

Qualche spiraglio nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica?

di Gianni Balzano

Chi si occupa di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sa bene che un'alterazione funzionale preminente di questa malattia, ancor più che la riduzione dei volumi polmonari e della diffusione alveolo-capillare, è la caduta, spesso drammatica, della saturazione arteriosa di ossigeno in corso di esercizio fisico, alterazione che, da una parte, rispecchia, sul piano funzionale, la grave intolleranza allo sforzo fisico da cui sono spesso afflitti questi pazienti e che, dall'altra, è abbastanza ben correlata con la prognosi della malattia [1]. Appare, pertanto, sensato l'utilizzo che è stato fatto del suddetto indice - caduta della saturazione ossiemoglobinica durante esercizio fisico - come *endpoint* primario per la valutazione degli effetti a lungo termine di un farmaco per la IPF [2].

Il farmaco in oggetto è il pirfenidone, che in modelli sperimentali di fibrosi polmonare mostra di possedere effetti antiinfiammatori, antiossidanti e antifibrotici [3]. Esso era già stato valutato nella IPF grave in uno studio prospettico, aperto, di fase II [4], che era stato, all'epoca, riportato anche su queste pagine [5]. Nonostante alcuni limiti dello studio, quali, soprattutto, la scarsa numerosità del campione (N=54) e la mancanza di un gruppo di controllo, il pirfenidone si era dimostrato capace di arrestare il deterioramento funzionale (FVC, TLC, DL_{CO}, SaO₂) e di permettere la sospensione degli steroidi orali nella maggioranza dei pazienti, nonché di migliorare l'ossigenazione in pochi altri, a fronte di una tollerabilità certa-

mente non eccellente, ma che, nel complesso, poteva considerarsi accettabile. Il pirfenidone viene ora testato in uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, nel quale 107 pazienti giapponesi con IPF vengono trattati per 9 mesi [2]. Come accennato sopra, *endpoint* principale dello studio è la differenza fra gruppo trattato (72 pazienti) e gruppo placebo (35 pazienti) nella variazione a 6 e 9 mesi della massima caduta della saturazione ossiemoglobinica (valutata mediante pulsossimetria non invasiva) durante un test da sforzo di 6 minuti praticato su *treadmill* a velocità costante. Benché tale differenza non è significativa fra i due gruppi, tuttavia, in un sottogruppo di pazienti con caduta della saturazione di ossigeno non inferiore all'80% durante il test da sforzo di base, tale caduta migliora dopo 6 e dopo 9 mesi nel gruppo pirfenidone, ma non nel gruppo placebo. Fra gli *endpoint* secondari (funzionali: VC, TLC, DL_{CO} e PaO₂; radiologici: HRCT; clinici: episodi di riacutizzazione della IPF e misure di qualità della vita; biologici: marcatori sierici di danno pneumocitario) viene dimostrato un miglioramento della VC (capacità vitale) dopo 9 mesi di trattamento con pirfenidone. Inoltre, episodi di riacutizzazione della IPF vengono rilevati in 5 dei 35 pazienti che assumono placebo e, al contrario, in nessuno dei 72 pazienti che assumono pirfenidone, e questo viene considerato dalla commissione preposta alla raccolta dei dati e alla sicurezza dello studio motivo sufficiente per interrompere lo studio dopo 9 mesi (il progetto iniziale prevedeva una durata di 1 anno) e assegnare il trattamento attivo anche ai pazienti del gruppo placebo. Fotosensibilizzazione e disturbi gastroenterici sono i principali

effetti collaterali associati al pirfenidone, che, benché rilevati in una quota relativamente alta di pazienti, non sono, tuttavia, causa di un'aderenza al trattamento, né di un tasso di sospensione del trattamento peggiori rispetto al gruppo placebo.

Nella maggioranza dei casi la IPF è una malattia inesorabilmente progressiva, che spesso comporta una mortalità non diversa da quella di molte malattie neoplastiche. Non si conoscono, al momento, trattamenti capaci di modificarne la storia naturale [6], anche se non bisogna dimenticare, a tale riguardo, che mancano tuttora studi prospettici, randomizzati, controllati e di sufficiente numerosità e durata sull'efficacia di farmaci antiinfiammatori, in particolare dei corticosteroidi [7]. Un recente grosso studio in doppio cieco, controllato con placebo sull'efficacia dell'interferone- γ ha dato dei risultati, in qualche modo, deludenti, benché non si possa escludere la possibilità di un'influenza negativa esercitata sui risultati dalla scarsa riproducibilità di alcuni indici funzionali scelti come endpoint dello studio [8].

Alla luce di queste premesse, i risultati del recente studio sul pirfenidone appaiono incoraggianti [2]. In particolare per quanto riguarda l'endpoint primario - differenza fra trattamenti nella variazione a 6 e 9 mesi della caduta della saturazione ossiemoglobinica durante esercizio fisico - a favore del pirfenidone viene dimostrato non solo un *trend* nel gruppo *in toto* dei pazienti, ma anche una significativa differenza in un sottogruppo di pazienti con caduta della saturazione non oltre l'80% nel test di base. E questo potrebbe indicare una più spiccata attività del pirfenidone in pazienti con malattia meno grave. Non meno interessante appare il dato del maggior numero di pazienti con volumi polmonari migliorati, o almeno stabili, nel gruppo pirfenidone rispetto al gruppo placebo. Riguardo, infine, agli altri *endpoint* secondari, di notevole rilevanza è il dato relativo alle riacutizzazioni di IPF, manifestatesi, nel corso dei 9 mesi dello studio,

2°
WORKSHOP
2005

GIMBE[®]

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

WORKSHOP

EVIDENCE-BASED
PNEUMOLOGY

6^A EDIZIONE

FERRARA

14-16 NOVEMBRE

28-30 NOVEMBRE

2005



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 - Fax 0392 304 442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

esclusivamente in 5 pazienti, tutti appartenenti al gruppo placebo. E questo, da una parte, ha indotto i ricercatori a sospendere lo studio dopo 9 mesi di *follow-up*, laddove il progetto originario prevedeva una durata di 12 mesi, dall'altra, sembra confermare il significato clinico delle riacutizzazioni in corso di IPF. Infatti, benché non siano, al momento, altrettanto ben definite come avviene per altre malattie, quali l'asma e la BPCO, le riacutizzazioni di IPF sono eventi clinici importanti, che spesso risultano fatali per il paziente [9]. Sono attualmente in corso due altri studi su farmaci antifibrotici, uno sull'anti-fattore di necrosi tumorale- α (Etanercept) e uno sull'antagonista doppio-recettoriale dell'endotelina (Bosentan), mentre un altro studio su un antiossidante (N-Acetilcisteina) è stato da poco completato e i risultati sono in fase di elaborazione.

In attesa di questi risultati e di altri auspicabili studi sul pirfenidone, per il momento ci limitiamo a considerare che, probabilmente, si comincia a intravedere qualche spiraglio nella terapia della IPF.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lama VN, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
- [2] Azuma A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- [3] Oku H, et al. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α , enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 167-176.



MedGraphics ... L'EVOLUZIONE CONTINUA DELL'ERA DIGITALE
Creating Healthier Lives

**ULTIMA™
PHX**

La soluzione modulare per il vostro laboratorio.

Test da Sforzo, Analisi Nutrizionale e Funzionalità Polmonare Completa.

NOVITA'

Medical Graphics Italia S.r.l.
Sistemi Diagnostici Cardiorespiratori
Via M. Campionesi, 28 - 20135 Milano
Tel. 02 54120343 - Fax 02 54120233
www.medgraphics.it
info@medgraphics.it

[4] Raghu G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. Results of a prospective, open-label, phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1061-1069.

[5] Trattamento della fibrosi polmonare idiopatica con un nuovo agente antiinfiammatorio, il pirfenidone. Risultati di uno studio prospettico, aperto, di fase II. *Pneumorama* 1999; 16: 23-24.

[6] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.

[7] Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.

[8] Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr. A placebo-controlled trial of interferon gamma.1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.

[9] Gong MS, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises, Case 40-2002, a 56-year-old man with rapidly worsening dyspnea. *N Engl J Med* 2002; 347: 2149-2157.

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



**Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara**
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

WORKSHOP

**EVIDENCE-BASED
PNEUMOLOGY**

7ª EDIZIONE

FERRARA

**16-18 GENNAIO
30 GENNAIO-1 FEBBRAIO
2006**



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 - Fax 0392 304 442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it