

LA CICLOFOSFAMIDE NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE: TERAPIA A BOLI OPPURE ORALE CONTINUA?



Dr.ssa Nicoletta Serpieri

U.O. di Nefrologia
Fondazione IRCCS
Policlinico "San Matteo"
Pavia

✉ e-mail: nicoletta.serpieri@gmail.com

Le vasculiti ANCA-associate (VAA) sono patologie sistemiche con grave interessamento renale, caratterizzate dal punto di vista istologico da infiltrazione transmurale leucocitaria e necrosi segmentale della parete dei piccoli vasi. È ormai largamente riconosciuto che gli ANCA (anticorpi circolanti contro il citoplasma dei neutrofili) rivestono ruolo diagnostico e patogenetico chiave in tali patologie. La prognosi delle VAA è stata radicalmente modificata dall'introduzione di ciclofosfamide (Cyc) negli schemi terapeutici

di induzione e mantenimento, con una variazione del tasso di sopravvivenza dal 20% a due anni (pre Cyc) a circa l'80% a 5 anni (post Cyc) (1). Si tratta di una terapia molto efficace, ma gravata da molteplici e potenzialmente severi effetti collaterali. Se Cyc rappresenta al momento il gold standard nella terapia di induzione delle forme di VAA di grado da lieve a severo (2), non esiste ancora accordo generale circa la migliore modalità di impiego della molecola: il protocollo classico prevede la somministrazione orale continua (2 mg/kg/die), in associazione allo steroide, mentre schemi alternativi propongono la somministrazione di boli periodici (in analogia all'impiego nel trattamento di induzione della nefrite lupica) (3). Una meta analisi sull'argomento è stata pubblicata nel 2001: la letteratura esistente sembrava riconoscere nel regime a boli terapia efficace nell'indurre remissione, meno gravata da collateralità, forse tuttavia a prezzo di un più alto tasso di recidiva (4). Gli stessi Autori hanno recentemente pubblicato i risultati del primo studio multicentrico, randomizzato, controllato sul confronto tra i due schemi terapeutici: i dati sembrano confermare che lo schema a boli garantisce analogo tasso e timing di remissione dello schema orale continuo, associandosi a minore incidenza di leucopenia e di complicanze infettive (per la minore dose cumulativa di Cyc, circa la metà con lo schema a boli rispetto allo schema orale continuo), minore incidenza di tossicità vescicale (consentendo anche più efficacemente e agevolmente la terapia profilattica, urotelio protettiva). Dei 160 pazienti arruolati in 42 centri, 131 hanno ottenuto la remissione di malattia, in misura e tempi non statisticamente differenti nei due gruppi di trattamento. Dei 76 pazienti sottoposti a regime di trattamento a boli, 13 sono andati incontro a recidiva, mentre soltanto in 6 pazienti su 73 nel gruppo di trattamento con Cyc orale continua è stata registrata ripresa di attività di malattia nel periodo di *follow-up*. Pur con delle limitazioni (numerosità dei pazienti e durata del *follow-up* non sufficientemente prolungata per poter ottenere dati significativi in merito all'incidenza di recidiva, mancanza di controllo con placebo), questo studio evidenzia interessanti e consistenti differenze in termini di tolleranza al trattamento, aprendo la strada ad ulteriori lavori che chiariscano come deve essere proseguita la terapia di mantenimento. Relativamente al tasso di recidiva di VAA, questo sembrerebbe essere inversamente correlato alla dose cumulativa di Cyc ricevuta nella fase di induzione (5): un lavoro del 2004 sembra infatti mostrare minore incidenza di recidive col prolungamento della terapia a boli (da 6 a 18 mesi); i dati in merito non appaiono tuttavia conclusivi. Gli studi effettuati finora dimostrano la necessità di una terapia più efficace e con minori effetti collaterali per il trattamento delle vasculiti ANCA associate. Recentemente sono stati pubblicati su NDT i risultati del primo studio sul trattamento della VAA con l'anticorpo monoclonale anti-TNF α , adalimumab, in aggiunta a ciclofosfamide e ridotte dosi di steroide. Questo studio dimostra che l'aggiunta di adalimumab permette di ridurre la dose di steroide ottenendo gli stessi risultati (6). I risultati comunque sono incoraggianti anche se i soggetti inclusi nello studio erano pochi e il *follow-up* breve. Questo dimostra che è molto vivo l'interesse verso il trattamento della VAA e che numerose nuove molecole sono in fase di studio per arricchire l'armamentario terapeutico delle VAA: il micofenolato mofetile, il rituximab, numerosi nuovi anticorpi monoclonali si presentano come promettenti ed interessanti prospettive future, in attesa di ulteriori conferme.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Pallan L, Savage CO, Harper L. ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 278-86.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 310-7.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS (European Vasculitis Group). Pulse versus oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 670-80.
- de Groot K, Afu D, Savage CO. EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (10): 2018-27.
- Dhaygude A, Griffith M, Cairns T, McLean A, Palmer A, Taube D. Prolonged treatment with low-dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2004; 97 (4): c154-9.
- Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNF α blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (10): 3307-14.