

# Terapia della granulomatosi di Wegener

## *Treatment of Wegener's granulomatosis*

V. Ricciari, G. Valesini

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

### SUMMARY

*Treatment of Wegener's granulomatosis, often a life-threatening disease, has greatly improved, considering that before corticosteroids and immunosuppressives were available, the average survival time of patients amounted to no more than 5 months.*

*The management of Wegener's granulomatosis can be divided in two stages: induction of remission and maintenance of remission.*

*The standard regimen for the induction of remission consists of cyclophosphamide, 2 mg/kg/day orally, in combination with prednisone, 1mg/Kg/day orally, with a gradual tapering once remission has been obtained.*

*To lower the overall cumulative dose, monthly intravenous pulses of cyclophosphamide have been evaluated. Other alternative treatments as high doses of corticosteroids, methotrexate, or plasmapheresis have been proposed, together as prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole.*

*To minimize toxicity, for maintenance therapy other drugs are also used such as methotrexate, azathioprine, cyclosporine.*

*Frequent therapeutic changes are needed due to the great variability of the disease; while important aspects are the recognition and treatment of relapse, and include not only the management of resistant disease, but also some particular aspects such as disease in chronic dialysis, renal transplant, pregnancy.*

*Other cytotoxic drugs like leflunomide or mycophenolic mofetil appear to be promising, while new efforts to identify more effective and less toxic therapies include biologic products, such as high-dose immunoglobulin, TNF antagonists and other monoclonal antibodies. Many different kind of clinical trials are going on to better evaluate the real efficacy and safety of these treatments in Wegener's granulomatosis.*

Reumatismo, 2004; 56(2):69-76

La Granulomatosi di Wegener (GW) è una vasculite sistemica caratterizzata prevalentemente da alterazioni a carico delle prime vie aeree e dei polmoni, dall'impegno renale e da una neuropatia periferica: il quadro clinico è però assai proteiforme e numerose altre manifestazioni cliniche sono osservabili (1, 2).

La terapia di questa forma morbosa, che spesso presenta un decorso clinico assai grave, si è notevolmente evoluta se si considera che alla fine degli anni '50 i malati presentavano un tasso di mortalità pari all'82% a un anno, con una sopravvivenza media non superiore ai 5 mesi (3, 4).

Agli inizi degli anni '70, l'introduzione della ciclofosfamide (Cy) e del prednisone (PD) ha cambiato il corso della malattia in modo considerevole con una sopravvivenza media di più del 90% a 10 anni (5-7). Purtroppo gli effetti collaterali e la tossicità propria delle diverse terapie sono ancora oggi tra i problemi irrisolti di questa patologia.

Il trattamento della GW può essere schematicamente suddiviso in due stadi: il primo di *induzione della remissione* e il secondo di *mantenimento della remissione*. Va inoltre ricordata la notevole variabilità di evoluzione della GW, che rende necessari frequenti adattamenti farmacologici in funzione dell'attività e delle fasi di malattia; mentre altri importanti aspetti sono il riconoscimento ed il trattamento delle possibili ricadute, nonché l'approccio terapeutico nelle forme resistenti, nei pazienti sottoposti a dialisi o trapiantati, nelle donne in gravidanza.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Valeria Ricciari

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Policlinico Umberto I Università di Roma "La Sapienza", 00161 Roma

E-mail: valeria.ricciari@uniroma1.it

## TERAPIA DI INDUZIONE

La tipologia dell'intervento terapeutico iniziale è estremamente variabile a seconda dei sintomi, dell'attività di malattia, dell'impegno d'organo e dei risultati dei test di laboratorio. L'utilizzo di terapie immunosoppressive aggressive è giustificato dal fatto che la sopravvivenza nelle forme non trattate di GW severa è estremamente ridotta, non superiore al 10% nei primi due anni.

La terapia farmacologica d'induzione maggiormente utilizzata attualmente è quella con Cy per os al dosaggio di 2 mg/Kg/die e corticosteroidi, in genere PD al dosaggio orale di 1 mg/Kg/die (o equivalenti) (2, 3). I corticosteroidi vengono somministrati per ridurre rapidamente l'infiammazione in attesa che la Cy cominci ad agire (dopo circa 1-2 settimane). Il PD va assunto almeno per 4 settimane e, in presenza di miglioramento, va gradualmente ridotto, nell'arco di 1-2 mesi, di 5-10 mg alla settimana; si può così raggiungere una terapia di mantenimento di 10-15 mg al giorno che può essere ulteriormente ridotta, dapprima a giorni alterni poi fino alla sospensione, con mantenimento della sola Cy orale. La durata del regime a giorni alterni di PD è variabile e dipende dalla risposta individuale.

L'induzione della remissione con l'uso della Cy per os si ottiene in genere entro sei mesi. Una qualche risposta terapeutica viene raggiunta nel 90% dei casi circa, con una remissione completa nel 75% di essi (3, 4, 8).

Secondo alcuni la Cy andrebbe continuata per almeno un anno dopo la remissione clinica, instaurando poi un trattamento a scalare della Cy stessa, con decrementi di 25 mg ogni 2-3 mesi, fino alla sua sospensione (4). Questo regime terapeutico, per quanto ampiamente utilizzato, è associato ancora oggi ad un'elevata percentuale di ricadute e a una considerevole morbilità dovuta ai farmaci. Peraltro, nel follow-up a 5 anni dopo la sospensione, la remissione persiste in circa la metà dei pazienti. Dosi più elevate di Cy (3-5 mg/Kg/die) possono essere somministrate per alcuni giorni nelle forme più gravi e rapidamente progressive, con importante interessamento renale o polmonare (3). In queste circostanze, il PD (o una forma di steroide equivalente per via parenterale) viene di solito somministrato per pochi giorni ad un dosaggio variabile tra i 2 e i 15 mg/Kg/die e poi ridotto prima possibile ai dosaggi precedentemente illustrati. È anche possibile in questi casi iniziare un trattamento con boli e.v. di metil-prednisolo-

ne (da 250 a 1000 mg) per tre giorni consecutivi. La terapia orale combinata di Cy e PD è però associata ad una elevata tossicità. Per cercare di prevenire i rischi legati alla mielotossicità, di gran lunga l'effetto avverso più frequente, un valido metodo è certamente il monitoraggio dei globuli bianchi, il cui numero non dovrebbe scendere al di sotto dei 3000-3500 mm<sup>3</sup>, con il numero dei neutrofili al di sopra dei 1000-1500 mm<sup>3</sup>. L'effetto di una singola dose orale di Cy sul numero di leucociti è rilevabile in genere entro 1-2 settimane dalla somministrazione. Se il numero di leucociti scende ai livelli di rischio, andrebbe eseguita una riduzione del farmaco. All'inizio della terapia con Cy il controllo del numero di leucociti andrebbe fatto all'incirca un giorno sì e uno no e, una volta stabilizzato, a intervalli non superiori alle due settimane. Ad ogni modo l'efficacia del trattamento non dipende dalla comparsa di leucopenia o neutropenia e non sono questi gli end point della terapia con Cy per la GW (1).

La terapia con Cy comporta un'elevata incidenza di amenorrea, in circa il 50% dei casi, mentre la funzione gonadica maschile non è stata valutata. Sono stati riportati tra gli altri effetti collaterali importanti: cistite emorragica (15%), cancro della vescica (5%), mielodisplasia (2%) e linfoma (1%) (4). In questi pazienti i problemi legati all'uso prolungato di corticosteroidi comprendono le infezioni opportunistiche, la cataratta, il diabete mellito, l'osteopenia, le fratture e l'osteonecrosi asettica. È importante ricordare come la polmonite da Pneumocistis Carinii sia una rara complicanza potenzialmente mortale in questi pazienti immunodepressi, riscontrabile in circa il 6% dei casi. Per questo una profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo (al dosaggio di 160/800 mg tre volte alla settimana) sembra essere vantaggiosa in questi casi. È stato peraltro riportato un ruolo precipuo del trimetoprim/sulfametossazolo nell'induzione della remissione, che rimane peraltro controverso, e viene raccomandato per le forme con prevalente interessamento delle prime vie aeree (9-11).

L'elevata tossicità associata all'uso prolungato di Cy per os rende necessari nuovi regimi terapeutici alternativi, che possano essere utilizzati come terapia iniziale, anche se allo stato attuale nessuno di essi ha soppiantato ancora il trattamento combinato Cy e PD.

Come possibile strategia alternativa, per diminuire la dose cumulativa globale di Cy, può essere indicato l'uso di boli e.v. mensili di Cy, al dosaggio iniziale di 0.5 g/m<sup>2</sup> di superficie corporea, con in-

cremento fino a 1 g/m<sup>2</sup>; contemporaneamente viene somministrato PD con le stesse modalità utilizzate per la Cy per via orale (3, 12). I dati disponibili sull'efficacia di questo tipo di trattamento e sui reali vantaggi rispetto all'assunzione orale quotidiana di Cy non sono univoci, e tale terapia viene maggiormente utilizzata per le forme severe e potenzialmente letali di GW. Le due diverse posologie sembrano presentare un'efficacia sovrapponibile per quanto riguarda l'induzione della remissione, laddove la terapia e.v. sarebbe associata ad una minor tossicità ma anche ad una più elevata incidenza di ricadute (13, 14).

È possibile, seppure rara, che si possa manifestare una resistenza alla Cy; nella maggior parte dei casi sembra essere dovuta ad un dosaggio inadeguato del farmaco. Nei soggetti che presentano una malattia attiva resistente alla Cy, esistono due diversi approcci: in coloro che sono stati trattati con boli e.v. mensili di Cy, si può passare alla somministrazione orale giornaliera; in coloro trattati con terapia orale (1,5-2 mg/Kg/die) si può provare ad aumentare la dose da 3 a 4 mg/Kg/die (3). Se queste modificazioni della posologia si rivelassero in ultima analisi inefficaci o non tollerate, sarà necessario scegliere un nuovo approccio terapeutico. In particolare, è stato proposto di trattare le forme iniziali di questa malattia, senza interessamento renale, con una terapia più "sicura" quale il methotrexate (MTX). Il trattamento va cominciato con dosi settimanali (per os o i.m.) di 0,3 mg/Kg e può essere gradualmente aumentato di 2.5 mg alla settimana fino alla dose massima tollerata, non superiore comunque ai 25 mg settimanali (15-17). Acido folico (1-2 mg al giorno) o acido folinico (da 2,5 a 5 mg alla settimana 24 ore dopo l'assunzione del MTX) possono essere assunti per prevenire alcuni effetti collaterali del farmaco. I corticosteroidi sono utilizzabili agli stessi dosaggi descritti per la Cy. In tal modo è possibile raggiungere la remissione della malattia in circa il 70% dei casi a 6 mesi e 90% a un anno. Non sono univoci i dati sull'incidenza delle ricadute dopo la sospensione del MTX, che sembrano variare dal 35 al 70% dei casi (16, 17).

In linea generale il MTX può essere considerato una ragionevole opzione in pazienti selezionati, in particolare per coloro che hanno già assunto Cy con comparsa di effetti citossici; il farmaco è generalmente ben tollerato, sebbene possano manifestarsi sintomi gastrointestinali, ulcere orali e, più raramente polmonite, per altro reversibili con la riduzione della posologia (18, 19). Il MTX non an-

drebbe assunto da pazienti con valori di creatinina sierica superiori a 2 mg/dL, per un aumentato rischio di tossicità renale. L'aumentato rischio di infezioni sarebbe invece da mettere in relazione più all'uso associato di PD che non al MTX.

Proprio l'assunzione dei corticosteroidi da soli si è dimostrata scarsamente efficace in questi pazienti e viene sconsigliata.

Un'altra possibile opzione terapeutica per indurre la remissione nella GW, raccomandata per tutte quelle forme di vasculite con interessamento renale severo, è la plasmaferesi, che può essere utilizzata in aggiunta alle altre terapie nel tentativo di normalizzare velocemente il sistema immune e prevenire così una rapida evoluzione ed una prognosi infausta. A riguardo in letteratura esistono dati contrastanti, e numerosi trial clinici controllati non hanno dimostrato alcun vantaggio evidente rispetto alle usuali terapie farmacologiche (3, 20, 21). Il riferito miglioramento post-trattamento aferetico nel breve termine non corrisponde infatti ad alcuna differenza sostanziale nella sopravvivenza di questi malati, né più in generale nell'evoluzione della malattia.

Ad ogni modo sembrano esserci almeno tre distinti subset di malati con GW che potrebbero beneficiare dell'aferesi terapeutica: pazienti con anticorpi anti-membrana basale glomerulare (GBM), quelli con insufficienza renale dialisi-dipendente fin dall'esordio, e quelli con emorragia polmonare severa (21). Per questo l'indicazione al trattamento delle vasculiti con l'aferesi rimane confinata a casi selezionati, nelle forme ad esordio particolarmente severo, o qualora le condizioni del paziente peggiorino nonostante una terapia ottimale. Le modalità e la durata del trattamento aferetico per la GW variano a seconda della risposta terapeutica e delle manifestazioni cliniche.

## TERAPIA DI MANTENIMENTO

In passato la terapia citotossica con Cy e PD veniva continuata per almeno un anno dopo il raggiungimento della completa remissione clinica. Attualmente altri farmaci immunosoppressori forniscono un'efficace protezione dalle ricadute ed hanno una minore tossicità. È quindi raccomandabile il passaggio a una di queste terapie, non appena venga raggiunta una stabile remissione.

A volte basse dosi di corticosteroidi, anche a giorni alterni, vengono utilizzate come terapia di mantenimento insieme ai farmaci citotossici, ma è sta-

to suggerito che il loro effetto antiinfiammatorio non sia necessario in questa fase, considerando tra l'altro i possibili effetti collaterali. Per questo la maggior parte dei protocolli comprendono la graduale diminuzione dei corticosteroidi non appena si sia ottenuta una qualche risposta clinica. Classicamente il periodo medio di assunzione della terapia steroidea era di circa un anno, ma oggi si utilizzano con successo riduzioni più rapide entro i primi 7-8 mesi di terapia (15, 22).

La Cy può essere sostituita nel lungo termine in primo luogo con il MTX e, nei pazienti con insufficienza renale, con l'azatioprina (AZA) (3).

L'efficacia dell'uso di basse dosi di MTX (0,3 mg/Kg una volta alla settimana) dopo aver ottenuto la remissione della GW è nota ed è stata dimostrata da risultati clinici, radiologici e sierologici; il mantenimento della remissione è valutato tra l'80 e il 90%. Come già detto, per l'aumento della tossicità nei pazienti con un'alterazione della funzione renale, il MTX non andrebbe somministrato nei soggetti con creatinina sierica superiore a 2 mg/dL (16).

Ma per prevenire le ricadute è anche possibile passare dopo la terapia di induzione con Cy, in un periodo variabile tra tre e sei mesi, all'AZA, al dosaggio iniziale di 2mg/Kg/die, che può essere successivamente ridotto a 1.5 mg/Kg/die dopo un anno dall'inizio del trattamento (3, 8, 22). La percentuale di ricadute sembra essere sovrapponibile a quella determinata dalla prosecuzione della Cy, con una minore incidenza di effetti collaterali gravi. L'uso prolungato di AZA in questi malati è stato messo in correlazione con un aumentato rischio di carcinoma cutaneo a cellule squamose.

Dai risultati di alcuni recenti trial clinici sul trattamento combinato con boli di Cy per indurre la remissione della malattia e successivo uso di AZA o MTX per mantenerla, in circa 200 pazienti con GW e poliangite microscopica, è stata confermata in via preliminare l'efficacia e sicurezza di questo tipo di terapia (8, 23).

Oltre ai farmaci immunosoppressori, anche il trimetoprim/sulfametossazolo può essere utilizzato nella GW per prevenire le ricadute. Il razionale per l'uso di questo antibiotico si basa su alcuni risultati positivi su casistiche ristrette, nonché sulla maggiore frequenza di ricadute in quei pazienti con GW che presentano infezioni nasali croniche (11, 24). Sembrerebbe quindi che la profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo durante le fasi di remissione della malattia, possa ridurre le infezioni e le ricadute, sebbene saranno necessari ulteriori

studi prima di poterne raccomandare una sua più ampia utilizzazione nella GW.

Minore è l'esperienza con la ciclosporina come terapia di mantenimento; essa viene utilizzata prevalentemente come farmaco di seconda scelta in caso di intolleranza alla Cy o in quei malati sottoposti a trapianto renale, sia da sola che in associazione (3). Noi stessi abbiamo ottenuto la remissione della malattia, in una paziente non responder con interessamento cerebrale, utilizzando un trattamento combinato di boli mensili di Cy, PD a basso dosaggio e ciclosporina (3 mg/Kg/die) mantenendo poi la risposta terapeutica con la sola ciclosporina per os (25).

Alcuni studi ristretti hanno cercato di valutare il potenziale immunosoppressivo di alte dosi di Ig endovenose sui malati affetti da GW, ma i dati attualmente disponibili sono piuttosto scarsi e riguardano il solo uso compassionevole in casi selezionati, in quanto la reale efficacia clinica di questo trattamento è ancora da dimostrare (3, 4, 26).

Indipendentemente dalla terapia di mantenimento scelta, la sua durata viene determinata empiricamente, e le modificazioni dipendono per la massima parte dalla valutazione clinica. In genere essa viene continuata per 1-2 anni dopo il raggiungimento di una remissione stabile.

Non va dimenticato che, una volta raggiunta una certa stabilità clinica, ai malati con GW possono essere anche somministrate terapie "di supporto", ad esempio per prevenire l'osteoporosi dovuta all'ampio uso di corticosteroidi.

## TRATTAMENTO DELLE RICADUTE

Nei pazienti affetti da GW e trattati con Cy e PD, la percentuale di recidive è tra il 20 e il 45%. I fattori di rischio per le recidive includono l'abitudine ad utilizzare i corticosteroidi da soli, una riduzione delle terapie troppo rapida, le infezioni sovrapposte, l'aumento del titolo degli ANCA (27-29).

La maggior parte delle ricadute si hanno entro il primo anno dalla sospensione della terapia immunosoppressiva. Esistono purtroppo scarsi dati su quale possa essere la strategia terapeutica ottimale da condurre in questi casi. La scelta del farmaco varia grandemente in funzione della severità del quadro e del fatto che il soggetto sia o no ancora sotto terapia immunosoppressiva. In questo caso si può inizialmente provare ad incrementare le dosi dell'immunosoppressore e del corticosteroide; laddove invece la terapia sia stata sospesa, o in quei

casi con recidive gravi, è necessario ripristinare la terapia di induzione iniziale. Per cui il trattamento delle recidive è molto simile a quello della malattia all'esordio.

Va però tenuta presente l'aumentata esposizione a farmaci citotossici, poichè la durata del trattamento dopo la recidiva non dovrebbe essere inferiore ai due anni. Inoltre, se la ricaduta si presenta durante la terapia di mantenimento, è opportuno utilizzare farmaci diversi.

## ASPETTI PARTICOLARI

### *Insufficienza renale severa*

Nonostante il fatto che l'interessamento renale severo sia frequente nella GW, non è ben codificato il tipo di trattamento farmacologico ottimale per quei pazienti che necessitano di dialisi e/o di trapianto (30).

Per quanto riguarda la dialisi l'impressione generale è che la frequenza delle ricadute si riduca notevolmente nelle fasi finali dell'insufficienza renale e che una riattivazione della GW durante il trattamento dialitico sia rara. Il proseguimento della terapia immunosoppressiva nei pazienti dializzati è controverso, soprattutto a causa dei numerosi effetti collaterali che si associano ad una terapia cronica. Per ridurre l'incidenza degli effetti collaterali è stato proposto di indurre la remissione in questi pazienti con PD e Cy, quest'ultima da sostituire dopo tre mesi con l'AZA (30). Le dosi dei farmaci andrebbero poi ridotte durante il primo anno di trattamento che andrebbe continuato per almeno tre anni. Altri autori hanno suggerito in questi casi una terapia di mantenimento con micofenolato mofetil, che peraltro può determinare frequenti effetti collaterali gastrointestinali nonché, più raramente, tossicità midollare (3, 31). Più in generale è consigliabile, anche per quei casi di GW in trattamento dialitico, di applicare i medesimi protocolli di mantenimento che sono stati proposti per coloro che non necessitano di dialisi cronica.

Per quanto riguarda il trapianto renale in corso di GW, i dati disponibili sono limitati, considerando che l'incidenza di tale tipo di intervento è stata valutata intorno al 5% dei casi, in una popolazione peraltro selezionata per forme più severe di GW (6, 32). Dopo trapianto renale esiste la possibilità di ricadute sia renali che extrarenali, ma dall'introduzione della ciclosporina l'esatta entità di tale rischio non è chiara. In linea di massima il rischio di ricadute tra i pazienti che si sottopongono a tra-

pianto renale potrebbe essere inferiore a quello di coloro che restano in terapia dialitica, perlomeno in quanto sottoposti a terapia immunosoppressiva continua (30). Resta ancora da risolvere il reale valore del monitoraggio del titolo degli ANCA prima di sottoporre un paziente a trapianto. Potrebbe infatti rivelarsi vantaggioso procrastinare l'intervento se i livelli sierici degli ANCA tendono ad alzarsi. In linea di massima è comunque opportuno non eseguire il trapianto prima di almeno 6 mesi dall'esordio della malattia o dall'inizio della recidiva.

### *Interessamento delle prime vie aeree*

Le lesioni stenotiche del tratto tracheobronchiale comportano molteplici problemi che possono condurre all'insufficienza respiratoria o alla polmonite postostruttiva. Gli interventi terapeutici per questo tipo di problemi includono la dilatazione delle vie aeree con o senza inserimento di stent. Per stenosi subglottiche è possibile evitare interventi più invasivi utilizzando infiltrazioni locali di corticosteroidi in associazione a dilatazione manuale per via endoscopica. A volte può rendersi necessaria una tracheotomia provvisoria perlomeno in fase iniziale. Le lesioni stenotiche a livello nasale, insieme alle lesioni distruttive della cartilagine nasale e dell'osso, possono invece causare fastidio ed essere spesso deturpanti; in questi casi la chirurgia ricostruttiva può intervenire per migliorare la funzione respiratoria e rendere quasi normale l'aspetto del naso (33).

### *Gravidanza*

Poche sono le informazioni disponibili sulla gravidanza complicata da GW (34). È stato riportato che la GW può insorgere ex-novo o riacutizzarsi durante la gravidanza o nel periodo post-partum. Il PD da solo, come per la malattia in generale, è scarsamente efficace, mentre la terapia associata con Cy in genere induce la remissione. Essendo noto l'effetto teratogeno della Cy, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, nelle donne con forme particolarmente attive di malattia può rendersi necessario l'aborto terapeutico. È stata comunque descritto un caso di una donna che ha partorito un bambino apparentemente sano nonostante trattamento con Cy.

## NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

Anche per la GW sono in corso ricerche su nuovi possibili opzioni terapeutiche. Tra i nuovi farmaci

che sono attualmente in esame, con risultati apparentemente promettenti, vanno ricordati la leflunomide e il micofenolato mofetile (3).

Sono stati recentemente presentati i primi risultati di uno studio pilota con leflunomide condotto su 20 pazienti per il mantenimento della remissione (35). Il farmaco è stato ben tollerato anche se sono stati necessari dosaggi piuttosto elevati (30 mg/die) in confronto a quelli utilizzati per il trattamento dell'AR; durante il follow-up di due anni si sono verificate ricadute nel 45% dei casi mentre gli effetti collaterali più frequenti sono stati le infezioni respiratorie e la comparsa di ipertensione arteriosa. Attualmente è in corso uno studio multicentrico su 120 malati per confrontare l'efficacia della leflunomide con quella del MTX nel mantenimento della remissione della GW.

Minore esperienza si ha a proposito del micofenolato mofetile, anch'esso proposto per la GW con risultati preliminari incoraggianti, in particolare, come già detto nelle forme con insufficienza renale severa (3, 31).

Anticorpi anti-timociti sono stati utilizzati in forme refrattarie di GW, evidenziandone la possibile efficacia, ma anche in questo caso la reale validità di questo intervento terapeutico sperimentale è tutta da dimostrare e la considerevole frequenza di effetti collaterali anche gravi ne consiglia un uso limitato (3, 4).

Nuove prospettive riguardano l'uso nella GW, perlomeno nelle forme refrattarie di malattia che non rispondono alle terapie standardizzate, di antagonisti del TNF $\alpha$ . È noto che il TNF $\alpha$  interviene nell'attivazione di diverse popolazioni cellulari coinvolte nei processi immuno-infiammatori e in particolare svolge un ruolo importante nella formazione delle lesioni granulomatose e nell'induzione della vasculite (36, 37).

I dati disponibili riguardano piccole casistiche, i pazienti sono stati trattati con la terapia standard di induzione (Cy orale più PD) o con altri immunosoppressori (Aza, MTX) con l'aggiunta di Infliximab (6 infusioni di 5 mg/Kg a 0-2-6-12-18-24 settimane) (36-38). Nella maggioranza dei casi si è

**Tabella I** - Trial clinici del NIAI\* (National Institute of Allergy and Infectious Diseases).

Terapia	Tipo di studio	Patologia
Rituximab (anti-CD20)	Studio aperto pilota	GW (per le ricadute dopo t.standard)
Daclizumab (anti-CD25)	Trial randomizzato	GW
Etanercept (TNFR:Fc)	Trial in fase I	GW
Interleuchina-10	Trial in fase I	GW
*dati aggiornati al dicembre 2003		

**Tabella II** - Trial clinici dell'Ecsysvastrial\* (European Community Concerted Action Group for the Study of Therapeutic Trias in Systemic Vasculitis).

CYCAZAREM	Cy vs AZA (t. di mantenimento)	vasculiti ANCA-associate
NORAM	MTX vs CY	forme "non-renali" di GW
MEPEX	Plasmaferesi vs PD	glomerulonefrite severa nelle vasculiti ANCA-associate
CYCLOPS	Cy orale vs Cy in boli e.v.	vasculiti ANCA-associate
SOLUTION	Ac anti-timociti	vasculiti refrattarie
REMAIN	T. immunosoppressiva a basse dosi vs sospensione	vasculiti renali
IMPROVE	Micofenolato mofetile	Vasculiti sistemiche
MUPIBAC	Muciporina nasale vs placebo (eliminazione S. Aureo nasale)	prevenzione delle ricadute nella GW
*dati aggiornati al dicembre 2003		

avuta una completa o parziale remissione della malattia, ma tra gli effetti collaterali si sono manifestate frequenti e severe infezioni respiratorie nonché marcata linfocitopenia. Per questo in futuro si dovrà considerare la possibilità di riduzione della posologia dell'anticorpo monoclonale (3 mg/Kg), l'uso di Cy in boli, la profilassi con trimetoprim/sulfometossazolo.

Per quanto riguarda l'Etanercept, è ancora in corso uno studio multicentrico randomizzato su 180 pazienti, per valutarne il possibile ruolo nel trattamento delle vasculiti (39), così come è in programma uno studio pilota sul trattamento delle vasculiti ANCA-associate (in particolare GW e poliangerite microscopica) con rituximab (anti-CD20); mentre altri due sono volti a valutare il possibile ruolo del Daclizumab (anti-CD25) e dell'IL-10 nei pazienti con GW (Tab. I).

Per una più completa valutazione delle diverse opzioni terapeutiche disponibili, sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità, sono attualmente in corso alcuni trial clinici nell'ambito dell'ECSYSVASTRIAL (European Community Concerted Action Group for the Study of Therapeutic Trias in Systemic Vasculitis) che interessano anche la GW (Tab. II)

## CONCLUSIONI

Tutti i regimi terapeutici proposti ed utilizzati per la GW sono largamente empirici e non standardizzati e per poter definire in modo completo quale possano essere le migliori strategie terapeutiche è auspicabile per il futuro che siano disponibili studi prospettici multicentrici e controllati.

Attualmente il trattamento standard per la GW consiste ancora nella Cy in associazione con PD, anche se nei casi con insufficienza renale acuta andrebbero utilizzati boli e.v. di PD o la plasmaferesi. Nelle forme meno aggressive, o localizzate alle prime vie aeree superiori, valide alternative possono essere il MTX o l'AZA o anche il trimetoprim/sulfametossazolo, in associazione con il PD.

È fondamentale che il malato con GW sia mantenuto sotto stretto controllo, anche nei periodi di remissione e di sospensione delle terapie, in quanto è ben noto che ricadute o riacutizzazioni della malattia possono ripresentarsi in più del 50% dei casi.

Va infine tenuto presente che non esistono cure risolutive per la GW, ma una diagnosi precoce ed un adeguato trattamento possono essere molto effica-

ci e la malattia può andare completamente in remissione.

Nuove prospettive si aprono con il miglioramento delle nostre conoscenze sulla patogenesi della malattia, offrendoci nuovi tipi di intervento terapeutico, che ci permetteranno di indurre la remissione non solo nei casi più resistenti, ma che potranno anche rivelarsi meno tossici nel mantenimento di una risposta di lunga durata.

## BIBLIOGRAFIA

- Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 11-7.
- Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 180-91.
- De Groot K, Gross WL. Wegener's granulomatosis: disease course, assessment of activity and extent and treatment. *Lupus* 1998; 7: 285-91.
- Kallenberg CGM. Treatment of Wegener's granulomatosis: new horizons? *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 1-4.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 1983; 98: 76-85.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener's granulomatosis. An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996; 101: 129-34.
- Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
- DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim-sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1068-72.
- Israel HL. Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2293-5.
- Leavitt RY, Hoffman GS, Fauci AS. Response: the role of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1073-4.
- De Groot K, Adu D, Savage CO (European vasculitis study group, EUVAS). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-27.
- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term follow up of polyar-

- teritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome : analysis of four prospective trials including 278 patients. French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 666-75.
14. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective multicenter randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2187-98.
  15. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 6112-18.
  16. Langford CA, Sneller MC, Hoffman GS. Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheum Dis North Am* 1997; 23: 841-53.
  17. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 608-13.
  18. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in « non-renal » ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: (9) Suppl. 1726.
  19. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-73.
  20. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Jorstad S. Clinical outcome of patients with Wegener's granulomatosis treated with plasma exchange. *Blood Purif* 2002; 20: 167-73.
  21. Kaplan AA. The use of apheresis in immune renal disorders. *Therap Apheresis Dial* 2003; 7: 165-72.
  22. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nolle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-61.
  23. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003; 114: 463-9.
  24. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kalenberg CGM. Prevention of relapses of Wegener's granulomatosis by treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole. A multicenter placebo controlled trial in 81 patients. *New Engl J Med* 1996; 335: 16-20.
  25. Ricciari V, Spadaro A, Parisi G, Benfari G, Trasimeni G, Taccari E, et al. Imaging evidence of successful multiple immunosuppressive treatment of cerebral involvement in Wegener's Granulomatosis. *Clin Exp Rheum* 2002; 20: 578-9.
  26. Richter C, Schnabel A, Csernok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 101: 2-7.
  27. Langford CA. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 3-4.
  28. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 80-8.
  29. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Ruder H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
  30. Mekhail TM, Hoffman GS. Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1237-40.
  31. Haubitz M, De Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 421-4.
  32. Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1001-4.
  33. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003; 30: 1017-21.
  34. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 36-41.
  35. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 43: 315-20.
  36. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of anti-TNF $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1126-32.
  37. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1303-7.
  38. Rozin A. Infliximab efficiency in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2003; 42: 1124-25.
  39. WEGT Research Group. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 2002; 23: 450-68.