

Terapia con interferone- γ 1b nella fibrosi polmonare idiopatica*

Una metanalisi

Ednan K. Bajwa, MD; Najib T. Ayas, MD MPH; Michael Schulzer, MD, PhD;
Edwin Mak, BSC; Jay H. Ryu, MD; Atul Malhotra, MD, FCCP

Contesto: Nonostante lo studio di numerose terapie, la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rimane una patologia devastante, progressivamente fatale. Molto interesse è stato focalizzato sull'uso della terapia con interferone (INF)- γ 1b, ma l'efficacia di questo trattamento non è stata provata.

Obiettivo: Determinare se il trattamento con INF- γ 1b riduce la mortalità dei pazienti con IPF.

Disegno dello studio: Una metanalisi sugli studi controllati randomizzati che valutano l'uso dell'INF- γ 1b come trattamento della IPF.

Principale metodo di valutazione dei risultati: La mortalità nei pazienti trattati con INF- γ 1b è stata confrontata con la mortalità nei pazienti trattati con terapie di controllo.

Risultati: Un totale di 3 studi coinvolgenti 330 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. La terapia con INF- γ 1b è stata associata con una riduzione della mortalità a 1 anno (rischio relativo [HR], 0,418; intervallo di confidenza [IC al 95%], da 0,253 a 0,690; $p = 0,0063$), a 18 mesi (0,1682; IC al 95% da 0,1065 a 0,2299; $p < 0,0001$), a 650 giorni (0,1939; IC al 95% da 0,1386 a 0,2492; $p < 0,0001$) e a 2 anni (0,2652; IC al 95% da 0,1652 a 0,3652; $p < 0,0001$).

Conclusioni: Quando i risultati dei diversi studi sono combinati in una metanalisi, la terapia con INF- γ 1b è associata ad una riduzione della mortalità.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 3:26-29)

Parole chiave: interferone; polmone; fibrosi polmonare; restrizione; sopravvivenza; trattamento

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = rischio relativo; INF = interferone; IPF = fibrosi polmonare idiopatica

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una patologia progressiva del polmone ad eziologia sconosciuta, che è caratterizzata da modificazioni fibro-

tiche del parenchima e da un peggioramento dei sintomi respiratori e dello scambio gassoso. La patologia è quasi sempre fatale. Sebbene un certo numero di trattamenti con antinfiammatori ed immunosoppressori siano stati valutati^{1,2} nessuno ha mostrato di essere efficace nel migliorare la sopravvivenza e/o nel produrre benefici clinicamente importanti. Sebbene alcune di queste terapie siano ancora comunemente impiegate nella pratica clinica, esse si associano a notevoli effetti collaterali, che possono avere maggior peso di alcuni potenziali benefici forniti.^{3,4} Infatti, la mancanza di benefici dalle terapie antinfiammatorie, ha spinto molti studiosi a classificare la IPF come una malattia da proliferazione di fibroblasti piuttosto che un disordine infiammatorio.⁵

Recentemente, molta attenzione è stata focalizzata sull'utilità della citochina di tipo T-helper 1 (INF)- γ come trattamento per la IPF. Il rationale per il suo uso è basato sull'osservazione della sua proprietà di agire come inibitore della proliferazione fibroblastica, della sintesi e della deposizione di collagene e dell'espressione di citochine pro-fibrotiche.⁶⁻⁹ In aggiunta, l'INF- γ sembra modulare la risposta immunitaria sia accrescendo le difese dell'ospite con-

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Bajwa and Malhotra), Brigham and Women's Hospital, Boston MA; Department of Medicine (Dott. Ayas e Schulzer) e Pacific Parkinson's Research Centre (Sig. Mak), University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Ryu), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Il Dott. Ayas ha ricevuto un finanziamento dal New Investigator Award del CIHR and BC Lung Association, dal Michael Smith Foundation Scholar Award, e dal Departmental Scholar Award dell'University of British Columbia Center for Clinical Epidemiology and Evaluation. Il Dott. Malhotra è stato finanziato dall'American Heart Association and the National Institutes of Health (AG024837-01).

Manoscritto ricevuto il 6 ottobre 2004; revisione accettata il 23 dicembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Atul Malhotra, MD, FCCP, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115; e-mail: amalhotra1@partners.org

(CHEST 2005; 125:203-206)

tro l'infezione in specifiche popolazioni sia modificando il tipo di risposta infiammatoria.¹⁰⁻¹²

Precedentemente, un piccolo studio randomizzato¹³ che ha coinvolto 18 pazienti ha dimostrato un significativo miglioramento nei parametri fisiologici risultante dal trattamento combinato con INF- γ 1b e prednisolone rispetto a un trattamento con prednisolone e placebo. Però, un più recente studio randomizzato e controllato¹⁴ che coinvolgeva 330 pazienti non è riuscito a dimostrare un beneficio dalla terapia con INF- γ 1b. In aggiunta, alcuni dati suggeriscono che c'è un danno potenzialmente associato con la terapia con INF.^{3,14} Così, esiste una sostanziale controversia riguardo al potenziale ruolo dell'INF- γ 1b nel trattamento della IPF.¹⁵ Per aggiornare lo stato della conoscenza in questa area, noi abbiamo condotto una metanalisi dei dati da studi randomizzati controllati della terapia con INF nella IPF. La metanalisi è una tecnica statistica comunemente usata per cui i risultati di studi individuali possono essere cumulati valutandoli insieme in accordo coi loro errori standard. Dal momento che sono usati dati da molteplici studi, la precisione del risultato messo in comune è migliore di quella di ogni singolo studio. Questa tecnica è generalmente usata per creare delle ipotesi per successivi studi randomizzati.

MATERIALI E METODI

Ricerca sulla letteratura scientifica e identificazione di studi

Una ricerca sistematica computerizzata è stata eseguita usando MEDLINE, CINAL, EMBASE e il registro di controllo degli esperimenti del COCHRANE. I termini ricercati furono i seguenti (*fibrosi polmonare.af* o *polmonite interstiziale comune.af*), e (*interferon.af*), e (*studi clinici.pt* o *studi randomizzati controllati.pt*). Sono state poi ricercate le voci bibliografiche degli studi identificati e le recensioni per ulteriori studi addizionali. Sono stati quindi contattati gli esperti del settore per informazioni riguardanti gli studi che potevano essere state trascurate, ed ulteriori informazioni furono ottenute da presentazioni ed incontri professionali. Gli studi che furono inclusi avevano risultati disponibili dal luglio 2004.

Selezione degli studi

Tutte le informazioni recuperate furono valutate da due revisori. Gli studi erano inclusi se presentavano i seguenti criteri (1) erano studi randomizzati controllati con un gruppo di controllo accettabile; (2) i pazienti arruolati soddisfacevano i criteri clinici e patologici accettati per la diagnosi di IFP; (3) INF- γ era stato somministrato almeno per 6 mesi e (4) i dati sulla mortalità erano riportati sotto forma di analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier.

Analisi statistica

Le informazioni sono state estratte dalle analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier che erano riportate in ciascuno studio. I singoli grafici di Kaplan-Meier furono analizzati digitalmente e usati per confrontare la sopravvivenza a differenti intervalli del follow-up. Le differenze cumulative nei tassi di sopravvivenza (per esempio, sopravvivenza nel gruppo con INF – sopravvivenza nel gruppo di controllo) in cinque differenti periodi (per esempio, 6 mesi, 1 anno, 18 mesi, 650 giorni) furono calcolate e confrontate. Anche, i rischi relativi cumulativi (HR) sono stati derivati dalle curve individuali di sopravvivenza e sono stati combinati in accordo con i metodi di Parmar e colleghi.¹⁶

RISULTATI

Descrizione degli studi

Sono stati identificati quattro studi che soddisfacevano i criteri d'inclusione definiti. Questi includevano due studi controllati randomizzati recentemente pubblicati,^{14,17} uno studio non pubblicato, i dati del quale erano stati presentati in congressi scientifici¹⁸ e uno studio controllato randomizzato che è stato originariamente pubblicato nel 1999,¹³ con in più i dati di un follow-up a lungo termine presentati in un congresso scientifico.¹⁹ I dettagli di questi studi sono forniti di seguito (Tabella 1). Lo studio di Strieter e colleghi¹⁷ non fu alla fine incluso nella nostra analisi perché i dati per una curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier non erano stati resi disponibili dall'autore principale. Comunque, solo un decesso è stato registrato in quello studio, rendendo improbabile un'influenza dei risultati di quello studio sui nostri dati sulla sopravvivenza.

Tabella 1—Dettagli degli studi inclusi

Fonte	Trattamento attivo	Trattamento di controllo	Pazienti	Follow-up	Decessi	HR
Ziesche e coll. ¹³	INF- γ 1b 200u TIW	Placebo	9 attivi 9 controllo	5 anni	2 attivi 7 control	0,1796
Antoniou e coll. ¹⁸	INF- γ 1b 200u TIW Prednisolone 10 mg/die	Colchicine Prednisolone 10 mg/die	27 attivi 15 controllo	1,5 anni	2 attivi 6 controllo	0,1618
Raghu e coll. ¹⁴	INF- γ 1b 200u TIW Prednisolone 7,5 mg/die	Placebo Prednisolone 7,5 mg/die	162 attivi 168 controllo	1,4 anni 28 controllo	16 attivi	0,5898

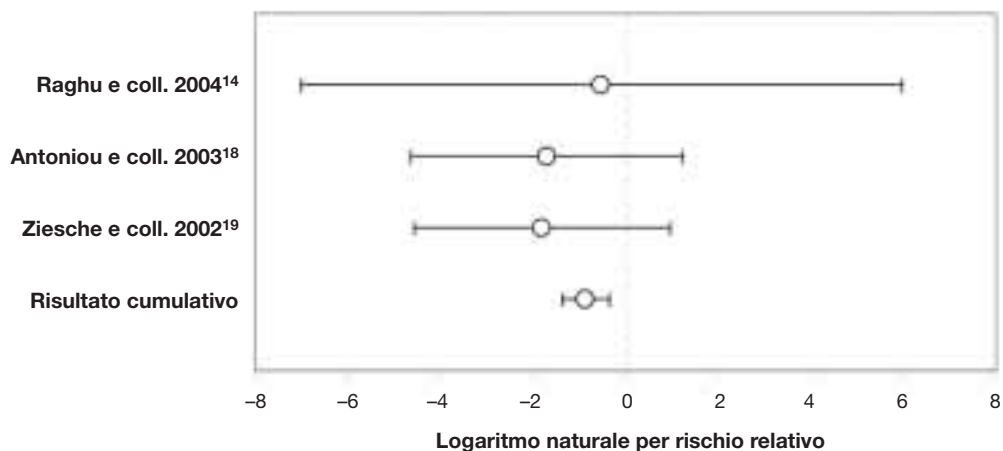


FIGURA 1. Effetto del trattamento con INF- γ 1b sulla sopravvivenza. Un logaritmo naturale di 0 per il rischio relativo (HR) indica nessuna differenza nella mortalità tra INF e gruppo di controllo. Un valore negativo per il logaritmo indica una riduzione nella mortalità. Per la realizzazione del grafico sono state utilizzate variabili conservative basate sulle analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier per costruire l'intervallo di confidenza (IC).

Risultati dell'analisi

Quando i risultati dei tre studi^{13,14,18} furono combinati usando la metanalisi, il trattamento della IFP con INF- γ 1b diminuì significativamente il tasso di mortalità rispetto al gruppo terapeutico di controllo (rischio relativo cumulativo HR, 0,418; 95% intervallo di confidenza [IC], al 95%, da 0,253 a 0,690; $p = 0,0003$) [Figura 1]. Differenze cumulative nei tassi di sopravvivenza furono calcolate a momenti del tempo per i quali i dati erano disponibili in ogni studio. Ci furono significativi miglioramenti nella sopravvivenza (*per esempio*, percentuale sopravvissuta nel gruppo con INF – percentuale sopravvissuta nel gruppo di controllo) ad 1 anno (0,0861; IC al 95% da 0,0244 a 0,1478; $p = 0,0063$), a 18 mesi (0,1682; IC al 95% da 0,1065 a 0,2299; $p < 0,0001$), a 2 anni (0,2652; IC al 95% da 0,1652 a 0,3652; $p < 0,0001$), ma non a 6 mesi (0,0046; IC al 95% da -0,0364 a 0,0456; $p = 0,82$). A causa delle differenze nei progetti degli studi e a causa dei dati limitati disponibili per ciascuno studio, non furono possibili sottogruppi di analisi e l'analisi di altri risultati oltre alla sopravvivenza. Dentro ogni studio individuale, la terapia INF- γ 1b non ebbe nessun apparente effetto sulla sopravvivenza, a parte i risultati di un follow-up a lungo termine di un piccolo studio (non ancora pubblicato).¹⁹

Commento

Il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica con INF- γ 1b ha mostrato una significativa efficacia nell'incrementare la sopravvivenza in assoluto e la sopravvivenza al time-point di 1 anno, 18 mesi, 650 giorni e 2 anni quando confrontato con la terapia del

gruppo di controllo. I risultati di questa analisi sono notevoli perché portano alla nuova conclusione che la terapia con INF- γ 1b possa essere efficace nell'incrementare la sopravvivenza in soggetti con IPF. Come recentemente notato, essenzialmente tutti i precedenti studi terapeutici hanno fallito nel dimostrare un significativo effetto sulla sopravvivenza nella IPF.

Si dovrebbe notare che la maggior parte dei pazienti inclusi in questa analisi facevano parte di uno studio di vaste dimensioni.¹⁴ Nonostante il disegno rigoroso del trial, l'alto tasso di aderenza allo schema di trattamento e il basso tasso di perdita di pazienti, non è stato trovato in questo studio un risultato significativo. Con l'aggiunta di pazienti provenienti da altri studi, è risultato evidente un miglioramento statisticamente significativo della mortalità. Comunque, uno degli studi incluso in questa analisi non è ancora stato pubblicato, mentre un altro fa parte di un follow-up a lungo termine non pubblicato di uno studio riportato in precedenza. Lo studio di Ziesche e coll.¹³ è unico nel senso che il fisiologico miglioramento associato a trattamento con INF- γ 1b in quel trial non è ad oggi stato più riprodotto. È stata sollevata la domanda se i pazienti inclusi nello studio fossero realmente rappresentativi di una popolazione generale di pazienti con IPF. Per esempio, altri studi^{4,20} che includevano pazienti con più basso FVC non avevano dimostrato un simile beneficio. Ciò solleva anche la possibilità che il trattamento con INF- γ 1b possa essere più vantaggioso per pazienti con malattia meno avanzata, come suggerito dall'analisi di un sottogruppo dello studio più vasto condotto fino ad oggi.¹⁴ Inoltre, lo studio non pubblicato incluso in questo articolo usava colchicina nel braccio

di controllo. Sebbene la colchicina sia stata inclusa nell'algoritmo di trattamento della IPF, nessun sicuro beneficio è stato associato al suo uso. Comunque, il suo inserimento in questo studio potrebbe aver condizionato il decorso, per esempio causando indipendentemente un beneficio clinico e sbilanciando i risultati verso ipotesi non valide.²¹

Due degli studi inclusi utilizzavano corticosteroidi come parte del loro protocollo,^{13,18} mentre il terzo studio¹⁴ permetteva ai clinici di utilizzare alcuni corticosteroidi, ma non li includeva formalmente come integranti del protocollo. Sebbene l'effetto dei corticosteroidi sulla patogenesi della IPF non sia completamente compreso, la terapia che ne prevede l'uso non si è dimostrata essere di beneficio,¹ suggerendo che sia improbabile che essi producano un effetto clinicamente significativo. Comunque, la possibilità di un'interazione tra corticosteroidi e INF- γ 1b non è stata esclusa (sia per l'efficacia che per la tossicità). Di conseguenza, è possibile che i nostri risultati siano stati confusi dal fatto che i corticosteroidi non erano stati ugualmente impiegati negli studi inclusi nella nostra analisi.

La nostra analisi suggerisce che quando i risultati di più studi sono combinati in una metanalisi il trattamento con INF- γ 1b è associato ad una diminuita mortalità. I clinici dovrebbero essere consapevoli che nonostante i risultati di trial randomizzati pubblicati, i dati esistenti che supportano l'uso dell'INF- γ 1b per il trattamento della IPF sono molto più convincenti che per ogni altra terapia in pazienti con questa devastante malattia, e noi pensiamo che rimanga un equilibrio riguardo questa terapia. Poiché riteniamo che le metanalisi generino ipotesi, aspettiamo ansiosamente i risultati dei trial controllati randomizzati in divenire, i quali dovrebbero stabilire definitivamente il ruolo della terapia con INF- γ 1b. Noi speriamo che i nostri risultati aiutino a stimolare interesse per arruolare pazienti in questi studi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1172-1178
- 2 Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517-525
- 3 Honore I, Nunes H, Groussard O, et al. Acute respiratory failure after interferon- γ therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:953-957

- 4 Kalra S, Utz JP, Ryu JH. Interferon γ -1b therapy for advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1082-1087
- 5 Chapman HA. Disorders of lung matrix remodeling. *J Clin Invest* 2004; 113:148-157
- 6 Okada T, Sugie I, Aisaka K. Effects of γ -interferon on collagen and histamine content in bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12:87-91
- 7 Narayanan AS, Whitley J, Souza A, et al. Effect of γ -interferon on collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Chest* 1992; 101:1326-1331
- 8 Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, et al. Type 1/type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest* 2001; 120(suppl):5S-8S
- 9 Clark JG, Dedon TF, Wayner EA, et al. Effects of interferon- γ on expression of cell surface receptors for collagen and deposition of newly synthesized collagen by cultured human lung fibroblasts. *J Clin Invest* 1989; 83:1505-1511
- 10 Duits LA, Ravensbergen B, Rademaker M, et al. Expression of β -defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. *Immunology* 2002; 106:517-525
- 11 Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, et al. Identification of interferon- γ as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983; 158:670-689
- 12 Nathan CF, Prendergast TJ, Wiebe ME, et al. Activation of human macrophages: comparison of other cytokines with interferon- γ . *J Exp Med* 1984; 160:600-605
- 13 Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon γ -1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341:1264-1269
- 14 Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon γ -1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350:125-133
- 15 Teirstein AS. The elusive goal of therapy for usual interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:181-183
- 16 Parmar M, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 2004; 23:1817
- 17 Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, et al. Effects of interferon γ -1b on biomarker expression in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:133-140
- 18 Antoniou K, Polychronopoulos V, Dimadi M, et al. Comparison of interferon γ -1b (IFN-) and colchicines in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results of a prospective, multicenter randomized study. Paper presented at: the 99th International Conference of the American Thoracic Society; May 16-21, 2003, Seattle, WA
- 19 Ziesche RB, Crager M, Block L. Long-term survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with interferon γ -1b. Paper presented at: CHEST 2002: the 68th annual meeting of American College of Chest Physicians; November 2-7, 2002; San Diego, CA
- 20 Prasse A, Muller KM, Kurz C, et al. Does interferon- γ improve pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2003; 22:906-911
- 21 Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study—Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:220-225