack of confidence on conventional prescriptions in case things get on badly, but patients maybe hope that different remedies could protect them from secondary effects of coventional medications. There are "natural therapies" which come into play, they also have a traditional history and many popular beliefs. Even though these remedies lack scientific evidence and proofs of efficacy, they hold a reassuring content anyway. It should be take in to consideration also the experimentations made by patients in their own, to test substances which do not have gained yet a validation through proofs of efficacy and tolerance. Frequently these patients are encouraged by online advertisements, commercial promotions and by positive experiences boasted by other patients. On these subjects, Dr. Luciano Vettore will offer a guide of farsighted wisdom.

We would like to remind that the CF Spring Seminar is an opportunity of meeting and exchange between patients (or their relatives) and doctors/scientists through a formula which wants to propose a shared updating on scientific research, overcoming the difficulty of the technical language, which usually causes a separation between specialists and beneficiary of scientific achievements. An attempt to overcome this separation is also a booklet which is going to be presented during the Seminar: it was wrote by specialists who respond to questions usually raised by patients and relatives.

Gianni Mastella, Scientific Director Italian CF Research Foundation

Dove va la ricerca CF: infezione, infiammazione o difetto di base?

Quo vadis CF research - infection, inflammation or the basic defect?

Alan Smyth M.D.
Department of Child Health, Queens Medical Centre, Nottingham (UK)

Il Dr. Alan Smith è Professore Associato e Docente in Salute del Bambino presso l'Università di Nottingham nonchè Consulente Onorario in Medicina Respiratoria Pediatrica presso il Nottingham City Hospital.
Assieme alla sua attività di cura per pazienti CF e per bambini con altre malattie respiratorie, egli è impegnato in attività di ricerca clinica, riguardante soprattutto la fibrosi cistica. Tra le tematiche di maggiore interesse si annoverano le seguenti: nuovi biomarcatori di compromissione renale in CF; effetti cumulativi del trattamento endovenoso in fibrosi cistica; infezione delle vie aeree da Pseudomonas aeruginosa, con speciale riguardo alla maturazione del biofilm ed al quorum sensing nonché alle terapie di eradicazione; supplementazione con glutamina in pazienti CF; corticosteroidi nelle infezioni di bambini con asma indotta da virus; aspetti organizzativi e di servizio nell'erogazione dei farmaci per bambini.

Dr. Alan Smith is Associate Professor & Reader in Child Health, University of Nottingham. Honorary Consultant in Paediatric Respiratory Medicine, Nottingham City Hospital.
Together with his activity of care for CF patients and other respiratory diseases in children, Alan Smith is involved in clinical research, mainly concerning cystic fibrosis. Among the issues of major interest: novel biomarkers of renal impairment in CF; cumulative effects of intravenous treatment in cystic fibrosis; airway infection with Pseudomonas aeruginosa with special regard to biofilm maturation and quorum sensing, and eradication therapy; glutamine supplementation for cystic fibrosis; corticosterois in infections of children with viral induced wheeze; organisational and service delivery aspects of medicines for children.

Volendo semplificare, la fibrosi cistica (CF) potrebbe essere descritta come una mancanza di funzionamento della "scala mobile muco-ciliare". La mancanza di funzionamento del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), associata ad una iperattività del canale epiteliale del sodio (ENaC), porta allo svuotamento dello strato liquido periciliare e di conseguenza le ciglia diventano invischiate dal muco. Tutto ciò porta ad una mancanza di funzionamento della scala mobile muco-ciliare (il meccanismo naturale di detersione delle vie aeree, *ndr*) e ad ostruzione di muco. Il tappo di muco, secondariamente, diventa infetto. Questa infezione comporta migrazione di neutrofili nelle vie aeree e rilascio di enzimi proteolitici come l'elastasi neutrofila. Questo, di conseguenza, danneggia il tessuto elastico dei polmoni, portando alla formazione di brochiectasie[1].

"Essenza dei meccanismi che portano alla malattia polmonare FC"

Tuttavia, se questa semplice spiegazione è una descrizione corretta ed esaustiva dell'essenza della patogenesi della malattia polmonare CF, allora ci si potrebbe aspettare, in presenza di altre condizioni simili, come nel caso della "discinesia ciliare primaria" (PCD, malattia genetica caratterizzata da anomalie di struttura delle ciglia respiratorie, *ndr*), la mancanza di clearance muco-ciliare ed una simile gravità della malattia polmonare, con una aspettativa di vita ridotta come quella osservata in CF. Ma non è così, nella PCD la malattia polmonare progredisce molto più lentamente che in CF[2] e l'aspettativa di vita è pressochè normale. Quindi, quali altri fattori contribuiscono alla malattia polmonare in CF oltre alla mancanza di clearance muco-ciliare?

Nel corso degli ultimi quindici anni, si è posto molto interesse sul fatto che la CF possa essere una condizione proinfiammatoria (facilitante l'infiammazione, *ndr*), indipendentemente dal fatto che sia presente o meno infezione nelle vie aeree inferiori. Khan e colleghi hanno misura-

to i marcatori infiammatori nel lavaggio bronco alveolare (BAL): nei neonati esaminati hanno riportato un aumento dei livelli di di questi marcatori, come ad esempio neutrofili e chemochine, quali l'interleuchina-8 (IL8), rispetto a quelli rilevati in soggetti non CF. Una conclusione chiave di questo studio fu che i markers infiammatori erano aumentati nel lavaggio bronco alveolare dei neonati con CF, anche quando non veniva riscontrata alcuna infezione. Al contrario, Armstrong et al[3] trovarono che i markers infiammatori aumentavano significativamente soltanto nei lavaggi bronco alveolari eseguiti in neonati che presentavano infezione. Inoltre Muhlebach trovò che i livelli di neutrofili e IL8 nei lavaggi bronco alveolari erano correlati alla quantità di endotossine batteriche presenti ma che le endotossine producevano una risposta più vigorosa di questi mediatori infiammatori nei neonati CF rispetto a quelli non CF[4]. Sembra quindi probabile che il difetto CF non sia di per sé proinfiammatorio, ma piuttosto vi sia una reazione infiammatoria esagerata e prolungata a patogeni delle vie aeree.

"In FC vi è risposta infiammatoria esagerata e protratta ai patogeni delle vie aeree"

Oltre ad una esagerata risposta infiammatoria ad agenti patogeni, i pazienti con CF sembrano essere particolarmente vulnerabili ad alcune forme di infezione delle basse vie respiratorie. Nel Regno Unito è stato riscontrato che oltre la metà dei pazienti con CF, dall'adolescenza in poi, presentano infezione cronica polmonare da Pseudomonas aeruginosa[5]. Il batterio è frequentemente presente in forma mucoide, che è associata di solito alla formazione di biofilm[6]. I biofilms di Ps aeruginosa sono colonie sessili in cui il microrganismo è circondato da una matrice mucillaginosa di esopolisaccaride[7]. Questi biofilms sono stati trovati in polmoni CF durante autopsie ed in polmoni espiantati da pazienti CF sottoposti a trapianto polmonare[8]. Si pensa che i biofilms conferiscano protezione ai batteri contro gli antibiotici ed il sistema immunitario dell'ospite e possano essere responsabili della persistenza straordinaria di infezione da P. aeruginosa nel polmone CF. Negli stadi primari dell'infezione polmonare, Ps aeruginosa è presente nella sua forma flottante o planctonica (unità batteriche che si muovono liberamente nei fluidi organici, *ndr*) e può essere eradicata mediante antibiotici[9]. Una volta che i biofilms si sono formati, l'eradicazione non è più possibile. L'infezione da Ps. aeruginosa può avvenire anche in altre condizioni, dove vi è mancanza di clearance muco-ciliare, come in PCD, ma la mutazione del batterio in forma mucoide (che è associata alla formazione di biofilm) avviene più tardi nella storia naturale di questa malattia[2]. Infatti Ps. aeruginosa aderisce più facilmente a cellule epiteliali delle vie respiratorie di pazienti con FC che a cellule di individui non-CF e l'adesione è massima per le cellule di soggetti omozigoti per la mutazione delta F508[10].

"Pseudomonas aeruginosa aderisce più facilmente alle vie aeree FC e si difende con barriera di biofilm da antibiotici e controffensive immunitarie"

Quindi, è chiaro che la patogenesi delle bronchiectasie in CF è guidata da un circolo vizioso in cui la mancanza di funzionamento della scala mobile muco-ciliare, porta a infezione che è straordinariamente tenace e comporta una risposta infiammatoria esagerata dell'ospite nel polmone CF. È chiaro quindi che la ricerca di nuove terapie per la malattia polmonare CF deve rivolgersi a ciascuno di questi tre fattori, in quanto una singola strategia rischia di non avere successo. Pertanto, quali terapie sperimentali attualmente sembrano essere promettenti in ciascuna delle tre aree (difetto di clearance, infezione, infiammazione)?

"Difetto di detersione delle vie aeree, infezione, infiammazione: i tre bersagli per la terapia della malattia polmonare FC"

Negli ultimi anni vi è stata un'esplosione di nuove terapie, volte a interferire sul difetto di base in CF. Queste sono riassunte nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1. Farmaci che ripristinano il volume dello strato periciliare.

Farmaco	*Azione*	*Fase studi clinici*
Mannitolo	Drena l'acqua entro lo strato periciliare per osmosi	III
Salina ipertonica	Drena l'acqua nello strato periciliare e migliora la clearance operata dalla tosse	In uso clinico
Moli 1901 (Duramicina)	Aumenta il trasporto di cloro attraverso un canale secondario di compensazione	II
Denufosol	Aumenta il trasporto di cloro attraverso un canale alternativo calcio-dipendente	III

Tabella 2. Terapie specifiche per la mutazione CFTR

Farmaco	*Azione*	*Fase studi clinici*
PTC 124 (Ataluren)	Blocca i codoni stop delle mutazioni CFTR nonsenso ripristinando la sintesi di proteina CFTR	II
VX-770	"Potenziatore": consente alla proteina CFTR difettosa di funzionare (ad esempio, nella mutazione G551D)	II
VX-809	"Correttore": consente alla proteina CFTR difettosa di raggiungere la membrana apicale (esempio, nella mutazione delta F508)	I
Miglustat	"Correttore" del trafficking della CFTR: consentirebbe alla proteina di maturare e raggiungere la membrana	*In vitro*

Un recente studio sulla terapia anti-infiammatoria ha dimostrato risultati deludenti con i corticosteroidi somministrati per via inalatoria[11]. Gli steroidi per via orale sono efficaci nel migliorare la malattia polmonare nella CF, ma il loro uso a lungo termine è associato ad effetti collaterali inaccettabili[12]. Alte dosi di farmaci non steroidei anti-infiammatori (es. ibuprofene) rallentano la progressione della malattia polmonare nella CF e possono essere più efficaci nei bambini più piccoli[13]. Si ritiene che l'azitromicina abbia effetto anti-infiammatorio[14]. In un ampio studio randomizzato e controllato in pazienti adulti affetti da FC, l'azitromicina ha ridotto il numero di esacerbazioni polmonari e ha permesso un significativo aumento di peso dei soggetti[15]. Gli antagonisti dei recettori leucotrienici in CF non hanno un effetto clinico benefico[16]. Gli agenti anti-infiammatori in corso di sviluppo sono riassunti nella tabella 3.

"Anti- infiammatori in uso: corticosteroidi, ibuprofene, azitromicina"

Tabella 3. Nuovi agenti anti-infiammatori negli studi clinici in corso.

Farmaco	*Via di somininistrazione*	*Azione*	*Fase studi clinici*
L-Lysina N-acetilcisteinato o Nacystelyn® (NAL)	Inalato come polvere secca	Ripristina la scala mobile muco-ciliare ed associa effetto anti-infiammatorio	III
N-acetylcysteina	Aerosol	Riduce la viscoelasticità dell'espettorato	II o IV
N-acetylcysteina	Orale	Reintegra i livelli di glutatione nei neutrofili	II
Glutatione ridotto	Aerosol	Antiossidante	II
Acido docoso-esaenoico (DHA)	Orale	Attenua il profilo infiammatorio degli acidi grassi fosfolipidici	III
Sildenafil (Viagra)	Orale	Inibizione della fosfodiesterasi 5: aumenta cGMP e riduce l'infiltrazione di neutrofili	II
Simvastatina	Orale	Si pensa che questo inibitore della riduttasi HMG-CoA abbia un'azione anti-infiammatoria	II
Pioglitazone	Orale	Riduce la chemiotassi (richiamo nella sede di infezione) dei neutrofili	I
Idrossiclorochina	Orale	Blocca i recettori toll-like, riducendo la riposta infiammatoria	I

Sebbene Ps aeruginosa sia il patogeno più importante nella malattia polmonare CF, attualmente non esistono nuovi farmaci anti-Pseudomonas in sviluppo clinico. Recenti ricerche si sono concentrate sulla somministrazione di farmaci già in uso, in una formulazione per via inalatoria, per migliorare le terapie farmacologiche e per valutare la scelta più efficace degli antibiotici in base ai test di sensibilità. Esempi di farmaci già in uso che sono stati sviluppati per via inalatoria sono: aztreonam-lisina (nebulizzata); colistina (polvere secca inalata); tobramicina (polvere secca inalata); amikacina

"Ricerche su antibiotici già in uso in formulazioni per aerosol"

(formulazione liposomica per aerosol), ciprofloxacina (formulazioni in polvere liposomica e secca); levofloxacina (nebulizzata) e fosfomicina associata a tobramicina (nebulizzata).
Un ampio studio controllato randomizzato (RCT) ha valutato i regimi di tobramicina somministrata per via endovenosa nelle esacerbazioni respiratorie, rispettivamente una volta al giorno e tre volte al giorno e ha riscontrato che il trattamento una volta al giorno è altrettanto efficace di quello di tre volte e meno nefrotossico[17]. Un ulteriore importante RCT ha valutato diversi test di sensibilità combinata agli antibiotici (test di sinergia degli antibiotici) in CF e non ha riscontrato alcun effetto migliorativo nel risultato clinico rispetto all'impiego dei metodi tradizionali di antibiogramma su antibiotici singoli[18].

"Tobramicina endovena: una dose al giorno preferibile"

Un'attività di ricerca clinica CF molto attuale si sta concentrando sugli agenti che affrontano il difetto di base CF con l'intento di migliorare la clearance muco-ciliare. La lungimiranza della Fondazione CF degli Stati Uniti in una "impresa filantropica", ed il suo supporto alla procedura di "high throughput screening" (screening selettivo ad alto rendimento dei farmaci da studiare, *ndr*) sono stati fattori importanti in questo percorso. Per sviluppare le loro potenzialità, questi farmaci devono essere utilizzati il più precocemente possibile nella storia naturale della malattia ed i ricercatori si cimenteranno nell'individuare misure di risultato di studi clinici nei bambini piccoli. Tuttavia, questi farmaci non saranno probabilmente sufficienti da soli ad arrestare il progredire della malattia polmonare CF verso le bronchiectasie e l'insufficienza respiratoria. Una terapia efficace anti-infiammatoria e anti-infettiva sarà sempre fondamentale in questa impresa.

Simplistically, cystic fibrosis (CF) can be described as a failure of the mucociliary escalator. Lack of function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and over activity in the epithelial sodium channel (ENaC), lead to depletion of the periciliary layer and the cilia become ensnared in mucus. This leads to failure of the mucociliary escalator and mucus plugging. The mucus plugs become secondarily infected. This infection, induces migration of neutrophils into the airway and release of proteolytic enzymes such as neutrophil elastase. This in turn damages elastic tissue in the lungs, leading to bronchiectasis[1].

However, if this simple explanation is a correct and comprehensive description of the pathogenesis of CF lung disease, then one would expect other conditions, where there is failure of mucociliary clearance, such as primary ciliary dyskinesia (PCD) to have a similar severity of lung disease and reduced life expectancy to that seen in CF. This is not the case. In PCD lung disease progresses much more slowly than in CF[2] and life expectancy is believed to be normal. So what other factors contribute to CF lung disease apart from failure of mucociliary clearance?

Over the last fifteen years, there has been much interest in whether CF itself may be a proinflammatory condition, irrespective of whether or not there is infection in the lower airway. Khan and colleagues measured inflammatory markers in bronchoalveolar lavage (BAL) specimens from screened infants and reported raised levels of inflammatory markers such as neutrophils and the chemokine, interleukin 8 (IL8) - compared to non-CF controls. A key finding of this work was that inflammatory markers were raised in BAL from infants with CF, even where no infection was found. In contrast, Armstrong et al[3] found that inflammatory markers were only raised significantly in the BAL specimens from CF infants who had evidence of infection. Furthermore, Muhlebach fund that levels of neutrophils and IL8 in BAL were correlated with the amount of bacterial endotoxin present but that endotoxin produced a more vigorous response in these inflammatory mediators in infants with CF compared with non-CF infants[4]. It therefore seems likely that the CF defect is not in itself proinflammatory but rather there is an exaggerated and prolonged inflammatory response to airway pathogens in CF.

In addition to an exaggerated inflammatory response to pathogens, patients with CF seem uniquely vulnerable to some forms of lower respiratory infection. Chronic pulmonary infection with Pseudomonas aeruginosa is present over half of CF patients in the UK by the late teens[5]. The organism is frequently present in mucoid form which is associated with biofilm formation[6]. P. aeruginosa biofilms are sessile colonies where the organism is surrounded by an exopolysaccaride matrix[7]. These biofilms have been found in CF lungs at autopsy and in explanted lungs from CF patients receiving lung transplant[8]. They are believed to confer protection against antibiotics and the host immune system and may account for the extraordinary persistence of P. aeruginosa infection in the CF lung. In the early stages of pulmonary infection, P. aeruginosa is present in its free swimming or planktonic form and may be eradicated with antibiotics[9]. Once biofilms have formed, eradication is no longer possible. Infection with P. aeruginosa does occur in other conditions where there is failure of mucociliary clearance such as PCD but conversion to the mucoid form (which is associated with biofilm formation) occurs later in the natural history of the disease2. Indeed P. aeruginosa adheres more readily to respiratory epithelial cells from patients with CF than to cells from non-CF individuals and adherence is greatest to cells from those homozygous for delta F508[10].

So it is clear that the pathogenesis of bronchiectasis in CF is driven by a vicious cycle where failure of the mucociliary escalator, leads to infection which is uniquely tenacious and which invokes an exaggerated host inflammatory response in the CF lung. It is clear therefore that research into new therapies for CF lung disease must address each of these three factors as one strategy alone is unlikely to be successful. So which experimental therapies currently look promising in each area?
In recent years there has been an explosion in new therapies, targeting the basic defect in CF. These are summarised in tables 1 and 2.

Table 1. Drugs which restore the volume of the periciliary layer.

Drug	*Action*	*Phase of clinical trials*
Mananitol	Draws water into the periciliary layer by osmosis	III
Hypertonic saline	Draws water into the periciliary layer & enhances cough clearance	In clinical use
Moli 1901 (Duramycin)	Increase Cl- transport through compensatory channel	II
Denufusol	Increase Cl- transport through Ca+ dependent channel.	III

Table 2. Mutation specific therapy.

Drug	*Action*	*Phase of clinical trials*
PTC 124 (Ataluren)	Read through of stop codons	II
Vx 770	"Potentiator" Allows defective CFTR to function eg G551D	II
Vx 809	"Corrector" Allows defective CFTR to get to the apical membrane eg delta F508	I
Miglustat	"Corrector" of CFTR trafficking	*In vitro*

Table 3. Novel anti-inflammatory agents in clinical trials.

Drug	*Route*	*Action*	*Phase of clinical trials*
L-Lysine N-acetylcysteinate or Nacystelyn® (NAL)	Inhaled as dry powder	Restores mucociliary escalator. Anti inflammatory.	III
N-acetylcysteine	Nebulised	Reduces sputum viscoelasticity	II or IV
N-acetylcysteine	Oral	Replenishes glutathione levels in neutrophils	II
Glutathione	Nebulised	Antioxidant	II
Docosahexaenoic acid (DHA)	Oral	Induces a less inflammatory phospholipid fatty acid profile	III
Sildenafil	Oral	Phosphodiesterase 5 inhibition, increased cGMP & reduced neutrophil infiltration	II
Simvastatin	Oral	HMG-CoA reductase inhibitor believed to have anti-inflammatory action	II
Pioglitazone	Oral	Reduced neutrophil chemotaxis	I
Hydroxychloraquine	Oral	Blocks toll-like receptors	I

Recent research into anti-inflammatory therapy has shown disappointing results for inhaled corticosteroids[11]. Oral steroids are effective in improving lung disease in CF but their long term use is associated with unacceptable side effects[12]. High dose non-steroidal anti-inflammatory drugs do slow the progression of lung disease in CF and may be more effective in younger children[13]. The antibiotic azithromycin is believed to have anti-inflammatory action[14]. In a large randomised controlled trial in adults with CF, it reduced the number of exacerbations of pulmonary symptoms and allowed significantly greater weight gain[15]. Leukotriene receptor antagonists in CF do not have a clinically beneficial effect[16]. Anti-inflammatory agents, in development, are summarised in table 3.

Although P. aeruginosa is the most important pathogen in CF lung disease, there are currently no new anti-pseudomonal drugs in clinical development. Recent research has focussed on delivering old drugs in an inhaled formulation, in improving drug regimens and evaluating the most effective choice of antibiotics based on sensitivity testing. Examples of old drugs which are being been developed for the inhaled route include: aztreonam lysine (nebulised); colistimethate (dry powder); tobramycin (dry powder); amikacin (liposomal formulation); ciprofloxacin (liposomal & dry powder formulations); levofloxacin (nebulised); and fosfomycin & tobramycin (nebulised). A large randomised controlled trial (RCT) has evaluated once vs 3 times daily regimens of tobramycin and found once daily treatment to be equally effective and less nephrotoxic[17]. A further important RCT has evaluated multiple antibiotic sensitivity testing in CF and found no improvement in clinical outcome[18].

Much current CF clinical research is focussing on agents which address the basic defect of CF and improve mucociliary clearance. The US CF Foundation's vision of "venture philanthropy" and support for high throughput screening has been an important driver for this process. For these drugs to fulfil their potential they must be used early in the natural history of the disease and researchers will be challenged to identify outcome measures for clinical trails in young children. Furthermore, these drugs are unlikely to be sufficient on their own to arrest the progress of CF lung disease toward bronchiectasis and respiratory failure. Effective anti-inflammatory and anti-infective therapy will be crucial in this endeavour.

Bibliografia / References

1. Smyth AR. Respiratory disorders: Cystic Fibrosis. In McIntosh N, Helms P, Smyth R, Logan S, eds. Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics. (Seventh edition) pp 1227-39. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008.
2. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 2004;**169**:459-67.
3. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky, A et al. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. BMJ 1995;**310**:1571-2.
4. Muhlebach MS,.Noah TL. Endotoxin Activity and Inflammatory Markers in the Airways of Young Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;**165**:911-5.
5. UK Cysic Fibrosis Trust. UK CF Registry. Annual Data Report 2008. Bromley: Cystic Fibrosis Trust, 2009. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/UK_CF_Registry-Annual_Data_Report_2008.pdf
6. Lam J, Chan R, Lam K, Costerton JW. Production of mucoid microcolonies by Pseudomonas aeruginosa within infected lungs in cystic fibrosis. Infect Immun 1980;**28**:546-56.
7. Stewart PS,.Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet 2001;**358**:135-8.
8. Bjarnsholt T, Jensen PO, Fiandaca MJ, Pedersen J, Hansen CR, Andersen CB et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2009;**44**:547-58.
9. Langton Hewer SC,.Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;Issue 4. Art. No.: CD004197. DOI:10.1002/14651858.CD004197.pub3.
10. Zar H, Saiman L, Quittell L, Prince A. Binding of Pseudomonas aeruginosa to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. J Pediatr 1995;**126**:230-3.
11. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;**173**:1356-62.
12. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 1999;Issue 4. Art. No.:CD000407. DOI: 10.1002/14651858.CD000407.
13. Lands LC,.Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2007;Issue 4. Art. No.: CD001505. DOI: 10.1002/14651858.CD001505.pub2..
14. Jaffe A,.Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. Pediatr Pulmonol 2001;**31**:464-73.
15. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003;**290**:1749-56.
16. Schmitt-Grohe S, Eickmeier O, Schubert R, Bez C, Zielen S, Zielen S. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;**89**:599-605.
17. Smyth A, Tan KHV, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis - the TOPIC study: a randomised controlled trial. Lancet 2005;**365**:573-8.
18. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D et al. Combination Antibiotic Susceptibility Testing to Treat Exacerbations of Cystic Fibrosis Associated with Multi-Resistant Bacteria. Lancet 2005;**366**:463-71.

Progressi della ricerca clinica in fibrosi cistica: aspetti critici e priorità

Advances in CF clinical research: critical points and priorities

Patrick A. Flume, M.D.
Department of Medicine and Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, USA

Il Dr. Patrick Flume divenne membro della facoltà della Divisione di Pneumologia e Cure Intensive dell'Università di Medicina di South Carolina nel 1993. Egli è professore di Medicina e Pediatria e dirige un Centro per la Fibrosi Cistica in rapida crescita, che include l'unico programma per adulti FC in South Carolina. Il Dr Flume gode di riconoscimento da parte della comunità FC nazionale e internazionale per aver servito all'interno della Commissione per i Centri CF della Fondazione Fibrosi Cistica, della Commissione di Consensus per l'Assistenza agli Adulti, della Advisory Task Force sui Problemi degli Adulti, della Commissione per la Formazione Professionale. È attualmente co-presidente della Commissione per le Linee Guida nella Pratica Respiratoria. Il Dr Flume ha un attivo programma di ricerca clinica con particolare interesse nello sviluppo di nuovi farmaci per la fibrosi cistica. Benché egli continui nella pratica clinica di pneumologia generale e di medicina delle cure intensive, i suoi interessi primari sono rivolti ai campi della fibrosi cistica, delle bronchiettasie e delle infezioni polmonari croniche.

Dr. Patrick Flume joined the faculty of the Pulmonary and Critical Care Division at the Medical University of South Carolina in 1993. He is a Professor of Medicine and Pediatrics, overseeing a rapidly growing Cystic Fibrosis Center, including the only adult CF program in South Carolina. Dr. Flume has recognition by the national and international CF community having served on the Cystic Fibrosis Foundation Center Committee, the Adult Care Consensus Committee, the Advisory Task Force on Adult Issues, the Professional Education Committee, and is currently co-chair for the Pulmonary Practice Guidelines Committee. Dr. Flume has an active clinical research program with particular interest in new drug development for cystic fibrosis. Though he continues to practice general pulmonary and critical care medicine, his primary interests are in CF and bronchiectasis, and chronic lung infection.

Gli ultimi decenni sono stati contrassegnati da un significativo successo nella cura dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Dalla scoperta del gene FC avvenuta nel 1989 abbiamo acquisito una migliore comprensione della fisiopatologia e delle problematiche legate alla malattia: sono state sviluppate nuove terapie e i pazienti stanno vivendo più a lungo e in uno stato di salute generale migliore. Tuttavia, i nostri pazienti soffrono ancora di una considerevole morbidità e di una precoce mortalità rispetto alla popolazione generale. È evidente quindi come oggi siano necessarie nuove cure maggiormente efficaci. La limitatezza delle risorse a supporto della ricerca clinica, inclusi la scarsità di fondi e il numero ristretto di pazienti che possono effettivamente partecipare alla ricerca clinica, richiede un approccio strategico per identificare le priorità della ricerca clinica di domani.

Revisioni sistematiche e linee guida

La CF Foundation (CFF) possiede una lunga storia legata alla produzione di *consensus guidelines*, linee guida approvate e basate sulla conoscenza e l'opinione di esperti. Una revisione sistematica è preferibile come metodo di verifica di validità e di evidenza scientifica delle terapie, poiché riduce i *bias*, cioè gli errori sistematici che potrebbero essere introdotti invece con il metodo della *consensus conference*. Nelle revisioni sistematiche le domande rilevanti e i parametri di verifica delle evidenze sono definiti in via preliminare alla ricerca delle fonti in letteratura, permettendo così una valutazione sistematica della

"Le nuove linee guida per le terapie FC si basano sulle evidenze scientifiche prodotte dagli studi clinici"

validità delle evidenze stesse, dei benefici e dei rischi di una terapia nella creazione delle raccomandazioni. La CFF ha utilizzato recentemente questo approccio per sviluppare le nuove linee guida per la nutrizione (1), per il trattamento cronico di mantenimento della salute polmonare (2), per le terapie di detersione delle vie respiratorie (3) e per il trattamento delle esacerbazioni polmonari (4). Essendovi un'evidenza ancora insufficiente per una revisione sistematica del trattamento dell'emottisi e del pneumotorace, è stato utilizzato l'approccio "Delphi" per ridurre i bias nella produzione delle linee guida o raccomandazioni (5).

Nella pratica clinica, le linee guida da un lato ci informano su quanto noi conosciamo ma dall'altro dimostrano anche dove vi sia una mancanza di evidenze, anche per i comuni problemi medici (tabella 1). Mentre abbiamo un'elevata conoscenza dei benefici legati all'inalazione di tobramicina e di dornase alfa (pulmozyme), siamo invece carenti di evidenze per altre comuni terapie come l'inalazione di colistina e di N-acetylcisteina (2). Le linee guida per il trattamento delle esacerbazioni polmonari dimostrano scarsità di evidenze per le terapie comunemente usate (4). Negli Stati Uniti vi sono stati circa 19.000 casi di esacerbazione polmonare trattati nel corso del 2008 ed è stato stimato in modo approssimativo che il 30% delle visite mediche abbiano avuto come esito una diagnosi di esacerbazione polmonare (6). Per un evento diagnosticato così frequentemente, dovremmo capire i principi base di trattamento, come ad esempio la durata ottimale della terapia antibiotica.

"Non ci sono ancora chiare evidenze sul come trattare una esacerbazione respiratoria"

Benché le revisioni sistematiche dimostrino dove vi sia carenza di evidenze, ciò non significa che tutte le domande riescano ad avere una risposta. Per esempio, la revisione sistematica sulle terapie di clearance (detersione, pulizia, fisioterapia respiratoria, *ndr*) delle vie respiratorie è in grado di identificare solo modeste evidenze pubblicate in letteratura che supportino i benefici di tali terapie. Un aspetto così fondamentale nel trattamento dei pazienti con FC deve essere supportato da un elevato livello di evidenza. Tuttavia, uno studio definitivo per dimostrare il beneficio di queste terapie non migliorerà probabilmente di molto la nostra conoscenza e, d'altro canto, sottrarre ai pazienti tale terapia è considerato non etico dai più, suggerendo come, alla fine, uno studio del genere non si possa completare con successo.

"La fisioterapia respiratoria ha ancora deboli evidenze: la ricerca è difficile e appare non etico sottrarre ai pazienti tale terapia per poterne dimostrare i benefici"

Dati epidemiologici

La CFF (la Fondazione FC nordamericana) mantiene un registro dei pazienti FC, sviluppatosi in un robusto database che ogni anno raccoglie le informazioni di oltre 25.000 pazienti. È da questo database che siamo in grado di prevedere l'età mediana di sopravvivenza nel tempo, attualmente 37,4 anni (6). Conosciamo chi è morto e per quale ragione. Nel 2008, la prima causa di morte era la malattia cardiopolmonare, che costituiva il 68% delle cause di mortalità (tabella 2), mentre le complicazioni correlate al trapianto rappresentavano un altro 13%; poiché la maggior parte dei trapianti sono effettuati per malattia polmonare, è sicuro dire che la malattia polmonare è la maggiore causa di mortalità precoce nei pazienti con FC.

Il registro traccia l'andamento della funzionalità respiratoria, che peggiora con l'avanzare dell'età del paziente. Si sta verificando un considerevole miglioramento di questo parametro in tutte le età nel corso del tempo, come beneficio primario delle cure somministrate precocemente nel corso della vita. Vi è una diminuzione della funzione polmonare che inizia con l'adolescenza: le lezioni importanti che derivano da questi dati sono che un intervento precoce ha effetti profondi sulla funzione polmonare e sulla sopravvivenza e che, se vogliamo ottenere maggiori progressi sulla sopravvivenza, dobbiamo migliorare le terapie che riducono la perdita di funzione polmonare, similmente a quanto è stato dimostrato con l'ibuprofen (7).

"La funzione respiratoria sta migliorando notevolmente in tutte le età: fondamentali le terapie che riducono la perdita di funzione polmonare"

Il registro americano dispone anche di una descrizione dei pazienti al momento della diagnosi (tabella 3). Inizialmente, la diagnosi di FC era fatta su pazienti con sintomi che suggerivano la presenza di tale malattia. L'avvento dello screening neonatale ha portato ad un maggior numero di pazienti diagnosticati anche in assenza di sintomi. Lo scopo dello screening neonatale è quello di permettere di identificare i pazienti prima dello sviluppo della malattia e far sì che l'intervento farmacologico possa iniziare preco-

"Lo screening neonatale ha permesso di iniziare molto precocemente le cure"

cemente. Abbiamo quindi bisogno di terapie efficaci per i pazienti asintomatici che non sono in grado di effettuare alcuni test comunemente utilizzati per verificare l'efficacia dei trattamenti (esempio, la spirometria).

Misurazione dei risultati

Un punto critico nella messa a punto degli studi clinici è determinare l'importanza dei risultati di rilievo. Dobbiamo essere in grado di conoscere quando una terapia è efficace. La sopravvivenza non è un parametro significativo poiché impiegheremmo troppo tempo per conoscere i benefici di un trattamento basati su questo risultato. La maggior parte delle terapie polmonari sono state approvate basandosi su un miglioramento della funzione polmonare, specificatamente sull'aumento del volume di espirazione forzata al primo secondo (FEV1). Abbiamo capito però che le alterazioni nel FEV1 sono una tarda manifestazione della malattia e che esse potrebbero essere non rilevanti quando i pazienti venissero trattati con una funzione polmonare relativamente normale. Inoltre, un incremento nella funzione polmonare a seguito di un trattamento è certamente importante ma potrebbe essere molto più rilevante incidere sulla percentuale di diminuzione della funzione polmonare se vogliamo incrementare in modo sostanziale la sopravvivenza.

"La misura del FEV1 non è sempre il parametro di esito più efficace negli studi clinici: occorre adottare altri parametri"

Perciò è necessario indagare su altri esiti di rilievo. Dal momento che le esacerbazioni polmonari sono eventi comuni e sono associate ad una enorme perdita di funzione polmonare (8), la prevenzione delle esacerbazioni è stata considerata come una misura di esito dei trial clinici. Tuttavia, siamo carenti di una definizione standard valida di 'esacerbazione' e questo è sicuramente critico se vogliamo utilizzare la prevenzione delle esacerbazioni come risultato di interesse. Altre misure di esito includono la qualità della vita, la tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT), il condensato respiratorio esalato e l'analisi del lavaggio del fluido bronco-alveolare (BALF). Se potessimo contare su terapie da somministrare nelle prime età della vita, si potrebbe prevenire lo sviluppo tardivo di un'infezione polmonare cronica.

"Altre misure: qualità di vita, TAC, esalato condensato, lavaggio broncoalveolare"

L'attuale comprensione della fisiopatologia della fibrosi cistica

Poiché crediamo che la malattia polmonare sia la causa primaria di morbidità e mortalità in FC, noi possiamo rivedere le nostre attuali conoscenze sulla patogenesi della malattia polmonare per identificare altre opportunità di intervento. La fibrosi cistica è una malattia genetica autosomica recessiva che richiede due mutazioni nel gene che codifica per la proteina CFTR. Le mutazioni del gene danno come risultato un'assenza della proteina oppure una riduzione della sua quantità oppure ancora una proteina difettosa. È stato dimostrato che la proteina CFTR ha diverse funzioni ma principalmente quella di regolare la presenza di liquido sulla superficie delle vie aeree (ASL, *Airway Surface Liquid*) attraverso il trasporto ionico (9). Il risultato di una proteina CFTR mancante o difettosa è la riduzione di questo liquido sulla superficie delle vie aeree, con conseguente impedimento alla posizione eretta delle cilia e al loro corretto funzionamento. Si ha così una compromissione della clearance muco-ciliare (l'azione fisiologica di detersione delle vie aeree, *ndr*) che favorisce la persistenza di batteri che entrano nelle vie respiratorie, provocando così infezione cronica. A questo segue una risposta infiammatoria esagerata che suggerisce come il malfunzionamento della proteina CFTR possa giocare un ruolo critico nella modulazione della risposta infiammatoria delle vie aeree (10). Inoltre, la persistenza dello stato infiammatorio provoca un rimodellamento delle vie aeree con formazione di bronchiettasie, ostruzione e progressiva perdita della funzione respiratoria misurabile.

"La proteina CFTR ha la funzione principale di regolare il fluido sulla superficie delle vie aeree"

Questa sintetica descrizione della fisiopatologia della malattia delle vie respiratorie identifica molti obiettivi di trattamento, che vanno dal rimpiazzo di un gene normale (cioè la guarigione della malattia) al trattamento dell'infiammazione e dell'infezione. La nostra attuale lista di terapie raccomandate prevede obiettivi tardivi nell'evoluzione della malattia (come ad esempio l'inalazione di antibiotici o di dornase alfa o i macrolidi per os) e queste terapie sono efficaci in linea generale, ma non risolvono il problema che sta alla base. Terapie più recenti che hanno la pretesa di migliorare il difetto di base legato alla diminuzione dei liquidi di superficie delle vie aeree, devono ancora dimostrare come esse agiscano (es. soluzioni saline ipertoniche, mannitolo) e se esse siano davvero efficaci e di pratico impiego (es. denufosol, mannitolo).

Pertanto, è chiaro che abbiamo bisogno di nuove terapie per i nostri pazienti. Ci sono medicine in varie fasi di sviluppo tra cui nuovi anti-infettivi, agenti anti-infiammatori, e medicine che possono modificare il liquido di superficie bronchiale. Vi sono nuovi agenti che modulano la proteina CFTR; nonostante esse non siano la cura, rappresentano tuttavia le terapie più vicine al difetto di base fra tutte quelle attualmente esistenti (11). Alcune potrebbero aumentare, o potenziare, l'attività della proteina CFTR e dovrebbero essere maggiormente efficaci per quelle mutazioni che comportano la presenza di una proteina CFTR con difetto di funzionamento. Esse potrebbero produrre beneficio per quelle mutazioni che esitano in una diminuzione dei livelli di CFTR presente sulla superficie delle vie aeree. La funzione dei correttori CFTR è quella di migliorare la formazione e il trasporto della proteina CFTR alla superficie delle cellule epiteliali delle vie aeree e attraverso ciò, aumentare la quantità della stessa nella giusta sede di azione. Una strategia di questo tipo può essere efficace per le mutazioni come la ΔF508, la più frequente, ma non avrebbe effetto in quelle mutazioni nelle quali la proteina CFTR non viene prodotta (es. le mutazioni 'stop'). Ci sono studi in corso su pazienti con malattia polmonare già avanzata ma questi farmaci avrebbero un valore più elevato nei bambini diagnosticati con screening neonatale, al fine di prevenire lo sviluppo della malattia stessa.

"Le nuove terapie vicine al difetto di base"

"Gli studi sulle terapie del difetto di base avrebbero più significato nei bambini piccoli diagnosticati per screening neonatale"

Conclusioni

La malattia polmonare è la più importante causa di morbidità e mortalità in fibrosi cistica e dovrebbe rappresentare l'interesse primario della ricerca di base e clinica. Tuttavia, non dovremmo trascurare il trattamento delle varie manifestazioni cliniche della malattia. Molto più nello specifico, vi è una chiara associazione tra nutrizione e salute del polmone (1) e la maggior parte del credito attribuito ai benefici riscontrati con un intervento precoce potrebbe essere il risultato di una migliorata nutrizione. Vi è un incremento nella prevalenza di diabete man mano che i pazienti aumentano di età e vi è un'associazione tra diabete e mortalità precoce (12). Altre situazioni cliniche (es. osteoporosi, infertilità, pancreatiti e malattie del fegato) si presentano con molto meno frequenza o non rappresentano problemi così significativi tali da diminuire la sopravvivenza. Per alcune di queste ci si aspetta che rappresentino sempre meno un problema se ci prenderemo cura della nutrizione e della prevenzione del danno polmonare. Le problematiche psicologiche come la depressione, l'ansia e la difficoltà di aderire a complessi regimi farmacologici sono importanti e affliggono la nostra quotidiana gestione dei pazienti. Per questo, a maggior ragione, viste le nostre limitate risorse, dobbiamo mantenere un approccio strategico atto a produrre ricerca clinica.

"Una buona nutrizione è associata ad una migliore salute polmonare"

Tabella 1
Evidenza derivata dalle revisioni sistematiche delle terapie polmonari per FC

Linee Guida	*Evidenza che supporta una raccomandazione all'uso*	*Evidenza che supporta una raccomandazione contraria all'uso*	*Evidenza insufficiente per produrre una raccomandazione*
Terapie croniche (2)	- Inalazione tobramicina - Dornase alfa (pulmozyme) - Sol. salina ipertonica - Macrolidi - Ibuprofen - Inalazione betastimolanti	- Corticosteroidi orali - Inalazione di steroidi - Antibiotici anti-*Stahpylococcus* (profilassi)	- Altre terapie antibiotiche - N-acetylcisteina - Cromolin - Inalazione anticolinergici - Modificatori Leukotrieni - Corticosteroidi orali (adulti)
Terapie di clearance delle vie aeree (fisioterapia) (3)	- La clearance delle vie aeree è efficace - Esercizio aerobico		- Quale tecnica o quale strumento sia più efficace
Trattamento delle esacerbazioni polmonari (4)	- Aminoglicosidi somministrati una volta al giorno	- Antibiogramma per testare di routine l'effetto di associazioni di antibiotici *(Synergy testing)*	- Sede del trattamento (ospedale o domicilio) - Tobramicina aerosol - Scelta di 1 verso 2 antibiotici per *Pseudomonas* - Infusione continua di antibiotici ß-lattamici - Durata del trattamento antibiotico - Corticosteroidi

Tabella 2
Cause principali di morte in FC (dal Registro della CF Foundation USA del 2008) (6)

Causa	*Numero pazienti*	*Percentuale*
Cardiorespiratoria	287	68.3
Complicazioni al trapianto	54	12.9
Malattia/non funzionamento del fegato	9	2.1
Trauma	3	0.7
Suicidio	0	0
Altro	37	8.8
Sconosciuta	30	7.1

Tabella 3
Ragioni che hanno portato alla diagnosi (Registro CF Foundation USA 2008) (6)

Indicazioni per la diagnosi	*Tra i diagnosticati nel 2008 (%)*	*Sul totale dei pazienti FC del registro (%)*
Sintomi respiratori	24.2	44.1
Polipi nasali/malattia sinusale	3.2	3.3
Difetto di crescita/malnutrizione	15.2	36.1
Ileo da meconio/ostruzione intestinale	12.1	19.4
Storia familiare	10.5	15.6
Screening neonatale	42.8	7.6

The last few decades have seen significant success in the care of patients with cystic fibrosis (CF). Since the discovery of the CF gene in 1989 we have gained a better understanding of the pathophysiology of CF-related disease. New therapies have been developed and patients are living longer and with overall better health. Yet our patients still suffer considerable morbidity and an early mortality, well before that of the general population. So it is clear that we need new therapies that are more effective. The limited resources that can support clinical research, including limited funds to pay for the research and finite number of patients who can participate in the clinical trials, demand a strategic approach to identify the priorities of clinical research for tomorrow.

Systematic reviews and guidelines

The CF Foundation (CFF) has a long history of producing consensus guidelines based upon the knowledge and opinion of experts. A systematic review is a preferred method as it reduces the biases that may be introduced at a consensus conference. The relevant questions and the parameters of reviewing the evidence are defined before the search of the literature, allowing a systematic evaluation of the strength of the evidence, the benefits and the risks of a therapy in the development of recommendations. The CFF has recently used this approach in the development of recent guidelines for nutrition (1), chronic medications for the maintenance of lung health (2), airway clearance therapies (3), and treatment of pulmonary exacerbations (4). There was insufficient evidence for a systematic review of hemoptysis and pneumothorax so the Delphi approach was used to reduce biases when developing recommendations (5).

Clinical practice guidelines informing us of what we know about therapies, but they also demonstrate where we lack evidence, even for common medical problems (Table 1). Whereas we have high confidence in the benefit of inhaled tobramycin and dornase alfa, we lack evidence for commonly used therapies such as inhaled colistin and N-acetyl cysteine (2). The guidelines for the treatment of pulmonary exacerbations revealed a paucity of evidence for the therapies commonly used (4). In the US there were more than 19,000 pulmonary exacerbations treated in 2008, and it has been estimated that approximately 30% of clinic visits result in a diagnosis of an exacerbation (6). For an event that is so commonly diagnosed, we should understand basic treatment principles, such as the optimal duration of antibiotic therapy.

Although systematic reviews can demonstrate where we lack evidence, this does not mean that all questions must be answered. For example, the systematic review on airway clearance therapies (ACT) was able to identify only modest evidence published in the literature that supports the benefits of ACT (3). Such a fundamental aspect of treatment of patients with CF ought to be supported by a high level of evidence. A definitive study to demonstrate the benefit of ACT is not likely to advance our knowledge much and withholding ACT from patients would be considered unethical by most, suggesting such a study could not be completed successfully.

Epidemiological Data

The CFF maintains a patient registry that has developed into a robust database capturing data on >25,000 patients every year. It is from this database that we are able to project the median age of survival over time, currently 37.4 years (6). We know who has died and for what reason. In 2008, the primary cause of death was cardiopulmonary disease accounting for 68% of mortality (Table 2), while complications related to transplantation accounted for another 13%; since most transplants are performed for lung disease, it is safe to say that lung disease is the most important cause of early mortality in patients with CF.

The CF registry tracks pulmonary function, which worsens as patients get older. There has been considerable improvement in lung function at all ages over time with the primary benefit the result of care instituted earlier in life. There is a decline in lung function beginning in adolescence. The important lessons are that earlier intervention has profound effects on lung functions and survival, and if we want to make further progress in survival, we must develop therapies that slow the rate of loss of lung function, similar to what has been demonstrated with ibuprofen (7).

The CF registry also provides a description of patients at the time of diagnosis (Table 3). Previously the diagnosis was made principally in patients who had symptoms suggestive of CF. The advent of newborn screening has led to a greater number of patients diagnosed without symptoms. The purpose of newborn screening is to allow identification of patients before the development of disease so that treatment intervention may begin earlier. Therefore, we need therapies that are effective in patients who are otherwise asymptomatic and who may be unable to perform some tests that are commonly performed to assess treatment effects (e.g. spirometry).

Outcome Measures

A critical step in the design of clinical trials is the determination of the outcomes of interest. We must be able to know when a therapy is effective. Survival is not a relevant measure as it would take too long to realize the benefit. Most of our pulmonary therapies have been approved based upon a change in lung function, specifically an increase in the forced expiratory volume at one second (FEV_1). We recognize that changes in FEV_1 are a late manifestation of disease and it may not be relevant when treating the patient with relatively normal lung function. Furthermore, an increase in lung function is important but it may be more relevant to affect the rate of decline of lung function if we hope to increase survival substantially.

Thus, we must look for other outcomes of relevance. Since pulmonary exacerbations are common events and are associated with greater loss of lung function (8), prevention of exacerbations has been used as an outcome measure in clinical trials. However, we lack a standard validated definition of an exacerbation and this is critical if we hope to use prevention of exacerbations as an outcome of interest. Other outcomes of interest include quality of life, high resolution computed tomography (HRCT) of the chest, exhaled breath condensate and analysis of bronchioalvelor lavage fluid (BALF). If we are looking at therapies very early in life, delay of the development of chronic infection is an event that could perhaps be prevented.

Current Understanding of Pathophysiology

Since we believe that lung disease is the primary cause of morbidity and mortality, we can review our current knowledge of how lung disease occurs to try to identify other opportunities for intervention. Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disease requiring 2 disease causing mutations in the gene encoding the protein cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The gene mutations result in either an absence of the protein, a reduction in the protein, or a defective protein. CFTR has been demonstrated to have several functions but principally it regulates the airway surface liquid (ASL) by ion transport (9). The result is a depleted ASL preventing cilia from standing erect and functioning properly. The impaired mucociliary clearance allows for the persistence of bacteria that enter the airways resulting in chronic infection. There is an exaggerated inflammatory response, suggesting that CFTR dysfunction may play a critical role in the modulation of airways inflammation (10), and the persistent inflammatory state causes remodeling of the airways with bronchiectasis, obstruction and progressive loss of measureable lung function.

This abbreviated description of the pathophysiology of airways disease identifies several targets for treatment ranging from replacement of a normal gene (i.e. the cure) to treatment of inflammation and infection. Our current list of recommended therapies treat later targets (e.g. inhaled antibiotics, dornase alfa, and macrolides) and these have been generally effective, but they do not solve the basic underlying problem. Newer therapies that purport to improve the basic defect of depleted ASL have yet to demonstrate that is how they work (i.e. hypertonic saline, mannitol) or if they are indeed effective and practical (i.e. denufosol, mannitol).

Thus, it is clear that we need new therapies for our patients. There are medications in various stages of development including new anti-infectives, anti-inflammatory agents, and medications that may alter ASL. There are novel agents that modulate CFTR; although they are not a cure, they represent therapies that are closer to the basic defect than our existing therapies (11). Some may enhance, or potentiate, the activity of CFTR and would be most effective for those mutations that have defective function. They could provide benefit for those mutations that result in diminished CFTR levels, but they would have no effect for those patients who have no CFTR present in the airway surface. CFTR correctors function by improving the formation and transport of CFTR to the cell surface, thereby increasing the amount of CFTR. Such a strategy could be effective for mutations such as dF508, the most common mutation, but would have no effect on those mutations where CFTR is not produced (e.g. stop mutations). Studies are ongoing in patients who have established disease but these medications would be highly valuable for those infants diagnosed by newborn screening to prevent development of disease.

Conclusions

Pulmonary disease is the greatest cause of morbidity and mortality and should be the primary focus of basic and clinical research. However, we should not neglect other clinical manifestations of disease. Most specifically, there is a clear association between nutrition and lung health (1) and much of the credit for the benefits seen with early intervention could be the result of better nutrition. There is an increase in the prevalence of diabetes as patients get older and there is an association between diabetes and earlier mortality (12). Other clinical problems (e.g. osteoporosis, infertility, pancreatitis and liver disease) occur with much less frequency or do not result in significant health problems that limit survival. Some are expected to be less of a problem if we do are better with nutritional and lung impairment. Psychological issues such as depression, anxiety, and difficulty with adherence to complex medical regimens are important and plague our daily management of patients. Yet, given our limited resources, we must maintain a strategic approach to plans for clinical research.

Table 1
Evidence Derived from Systematic Reviews of Pulmonary Therapies for CF

Guidelines	*Evidence that supports a recommendation for use*	*Evidence that supports a recommendation against use*	*Insufficient evidence to make a recommendation*
Chronic therapies (2)	Inhaled tobramycin Dornase alfa Hypertonic saline Macrolides Ibuprofen Inhaled ß-agonists	Oral corticosteroids Inhaled steroids Anti-Staph antibiotics	Other inhaled antibiotics N-acetyl cysteine Cromolyn Inhaled anticholinergics Leukotriene modifiers Oral corticosteroids (adults)
Airway clearance therapies (ACT) (3)	ACT is effective Aerobic exercise		Which therapy or device is most effective
Treatment of pulmonary exacerbations (4)	Once daily aminoglycosides	Routine synergy testing	Site of treatment Inhaled tobramycin 1 vs. 2 antibiotics for *Pseudomonas* Continuous infusion of ß-lactam antibiotics Duration of antibiotics Corticosteroids

Table 2
Primary Causes of Death in CF (6)

Cause	*Number*	*Percent*
Cardiorespiratory	287	68.3
Transplant complications	54	12.9
Liver disease/failure	9	2.1
Trauma	3	0.7
Suicide	0	0
Other	37	8.8
Unknown	30	7.1

Table 3
Indications for diagnosis (6)

Indication for diagnosis	*Diagnosed in 2008*	*All CF Patients*
Respiratory symptoms	24.2	44.1
Nasal polyps/sinus disease	3.2	3.3
Failure to thrive/malnutrition	15.2	36.1
Meconium ileus/intestinal obstruction	12.1	19.4
Family history	10.5	15.6
Neonatal screening	42.8	7.6

Bibliografia / References

1. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. J Am Diet Assoc 2008; 108: 832-839.
2. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 957-969.
3. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC, and the Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care 2009; 54: 522-537.
4. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, Marshall BC, and the Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 802-808.
5. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010 (in press).
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2008 Annual Data Report to the Center Directors, Bethesda, Maryland,© 2009 Cystic Fibrosis Foundation.
7. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 848-854.
8. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 127-134.
9. Blouquit S, Regnier A, Dannhoffer L, Fermanian C, Naline E, Boucher R, Chinet T. Ion and fluid transport properties of small airways in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 299-305.
10. Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 207-213.
11. http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/#CFTR_MODULATION
12. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. Diabetes Care 2010; 33: 311-316.

Cure alternative, complementari o empiriche: tra evidenze, mito e speranza

Alternative, complementary or empirical therapies: evidence, myth and hope

Luciano Vettore, M.D.
Esperto di Formazione Medica, Società Italiana di Pedagogia Medica
Expert in Medical Education, Italian Society of Medical Education

Laureato cum laude in Medicina nel 1961 presso l'Università degli Studi di Padova; professore universitario di ruolo di Medicina Interna fino al 2001, ha svolto attività assistenziale a Padova, Trieste e Verona, dove ha diretto il reparto di Medicina interna "A" presso il Policlinico di Borgo Roma dal 1991 al 2001. Ha svolto la propria attività accademica presso le Università di Trieste, Padova, Verona e Roma Campus Biomedico, insegnando in successione Ematologia, Farmacologia clinica, Semeiotica e Metodologia clinica, Clinica medica.
Interessato a tematiche di metodologia clinica, epistemologia, pedagogia medica e bioetica, ha coltivato nel tempo vari interessi scientifici conducendo sia ricerche sperimentali nell'ambito della ematologia (in particolare sulla fisiopatologia e la biochimica del globulo rosso), sia ricerche cliniche nell'ambito dell'oncologia e della farmacologia clinica. È autore di oltre 300 pubblicazioni. Da sempre fortemente impegnato nell'insegnamento della medicina, è stato Presidente del Corso di Laurea in Medicina dell'Università di Verona, Presidente della Conferenza nazionale dei Presidenti dei Corsi di Laurea in Medicina, di cui è consulente pedagogico, e Presidente della Società Italiana di Pedagogia Medica, di cui è Consigliere emerito. Attualmente si dedica alla formazione dei formatori nelle Scienze della Salute, nonché alla ricerca e alla sperimentazione delle nuove tecniche di formazione a distanza (in particolare, e-learning).

Doctor Luciano Vettore was University Professor till 2001 and practised medical care at Padua, Trieste and Verona. Academic activity was done at the Universities of Trieste, Padua, Verona and Rome by teaching Hematology, Clinical Pharmacology, Semeiotics and Clinical Methodology, Clinical Medicine. Research fields of major interest were haematology (red blood cells), oncology and clinical pharmacology. He made more than 300 publications and was President of the Italian Society of Medical Education. Now is involved in the education of educators in the Health Sciences and in experimentation of remote teaching methodology (mainly e-learning).

Come prima cosa penso che sia opportuno dare una definizione di "medicine alternative o complementari" (MAC). Per ragioni d'imparzialità userò la definizione presa da Wikipedia: "Con l'espressione *medicina alternativa* si indicano comunemente tutte le terapie non conformi alla medicina scientifica occidentale. In senso restrittivo, l'espressione si pone in contrapposizione a quella di medicina ufficiale, a differenza della *medicina complementare* che spesso affianca le cure tradizionali. L'insieme dei due gruppi di discipline – alternative e complementari - spesso difficili da definire nei loro confini, è indicato dalle autorità sanitarie come *medicine non convenzionali*. Le medicine non convenzionali sono la somma di conoscenze, abilità e pratiche basate su teorie, credenze ed esperienze caratteristiche delle differenti culture, utilizzate a scopo preventivo, diagnostico e curativo per il miglioramento o il trattamento di malattie sia fisiche che mentali". La definizione parte dal presupposto che l'OMS intende per salute uno "stato di benessere fisico, psichico e sociale complessivo, e non di semplice assenza di malattia, cui possono concorrere anche approcci diagnostico-terapeutici differenti, che tengano conto di tutti gli aspetti dell'uomo, compresi quelli non riconducibili a schemi predefinibili relativi a salute e malattia".

"Medicina ufficiale e medicine non convenzionali"

Un ultimo chiarimento terminologico riguarda la definizione di "terapie empiriche": si potrebbe dire che tutte le conoscenze riguardanti la medicina sono empiriche, in quanto derivanti dall'osservazione della realtà e dall'esperienza; questa assume le forme e il rigore metodologico della ricerca scientifica nella medicina definita per l'appunto come scientifica, mentre nella medicina empirica in senso stret-

to le conoscenze che nascono dall'osservazione non sono frutto di una sperimentazione programmata, cioè attuata secondo i criteri della misurabilità e della riproducibilità dei risultati, e sono per lo più frutto dell'esperienza.

"Medicina empirica: non basata su sperimentazione programmata"

In questo contributo non ho alcuna intenzione di fomentare la polemica tra sostenitori della medicina ufficiale fondata su basi scientifiche o medicina scientifica (MS) e MAC. Mi limiterò pertanto a considerare le differenze oggettive tra questi differenti approcci nella tutela della salute, dando comunque per scontato che le basi culturali da cui mi muovo sono quelle della medicina ufficiale, che ho esercitato per più di quarant'anni. Per questo non prenderò analiticamente in considerazione per criticarli i molteplici tipi di MAC e il mio discorso riguarderà sostanzialmente il processo della cura. Credo che tutti possano convenire che i fini fondamentali della medicina sono due: il prolungamento della vita, che è un elemento quantitativo, e il miglioramento della sua qualità, cioè la diminuzione degli stati di sofferenza. Ritengo inoltre essenziale distinguere la terapia delle malattie dalla cura: quest'ultima comprende la terapia, ma riguarda anche il *prendersi cura* delle persone sofferenti, cioè la tutela in modo complessivo del loro benessere.

"Il prendersi cura comprende la terapia ma non è solo terapia"

Dopo questi chiarimenti terminologici voglio considerare per prima cosa il valore e i limiti della ricerca scientifica e dei suoi risultati, indubitabilmente clamorosi, che rappresentano uno dei connotati più evidenti e impressionanti degli anni che stiamo vivendo: possiamo dire che le ricerche e le scoperte avvenute in ambito biomedico a partire dalla metà del secolo scorso hanno radicalmente modificato le prospettive di vita delle persone che hanno potuto fruirne, trasformando l'esercizio della medicina dalla pura osservazione dei fenomeni alla modificazione sostanziale della storia naturale delle malattie. Così, l'esercizio della cura non ha più dovuto limitarsi al conforto delle persone sofferenti, riuscendo anche a prevenire alcune malattie, a guarirne molte e a ridurne per altre la gravità degli esiti invalidanti. Tutto ciò è accaduto grazie all'applicazione del metodo scientifico, basato sulla sperimentazione: il ricercatore incontra un problema, ne ipotizza una possibile soluzione, progetta un esperimento che ha il fine di validare o di confutare l'ipotesi iniziale di lavoro; spesso i risultati dell'esperimento dischiudono altre prospettive di ricerca o suggeriscono ipotesi alternative che faranno progettare altri esperimenti. In ogni caso i connotati fondamentali e irrinunciabili della ricerca scientifica sono - come abbiamo già detto - la misurabilità dei risultati e la loro riproducibilità, cioè la possibilità per ogni altro ricercatore di ottenere gli stessi risultati usando il medesimo approccio sperimentale. Tutto ciò che non risponde a questi requisiti può produrre osservazioni interessanti e in molti casi conoscenze utili, ma corre frequentemente il rischio di fornire interpretazioni fallaci dei fenomeni e quindi di produrre conseguenze insicure e talvolta pericolose.

"Ricerca scientifica: misurabilità dei risultati e loro riproducibilità"

Bisogna peraltro riconoscere che anche la più rigorosa ricerca scientifica non dà mai certezze: essa "si accontenta" di ridurre l'area dell'incertezza, producendo risultati con valore sempre provvisorio, spesso interpretabili in modo non univoco e potenzialmente smentibili da ricerche future. Tutto ciò può apparire frustrante e qualche volta ricercatori sprovveduti sono assaliti da una sorta di delirio di onnipotenza fino a ritenere certe, definitive, oltre che fondamentali, le loro scoperte, mentre una delle virtù fondamentali del ricercatore degno di questo nome sono l'umiltà e il dubbio (virtù che peraltro - va detto tra parentesi - non raramente mancano anche ai cultori delle MAC). Inoltre, soprattutto la ricerca biologica di base fatica a raccordarsi con le sue applicazioni cliniche e si autogratifica delle proprie scoperte, perdendo di vista i fini della medicina rivolti alla salute dell'uomo. Da questa constatazione nasce quel nuovo filone d'interesse chiamato ricerca traslazionale.

"La ricerca scientifica non dà comunque certezze definitive: virtù fondamentali del ricercatore sono l'umiltà e il dubbio"

D'altro canto la ricerca clinica incarnata nella "evidence based medicine" (EBM) o medicina basata sulle prove di efficacia ha rischiato di considerare le "prove" come dimostrazioni inconfutabili, mentre proprio la confutabilità, come Popper ci ha insegnato, è il connotato "nobile" di ogni risultato, anche il più brillante, dell'ingegno umano. Oltre a questo rischio, purtroppo, bisogna riconoscere che la ricerca in ambito biomedico soffre ovunque di condizionamenti soprattutto economici, che di fatto troppo spesso privilegiano i progetti più redditizi ai loro sponsor (per esempio nelle ricerche cliniche vengono pubblicati solo i risultati positivi che "gratificano" economicamente i loro finanziatori). Ma la devianza dell'EBM che più deve preoccupare, soprattutto nel confronto con le MAC, è quella che spesso ha dimenticato l'impostazione iniziale di Sackett, il quale nella sua proposta iniziale aveva considerato alla pari costitutivi dell'EMB il risultato scientifico, l'esperienza del medico che lo applica

"Medicina basata sulle prove di efficacia: risultato scientifico, esperienza del medico, aspettative del paziente"

e le aspettative del paziente che ne dovrebbe fruire: troppo spesso, soprattutto proprio queste aspettative non sono state considerate a sufficienza; troppo spesso il paziente viene considerato dalla MS come un meccanismo meramente biologico, che può venire "aggiustato" nei suoi guasti grazie alle opportunità offerte dalla ricerca scientifica e tecnologica, a prescindere dalle reali aspettative del paziente, e poche attenzioni ricevono le componenti psicologiche razionali, ma anche emozionali che costituiscono inscindibilmente la sua essenza di persona umana.

"Medicine alternative e complementari: tendono a considerare la persona nella sua complessità"

Proprio da queste carenze della Medicina Scientifica le Medicine Alternative e Complementari hanno tratto vigore: infatti esse hanno il merito di considerare accuratamente la persona nella sua complessità; nonostante sia abbastanza presuntuosa, la loro pretesa di portare al riequilibrio un organismo che ritengono malato, proprio per lo squilibrarsi delle sue componenti funzionali, risulta comprensibilmente gradita alla persona sofferente l'attenzione dei medici "alternativi" per la persona "globale", in un approccio "solistico", che tiene in grande considerazione le esigenze psicologiche individuali. Per comprendere le ragioni della preferenza così spesso accordata dai pazienti alle MAC rispetto alla MS basterebbe considerare le differenze tra l'anamnesi attenta all'ascolto, accurata, approfondita "a tutto tondo" del medico "alternativo", e al lato opposto l'anamnesi del medico "tecnologico", fatta dalla raccolta - spesso frettolosa - di pochi dati tecnici, quasi solo quelli strettamente connessi al problema specialistico di cui quel medico è competente. Quest'ultimo ha ereditato dalle scienze di base la tendenza a un approccio riduzionistico alla conoscenza (solo "smontando" i fenomeni complessi nelle loro componenti più semplici è possibile conoscerli in modo approfondito). Al contrario, il medico "alternativo" presume di poter gestire la complessità: il proposito è teoricamente apprezzabile, ma – purtroppo – praticamente irrealizzabile perché la realtà, che è per sua natura complessa, non è realisticamente conoscibile dalla mente umana senza un processo di semplificazione analitica dei fenomeni; d'altra parte è pur vero che la sovrasemplificazione fa perdere la visione d'insieme e soprattutto perde le relazioni reciproche tra fenomeni coesistenti e trascura il continuo mutare degli equilibri tra di essi, elementi questi che sono intrinsecamente costitutivi della realtà biologica. Tuttavia, non basta affermare la volontà di considerare in modo unitario e armonioso questa realtà se oggettivamente mancano i mezzi per farlo; questa è in buona parte la condizione delle MAC.

"Il fascino delle medicine alternative e il bisogno di speranza"

Non si può peraltro negare il fascino che le Medicine Alternative esercitano sulle persone in cerca d'aiuto, e ciò costituisce gran parte della fortuna di cui sempre più godono le MAC: da esse le persone "si sentono" talora molto più aiutate che non dalla MS, e già questo contribuisce a diminuire il loro malessere e talvolta giunge a dare benessere. La psiche umana ha sostanzialmente bisogno di speranza e ansia d'infinito; in tutte le epoche e in tutte le latitudini lo sciamano è stato ricercato e rispettato perché il suo richiamo a un potere magico soddisfa almeno in parte questo bisogno e quest'ansia. Non si può negare che possa talora ottenere anche risultati positivi proprio grazie all'interazione di fattori differenti, tra loro in equilibro dinamico nella complessità del sistema biologico, probabilmente perché stimola reazioni positive – ancora scarsamente conosciute - tra psiche e soma. E non si può altrettanto negare che sia molto inferiore il fascino esercitato dal freddo linguaggio razionale della scienza e della tecnologia, alla costante ricerca di elementi oggettivi e quantificabili. D'altra parte, se si vuole trovare un'analogia, pure la MS conosce l'esistenza dell'effetto "placebo", anche se non sa ancora spiegarne esaurientemente la natura: ciò che conta è che la sua scelta sia consapevole e ragionevolmente motivata.

"Nessun medico coscienzioso può trattare patologie gravi solo con cure alternative"

Resta il fatto che le MAC non producono (e per lo più rifiutano a priori) le prove sperimentali di efficacia e che i loro risultati non sono riproducibili in modo statisticamente significativo: le loro casistiche sono per lo più l'accostamento disomogeneo di singole osservazioni più o meno numerose. D'altra parte, nessun medico "alternativo" coscienzioso può trattare patologie gravi soltanto con pratiche di MAC, così correndo rischi gravi; al massimo in questi casi le affianca alle terapie convenzionali: chi mai rinuncerebbe agli antibiotici di fronte a un'infezione preoccupante? E allora, alla terapia convenzionale spesso si associa una MAC con la motivazione (discutibile) di effetti coadiuvanti (di qui la dizione di medicine complementari); inoltre, le MAC vengono utilizzate a iosa nella cura di sintomatologie sgradevoli ma non pericolose, considerate (ma sarà sempre vero?) di natura funzionale. Le caratteristiche "seduttive" delle MAC fanno facilmente breccia nelle paure e nelle speranze delle persone sofferenti; sono in ciò aiutate dall'uso di terminologie equivoche, come "medicina dolce" e "medicina naturale": ma che cosa è, o non è, naturale in medicina? Questa è una domanda da molti milioni di euro: molti dei

farmaci più efficaci sono di origine vegetale o animale anche se ora sono sintetizzati in laboratorio, e anche gli elementi chimici e le energie fisiche sono ... "naturali".

Un altro errore grave è quello di considerare queste terapie alternative come sicuramente prive di effetti tossici: di fatto questo in biologia è una colpevole eresia, perché qualsiasi sostanza impropriamente introdotta nell'organismo - anche a dosi infinitesimali - può avere effetti tossici in relazione alle particolari caratteristiche genetiche e fisiopatologiche del ricevente; si potranno escludere a priori gli effetti tossici di un rimedio soltanto se nessuna molecola della sostanza sarà effettivamente introdotta nell'organismo, ma a questo punto è molto difficile prevederne ragionevolmente un effetto terapeutico. Tutte queste ragioni di preferenza per le MAC comportano il rischio maggiore nel loro uso: quello di sostituirle a terapie di provata efficacia in condizioni morbose gravi, ma erroneamente ritenute "funzionali", con conseguenze talora catastrofiche.

"L'errore di considerare le terapie alternative prive di effetti tossici"

Di fatto, un ruolo utile per le MAC può essere ipotizzato soltanto nei confronti di condizioni di malessere soggettivo, per le quali si possa escludere con sicurezza uno stato di malattia, dove cioè l'effetto "placebo" possa esercitarsi impunemente. Ma quando questa sicurezza può essere scientificamente affermata senza possibilità di smentita? Nonostante queste perplessità, le MAC possono migliorare la qualità della vita, che è comunque uno dei fini della medicina: ciò si può verificare soprattutto nelle sofferenze di sicura (?) natura psicosomatica, dove la bontà della relazione nel rapporto tra medico e paziente può risultare di per sé terapeutica. Un risultato analogo può ottenersi nelle patologie croniche che incidono fortemente sulla qualità di vita di questi pazienti, purché le MAC si affianchino alle terapie convenzionali provatamente efficaci a livello etiologico, fisiopatologico o anche solo sintomatico, cioè in chiave dichiaratamente "complementare"; tuttavia, non si può sottovalutare il sovracosto economico, non per tutti sostenibile, dell'associazione di terapie convenzionali e complementari, senza poter escludere l'eventualità di effetti da interazione.

"Alcune terapie alternative possono affiancarsi a quelle convenzionali come "complementari" ma non sostitutive"

Questo ruolo "complementare" delle MAC potrebbe essere accettato se fortemente desiderato dal paziente, per esempio, in malattie croniche come la fibrosi cistica, purché nulla venga contemporaneamente tralasciato degli interventi medici capaci di migliorare non solo la qualità della vita, ma anche la storia naturale della malattia. Infine, nessun medico coscienzioso di qualsiasi credenza e formazione si sentirà di negare la consolazione che può derivare dalla somministrazione delle MAC in pazienti che perderebbero ogni speranza nel momento in cui le cure vengono sospese perché inutili, cioè per malattie che ragionevolmente non possano più giovarsi di alcuna terapia efficace; ne sono un esempio gli stati neoplastici avanzati, dove tuttavia non può mai venir meno il *prendersi cura* della persona sofferente. In questi casi le MAC possono diventare un antidoto benemerito dell'accanimento terapeutico.

Dopo tutte le considerazioni sopra esposte, mi sembra ragionevole che s'interrompa la diatriba ideologica che contrappone le MAC alla MS: è tempo cioè che i rapporti tra medici "alternativi" e medici "convenzionali" cessino di essere un dialogo tra sordi, o - peggio – una guerra senza quartiere tra "talebani" di segno opposto. Forse può sembrare irriverente, ma è purtroppo realisticamente necessario, affermare in premessa che sia i medici "alternativi", sia quelli "convenzionali" hanno il dovere etico irrinunciabile di spogliare completamente le loro azioni professionali dalla ricerca spregiudicata del profitto economico: non si può infatti negare che purtroppo entrambi i tipi di medicina troppo spesso assumono comportamenti mercenari intollerabili; è sotto gli occhi di tutti che in entrambi i casi l'esercizio della medicina è spesso un mezzo per ... "fare soldi". Invece, guardando la realtà al positivo, medici "alternativi" e "convezionali" hanno forse qualcosa di valido da insegnare e da imparare reciprocamente: i medici "alternativi" *bravi* (e non tutti lo sono) possono insegnare ai "convenzionali" l'esercizio della relazione "empatica", strumento irrinunciabile per una pratica completa della medicina che cura e si prende cura delle persone integrali, fatte di organi e di funzioni biologiche, ma anche di psiche, pensieri, desideri, emozioni, paure e speranze. Dall'altra parte sarebbe opportuno che i medici "convenzionali" *bravi* (e pure loro non tutti lo sono) insegnassero agli "alternativi" il rispetto per il metodo scientifico e per l'approccio razionale ai problemi di salute delle persone.

"Alternativa o convenzionale la medicina deve spogliarsi della ricerca spregiudicata del profitto economico"

Si deve inoltre accettare che non c'è un unico modo per aumentare le conoscenze utili alla cura: non v'è dubbio che gli studi clinici controllati, le metanalisi e le revisioni sistematiche della letteratura scientifica sono a tutt'oggi i migliori strumenti disponibili per validare le nuove conoscenze scientifi-

che, ma nemmeno questi sono strumenti perfetti ed esclusivi, avendo molti limiti ed essendo spesso - come tutte le realtà umane - soggetti a errori; anche le osservazioni accurate, la formalizzazione delle esperienze personali così ricche nei medici "alternativi" scrupolosi, così come gli studi prospettici e quelli retrospettivi possono portare contributi preziosi al sapere medico, purché siano sempre fondati sulla razionalità e disposti al confronto, alla critica e al riconoscimento degli immancabili errori. E soprattutto sarebbe auspicabile che medici "alternativi" e "convenzionali" fossero tutti disposti ad accettare gli uni dagli altri questi insegnamenti, riconoscendo i propri limiti e le potenzialità altrui, perché in fondo gli uni e gli altri hanno scelto una professione che ha come fine ultimo - universalmente accettato fin dalla fondazione ippocratica della medicina - la cura delle persone sofferenti, nella quale non hanno ragione di esistere le "guerre di religione" e non può mai finire la ricerca di nuove conoscenze e di nuovi strumenti.

Bibliografia essenziale

- D. Antiseri, G. Federspil, C. Scandellari: Epistemologia, clinica medica e la "questione" delle medicine "eretiche".Rubbettino Scientifica, 2003
- Bellavite B.: Biodinamica. Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una Medicina Integrata. Tecniche nuove, 1998
- Cavicchi I.: Ripensare la medicina - Restauri, reinterpretazioni, aggiornamenti. Bollati Boringhieri, 2004
- G. Dobrilla: Placebo e dintorni. Breve viaggio tra realtà e illusioni. Il Pensiero Scientifico, 2004
- Dobrilla G.: Le alternative. Guida critica alle cure non convenzionali. Avverbi editore, 2008
- Jefferson T.: Attenti alle bufale... e ai mandriani. Il Pensiero Scientifico, 2008
- Le Fanu J.: Ascesa e declino della medicina moderna. Vita e Pensiero, 2005
- Liberati A.: Etica, conoscenza e sanità. Evidence-based medicine fra ragione e passione. Il Pensiero Scientifico, 2005
- Martella N.: La salute fra scienza, religioni e ideologie - Malattia e guarigione 1. Punto°A°Croce, Roma 2003.
- Martella N.: Dizionario delle medicine alternative - Malattia e guarigione 2. Punto°A°Croce, Roma 2003
- Silvestrini B.: Medicina naturale. Analisi, riflessioni, prospettive. FrancoAngeli Editore, 2007

Cure alternative: inchiesta sul campo tra pazienti FC

Ermanno Baldo
Direttore Divisione di Pediatria e Servizio Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto

Con la collaborazione del Comitato Trentino della Lega Italiana Fibrosi Cistica - Associazione Veneta.

Quanti Pazienti con Fibrosi Cistica utilizzano cure alternative, complementari o empiriche? La domanda, con intervista non strutturata, è stata posta a 103 Pazienti residenti in Trentino-Alto-Adige, Veneto ed Emilia-Romagna. Terapie alternative, complementari o empiriche sono utilizzate in varia misura dal 56% degli intervistati. La lista dei rimedi e delle tecniche utilizzate è piuttosto lunga e comprende anche alcune pratiche inattese: agopuntura, omeopatia (Sali di Shussler – echinacea, bardana, finocchio-tarassaco, carciofo), fitoterapia (con miglio bruno selvatico, aloe vera, tisane " caserecce", tisane a base di " mate di coca" e " mate argentino", infusi di foglie di canapa indiana, terapia dei boccioli/delle gemme), cromo picolinato, grotta artificiale di sale, riflessologia plantare e massaggi, tecniche di osteopatia, applicazioni di argilla, Reiki, terapia a luci colorate e terapia dei colori, pranoterapia; ma anche cure termali, Yoga, musica e uso del clarinetto come fisioterapia respiratoria.

Nelle dichiarazioni degli intervistati i problemi per cui si ricorre all'agopuntura sono: le artropatie, le allergie stagionali, i dolori post trapianto, i dolori notturni, la stipsi, l'inappetenza. All'omeopatia si chiede la fluidificazione delle secrezioni, il rinforzo dell'immunità, la prevenzione delle infezioni e una attività depurativa. Con la fitoterapia si cerca un rimedio per l'osteoporosi, per i dolori e una attività depurativa e disintossicante. Nelle tecniche di osteopatia si cerca aiuto per i problemi osteo-articolari. La reflessologia plantare viene utilizzata per la stipsi e i problemi intestinali, per il rilassamento e per stimolare il sistema immunitario. Il cromo picolinato è utilizzato nel diabete. Nessuno degli intervistati sembra aver sostituito la terapia medica tradizionale prescritta dai Centri con questi rimedi o tecniche e solo un paziente riferisce che la terapia dei boccioli/delle gemme permetterebbe "al giusto dosaggio di ridurre l'uso del Creon". Piuttosto si cerca un aiuto per il dolore e il rilassamento muscolare, utilizzando rimedi a cui si chiede anche di ridurre gli effetti collaterali delle terapie farmacologiche, in particolare degli antibiotici, e di intervenire su aspetti o disturbi minori non risolti o non affrontati dalle terapie tradizionali. Una delle caratteristiche di fondo che sembra richiesta a queste terapie "dolci" in fibrosi cistica è la capacità di intervenire sui "processi infiammatori", evitando l'uso di altri farmaci per ridurre i dolori articolari o addominali, e di migliorare l'appetito e il benessere generale o di rendere meno instabili i valori glicemici nel diabete.

Un libretto per comunicare sulla fibrosi cistica (al tempo di Internet)

A booklet for communication on cystic fibrosis

Può sembrare fuori tempo, all'epoca di Internet, degli hi-pod e delle videoconferenze, scrivere e promuovere la lettura di un libretto sulla fibrosi cistica. Ma il gruppo di persone che si è cimentato nel farlo (composto da operatori nel campo di questa malattia, ma anche da esperti di medicina narrativa e da pediatri di famiglia) aveva abbastanza chiaro in testa le domande che i genitori e i malati pongono, in momenti e in contesti più o meno problematici della malattia. E voleva provare a rispondere in maniera nuova. E' anche andato "a scuola" per questo (Percorso Formativo FFC 2008, La Comunicazione in Medicina) e ha prodotto questa prova d'esame, prova che sottopone alla valutazione dei lettori, chiedendo il loro contributo critico, sempre utile anche quando fosse impietoso. E' stato nello scrivere le risposte alle domande che il gruppo ha "scoperto" parecchie cose: per esempio come fosse difficile abbandonare i codici del linguaggio specialistico, e come fosse fondamentale selezionare i concetti da trasmettere. Come fosse sempre importante cercare di mettersi "dall'altra parte", cioè dalla parte di chi aveva posto la domanda. Tant'è vero che ha fortemente apprezzato la presenza, come "consulenti" alla stesura del testo, di chi vive direttamente la malattia, essendo un malato o genitore di malato. E alla fine ne è venuto fuori questo libretto, dedicato all'età del lattante e della scuola, a cui farà seguito quello riguardante gli adolescenti e gli adulti.

Lo presentiamo al Seminario di Primavera perchè i partecipanti al Seminario hanno in genere una duplice composizione: persone con fibrosi cistica e loro familiari da un lato, professionisti nel campo della malattia dall'altro. E il libretto si offre con la pretesa, tutta da verificare, di poter essere uno strumento utile ad entrambi. Ed è orgoglioso di essere proprio così come è, un mezzo di comunicazione cartaceo e "vecchia maniera", toccabile, maneggevole, facilmente consultabile: qualcosa che la mamma riceve fra le altre "carte" del ricovero, ma che attira la sua curiosità e soddisfa qualche dubbio; che si può prestare al parente (quello che non sa o che fa finta di non sapere della malattia), che si può portare all'insegnante di scuola. Qualcosa che interessa anche il pediatra curante, anche lo specialista del Centro, perchè può dare un contributo all'omogeneità delle informazioni (che è anche alla base della fiducia da parte degli assistiti); e perchè può aiutare a ricordare le evidenze scientifiche su cui si poggiano le terapie della malattia, piuttosto che le consuetudini (per questo le risposte sono spesso corredate dalla citazione dei lavori scientifici che le supportano).

C'è consapevolezza che il libretto non sostituisce e non deve sostituire la comunicazione interpersonale malato/genitore/medico/operatore sanitario, ma al contrario si pensa che esso possa facilitare tale comunicazione: uno strumento di supporto che la può integrare o preparare. Un libretto per realizzare quella "connessione" fra le parti che a volte anche il più veloce dei personal computer non realizza; e che magari, anche quando realizzata, lascia insoddisfatti, perchè il contatto è remoto e impersonale. Per comunicare infatti, non è sufficiente connettersi. Comunicare è anche condividere. Ci auguriamo sinceramente che questo libretto sia condiviso fra i malati, i familiari e i professionisti del mondo della fibrosi cistica e, anche per qualche su originalità, apprezzato.

Graziella Borgo e Roberto Buzzetti
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona

Moderatori del Seminario

Chairmen /Discussants

Valeria Raia

La dr.ssa Valeria Raia è Professore Aggregato di Pediatria all'Università Federico II di Napoli. È Responsabile dell'Unità Pediatrica del Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica della Campania, dove svolge attività clinica e di ricerca in FC. I suoi principali interessi di ricerca riguardano la fisiopatologia dei processi infiammatori a livello intestinale e polmonare, la modulazione della risposta infiammatoria in modelli di coltura in vitro, ex vivo e in modelli murini di FC, la biologia cellulare della cellula epiteliale FC. Ha inoltre messo a punto nuove strategie diagnostiche e terapeutiche quale effetto dei probiotici sulla funzione polmonare. Collabora attivamente con diversi gruppi di ricerca nazionali ed internazionali. Partecipa quale Responsabile di Unità Operativa a ricerche finalizzate del Ministero della Pubblica Istruzione, nonché a progetti scientifici multicentrici di interesse nazionale e internazionale. È membro della Commissione trapianti della Società Italiana di Fibrosi Cistica e del Comitato Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

Giovanni Taccetti

Il Dr Taccetti è dal 1992 dirigente medico presso il Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze. Autore di 75 pubblicazioni indicizzate sul sistema Medline, è referee per 5 riviste mediche internazionali. Ha partecipato a 4 Consensus Conferences della European Cystic Fibrosis Society riguardanti la microbiologia della fibrosi cistica e il trattamento antibiotico. Ha ottenuto finanziamenti come Principal Investigator o Co-investigator in 13 progetti di ricerca della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Telethon-Italy e ministeriali. Ha ricevuto premi nazionali (Speciale riconoscimento per la Ricerca Clinica in Fibrosi Cistica, Verona 2007) e internazionali (Best abstract awards - Excellence in Paediatrics - Firenze 2009) per l'attività svolta nel campo della fibrosi cistica. È membro del Comitato Scientifico della European Cystic Fibrosis Society e co-chair dello Steering Committee della European Cystic Fibrosis Society (sezione procedure microbiologiche) per l'organizzazione di una rete europea per gli studi clinici (Clinical Trial Network). Svolge attività assistenziale e didattica ed è interessato in attività di ricerca in campo microbiologico FC. I principali campi di interesse sono l'eradicazione dell'infezione iniziale da P. aeruginosa, l'infezione cronica da P. aeruginosa, da S. aureus meticillino-resistente (MRSA), da B. cepacia complex e l'epidemiologia molecolare delle infezioni da germi patogeni in fibrosi cistica.

Ermanno Baldo

Il Dr Ermanno Baldo è medico specializzato in Clinica Pediatrica e in Immunoematologia. Dal febbraio 1982 ha prestato servizio, prima come Assistente e poi come Aiuto di Pediatria, presso la USL 33 della Regione Emilia-Romagna, poi Azienda Sanitaria di Ferrara, con responsabilità del Servizio di "Immunologia Pediatrica". Attualmente è Direttore di struttura complessa presso l'U.O. di Pediatria dell'Ospedale "S.Maria del Carmine" di Rovereto (TN) e responsabile del Centro Provinciale di Supporto per la Cura della Fibrosi Cistica. Da quasi 30 anni si è occupato, a vario livello, di cure agli ammalati di fibrosi cistica, supportando nel campo della fibrosi cistica varie iniziative pedagogiche e informative nonché di revisione della letteratura scientifica.

Note

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona
Codice fiscale: 93100600233

Consiglio di Amministrazione
Presidente Vittoriano Faganelli
Vicepresidente Matteo Marzotto
Consiglieri Eugenio Bertolotti, Andrea Bolla, Luigi Bozzini, Donato Bragantini, Paolo Del Debbio, Sandro Caffi, Giuseppe Ferrari, Annamaria Giunta, Gianni Mastella, Michele Romano, Luciano Vettore

Direzione scientifica
Direttore scientifico Gianni Mastella

Comitato di consulenza scientifica
Presidente Antonio Cao
Consulenti Giorgio Berton, Roberto Buzzetti, Gerd Doering, Lucio Luzzatto

Presidente
VITTORIANO FAGANELLI

Vicepresidente
MATTEO MARZOTTO

Direttore Scientifico
GIANNI MASTELLA

Presidente Comitato Scientifico
ANTONIO CAO

SERVIZI FFC

Segreteria (G. Cadoni, F. Lavarini)
Tel. 045 8123438 - Fax 045 8123568
fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

Amministrazione e Tesoreria (E. Fabietti)
Tel. 045 8123597

Direzione Scientifica (G. Mastella)
Tel. 045 8123567 - Cell. 347 6287890
gianni.mastella@ospedaleuniverona.it

Comunicazione
(T. Zarantonello, F. Lavarini, M. Cevese)
Tel. 045 8123599-3438 - Cell. 348 6868753
comunicazione.ffc@ospedaleuniverona.it
Divulgazione scientifica (G. Borgo)
Tel. 045 8123605
documentazione.ffc@ospedaleuniverona.it
Ufficio Stampa (P. Adami)
patrizia@clabcomunicazione.it

Eventi/Fund-raising
(S. Aldrighetti, Laura Pompele)
Tel. 045 8123604-3599
marketing.ffc@ospedaleuniverona.it

Rapporti con Delegazioni e Gruppi FFC
(M. Giacopuzzi, J. Bianchetti)
Tel. 045 8123604-3605
marketing.ffc@ospedaleuniverona.it

Sito internet:
www.fibrosicisticaricerca.it

PER DONAZIONI E VERSAMENTI

- **c/c postale n. 18841379**
- **Bonifico Unicredit Banca:**
  IT 03 N 02008 11718 000009465517
- **Bonifico Banco Popolare di Verona:**
  IT60V0518811708000000048829
- **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)

Redazione: Gianni Mastella, Graziella Borgo, Tecla Zarantonello
Progetto grafico: Federica Negroni
Disegno copertina: Saba Ferrari "*Tra i fili d'erba*" - acrilico e collage - 2010
Stampato in maggio 2010 da Tipolitografia Artigiana - S. Giovanni Lupatoto (VR)

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

www.fibrosicisticaricerca.it