

MINI EDITORIALI

Terapia delle vasculiti ANCA associate... 40 anni dopo



Marta Arazzi

Unità di Nefrologia e Dialisi, Fondazione IRCCS S. Maugeri, Pavia

Per circa quarant'anni il binomio steroide-ciclofosfamide ha rappresentato il gold standard nel trattamento delle forme gravi di vasculite ANCA associata [1] (full text). Pur in considerazione dell'elevata percentuale di remissione (circa il 75%) associata all'utilizzo di tale schema terapeutico, la frequenza di effetti collaterali, spesso gravi e potenzialmente mortali, quali infezioni e tumori, ha portato a ricercare strade alternative di trattamento. Se nella terapia di mantenimento l'azatioprina si è dimostrata una più sicura alternativa all'utilizzo a lungo termine della ciclofosfamide, preferibile per efficacia anche ad altri immunosoppressori quali il methotrexate e il micofenolato mofetile, ancora aperta è la ricerca di un nuovo schema di induzione. Mentre sono per ora limitati i dati relativi agli antagonisti del TNF, tra cui infliximab, etanercept e adalimumab, promettenti sembrano i risultati ottenuti mettendo a confronto la terapia standard con agenti diretti contro i linfociti B, tra i quali spicca il rituximab, un anticorpo monoclonale anti CD20 [1] (full text), [2] (full text).

Già nel 2010 Specks, Stone et al. [3] (full text) avevano pubblicato sul New England Journal of Medicine uno studio randomizzato, in doppio cieco in cui 197 pazienti, con nuova diagnosi o recidiva di forme severe di granulomatosi di Wegener o poliangeite microscopica, pANCA o cANCA positivi e con un Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) almeno superiore a 3, erano stati assegnati a due gruppi di trattamento. Il primo prevedeva la somministrazione di ciclofosfamide al dosaggio giornaliero di 2 mg/Kg di peso corporeo, il secondo l'infusione settimanale di rituximab alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea per quattro settimane consecutive. Entrambi i gruppi erano inoltre trattati con tre boli iniziali di 1 g di metilprednisolone, seguiti da prednisone alla dose giornaliera di 1 mg/Kg, che veniva sospeso entro 5 mesi nei pazienti che ottenevano una remissione completa senza recidive, ben più precocemente rispetto a studi precedenti in cui la terapia steroidea veniva prolungata per almeno un anno. A conferma della tesi iniziale, in un follow-up di 6 mesi, il rituximab si era dimostrato non inferiore per efficacia alla ciclofosfamide (remissione ottenuta nel 64% dei pazienti contro il 53%), ma addirittura superiore nell'indurre remissione in quei pazienti che presentavano una recidiva di malattia (remissione nel 67% dei casi contro il 42%). Il riscontro di assenza di significative differenze per effetti collaterali nei due gruppi era invece risultato inatteso, ma tali dati erano stati motivati dagli Autori come conseguenza del breve periodo di osservazione.

Pertanto, a completamento del precedente lavoro, Specks, Stone et al. hanno pubblicato quest'anno sul New England Journal of Medicine [4] i dati ottenuti seguendo gli stessi 197 pazienti per un periodo di follow-up di 18 mesi. Mentre sono confermati i risultati di non inferiorità del rituximab rispetto alla ciclofosfamide anche sul lungo periodo (remissione a

12 mesi nel 48% dei casi contro il 39% e a 18 mesi nel 39% dei casi contro il 33%), la superiorità del rituximab nell'ottenere la remissione in pazienti con recidiva al baseline è ancora osservabile a 12 mesi, ma non a 18 mesi di follow-up, quando la popolazione di linfociti B risulta ricostituita (più di 69 linfociti B CD19+ per microlitro o ritorno ai livelli di base di inizio studio). Sebbene, infatti, né il titolo degli ANCA, né il numero dei linfociti B periferici si siano dimostrati in grado di prevedere una recidiva, secondo gli Autori la persistenza di negatività di entrambi i parametri sembra essere associata a un più basso rischio di recrudescenza della patologia di base. Infine come già constatato a 6 mesi, anche a 18 mesi non si sono osservate nei due gruppi differenze significative nella percentuale di effetti collaterali, sebbene questi abbiano determinato la necessità di aggiustamenti terapeutici più frequenti nei pazienti trattati con ciclofosfamide, rafforzando l'opzione rituximab come valida alternativa alla terapia convenzionale [4], [5].

Bibliografia

[1] Ozaki S ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2007 Jun;56(2):87-96 (full text)

[2] Jayne D Treating vasculitis with conventional immunosuppressive agents. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2012 Nov;79 Suppl 3:S46-9 (full text)

[3] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* 2010 Jul 15;363(3):221-32 (full text)

[4] Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* 2013 Aug 1;369(5):417-27

[5] Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and rheumatism* 2013 Sep;65(9):2441-9