

# Un altro tentativo fallito nella terapia della BPCO

Gianni Balzano

Non è la prima volta che tentativi di miglioramento nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si traducono in inaspettati insuccessi. Abbastanza clamoroso, a tal riguardo, è stato il caso che alcuni anni fa ha riguardato quattro grossi studi clinici randomizzati, controllati, multicentrici che indagavano sulla possibilità di rallentare l'accelerato declino funzionale associato alla BPCO mediante un trattamento prolungato con un corticosteroide per via inalatoria e i cui risultati negativi provocarono uno stato di delusione che ancora non è completamente sopito [1-4]. Ed ora ci risiamo. È di questi giorni, infatti, la notizia [5] che nella BPCO di grado moderato o grave non si ottiene alcun beneficio da un trattamento prolungato con infliximab, un anticorpo monoclonale rivolto verso il tumor necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ), citochina proinfiammatoria che finora sembrava rivestire un ruolo di primo piano nella patogenesi della BPCO e delle manifestazioni sistemiche ad essa associate, in particolare cachessia e atrofia muscolare, almeno a giudicare dagli elevati livelli riscontrati nell'espettorato [6] e nel plasma [7] di pazienti con questa malattia, nonché da alcuni studi sperimentali condotti nel topo [8,9]. Lo studio di cui parliamo, firmato Rennard e colleghi [5], non evidenziando alcun miglioramento nei numerosi indici clinici e funzionali valutati – sintomi (outcome principale), tasso di riacutizzazioni, funzione polmonare, capacità di esercizio, grado di dispnea, qualità della vita (outcome secondari) – invero non fa che confermare, mediante un disegno sperimentale rigoroso e un campione decisamente più numeroso, i risultati di uno studio precedentemente

condotto nei Paesi Bassi, nel quale l'infliximab non si era dimostrato capace né di migliorare gli indici clinico-funzionali, né di ridurre l'infiammazione delle vie aeree in pazienti con BPCO [10].

Lo studio di Rennard e colleghi mette, inoltre, in evidenza un allarmante aumento dell'incidenza di infezioni polmonari e, ancor più, di carcinomi nei pazienti trattati con infliximab rispetto a quelli trattati con placebo [1], dato che, in verità, non raggiunge la significatività statistica, ma che nemmeno ci sorprende molto, visto il ruolo considerevole svolto dal TNF- $\alpha$  nella difesa dalle infezioni e dai tumori [11].

Gli sfavorevoli risultati ottenuti con infliximab, oltre che deludenti, sono piuttosto inaspettati. Essi, infatti, si oppongono nettamente ai soddisfacenti miglioramenti ottenuti in altre malattie, quali artrite reumatoide e malattia infiammatoria dell'intestino, caratterizzate da un'infiammazione simile a quella associata alla BPCO [12]. Ancora più stridente è il contrasto con i risultati ottenuti in pazienti con determinati fenotipi di asma [13], malattia che condivide con la BPCO non solo lo stato di infiammazione cronica, ma anche l'organo bersaglio.

Semberebbe, pertanto, che il TNF- $\alpha$  non abbia nella BPCO quel significato patogenetico così importante che precedentemente si era ritenuto, pur rimanendo, al contrario, centrale il ruolo che questa citochina riveste nella patogenesi delle altre malattie citate (artrite reumatoide, malattia infiammatoria dell'intestino, alcuni fenotipi di asma). Se ne potrebbe, fra l'altro, dedurre che la BPCO è una malattia dai meccanismi troppo complessi, perché ci si

possa aspettare che migliori in conseguenza della inibizione di un singolo mediatore o di una singola citochina.

Ciò nondimeno, è ancora lungo l'elenco dei fattori che vengono considerati potenzialmente importanti nella patogenesi della BPCO e che potrebbero diventare bersagli per futuri interventi terapeutici [14]. Lo sviluppo di queste ricerche potrebbe portare alla scoperta di trattamenti risolutivi per la BPCO, una malattia, come si sa, inesorabilmente progressiva, che nessuna delle attuali terapie è in grado di rallentare.

## Bibliografia essenziale

[1] Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953.

[2] Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823.

[3] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.

[4] The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000, 343: 1902-1909.

[5] Rennard SI, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 926-34.

[6] Keatings VM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-4.

[7] Stewart CE, et al. Multifaceted roles of TNF- $\alpha$  in myoblast destruction: a multitude of signal transduction pathways. *J Cell Physiol* 2004; 198: 237-47.

[8] Churg A, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 492-8.

[9] Langen RC, et al. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a murine model of chronic pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 689-96.

[10] Van der Vart H, et al. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 465-9.

[11] Bongartz T, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.

[12] Feldmann M, et al. Anti-TNF therapy: where have we got to in 2005? *J Autoimmun* 2005; 25: 26-8.

[13] Erin EM, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- $\alpha$  in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 753-62.

[14] Barnes PJ, et al. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 985-96.