

## VADEMECUM

### **Trattamento dei sintomi più frequenti e dei possibili effetti collaterali che si possono verificare nel corso del trattamento con il Metodo Di Bella**

Nausea, vomito, diarrea, astenia **possono** manifestarsi **inizialmente**. Questi sintomi sono nettamente più frequenti ed evidenti in pazienti in stadio critico, avanzato, particolarmente se pretrattati con chemio/radioterapia. Meno frequentemente in casi non pretrattati con chemio-radioterapia, o in stadi non avanzati della malattia tumorale. Generalmente si verifica un progressivo e graduale miglioramento nel giro di poche settimane.

Anche patologie gastrointestinali (gastrite, ulcera gastro-duodenale, reflusso, coliti, dispepsie, insufficienze epato digestive) o neurologiche (ansia, depressione, emotività, stato di sfiducia e irritabilità) possono favorire, intensificare e portare a sopravvalutare maggiormente questi sintomi, che **generalmente** non sono né gravi né permanenti. Nella grande maggioranza dei casi sono espressi con intensità proporzionale allo stadio della malattia in cui si inizia il MDB, e ai danni di funzioni e organi vitali

sofferti nel corso di trattamenti chirurgici o chemio/radioterapici, o causati dalla progressione tumorale e disseminazione metastatica in organi e tessuti. Anche malattie metaboliche, tra cui il diabete, insufficienze pancreatiche, epatodigestive, renali, respiratorie, malattie cardiocircolatorie ecc...possono indurre o amplificare questi sintomi, così come possono risentirne maggiormente soggetti affetti da diatesi allergiche, endocrine a autoimmuni.

**I disturbi più frequenti** sono: nausea, e/o vomito, dovuti all'azione della somatostatina sulle secrezioni e motilità dell'apparato digerente. Sono possibili anche meteorismo, senso di pesantezza, dissenteria, astenia, inappetenza. Diversi accorgimenti consentono di ridurre l'intensità e la durata di questi sintomi :

L'applicazione del temporizzatore per l'infusione di somatostatina almeno 3 ore dopo una cena serale leggera (ridurre maionese, burro, ragù, panna, insaccati, pasticceria, eliminare frittute, vino, birra alcolici. Eventualmente a metà pomeriggio frutta o un toast, comunque un pasto ridotto per alleggerire quello serale.

Il Prof Di Bella 3-4 volte la settimana consigliava **passati di legumi**: ceci lenticchie piselli fagioli fave (eliminando la buccia poco digeribile e causa di gonfiore e meteorismo) cui si può aggiungere una modesta quantità di carne bianca frullata, La frammentazione ottenuta con la passatura favorisce e rende più rapida la digestione. I legumi sono ricchi di proteine poveri di grassi e carboidrati (molecole preferibilmente utilizzate e metabolizzate dalle cellule neoplastiche). Utile anche il pesce azzurro e frutta di stagione. Introdurre pochi liquidi durante il pasto, bere a volontà fino a 10-20 minuti prima del pasto o almeno 3 ore dopo.

Soprattutto nei primi 2 mesi regolare il temporizzatore a 12 ore. Più è prolungata l'infusione, più è tollerata ed efficace la somatostatina e/o octreotide.

In caso di nausea o vomito al mattino all'assunzione della soluzione dare una cpr di **Ondasterone** (Zofran) 8 mg almeno un'ora prima dell'assunzione della soluzione dei retinoidi. Se questo è insufficiente, passare all'iniezione intramuscolare di **Ondasterone** 8 mg.

Prodotti a base di Metoclopramide, **Alizapride** (Domperidone) e gli antiemetici che incrementano la prolattina sono controindicati. In queste patologie è nettamente e assolutamente controindicato anche il fumo, mentre non ci sono controindicazioni per 2-3 caffè al dì, che al contrario possono contenere la sonnolenza indotta in certi casi, soprattutto per il primo mese, dalla melatonina.

Se vi è diarrea e persiste usare regolarmente fermenti lattici, limitare i retinoidi alla sola somministrazione del mattino fino alla remissione della diarrea, aumentare al massimo (12 ore) la durata dell'infusione della somatostatina prendendo 2 cpr per volta di **loperamide** (capsule o cpr effervescenti o cpr orosolubili) alla prima scarica ripetendo l'assunzione di una cpr dopo ogni evacuazione. Generalmente sono sufficienti 3-4 cpr al dì, se il disturbo persiste non superare comunque le sei cpr al giorno. Aggiungere, per facilitare la digestione, **pancrelipasi** (Creon 10000 o analoghi) 1 cpr a mattino, 2 mezzodì e sera. In questi casi è bene associare PER 3 GIORNI Clioquinolo capsule da 125 mg, 3 cps mattino e sera (6 al dì) insieme a una cpr di neomicina solfato+Bacitracina (Bimixin) e due cpr x pasto (6 al dì) di **Lisozima** 500 mg. Anche se si verificano fermentazioni intestinali, gonfiore, pesantezza, meteorismo è indicata una cpr di **pancrelipasi** al mattino, 2 a mezzodì, 2 la sera ai pasti fino alla risoluzione dei sintomi ripetendo la somministrazione se si ripresenta il disturbo. Se acidità, reflusso, gastrite, prodotti tipo omeprazolo 20 mg (Losec o analoghi) al dì, eventualmente antiacidi tipo **magnesio idrossido** o analoghi e antireflusso tipo sodio alginato e bicarbonato (un cucchiaino 3 volte al dì). Per dolori addominali e coliche sono adatti il **butilbromuro di joscina** oppure **belladonna estratto 1% josciamina + papaverina Cloridrato**. In alcuni casi, più frequentemente nelle forme latenti o accertate di diabete (frequentemente il diabete precede e favorisce l'insorgenza delle neoplasie) per l'effetto della somatostatina, può verificarsi un lieve incremento della glicemia che generalmente non raggiunge livelli preoccupanti. Se malgrado una limitazione dell'apporto di carboidrati (zuccheri) si dovessero registrare livelli elevati di glicemia consultare il medico di famiglia, si consiglia, quando possibile, l'impiego di ipoglicemizzanti orali a base di **Metformina**, che ha dimostrato anche qualche attività antitumorale.

Spiego anche in sintesi come trattare malattie intercorrenti in corso di applicazione del MDB nelle neoplasie, come influenze, raffreddori malattie dell'apparato respiratorio o digerente.

Per alcune di queste patologie più frequenti nelle stagioni fredde, (raffreddore, influenza tosse, faringite, bronchite) è bene tenere già in casa per un pronto uso alcuni prodotti compatibili con MDB, efficaci e tollerati come il **Lisozima 500 mg** cpr. E' essenziale un uso immediato intensivo e continuativo del Lisozima ai primissimi sintomi di raffreddore, faringite, influenza, ciò abbrevia notevolmente il decorso e limita le complicazioni, i sintomi e le ricadute, potenziando notevolmente l'effetto degli antibiotici e/o limitandone l'uso. E' bene pertanto tenere sempre in casa qualche flacone da 500 mg. di Lisozima, che agisce su su molti virus, protozoi e batteri. Il Lisozima è un componente dell'immunità naturale (C4) non ha alcuna tossicità, né acuta né cronica, e agisce anche su alcuni germi responsabili di patologie intestinali. Per patologie delle vie respiratorie è opportuno tenere in casa e usare ai primi sintomi oltre al **Lisozima**, anche il **Betadine o Corsodyl Collutorio** per gargarismi ripetuti e prolungati (senza diluire il prodotto), almeno 3 -4 volte al dì. Per detergere le cavità nasali e abbreviare il decorso di rinofaringiti, sinusiti, influenze, oltre i prodotti citati, sono utili anche i lavaggi nasali 3-4 volte al dì con soluzioni fisiologiche e/o saline.

### DOVE E COME SI CONSERVANO I FARMACI

- *Soluzione di retinoidi MDB* : al riparo dalla luce e da dirette fonti di calore. MAI in frigorifero.
- *Dediol* (vitamina D3) gocce: tenere in frigorifero le confezioni ancora sigillate. Estrarre dal un paio d'ore prima dell'uso il flacone d'uso giornaliero e tenerlo accanto alla soluzione di retinoidi (devono essere assunti insieme).
- *Melatonina MDB*: al riparo dalla luce, meglio se in frigo
- *Octreotide*: sempre in frigorifero. Sia somatostatina che octreotide devono essere estratte dal frigorifero preferibilmente un paio d'ore prima dell'uso.
- *Octreotide LAR* (octreotide a lento rilascio). In frigorifero. Estrarre 2 ore e mezzo/tre prima dell'uso

### EFFETTI INDESIDERATI PIU' COMUNI.

Il Metodo Di Bella NON fa ricorso a principi attivi tossici o in grado di provocare pregiudizio all'organismo, specie nelle posologie indicate, trattandosi della Terapia Biologica dei tumori per antonomasia. Tuttavia, per ragioni che prescindono da una inesistente valenza tossica, specie nel primo periodo di pratica della cura possono avvertirsi sintomi indesiderati che recedono gradualmente nel corso della cura. I farmaci che possono originarli sono essenzialmente i seguenti (in ordine di probabilità decrescente):

- 1) Somatostatina e/o octreotide (quella per infusione giornaliera con temporizzatore )
- 2) Parlodel (bromocriptina), in minor misura il Dostinex

Il medico suggerisce e spesso indica con precisione le norme alle quali attenersi per evitare eventuali problematiche.

**Somatostatina/octreotide.** Se non si osservano le cautele consigliate, possono insorgere nausea, disturbi intestinali vari, aerofagia, senso sgradevole di "pienezza".

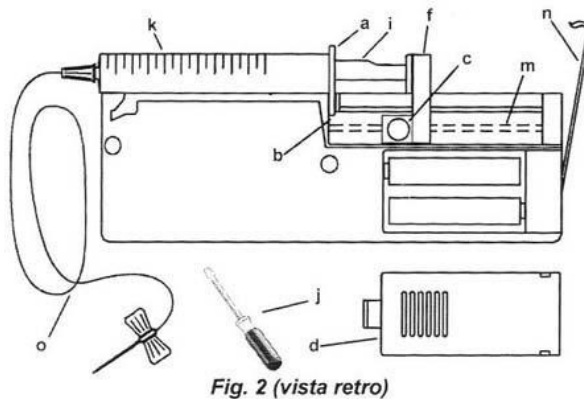
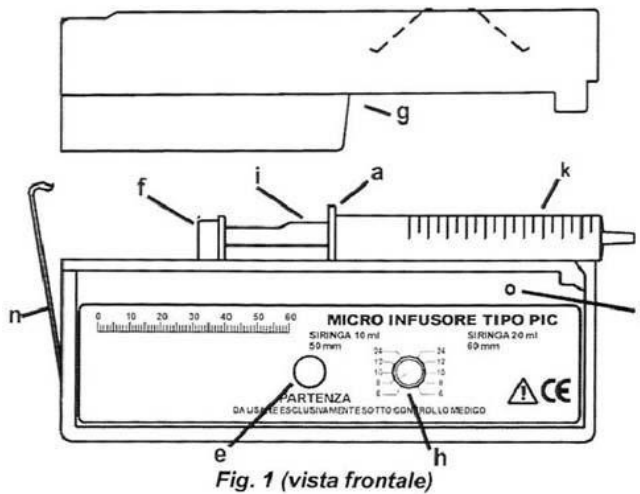
- a) Consumare un pasto serale leggero per qualità e quantità e il più possibile "secco" (vedi oltre per cenni sull'alimentazione consigliata). Fare intercorrere tre ore tra fine pasto serale e inizio dell'infusione di somatostatina .
- b) Iniziare con il dosaggio indicato nella prescrizione (in genere 1 mg. per la somatostatina), portandosi gradualmente, nel giro di tre settimane, alla posologia massima a regime (3 mg. per la somatostatina, 1 mg. per l'octreotide da iniettare col temporizzatore").

- c) Ricordarsi che ci si fonda su tre accorgimenti per evitare i fastidi menzionati (molti pazienti ne risultano immuni): \* intervallo di almeno 3 ore dal pasto serale – \*gradualizzazione del dosaggio dosaggio – \*durata dell'infusione con siringa temporizzata. Inizialmente , per quanto possa creare comprensibili problemi, regolare a 12 ore il temporizzatore , progressivamente ogni mese si può diminuire a 11 e poi a 10 ore fermandosi a 9 .non di meno. Se è necessario ricorrere ad un antiemetico/antinausea, si consiglia di ricorrere allo Ondansetrone (nome commerciale Zofran) , perché altri antiemetici contrastano con l'azione di Bromocriptina e Cabergolina. incrementando la Prolattina , ormone interattivo con l'ormone della crescita nell'attivare la crescita tumorale
- d) 1bis) Octreotide a lento rilascio ( in commercio Sandostatina o Longastatina LAR): come detto prima, si tratta di octreotide che si inietta per via intramuscolare e, invece che con cadenza giornaliera, qualche volta al mese, secondo i dosaggi e la frequenza indicati dal medico. Di regola l'octreotide LAR non provoca alcun disturbo. Per particolarità e cautele nella preparazione della soluzione da iniettare si possono seguire le chiare istruzioni contenute nel foglietto illustrativo, ricorrendo preferibilmente, per le prime volte, all'ausilio di un infermiere .esperto..
- 2) **Inibitori della prolattina.** Il **Parlodel** , **Dostinex** l'assunzione deve avvenire a stomaco pieno non contemporaneamente , vanno presi in tempi diversi.
- 3) **Acido ascorbico/Vit. C**: va disciolto in acqua minerale e non in acqua di rubinetto, seppure filtrata. Infatti il cloro di norma presente in parte degraderebbe l'azione farmacologica della sostanza.Va preso durante il pasto o subito dopo, gradualmente e suddivisione della posologia giornaliera tra i pasti evitano problemi. Un cucchiaino di plastica contiene circa 2-2,5 grammi di acido ascorbico. La scelta tra specialità (
- 4) **Melatonina** .La MLT MDB è un complesso melatonina –adenosina-glicina che consente la migliore biodisponibilità e idrosolubilità il massimo effetto antitumorale. La confezione deve essere esclusivamente in blister per preservarla da degradazione e ossidazione (salvo la rara prescrizione di MLT liofilizzata in flaconcini sigillati da diluire con fisiologica per uso orale). La MLT è atossica. L'unico sintomo che si avverte nei primi tempi, e che successivamente si attenua fino a scomparire del tutto, è una certa sonnolenza.

**CENNI SULLA SIRINGA TEMPORIZZATA: cos'è, come funziona, perché si usa, quanto costa, dove trovarla.**

La siringa temporizzata è un piccolo congegno che spinge lo stantuffo di una siringa da 10 ml. (riempita con somatostatina o octreotide normale, e soluzione fisiologica) per il tempo che viene impostato. In sostanza, un minuscolo motorino entra in funzione per il tempo desiderato, che varia tra le otto e le dodici ore, iniziando la sera (come detto, due ore e

mezzo/tre dopo fine cena) e funzionando mentre si dorme. A corredo dovrebbe esserci una borsina che si assicura con cintura di stoffa al petto.



Naturalmente occorre rifornirsi di un congruo quantitativo di “aghi a farfalla” (vedi fig. 2) lunghi 10 mm, collegati al beccuccio della siringa da un minuscolo tubicino. Le istruzioni d’uso sono solitamente contenute nella confezione (per i particolari, vedi anche la dettagliata descrizione reperibile su:

L’uso della temporizzata è indispensabile:

- 1) Per consentire il graduale e ottimale assorbimento della somatostatina (o dell’octreotide) durante la notte, periodo durante il quale viene prodotto nel nostro organismo, in percentuale molto più elevata, il GH, l’ormone della crescita, principale responsabile dello sviluppo della massa tumorale.
- 2) Per evitare sintomi avversi. In assenza di temporizzata, il paziente avvertirebbe sintomi acuti (vomito, diarrea, nausea incoercibile). Durante la sperimentazione ministeriale MDB del 1998 nella maggior parte dei pazienti non hanno usato il temporizzatore, ma iniettato direttamente la somatostatina vanificandone l’effetto e addebitando a tossicità del MDB i sintomi di nausea e vomito provocati dalla errata somministrazione.
- 3) Alcuni pazienti, impensieriti dal costo elevato della LAR, ritengono di non

potere sostenere l'onere della cura, e rinunciano. La somatostatina, iniettata col temporizzatore, è efficace, e sufficiente, il ricorso alla LAR è utile, ma non indispensabile, in quanto accelera e potenzia la risposta terapeutica. Ha carattere di necessità, in associazione alla somatostatina solo in particolari patologie e in certi stadi, e spesso solo per 4-5 mesi. In conclusione: molti sono completamente guariti solo con la somatostatina. Potendo sostenere la spesa, e associando per periodi di qualche mese somatostatina+LAR soprattutto nella *fase iniziale*, *si possono avere risposte più rapide*. Il prezzo di listino della somatostatina solitamente consigliata (attualmente la Hikma, di produzione nazionale) è di 14,90€ per dose massima giornaliera (alcuni farmacisti effettuano sconti che portano il prezzo a 12-13€). La confezione comprende 3 fiale da 1 mg. Quindi il costo giornaliero a dosaggio massimo (3 mg.) si aggira fra i 12 ed i 13€ (360€ mensili).

4)

L'octreotide LAR ha un costo notevolmente superiore, anche se esiste un'importante alternativa per contenerlo (più avanti). Circa le specialità: esistono due farmaci analoghi che: Sandostatina (Novartis), Longastatina (Italfarmaco). Il prezzo è identico.

#### **Impiego dell'Octreotide (Somatostatina a 8 aminoacidi) LAR**

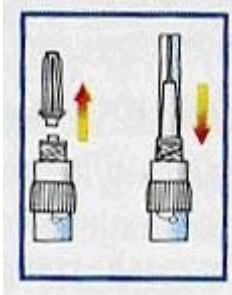
(LAR significa "a lento rilascio")

*N.B. Tenere il prodotto il frigorifero.*

Il prodotto è un analogo della somatostatina composto da otto aminoacidi, presente anche nel sangue, che inibisce la produzione dell'ormone della crescita (detto somatotropo o GH), alla base della crescita sia fisiologica che tumorale. Le cellule neoplastiche ne utilizzano dosi moltiplicate, rispetto a quelle sane con rapporto dose dipendente, tra quantità di ormone della crescita che utilizzano, aggressività, resistenza, capacità di dare metastasi. È fondamentale anche per l'attivazione di altri potenti e ubiquitari fattori di crescita tumorali quali EGF, fattore di crescita epidermico, VEGF, vascolare, IGF1 simil-insulinico, FGF fattore di crescita fibroblastico ecc... ecc. Pertanto l'inibizione del GH, fattore mitogeno e potenzialmente induttore di tumori, risponde a un criterio chiaramente logico, ampiamente documentato in letteratura, con riscontri clinici e sperimentali. Può essere utilizzato o per rafforzare l'azione della somatostatina (14 aminoacidi) da iniettare la sera sotto cute, 3 ore dopo cena con siringa temporizzata, oppure in alternativa alla somatostatina. Essendo il prodotto a lento rilascio, se non diluito correttamente può facilmente solidificarsi. Le confezioni da 10 mg coprono tra i 7 e i 10 giorni, quelle da 20 mg tra i 16 e i 20 giorni, quelle da 30 mg dai 25 ai 28 giorni. È preparato per diluirsi gradualmente nel sangue, cedendo lentamente il principio attivo. Per questo motivo, se la preparazione non segue attentamente le istruzioni allegate, la siringa può tendere con facilità a bloccarsi durante l'iniezione o il prodotto a solidificarsi in corso di preparazione. Si prega pertanto di leggere ripetutamente e con attenzione le seguenti istruzioni:



Il prodotto va tolto dal frigorifero almeno 15-20 minuti prima dell'uso per consentire che la siringa e il solvente raggiungano la temperatura ambiente. Tolta la capsula di protezione dal flacone della LAR, battere delicatamente il fondo del flacone su una superficie rigida per fare depositare sul fondo del flacone tutto il prodotto.



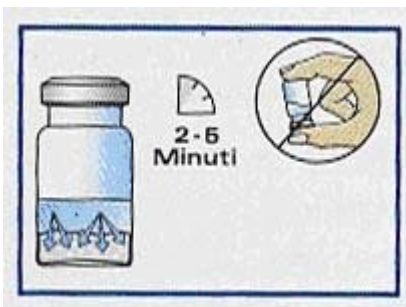
Rimuovere il cappuccio di protezione dalla siringa contenente il solvente. Inserire uno degli aghi sulla siringa.



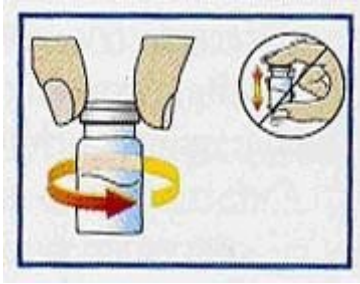
Disinfettare con cotone e alcool il tappo di gomma infilando al centro del tappo di gomma l'ago.



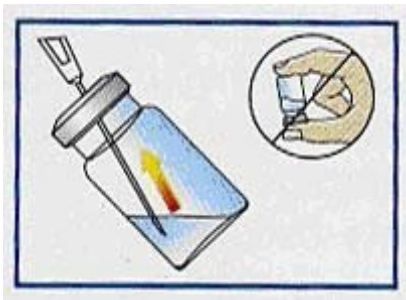
Iniettare lentamente il solvente nel flacone, facendolo colare lungo le pareti senza muovere la polvere. Non iniettare direttamente il solvente nella polvere. Estrarre l'ago dal flacone.



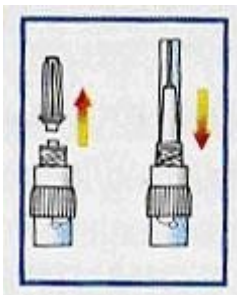
Non agitare il flacone fino a quando il solvente non abbia bagnato tutta la polvere (dopo circa 2-5 minuti). Senza capovolgere il flacone, controllare la polvere sulle pareti e sul fondo del flacone. Se persistono punti asciutti, lasciare che il solvente bagni la polvere, senza agitare.



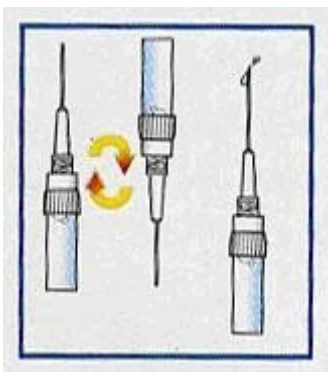
Quando il solvente ha bagnato uniformemente tutta la polvere, agitare il flacone con moderati movimenti rotatori, per circa 30-60 secondi, fino ad ottenere una sospensione uniforme e lattescente. Non agitare eccessivamente poiché questo potrebbe causare flocculazione della sospensione rendendola inutilizzabile.



Reinserire immediatamente l'ago nel tappo di gomma e, posizionando il flacone su un piano rigido con un'angolazione di circa 45°, aspirare lentamente nella siringa il contenuto del flacone. Non capovolgere il flacone durante il riempimento della siringa poiché potrebbe influenzare la quantità aspirata. È normale che un piccolo quantitativo di sospensione rimanga sulle pareti e sul fondo del flacone. Questo è un eccesso calcolato.



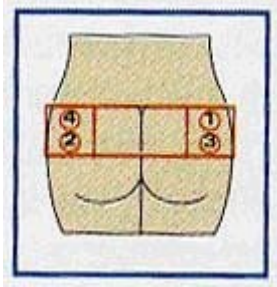
Sostituire subito l'ago utilizzato con l'altro contenuto nella confezione.



Si deve somministrare il prodotto immediatamente dopo la preparazione della sospensione. Capovolgere lentamente la siringa per mantenere una sospensione uniforme.

Eliminare l'aria dalla siringa.





Disinfettare la sede di iniezione con un tampone imbevuto d'alcool. Effettuare lentamente e con pressione costante un'iniezione intramuscolare profonda in sede glutea destra o sinistra, dopo aver aspirato per assicurarsi di non essere in un vaso venoso. Se si bloccasse l'ago, inserire un nuovo ago dello stesso diametro [1,1 mm, calibro 19]. La LAR deve essere somministrata solo per via intramuscolare profonda e mai per via endovenosa. Nel caso di interessamento accidentale di un vaso ematico, inserire un nuovo ago e cambiare sede di iniezione.