

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DOTTORATO IN MEDICINA SPERIMENTALE

**APPROCCIO INNOVATIVO AGLI UNMET NEEDS
NELLA GESTIONE A LUNGO TERMINE DEI
PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE
ANCA-ASSOCIATA**

Coordinatore:

Prof. Stefano Perlini

Tutor:

Prof. Carlomaurizio Montecucco

Tesi di **Paolo Delvino**

Matr. N. 495396

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Indice

1. Introduzione	3
1.1. Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA).....	7
1.1.1. Ricerca degli ANCA e significato clinico	7
1.2. Vasculiti ANCA-associate (AAV).....	10
1.2.1. Granulomatosi con poliangioite (GPA).....	10
1.2.2. Poliangioite microscopica (MPA)	21
1.2.3. Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).....	28
1.2.4. Criteri classificativi ACR/EULAR 2022 per le AAV.....	35
1.2.5. Terapia delle AAV	38
2. Obiettivi	49
2.1. Indicatori di outcome nelle AAV.....	50
2.1.1. Attività di malattia.....	50
2.1.2. Danno	53
3. Remissione e bassa attività di malattia in corso di granulomatosi con poliangioite e poliangioite microscopica	56
3.1. Pazienti e metodi.....	56
3.2. Analisi statistiche.....	59
3.3. Risultati.....	59
4. Patient-reported outcomes nelle AAV	67
4.1. Pazienti e metodi.....	68
4.2. Analisi statistica	69
4.3. Risultati.....	69
5. Ruolo delle terapie immunosoppressive convenzionali e del trimethoprim/sulfametossazolo	75
5.1. Azatioprina vs metotressato nella EGPA.....	75
5.1.1. Pazienti e metodi	75
5.1.2 Analisi statistiche	76
5.1.3 Risultati	77
5.2. Il ruolo del trimethoprim/sulfametossazolo nella riduzione del rischio di recidiva e delle infezioni.....	86
5.2.1. Pazienti e metodi	87
5.2.2. Risultati	92
6. Discussione	102
7. Conclusioni	114
7. References	115

Introduzione

Le vasculiti sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un processo flogistico a carico delle pareti vascolari. Le vasculiti possono manifestarsi con una varietà di segni e sintomi e, se non adeguatamente trattate, sono strettamente associate ad un incrementato rischio di morbilità e mortalità (1). Le manifestazioni cliniche che ne derivano dipendono dal coinvolgimento di organi specifici, dal calibro dei vasi colpiti, dal processo infiammatorio sottostante e dei fattori individuali dell'ospite. Tali anomalie vascolari sono responsabili della diminuzione del flusso sanguigno, con un grado variabile di ischemia, necrosi e danno tissutale. Sul piano nosologico, le vasculiti possono essere distinte in due tipologie: vasculiti primitive e vasculiti secondarie (2). Le vasculiti sistemiche primitive comprendono una serie di entità patologiche, identificate in modo univoco dalle loro caratteristiche cliniche, istopatologiche e terapeutiche. Al contrario, le vasculiti secondarie sono l'espressione di una patologia infiammatoria di base, di una malattia neoplastica sottostante, di un evento avverso iatrogeno o di un processo infettivo provocato da un agente patogeno infiltrante le pareti dei vasi. Gli agenti infettivi più comunemente associati allo sviluppo di una vasculite sistemica sono il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). La vasculite può anche essere la conseguenza di altre infezioni virali, come il Cytomegalovirus, l'Herpes zoster virus (HZV), l'infezione da Parvovirus B19 o di infezioni batteriche sostenute da organismi piogeni, come lo Staphylococcus e lo Streptococcus, la Salmonella, la Neisseria meningitidis o la gonorrhoeae, di infezioni da micobatteri, di infezioni da spirochete, di rickettsiosi e di infezioni fungine (3). Inoltre, alcuni agenti infettivi possono essere indirettamente coinvolti nella patogenesi di alcune vasculiti "non infettive" attraverso un processo immuno-mediato mediante risposte umorali (ad esempio, la vasculite crioglobulinemica secondaria all'infezione da HCV) o cellulari. L'evoluzione della nomenclatura e delle definizioni delle vasculiti riflette la nostra comprensione dei progressi patogenetici e terapeutici. La Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) ha proposto uno dei sistemi di nomenclatura più utilizzati nel contesto delle varie forme di vasculite. Le definizioni proposte dalla CHCC nel 1994 sono state successivamente riviste nel 2012 (Figura 1). Secondo quest'ultima, la quale si applica solo alle vasculiti non infettive, le vasculiti sistemiche sono classificate principalmente sulla base del calibro dei vasi (3). I grandi vasi comprendono l'aorta, i suoi rami principali e le vene

analoghe; i vasi medi comprendono le principali arterie viscerali, le vene e i loro rami principali; i prototipi dei piccoli vasi comprendono arterie intraparenchimali, arteriole, capillari, venule e vene (Figura 2). Tuttavia, una certa sovrapposizione topografica è possibile, in quanto qualsiasi dimensione dei vasi può essere potenzialmente coinvolta in ognuna delle tre entità principali di vasculite.

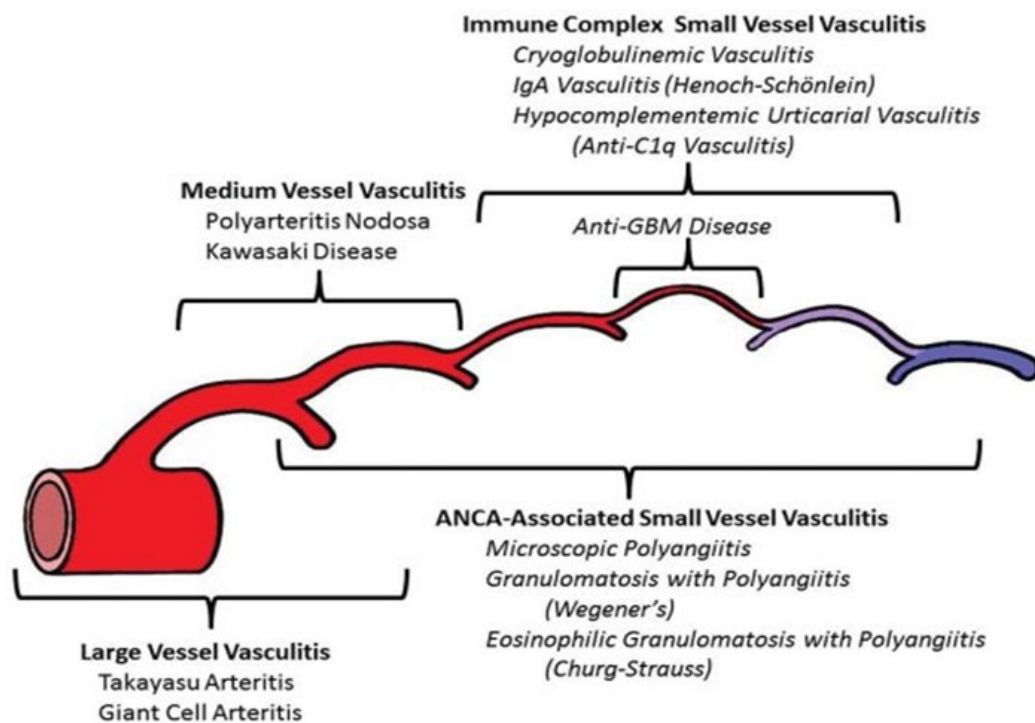


Figura 1. Classificazione delle vasculiti secondo la CHCC 2012: vasculiti dei grandi vasi, vasculite dei medi vasi e vasculite dei piccoli vasi (3).

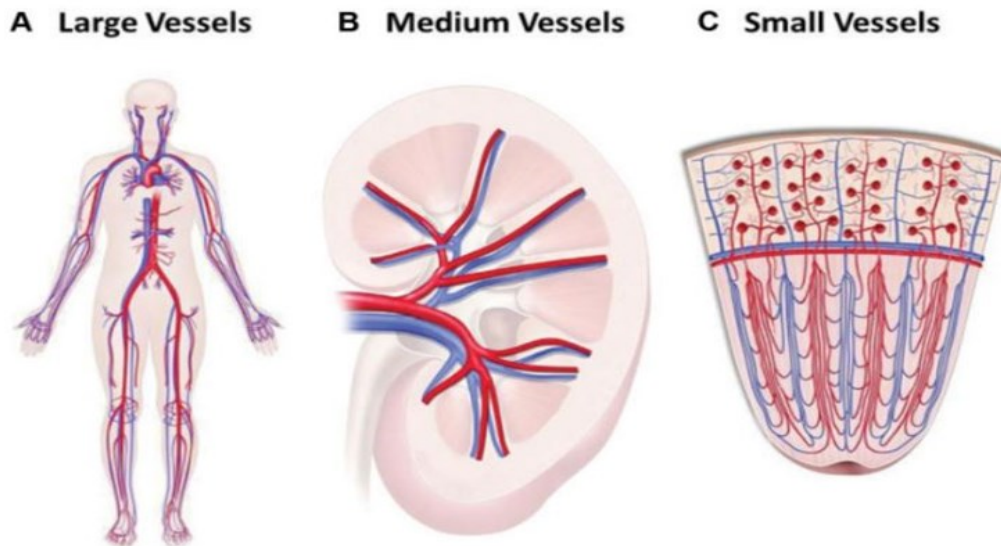


Figura 2. Tipologia di vasi secondo la nomenclatura della CHCC: grandi vasi (A), medi vasi (B) e piccoli vasi (C) (3).

Il gruppo delle vasculiti dei grandi vasi comprende l'arterite a cellule giganti (GCA) e la malattia di Takayasu (TAK), mentre le vasculiti dei medi vasi sono rappresentate dalla malattia di Kawasaki e dalla poliarterite nodosa (PAN). Le vasculiti dei piccoli vasi si dividono in due categorie, in funzione della presenza di immunodepositi: le vasculiti dei piccoli vasi da immunocomplessi e le vasculiti associate ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), o vasculiti ANCA-associate (AAV). La prima categoria, caratterizzata da depositi di immunoglobuline e/o di complemento a livello della parete dei vasi, è rappresentata dalla malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (GBM), dalla vasculite crioglobulinemica, dalla vasculite orticarioide ipocomplementemica e dalla vasculite da IgA. Le AAV, invece, presentano pochi o nessun deposito immunitario e sono contraddistinte dalla positività degli ANCA. In base alla presentazione clinica e alla specificità degli ANCA, le AAV sono suddivise in tre varianti principali: la granulomatosi con poliangioite (GPA), la poliangioite microscopica (MPA) e la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). La PAN, la malattia di Kawasaki e le AAV, a causa della distribuzione segmentale delle lesioni vascolari, presentano istologicamente una necrosi fibrinoide della parete arteriosa; pertanto, sono spesso definite vasculiti sistemiche necrotizzanti. Oltre alle vasculiti sistemiche multi-organo, la CHCC 2012 prevede altre forme di vasculite (Tabella 1), tra cui le vasculiti a coinvolgimento di un singolo organo (es. vasculite leucocitoclastica cutanea, vasculite isolata del sistema nervoso centrale e aortite

isolata), le vasculiti secondarie a una malattia sistemica (es. vasculite reumatoide, lupus eritematoso sistemico o sarcoidosi), vasculite a coinvolgimento di vasi variabili (es. malattia di Behcet, sindrome di Cogan) e vasculite associata ad un'etiologia probabile (es. vasculite da HBV, vasculite crioglobulinemica HCV-relata, aortite associata a sifilide, neoplasie, vasculite indotta da farmaci o associata a neoplasie).

Tabella 1. Nomenclatura delle vasculiti adoperata dalla classificazione CHCC 2012 (3).

Large vessel vasculitis (LVV)
Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)
Medium vessel vasculitis (MVV)
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)
Small vessel vasculitis (SVV)
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
Immune complex SVV
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable vessel vasculitis (VVV)
Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis (SOV)
Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others
Vasculitis associated with systemic disease
Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others
Vasculitis associated with probable etiology
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

1.1. Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)

Dopo la loro iniziale scoperta come fattore anti-leucocitario in pazienti affetti da vari disturbi autoimmuni nel 1959 (4), l'associazione tra gli ANCA e le vasculiti sistemiche è diventata evidente tra il 1982 e il 1985, con l'identificazione di autoanticorpi in grado di reagire con componenti citoplasmatici dei neutrofili in pazienti affetti da glomerulonefrite pauci-immune (5). Questi autoanticorpi presentavano un pattern di colorazione citoplasmatica (C-ANCA) in immunofluorescenza indiretta (IIF) e furono connessi alla GPA. Il successivo e crescente interesse per l'autoimmunità ha portato all'identificazione di un nuovo sottogruppo di autoanticorpi caratterizzati da un pattern di colorazione perinucleare (P-ANCA) in IIF in pazienti con vasculite sistemica e glomerulonefrite (6). Poco dopo, la proteinasi-3 (PR3) e la mieloperossidasi (MPO) sono stati rispettivamente identificati come autoantigeni specifici per i C-ANCA e i P-ANCA (6–9).

Gli ANCA riconoscono come bersaglio gli antigeni citoplasmatici situati nei granuli primari dei neutrofili e nei lisosomi dei monociti. I granuli primari dei neutrofili contengono proteine antibatteriche, come lisozima, MPO, serin proteinasi neutre (PR3, elastasi e catepsina G) e idrolasi acide (catepsina B e D). Sebbene ognuna di queste proteine possa rappresentare il bersaglio immunologico, il significato clinico e l'accuratezza diagnostica di questi autoanticorpi nelle AAV sono ancora limitati. In pratica clinica, solo due autoanticorpi vengono ricercati nel sospetto di una AAV: gli MPO-ANCA e i PR3-ANCA. La ricerca degli ANCA, insieme ai risultati della biopsia tissutale, svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi dei pazienti con sospetta vasculite sistemica. Tuttavia, va sottolineato che la negatività degli ANCA in un contesto clinico suggestivo, non permette di escludere una AAV (10).

1.1.1. Ricerca degli ANCA e significato clinico

Attualmente sono in uso due tipi di test per la ricerca degli ANCA: l'IIF e il test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). È possibile identificare tre pattern principali in IIF: 1) un pattern citoplasmatico (C-ANCA), caratterizzato da una colorazione di fluorescenza nel citoplasma dei neutrofili, tipicamente correlato alla presenza di autoanticorpi contro la PR3 (Figura 3a); 2) un pattern perinucleare (P-ANCA) intorno al nucleo multilobato dei neutrofili (Figura 3b), sostenuto

principalmente da autoanticorpi diretti contro la MPO; 3) un pattern atipico (A-ANCA), caratterizzato da una eterogeneità di fluorescenza, con colorazioni sia citoplasmatiche che perinucleari, osservato nelle AAV indotte da farmaci (idralazina, propiltiouracile, minociclina, inibitori del TNF), in alcune infezioni (endocardite infettiva, infezione da HCV, tubercolosi, colonizzazione batterica in pazienti con fibrosi cistica) e in una serie di altre patologie infiammatorie, tra cui la colite ulcerosa e la colangite sclerosante primaria, ma anche l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico (11,12). Tale pattern atipico può essere potenzialmente confuso con quello perinucleare. Tuttavia, in tale situazione la ricerca immunoenzimatica degli MPO o PR3 è tipicamente negativa. La doppia positività per C-ANCA e P-ANCA in IIF è molto rara ed è stata riportata nelle vasculiti indotte da farmaci, in particolare nelle AAV indotte dal levamisolo (13); in questo caso specifico, l'ELISA può rivelare la presenza di anticorpi diretti contro l'elastasi neutrofila umana (14).

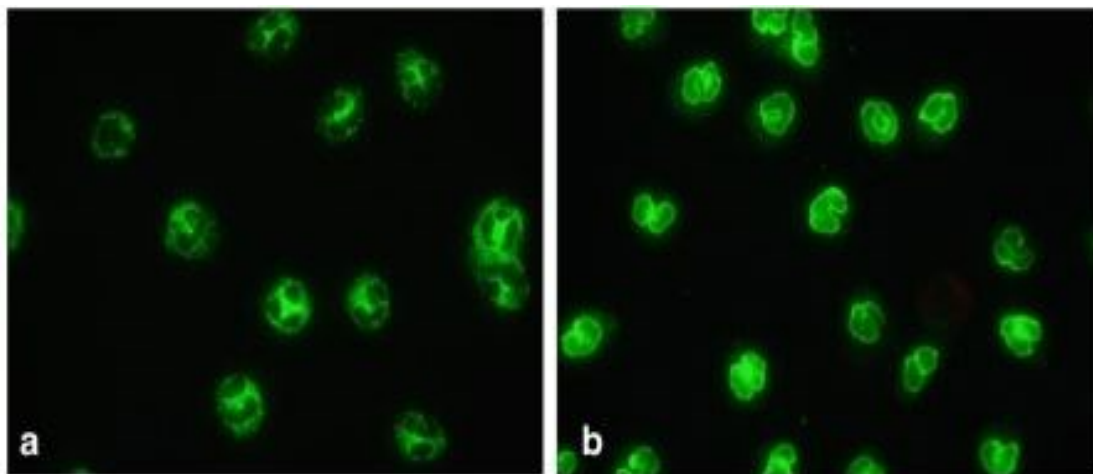


Figura 3. Modelli tradizionali di colorazione degli ANCA identificati mediante IIF su neutrofili fissati in etanolo; (a) fluorescenza citoplasmatica (C-ANCA); (b) fluorescenza perinucleare (P-ANCA) (15).

Il test ELISA consente di identificare sia i titoli sierici degli ANCA sia i loro antigeni bersaglio sui neutrofili. Poiché la sensibilità e la specificità complessive dell'IIF sono rispettivamente del 67-78% e del 93% circa (16), storicamente si raccomandava un test immunoenzimatico di conferma. La combinazione di IIF e test ELISA ha portato ad un incremento dell'accuratezza diagnostica fino al 92% di sensibilità e al 99% di specificità (17,18). Tuttavia, gli ANCA possono essere non rilevabili in pazienti con manifestazioni cliniche lievi-moderate, in particolare in caso di malattia granulomatosa isolata del tratto respiratorio (19). Negli ultimi due decenni,

l'accuratezza diagnostica delle indagini immunoenzimatiche è progressivamente migliorata, grazie allo sviluppo di tecnologie sensibili e automatizzate, nonché all'avanzamento dei test di seconda (capture-based) e terza generazione (anchor-based). Pertanto, secondo il Revised International Consensus statement on ANCA testing del 2017, l'impiego di test immunoenzimatici di alta qualità è attualmente raccomandato come prima metodica preferenziale per la rilevazione degli ANCA in pazienti con sospetta GPA o MPA, senza necessità categorica dell' IIF (20) quando la probabilità pre-test è elevata (21). In caso di un test ELISA negative in un contest clinico suggestivo, una seconda indagine, solitamente l'IIF, dovrebbe essere eseguita al fine di ottimizzare la sensibilità.

La relazione tra attività di malattia e aumento e/o ripositivizzazione degli ANCA non è del tutto chiara al momento. La soglia clinicamente significativa per definire un aumento degli ANCA e l'intervallo tra la variazione del titolo degli ANCA e le recidive di malattia sono ancora controversi. Inoltre, non è ancora nota la tecnica di analisi degli ANCA da adottare per monitorare il titolo autoanticorpale (IIF, ELISA o nuovi test) durante il follow-up. In una meta-analisi del 2011 comprendente 9 studi, Tomasson e colleghi hanno concluso che nei pazienti con AAV un aumento o una persistenza degli ANCA durante il follow-up erano solo modestamente associati a una successiva recidiva (22). Pertanto, secondo le attuali raccomandazioni European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), il monitoraggio seriato del titolo di ANCA non dovrebbe guidare le decisioni terapeutiche (23). Tuttavia, la specificità degli ANCA può avere delle implicazioni prognostiche, in termini di esiti clinici e rischio di recidiva. Recenti evidenze suggeriscono che i pazienti con AAV PR3+ presentano più comunemente manifestazioni extra-renali, in particolare con caratteri granulomatosi, e sono gravati da un rischio di recidiva più elevato. D'altro canto, i pazienti con AAV MPO+ presentano una malattia polmonare interstiziale (ILD) più frequente e un coinvolgimento renale più grave, in combinazione con un tasso di recidiva più basso durante il follow-up (24,25). Questi risultati riflettono le differenze patogenetiche e molecolari alla base delle due condizioni (26).

1.2. Vasculiti ANCA-associate (AAV)

Le AAV sono un gruppo di patologie multisistemiche che possono potenzialmente coinvolgere qualsiasi organo, interessando prevalentemente vasi di piccole e medie dimensioni, senza o con scarsità di depositi immunologici tissutali.

Il principale bersaglio anatomico sono i piccoli vasi, definiti come piccole arterie intraparenchimali, arteriole, capillari e venule. Tuttavia, questa distribuzione topografica non preclude un possibile coinvolgimento di arterie e vene di medio calibro.

In base alla presentazione clinica e alla specificità degli ANCA, le AAV vengono suddivisi in tre condizioni distinte: MPA, GPA ed EGPA. Tutte le malattie sono associate alla positività degli ANCA nella maggior parte dei casi e condividono tra loro i reperti istopatologici di vasculite necrotizzante pauci-immune; pertanto, sono spesso definite “vasculiti sistemiche necrotizzanti”.

1.2.1. Granulomatosi con poliangoite (GPA)

La prima descrizione della GPA risale al 1931, ad opera di Klinger, con le caratteristiche cliniche e patologiche, successivamente confermate nel 1936 da Wegener. Nel 1954, Godman e Churg hanno introdotto per la prima volta il concetto di GPA, che ha recentemente sostituito l'eponimo della malattia "Granulomatosi di Wegener". Il termine GPA deriva dalla principale caratteristica istopatologica (infiammazione granulomatosa) e dal processo vasculitico della malattia (poliangoite) (27). Secondo la CHCC 2012, la GPA è definita come un processo flogistico, granulomatoso, necrotizzante a carico delle vie respiratorie superiori e inferiori, interessando prevalentemente vasi di piccole e medie dimensioni (ad esempio, capillari, venule, arteriole, arterie e vene) (3).

Epidemiologia

La GPA è una malattia rara. L'incidenza riportata della GPA varia da 2 a 12 casi per milione di abitanti e la prevalenza da 24 a 157 per milione di abitanti (28–30). È stata riportata un'eterogeneità geografica, con tassi di prevalenza maggiori descritti nei Paesi dell'Europa settentrionale rispetto a quelli dell'Europa meridionale. Sembra esserci una variazione dell'incidenza nel tempo, con picchi osservati ogni 6-8 anni,

almeno nel Regno Unito, soprattutto per la GPA, con un picco di incidenza di 28,3 milioni nel 2005 e un nadir di 2,2 milioni nel 2002 (31). Fattori etnici possono contribuire a tale eterogeneità, poiché la GPA è raramente riscontrata negli afroamericani rispetto alla popolazione (32). Inoltre, l'incidenza annuale della GPA in Giappone è solo di 2,1 per milione di persone, mentre l'incidenza della MPA è di 18,2 per milione di persone, e anche le serie di casi provenienti dalla Cina suggeriscono un'incidenza più bassa della GPA rispetto alla MPA. Non c'è predominanza di genere nella GPA e il picco di incidenza è tra la quarta e la sesta decade di vita; al contrario, è molto più rara durante l'infanzia (33).

Manifestazioni cliniche

La GPA può colpire numerosi organi e distretti, con diversi gradi di gravità. Le manifestazioni cliniche della GPA sono riassunte nella tabella 2.

Tabella 2. Dati demografici e tipo di coinvolgimento di organi/sistemi alla diagnosi di GPA.

Aspetti demografici e organi/apparati coinvolti (%)											
Studio	Pazienti (n.)	M/F	Età media	ORL	Polmone	Rene	Cuore	GI	Cute	SNC	SNP
Fauci, 1983 (34)	85	1.3	41	91	94	85	12	–	45	–	–
Anderson, 1992 (35)	265	–	–	75	63	60	<4	–	25	–	–
Hoffman, 1992 (36)	158	1.0	41	92	85	72	6	–	46	8	15
Reinhold-Keller, 2000 (37)	155	1.0	48	94	55	54	13	–	23	–	21
Koldingsnes, 2003 (38)	56	1.7	50	80	61	80	20	5	34	13	23
Stone, 2003 (39)	180	1.5	47	77	60	54	2	2	20	9	–
Holle, 2010 (40)	445	1.0	48-55	91-98	52-67	44-54	6-24	1-8	20-32	10-12	39-41
Solans-Laqué, 2017 (41)	184	1.0	50	72	63	56	11	5	25	6	22
Wójcik, 2019 (42)	417	1.0	51	76	76	60	13	11	34	11	18

ORL: otorinolaringoiatrico; GI: gastrointestinale; SNC: Sistema nervoso centrale; SNP: sistema nervoso periferico.

Sintomi costituzionali

Sintomi sistemici, come iperpiressia, calo ponderale, iporessia ed astenia, possono manifestarsi all'esordio o durante il decorso della malattia nel 30-80% dei pazienti. Tali sintomi prodromici possono durare da settimane a mesi, senza un coinvolgimento d'organo specifico.

Coinvolgimento muscolo-scheletrico

Le manifestazioni muscoloscheletriche, in particolare artralgie e mialgie diffuse, sono comuni, soprattutto durante la fase prodromica della malattia. Una poliartrite non erosiva a carico delle articolazioni di medie e grandi dimensioni è riportata in circa due terzi dei pazienti.

Coinvolgimento delle vie aeree superiori

Sintomi di pertinenza otorinolaringoiatrica (ORL) rappresentano le manifestazioni più tipiche della malattia, riportate da più di tre quarti dei pazienti alla diagnosi, in particolare rinite crostosa, epistassi, sinusite, otite media cronica e policondrite. È possibile un'ipoacusia, sia trasmissiva sia neurosensoriale, secondaria alla flogosi a carico della mucosa dell'orecchio medio, ad una disfunzione della tuba di Eustachio o ad un processo vasculitico dell'arteria cocleare. I pazienti con GPA hanno più tipicamente un coinvolgimento erosivo e distruttivo in sede osteo-cartilaginea, con conseguente deformazione del naso a sella (Figura 4) o perforazione del setto nasale. Le manifestazioni orali sono meno comuni e possono presentarsi come stomatite ulcerosa o come una caratteristica gengivite iperplastica, denominata "iperplasia gengivale a fragola" (Figura 5). L'impegno laringeo può manifestarsi con disфонia, dispnea inspiratoria e/o stridor e portare alla stenosi subglottica fino al 15% dei casi (36). La stenosi sottoglottica legata alla GPA è una condizione minacciosa la prognosi vitale, dovuta ad un fenomeno infiammatorio e/o cicatriziale in sede tracheale (43).



Figura 4. Deformità nasale “a sella” in una paziente con GPA.



Figura 5. Iperplasia gengivale “a fragola” in un paziente con GPA.

Coinvolgimento polmonare

Le vie aeree inferiori sono frequentemente interessate in corso di GPA. Due terzi dei pazienti possono presentare noduli parenchimali bilaterali, che nella metà dei casi possono andare incontro a cavitazione (Figure 6 e 7), predisponendo a sovrainfezioni, in particolare aspergillosi polmonare. Inoltre, circa il 10-20% dei pazienti può sviluppare un'emorragia alveolare diffusa (DAH) secondaria alla capillarite polmonare autoimmune, che può essere pericolosa per la vita e richiedere una presa in carico rianimatoria.

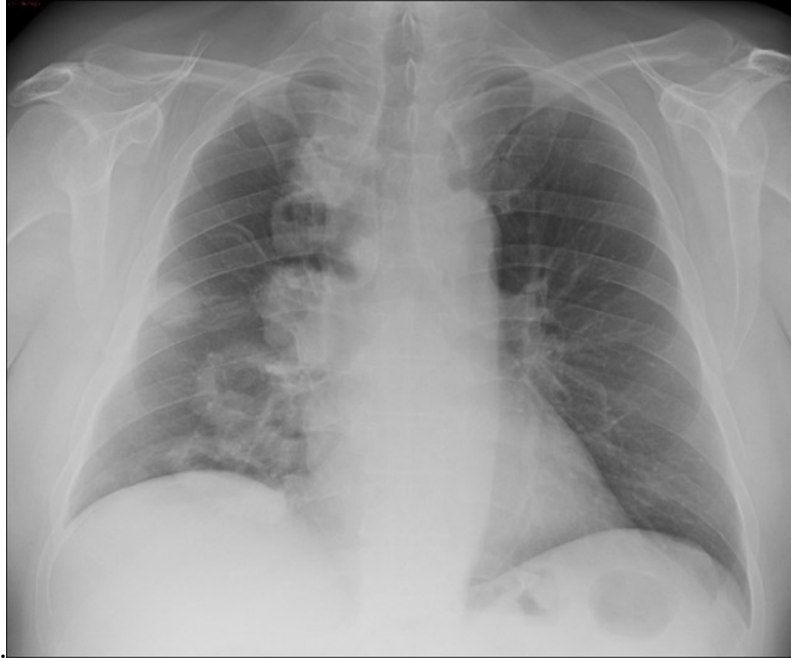


Figura 6. Reperti radiografici compatibili con multipli noduli polmonari complicati da cavitazione in un paziente con GPA.

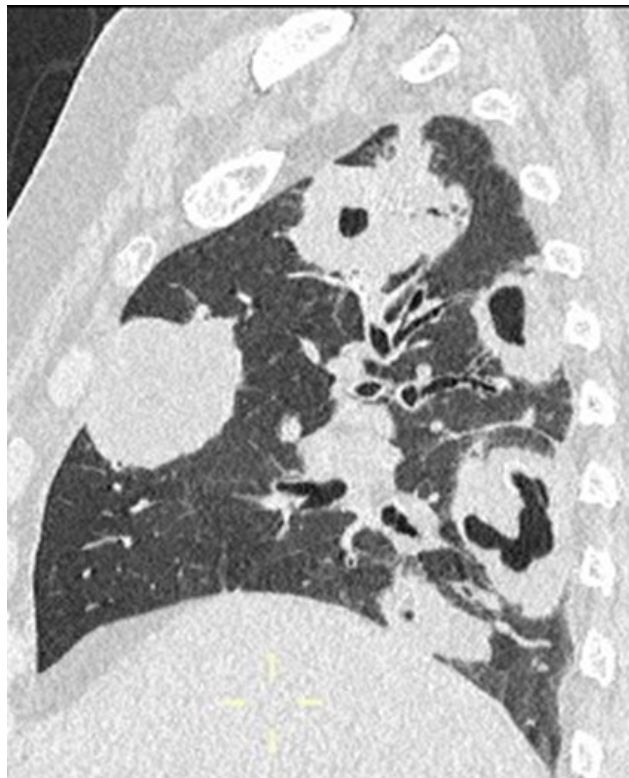


Figura 7. Riscontro HRCT torace di multiple lesioni polmonari ad evoluzione cavitata in un paziente con GPA.

Coinvolgimento renale

L'interessamento glomerulare è la terza manifestazione principale della GPA, riportata nel 40-100% dei pazienti a seconda delle casistiche. Le manifestazioni cliniche comprendono anomalie urinarie isolate come l'ematuria microscopica, la proteinuria subnefrosica fino alla glomerulonefrite rapidamente progressiva, che talvolta necessita un trattamento dialitico sostitutivo. La biopsia renale permette di evidenziare reperti istologici suggestivi di glomerulonefrite necrotizzante a semilune, con pochi o nessun deposito immunologico all'immunofluorescenza diretta ("glomerulonefrite pauci-immune"). Il tasso di progressione a malattia renale terminale è molto variabile ed è uno dei più forti predittori di mortalità nel corso della malattia.

Coinvolgimento neurologico

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico (SNP), rappresentato principalmente dalla mononeurite multipla e dalla polineuropatia sensitivo-motoria, è meno comune rispetto all'EGPA o alla MPA e si verifica in circa il 20% dei pazienti (44). L'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è più raro ed è riportato nel 6-13% dei pazienti, solitamente in fasi più tardive di malattia. La pachimeningite secondaria all'infiammazione granulomatosa del SNC è una delle manifestazioni del SNC descritte, suggestiva, ma non specifica, di GPA (Figura 8). Coinvolgimento dei nervi cranici, lesioni pseudotumorali del SNC, oftalmoplegia esterna e ipoacusia neurosensoriale sono altre potenziali manifestazioni di pertinenza del SNC.

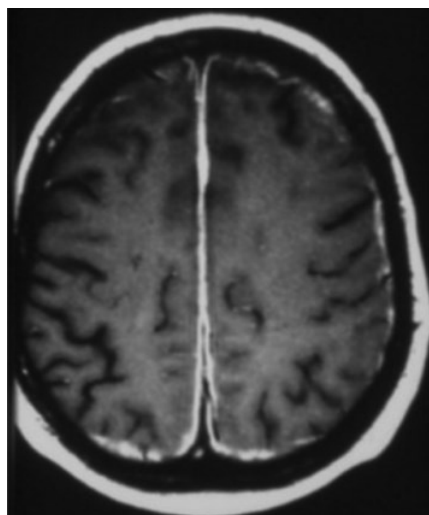


Figura 8. Pachimeningite ipertrofica in un paziente con GPA.

Coinvolgimento cutaneo

Lesioni cutanee vasculitiche si verificano nel 10–50% dei pazienti. La porpora palpabile secondaria a vasculite leucocitoclastica è la manifestazione più comune, solitamente localizzata a livello degli arti inferiori e dei piedi (Figura 9). Reperti cutanei meno comuni sono papule necrotiche a carico delle superfici estensorie degli arti, noduli cutanei, livedo reticularis o ulcerazioni cutanee estese e dolorose (Figura 10). Infine, presentazioni cutanee rare comprendono l'orticaria, il pioderma gangrenoso e la sindrome di Sweet.



Figura 9. Lesioni cutanee purpuriche e necrotizzanti in una paziente con GPA.



Figura 10. Lesioni ischemiche distali a carico delle dita delle mani di un paziente con GPA.

Coinvolgimento oftalmologico ed orbitario

Il coinvolgimento oculare è altrettanto rilevante nella GPA. Le manifestazioni oculari più comuni sono rappresentate dall' episclerite e dalla sclerite (45). Tuttavia, lo spettro clinico oftalmico può essere altamente eterogeneo, con congiuntivite, ulcerazioni corneali, neurite ottica e vasculite retinica come altre potenziali manifestazioni. Il granuloma o pseudo-tumor retrorbitario, che rappresenta il 15% delle manifestazioni oftalmiche, può provocare una compressione delle strutture muscolari o neurologiche, predisponendo alla cecità (46) (Figura 11).

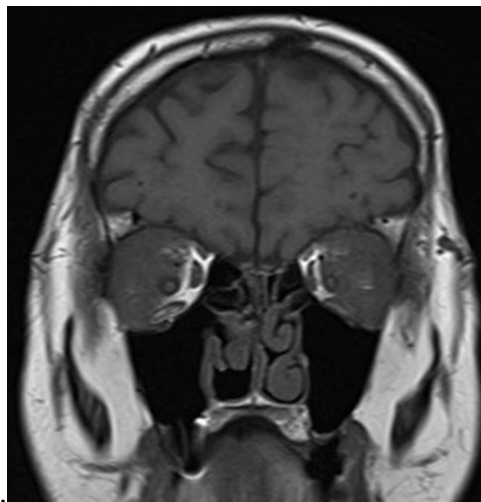


Figura 11. Riscontro RMN di tessuto infiammatorio retro-orbitario con coinvolgimento della muscolatura oculare estrinseca in un paziente con GPA (sequenze T1-pesate).

Altre manifestazioni cliniche

Distretti meno comunemente colpiti dalla GPA includono il tratto gastrointestinale, il cuore (pericardite, miocardite, anomalie del sistema di conduzione), il tratto genitourinario inferiore (in particolare gli ureteri e la prostata) e le ghiandole parotidi. Occasionalmente, la GPA può manifestarsi con masse pseudo-tumorali extrapolmonari, più frequentemente a carico della mammella e del parenchima renale.

In alcuni studi è emerso un incrementato rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti affetti da AAV, in particolar modo durante le fasi floride di malattia. In effetti, il tasso di incidenza delle trombosi venose è stato di 7 su 100 pazienti/anno, rispetto a 0,3 su 100 pazienti/anno nella popolazione generale; questo dato giustificherebbe una

valutazione periodica dei fattori di rischio trombotici tradizionali in questi pazienti (47–49).

Fenotipi patologici

Sebbene una definizione precisa non sia stata ancora ampiamente accettata, la GPA può essere differenziata in due fenotipi clinici distinti: la GPA sistemica/generalizzata e la GPA localizzata/limitata (3). Glomerulonefrite, DAH, coinvolgimento di uno o più organi vitali oppure la presenza di manifestazioni meno severe nel contesto di sintomi sistemici rilevanti, sono caratteristiche suggestive di una GPA sistemica. Al contrario, una malattia limitata è tipicamente circoscritta alle vie respiratorie superiori e/o inferiori, in assenza di manifestazioni severe. In particolare, tali forme sembrano differire anche dal punto di vista istologico: la GPA sistemica è più spesso associata a lesioni prevalentemente vasculitiche, mentre le caratteristiche granulomatose sembrano essere più evidenti nei pazienti con GPA localizzata (50). Inoltre, mentre il 90% dei pazienti con GPA sistemica presenta PR3-ANCA, solo il 50-80% di coloro con GPA limitata mostra una positività degli ANCA.

Meno di un terzo di tutti i pazienti con GPA presenta una malattia limitata alla diagnosi. Le forme limitate colpiscono più frequentemente le donne rispetto agli uomini e in età leggermente più giovane rispetto al fenotipo sistemico (39). Tuttavia, nella maggior parte dei casi si verifica una progressione verso un fenotipo sistemico di GPA. Pertanto, una malattia persistente e strettamente localizzata è rara e riguarda meno del 5% di tutti i pazienti (40,51). Al contrario, una volta controllate le manifestazioni vasculitiche più severe, una GPA sistemica può evolvere ulteriormente come forma localizzata ma spesso persistente, come evidenziato dalla rinite crostosa o dalla stenosi subglottica.

Istopatologia

In alcuni pazienti, la combinazione di elementi clinici altamente suggestivi e la positività degli ANCA può essere sufficiente per porre diagnosi di GPA. Tuttavia, la conferma istologica è generalmente preferibile e dovrebbe essere eseguita quando si sospetta un coinvolgimento renale. La biopsia renale ha un valore prognostico per il recupero funzionale (52,53) e svolge un ruolo importante nella diagnosi differenziale con altre cause di nefropatia, come la tossicità da farmaci.

Sebbene altamente sicura e fattibile, la biopsia nasale e/o sinusale fornisce una diagnosi certa solo nel 20% e 50% dei casi, rispettivamente (54,55).

La biopsia cutanea permette di evidenziare una vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi, che è aspecifica ai fini diagnostici. D'altra parte, nei pazienti che presentano noduli cutanei legati alla GPA, si possono osservare istologicamente reperti compatibili con vasculite necrotizzanti o granulomatosi delle arteriole medie o, più spesso, granulomi extravascolari. La broncoscopia combinata con il lavaggio broncoalveolare è essenziale per confermare la presenza di un'emorragia alveolare ed escludere un concomitante processo infettivo. La biopsia polmonare transbronchiale può mostrare lesioni infiammatorie granulomatosi in circa il 25% dei casi, ma raramente mostra alterazioni vasculitiche. La biopsia chirurgica dei noduli polmonari contribuisce più spesso alla diagnosi, mostrando vasculite necrotizzante fino al 60% dei casi, talvolta in associazione a granulomi vascolari o extravascolari. Nei pazienti con emorragia alveolare, la biopsia polmonare può evidenziare infiltrati alveolari diffusi ed emorragia, con vari gradi di capillarite necrotizzante e flogosi granulomatosi. La biopsia in sede tracheale deve essere evitata quando si sospetta una stenosi subglottica, poiché può essere dannosa e fornire informazioni diagnostiche in meno di un quarto dei casi. La biopsia neuromuscolare, in particolare del muscolo peroneo e dei rami nervosi, ha una sensibilità diagnostica del 60% nei pazienti con coinvolgimento dei nervi periferici clinicamente diagnosticato (Figura 12); tuttavia, questa procedura può essere potenzialmente complicata da un deficit sensitivo irreversibile nella sede del campionamento.

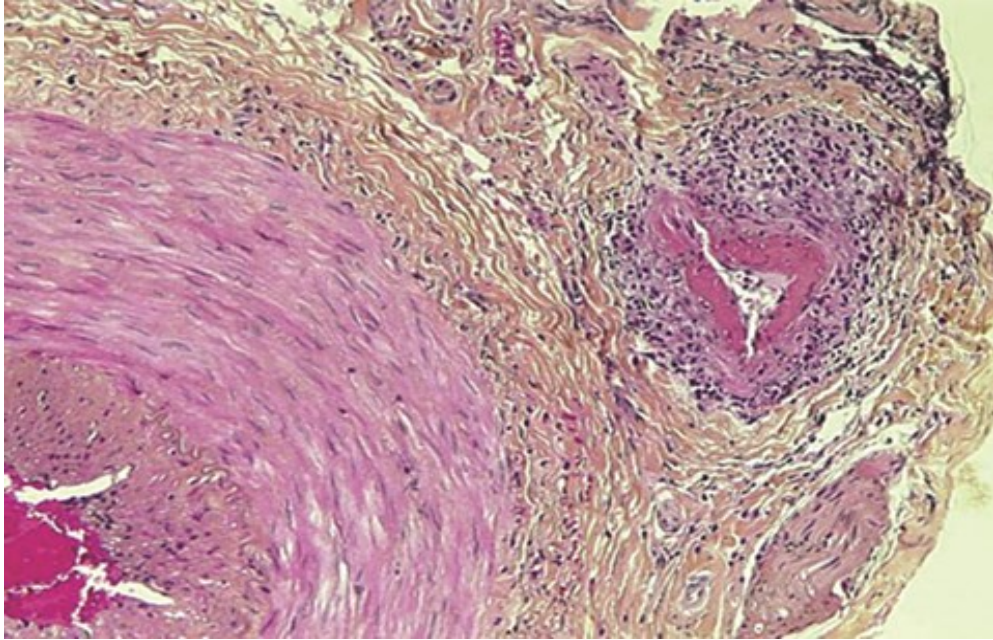


Figure 12. Vasculite di un vaso di piccolo calibro su un campione di biopsia neuromuscolare di un paziente con GPA.

1.2.2. Poliangoite microscopica (MPA)

La MPA non è stata inizialmente presa in considerazione nei criteri classificativi definiti nel 1990 dall'ACR. Poiché la MPA era ritenuta una variante "microscopica" della PAN, queste due entità sono state inizialmente concepite come sottotipi distinti di un'unica entità patologica. La MPA è stata unanimemente riconosciuta come una condizione patologica distinta a metà degli anni '90, con la CHCC del 1994 (56). La scoperta di ANCA (57), generalmente assenti nella PAN, e l'identificazione di caratteristiche istologiche distintive (es. glomerulonefrite necrotizzante, capillarite polmonare), hanno consolidato la distinzione tra MPA e PAN.

Epidemiologia

La MPA è una malattia rara. Poiché PAN e MPA sono state a lungo raggruppate, solo gli studi più recenti offrono informazioni affidabili sull'epidemiologia di quest'ultima. L'incidenza totale annua è stimata a 3-24 per milione di popolazione e la prevalenza a 25-94 per milione di popolazione (29,30). La MPA è stata riportata in tutto il mondo e può potenzialmente colpire tutte le etnie. Rispetto alla GPA, più frequente della MPA nel Nord Europa, la MPA è più comune nell'Europa meridionale ed è pressochè il sottotipo esclusivo di AAV nei pazienti giapponesi e cinesi (33). Gli uomini sono colpiti con una frequenza leggermente superiore, con un rapporto maschio/femmina che varia da 1,1 a 1,8. L'età media di insorgenza è di circa 50 anni, sebbene dati recenti suggeriscano un progressivo aumento dell'incidenza con l'età, con un picco nella sesta e settima decade (58).

Manifestazioni cliniche

Le principali caratteristiche cliniche della MPA, basate sulle coorti internazionali retrospettive più rilevanti, sono elencate nella tabella 3.

Tabella 3. Dati demografici e tipo di coinvolgimento di organi/apparati alla diagnosi di MPA.

Dati demografici e organi/sistemi coinvolti (%)											
Studio	Pazienti (n.)	M/F	Età media	ORL	Polmone	Rene	Cuore	GI	Cute	SNC	SNP
Serra, 1984 (59)	53	1.5	53	30	55	100	15	51	60	15	19
Savage, 1985 (60)	34	1.8	50	–	–	100	–	–	–	18	18
D'Agati, 1986 (61)	20	1.0	50	–	55	100	–	–	35	40	15
Adu, 1987 (62)	43	1.7	–	20	34	100	9	56	53	0	14
Guillevin, 1999a (63)	85	1.2	57	–	25	79	–	30	62	12	58
Sada, 2014 (64)	78	0.8	71	9	39	91	8	0	21	–	–
Solans-Laqué, 2017 (41)	167	1.0	64	10	43	86	11	5	17	5	25
Chang, 2019 (65)	276	1.0	63	30	74	96	–	20	20	–	–
Kim, 2019 (66)	54	0.7	68	24	56	89	24	7	15	9	20
Wójcik, 2019 (42)	106	1.0	64	17	57	95	10	11	23	2	19

ORL: otorinolaringoiatrico; GI: gastrointestinale; SNC: Sistema nervoso centrale; SNP: sistema nervoso periferico.

Sintomi sistemici e muscolo-scheletrici

A differenza della GPA, che si manifesta spesso con segni e sintomi flogistici ORL, la MPA può esordire in modo più insidioso, con sintomi costituzionali aspecifici, come febbre, calo ponderale, astenia, artromialgie e, più raramente, artrite. Prima di giungere ad una diagnosi definitiva, è possibile assistere ad un decorso indolente di diversi mesi o addirittura anni, con sintomi sistemici lievi o persino un espettorato episodico, lieve e ignorato, talvolta associato ad emoftoe.

Coinvolgimento renale

La glomerulonefrite rapidamente progressiva è una delle caratteristiche principali della MPA (Figura 13). L'interessamento renale è apparso quasi universale nelle prime casistiche di pazienti con MPA, anche se questi casi sono stati descritti principalmente da nefrologi (67). Le manifestazioni renali iniziali sono spesso silenti, ma il riscontro di ematuria microscopica, in combinazione con proteinuria non nefrosica, di solito precede il deterioramento progressivo della funzione renale. I pazienti che presentano solo un coinvolgimento renale sono spesso indicati come affetti da malattia limitata a livello renale o vasculite renale. La maggior parte di questi casi evolverà, se non adeguatamente trattati, a MPA.

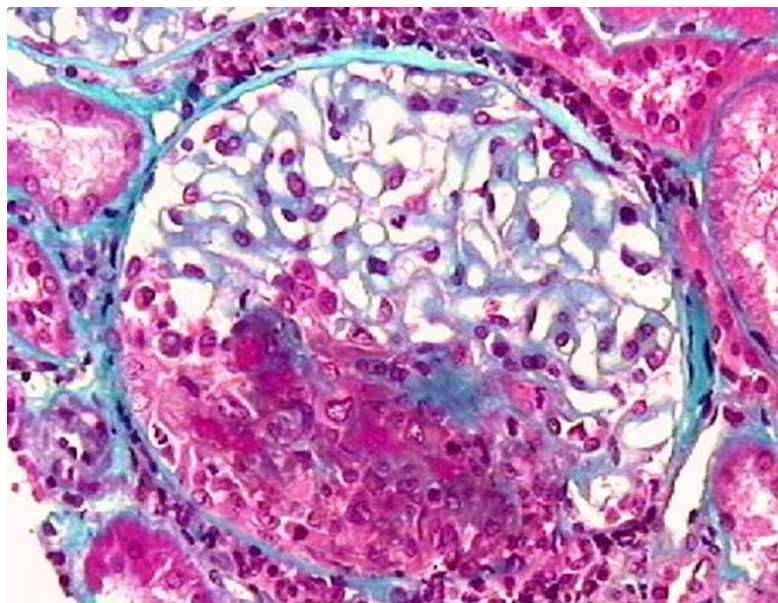


Figura 13. Reperti istologici renali compatibili con glomerulonefrite necrotizzante con semilune extracapillari in un paziente con MPA.

Coinvolgimento polmonare

La DAH secondaria a capillarite polmonare è una manifestazione respiratoria tipica della MPA. In circa due terzi dei casi, l'emoftoe può precedere una grave emorragia polmonare, che di solito è caratterizzata da dispnea e anemia e può progredire fino a un danno alveolare diffuso e ad una sindrome da distress respiratorio acuta (Figura 14) (67). In alcuni casi, la DAH e la glomerulonefrite possono coesistere, dando luogo ad una sindrome nefro-polmonare (68). L'ILD è una manifestazione polmonare meno

nota della MPA e la sua correlazione con episodi di emorragia alveolare subclinica è ancora controversa. D'altra canto, nella genesi dell'ILD è stato recentemente suggerito un potenziale ruolo pro-fibrotico degli anti-MPO (69). Inoltre, l'ILD è stata anche descritta come un processo isolato a carico dei polmoni, in assenza di altre manifestazioni sistemiche di malattia, in pazienti con MPO-ANCA, più frequentemente nella popolazione giapponese. Infine, recenti evidenze hanno riportato un'alta prevalenza di bronchiectasie in pazienti con AAV e positività degli anti-MPO, anche in assenza di ILD (70).

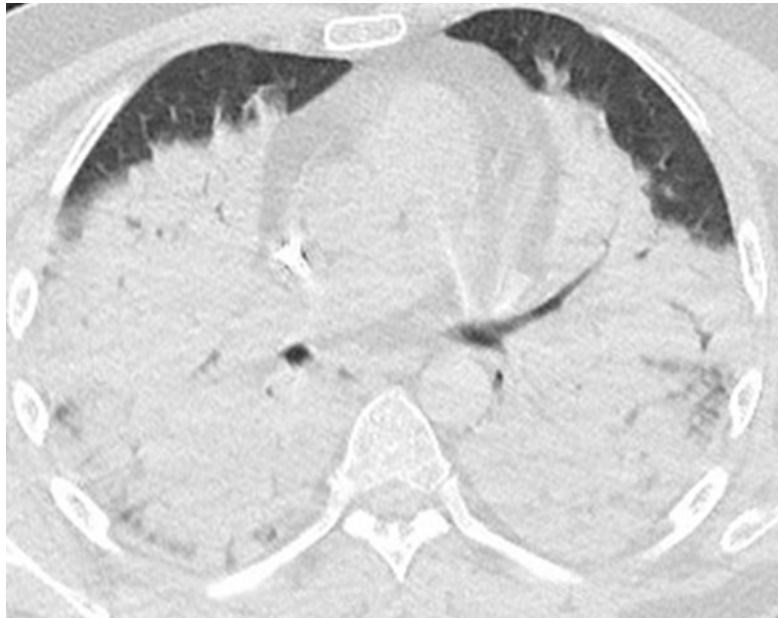


Figure 14. Quadro HRCT polmonare con infiltrati polmonari bilaterali secondari ad emorragia alveolare diffusa in un paziente con MPA.

Coinvolgimento cutaneo

Manifestazioni cutanee sono riportate in circa la metà dei pazienti con MPA. La porpora palpabile e le lesioni maculo-papulari a carico degli arti inferiori sono le lesioni cutanee più frequenti. Altre manifestazioni cutanee descritte sono vescicole, ulcerazioni, noduli, emorragie a scheggia, livedo reticularis, edema del viso ed aftosi orale. Sebbene la vasculite necrotizzante dei piccoli vasi debba essere sempre ricercata dall'anatomopatologo, l'esame istologico rivela più frequentemente segni di vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi dermici.

Coinvolgimento neurologico

Il coinvolgimento del SNP si verifica in circa il 20% dei pazienti (60,62). L'esordio clinico è generalmente brusco, con parestesie, disestesie e deficit neurologici motori, non preceduti da sintomi prodromici. La mononeurite multipla è il quadro più frequente e rappresenta il 60% delle manifestazioni a carico del SNP, seguito dalla polineuropatia simmetrica. La vasculite necrotizzante può essere rilevata nell'80% delle biopsie del nervo surale. L'interessamento del SNC, rappresentato principalmente da emorragie subaracnoidee, eventi cerebro-vascolari, meningiti e neuropatie craniche, è meno frequent e descritto in circa il 10% dei pazienti.

Coinvolgimento gastrointestinale

Secondo i dati disponibili in letteratura, il tratto gastrointestinale è interessato nel 30-56% dei pazienti affetti da MPA (71,72). L'angina addominale secondaria alla vasculite intestinale, ad esordio tipicamente entro 15-30 minuti dall'assunzione di cibo, è il sintomo più frequentemente riportato, presente fino al 50% dei pazienti. Nei casi più severi, possono manifestarsi eventi emorragici o ischemici a carico dell'intestino tenue o del colon crasso, ulcerazioni e/o perforazioni.

Altre manifestazioni cliniche

L'interessamento cardiovascolare nella MPA è riportato nel 10-15% dei pazienti (63). Cardiomiopatia, ischemia miocardica subclinica e pericardite sono le manifestazioni cardiovascolari più comuni. Le manifestazioni oculari, in particolare la flogosi palpebrale, l'episclerite, la sclerite (Figura 15), gli essudati retinici cotonosi, la vasculite retinica e la coroidite, possono essere raramente osservate in corso di MPA. Processi rinosinuitici di lieve entità, non granulomatosi né erosivi, e, pertanto, non specifici, sono spesso descritte nelle casistiche di MPA (59,60,62). Se tali riscontri possano identificare una manifestazione meno usale di MPA o se debbano evocare una GPA come diagnosi alternativa è ancora oggi dibattuto.



Figura 15. Infiammazione della porzione anteriore della sclera, suggestiva di una sclerite anteriore diffusa, in un paziente con MPA.

Istopatologia

I reperti istopatologici nei pazienti con manifestazioni renali sono rappresentati dalla presenza di una glomerulonefrite proliferativa necrotizzante. Le semilune extracapillari sono presenti in quasi tutte le biopsie renali e spesso coinvolgono più del 60% dei glomeruli. In accordo con la classificazione di Berden, sono state proposte quattro categorie istologiche: focale, crescentica, sclerotica e mista, a seconda della predominanza di glomeruli normali, semilune cellulari o sclerosi glomerulare (53). La severità della nefropatia e la prognosi funzionale renale sono dipendenti dalla presenza di sclerosi glomerulare e di tubulopatia, nonché dall'attività della glomerulonefrite a semilune. Un approccio per classificare le alterazioni istologiche renali in corso di AAV è stato recentemente sviluppato dal Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score, la quale comprendeva la glomerulosclerosi, l'atrofia tubulare, la fibrosi interstiziale e l'arteriosclerosi (73). Nel 2018, Brix e colleghi hanno proposto un nuovo punteggio, denominato "ANCA renal risk score", il quale è in grado di predire la malattia renale terminale, in funzione della percentuale di glomeruli normali, della presenza di fibrosi interstiziale/atrofia tubulare e della funzione renale al momento della diagnosi (74). I criteri di classificazione proposti per l'interessamento renale correlato all'AAV sono illustrati nella figura 16.

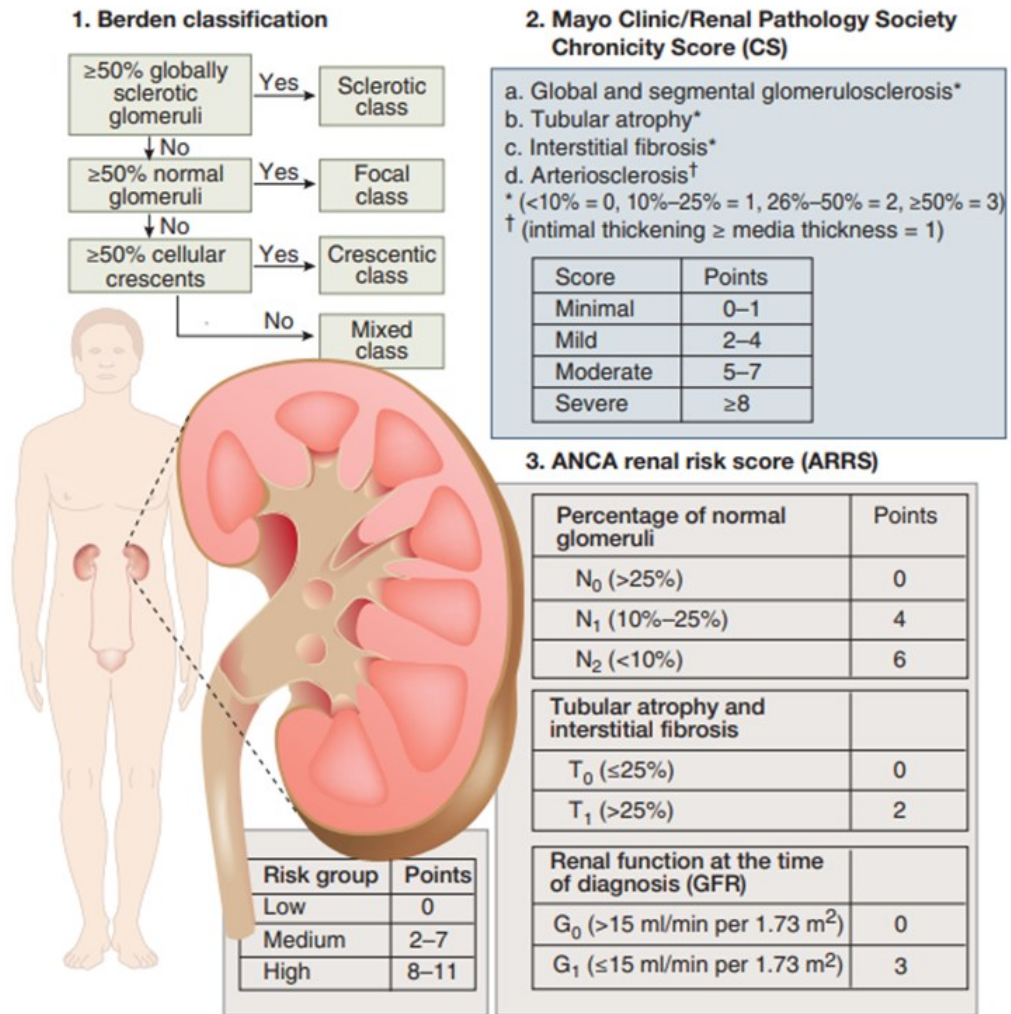


Figura 16. Diversi set di criteri di classificazione del coinvolgimento renale in corso di AAV (75).

1.2.3. Granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA)

La EGPA è una condizione patologica caratterizzato da un processo vasculitico polmonare e sistemico dei piccoli vasi, granulomi extravascolari e ipereosinofilia, e si manifesta tipicamente nel contesto di asma ad insorgenza tardiva e rinosinusite cronica. La EGPA è stata descritta per la prima volta nel 1951 da due patologi, Churg e Strauss, i quali definirono tre caratteristiche istopatologiche principali: un infiltrato tissutale eosinofilo, una vasculite necrotizzante e granulomi extravascolari (76).

Epidemiologia

La EGPA è il sottotipo meno comune tra le AAV. La sua incidenza annuale è compresa tra 0 e 4 casi per milione di abitanti l'anno e la prevalenza tra 7 e 22 casi per milione di abitanti (29). L'età media alla diagnosi di EGPA è di circa 45-50 anni, in assenza di una predominanza tra maschi e femmine. La EGPA raramente presenta un esordio in età infantile; in tale contesto, la patologia sembra avere un decorso più aggressivo, con un coinvolgimento polmonare e cardiovascolare predominante (77,78).

Manifestazioni cliniche

Le principali caratteristiche cliniche dell'EGPA sono descritte nella tabella 4.

Tabella 4. Dati demografici e tipo di coinvolgimento di organi/apparati alla diagnosi di EGPA.

Aspetti demografici e organi/sistemi coinvolti (%)												
Studio	Pazienti (n.)	M/F	Età media	Asma	ORL	Polmone	Rene	Cuore	GI	Cute	MSK	SNP
Chumbley, 1977 (79)	30	2.3	47	100	70	27	20	16	17	66	20	63
Lanham, 1984 (80)	16	3.0	38	100	70	72	49	47	59	–	51	66
Guillevin, 1987 (81)	43	1.26	43	100	21	77	16	49	37	–	28	67
Haas, 1991 (82)	16	3.0	42	100	10	62	31	56	56	68	31	75
Abu-Shakra, 1994 (83)	12	1.0	48	100	83	58	8	42	8	67	42	92
Guillevin, 1999 (84)	96	0.9	48	100	47	38	16	30	33	51	41	78
Solans, 2001 (85)	32	0.4	42	100	–	53	13	28	38	69	–	44
Sablé-Fourtassou, 2005 (86)	112	1.0	52	100	77	65	16	35	32	52	37	72
Comarmond, 2013 (87)	383	1.1	50	91	48	39	22	31	23	40	30	46
Kim, 2013 (88)	52	1.3	49	79	62	62	14	12	31	42	–	54
Solans-Laqué, 2017 (41)	99	1.0	53	92	53	60	32	20	2	37	53	39
Saku, 2018 (89)	188	0.6	60	95	51	35	18	11	12	42	–	88
Wójcik, 2019 (42)	102	0.5	45	98	80	–	25	42	25	50	–	–

ORL: otorinolaringoiatrico; GI: gastrointestinale; MSK: muscolo-scheletrico; SNP: sistema nervoso periferico.

Storia naturale dell'EGPA

Lanham et al. hanno identificato tre fasi distinte di malattia: 1) fase prodromica: può durare diversi anni e consiste nella presenza di asma bronchiale e altre manifestazioni atopiche non specifiche, tra cui la rinosinusite cronica. 2) fase eosinofila: caratterizzata dalla comparsa di eosinofilia a livello periferico ed infiltrazione eosinofila tissutale, in particolare a livello miocardico, polmonare e gastroenterico; 3) fase vasculitica: processo infiammatorio a carico dei vasi di medio e piccolo calibro, con particolare tropismo per il SNP, la cute e, più raramente, il rene; si ritiene che tale fase emerga mediamente 4-9 anni dopo l'insorgenza dell'asma. Tali fasi possono non susseguirsi cronologicamente nella storia naturale della malattia ed un certo grado di sovrapposizione clinica è possibile. L'eosinofilia periferica è tipicamente presente in caso di malattia attiva non trattata e spesso è $>1500/\text{mm}^3$ (97% dei pazienti). La conta media degli eosinofili alla diagnosi è di circa $7.500/\text{mm}^3$, sebbene in alcune situazioni essa possa superare i $50.000/\text{mm}^3$. L'associazione di eosinofilia $>1500/\text{mm}^3$ con l'asma è altamente suggestiva per una diagnosi di EGPA, sebbene tali valori possano essere sottostimati in caso di concomitante terapia steroidea sistemica.

Sintomi costituzionali

Analogamente alla GPA e alla MPA, i sintomi sistemici, come febbre o perdita di peso, sono presenti nella maggior parte dei pazienti e il loro sviluppo in pazienti con storia di asma bronchiale dovrebbe destare il sospetto di una possibile EGPA.

Coinvolgimento muscoloscheletrico

Le artralgie, che interessano prevalentemente le grandi articolazioni più grandi, sono frequenti e spesso si manifestano nelle prime fasi di malattia. L'artrite con segni infiammatori locali è più rara e non è gravata da un potenziale erosivo o deformante. Le mialgie sono presenti nella metà dei pazienti.

Coinvolgimento ORL

Una pansinusite è molto comune in corso di EGPA, generalmente associata a rinite e a poliposi rinosinusale (Figura 17). Tali elementi si differenziano dal coinvolgimento ORL in corso di GPA per l'assenza di caratteristiche erosive e destruenti. Questi sintomi generalmente precedono l'insorgenza della vasculite, ma possono anche

presentare un decorso remittente-ricidivante una volta che le manifestazioni sistemiche sono state trattate con successo.

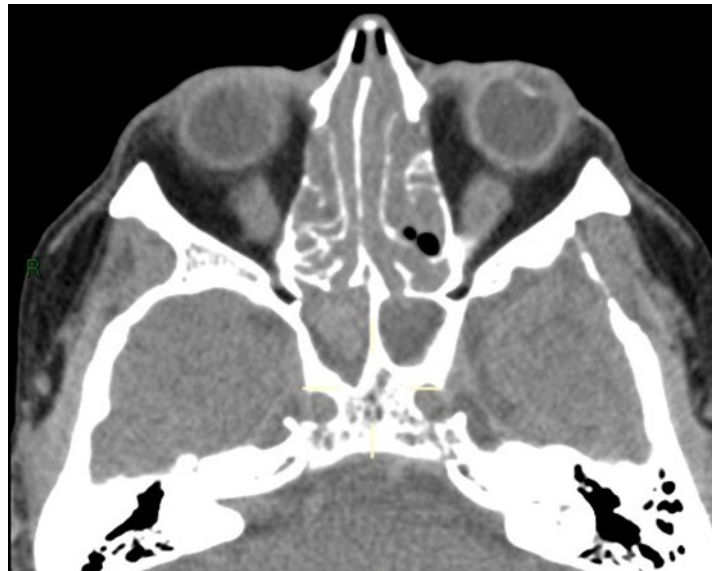


Figura 17. Tc seni paranasali mostrante una sinusite bilaterale con coinvolgimento massivo dei seni etmoidali e sfenoidali in un paziente con EGPA.

Coinvolgimento polmonare

L'asma è la caratteristica peculiare della EGPA e di solito precede le manifestazioni sistemiche. A differenza dell'asma comune, quella in corso di EGPA compare relativamente tardi, intorno ai 35 anni. La gravità e la frequenza degli attacchi asmatici di solito aumentano fino alla comparsa delle manifestazioni vasculitiche; non sono rari casi di asma bronchiale grave, steroide-dipendente, condizionante in casi severi una situazione di insufficienza respiratoria. La radiografia del torace è spesso alterata e il 38-77% dei pazienti presenta infiltrati polmonari transitori e labili, che solo raramente vanno incontro a cavitazione, a differenza della GPA. Gli infiltrati polmonari, quando manifesti nel contesto di un' ipereosinofilia, possono mimare la presenza di una polmonite eosinofila cronica. Il versamento pleurico, solitamente sotto forma di essudato eosinofilo, è raramente descritto al momento della diagnosi (3% dei pazienti). In casi di elevata severità, può verificarsi un'emorragia alveolare secondaria ad una capillarite polmonare, sebbene si tratti di un evento più raro rispetto alla MPA

e alla GPA.

Coinvolgimento neurologico

La neuropatia periferica, solitamente sotto forma di mononeurite multipla, si riscontra nel 65% dei pazienti e la sua presenza è altamente suggestiva della diagnosi di EGPA in un paziente con asma ed eosinofilia. Sebbene il deficit motorio possa andare incontro a progressiva risoluzione, le sequele sul piano sensitivo possono persistere a lungo, con un recupero funzionale imprevedibile. I pazienti con mononeurite multipla hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli senza questa caratteristica. In un ampio studio multicentrico su 193 pazienti con EGPA, PAN e MPA senza fattori prognostici sfavorevoli, la mononeurite multipla era statisticamente associata al fallimento del trattamento iniziale e richiedeva un ulteriore trattamento immunosoppressivo (90). Il coinvolgimento del SNC è relativamente raro e si verifica nel 5-10% dei pazienti. Le lesioni cerebrovascolari ischemiche sono presenti nella metà dei pazienti, l'emorragia intracerebrale e/o subaracnoidea in un quarto, la perdita dell'acuità visiva in un terzo, mentre neuriti craniche in un quinto dei pazienti (91).

Coinvolgimento cutaneo

La porpora cutanea è presente in quasi la metà dei casi e i noduli sottocutanei in un terzo dei pazienti. Le biopsie cutanee possono evidenziare la presenza di granulomi extravascolari ed infiltrati eosinofili; tali noduli sono le lesioni cutanee più caratteristiche della EGPA. Altre manifestazioni cutanee comprendono il fenomeno di Raynaud, la livedo reticularis, lesioni orticarioidi, necrosi cutanea, papule infiltrate, vescicole, bolle e ischemia digitale.

Coinvolgimento cardiaco

L'interessamento cardiaco è una delle manifestazioni più gravi della EGPA, nonché la causa di morte in questi pazienti. L'incidenza riportata delle manifestazioni cardiache dipende dalla metodica adoperata ai fini diagnostici, variando dal 17%, quando si utilizza l'elettrocardiografia, al 92%, negli studi autoptici. Lo spettro del coinvolgimento cardiaco nella EGPA è eterogeneo e comprende la pericardite, la miocardite, aritmie e, più raramente, ischemia miocardica, infarto del miocardio e morte improvvisa. I pazienti con coinvolgimento cardiaco sono più frequentemente

ANCA-negativi e hanno una maggiore conta eosinofila nel sangue periferico rispetto ai pazienti privi di cardiopatia EGPA-relata (92). L'ecocardiografia può mostrare diverse anomalie, tra cui una diminuzione dei parametri cardiocinetici, che non sono, tuttavia, dotate di elevata specificità per la vasculite. La risonanza magnetica cardiaca è dotata di una maggiore sensibilità nell'individuazione del coinvolgimento cardiaco secondario ad EGPA ed è stata proposta per la valutazione dei pazienti, con o senza sintomi clinici (Figura 18) (93,94). Tuttavia, il valore prognostico dei reperti di cardio-RMN è tuttora incerto. Nei pazienti senza altri segni di cardiomiopatia, le anomalie rilevate in corso di cardio-RMN non sembrano influenzare negativamente la prognosi dei pazienti (95).

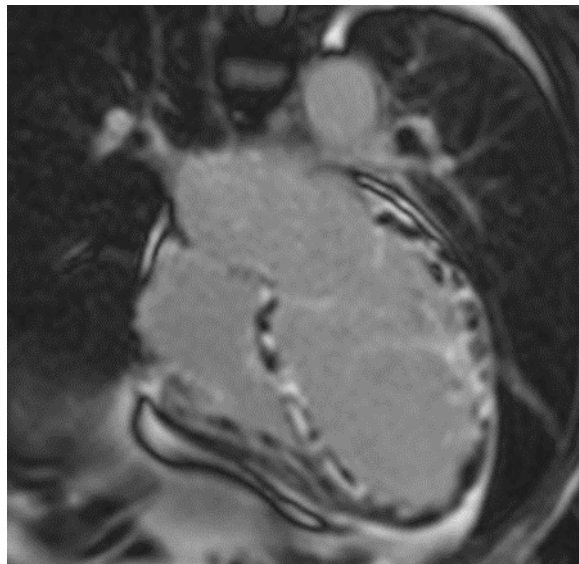


Figura 17. Risonanza magnetica cardiaca evidenziante un quadro di miocardite diffusa con significativo late enhancement tardivo del mdc, in associazione a trombosi endocavitaria in un paziente con EGPA.

Coinvolgimento gastrointestinale

I sintomi del tratto digestivo, tra cui dolore addominale, diarrea e sanguinamento, si verificano nel 30-60% dei pazienti con EGPA. La perforazione intestinale è la complicanza più grave ed è associata ad un elevato tasso di mortalità. Vasculite e granulomi possono essere presenti istologicamente in tutto il tratto gastrointestinale, ma si verificano più spesso a livello dell'intestino tenue e del colon (96). L'infiltrato eosinofilo può indurre, inoltre, un ispessimento dell'esofago e di altri tratti gastrointestinali e mostra una pronta risposta ai glucocorticoidi.

Coinvolgimento renale

La malattia renale in corso di EGPA è meno frequente e severa rispetto alla GPA e alla MPA. A seconda delle casistiche, meno del 25% dei pazienti ne risultano affetti. La lesione glomerulare che caratterizza l'EGPA è la glomerulonefrite proliferativa con caratteri necrotizzanti e semilune, indistinguibile dalle altre forme di AAV. Sono possibili altre lesioni renali, come gli infiltrati interstiziali eosinofili e i granulomi. Nell'EGPA, la glomerulonefrite è di solito associata alla positività degli anti-MPO.

Fenotipi clinici di EGPA in funzione dello status degli ANCA

Solamente il 25-40% dei pazienti con EGPA è ANCA-positivo, nella maggior parte dei con positività degli anti-MPO. Recenti evidenze suggeriscono che nell'ambito dell'EGPA è possibile identificare due fenotipi geneticamente e clinicamente distinti in funzione della presenza degli ANCA (97). L'EGPA MPO-positiva, associata a varianti HLA-DQ, è caratterizzata da una maggiore frequenza di manifestazioni vasculitiche, come glomerulonefrite, porpora cutanea, neuropatia periferica ed emorragia alveolare. D'altro canto, la negatività degli ANCA correla con l'infiltrazione tissutale di eosinofili, caratteristica dei noduli polmonari e del coinvolgimento cardiaco (86,98).

Dopo un follow-up medio di 3 anni, i tassi di sopravvivenza e di ricaduta dei pazienti non differivano in base allo status degli ANCA, ma gli studi di follow-up a lungo termine suggeriscono, da un lato, un maggior rischio di recidive nei pazienti ANCA-positivi e, dall'altro, un tasso di mortalità più alto nei pazienti ANCA-negativi, principalmente a causa del prevalente coinvolgimento miocardico (87,99).

Istopatologia

Le tre lesioni caratteristiche per la diagnosi di EGPA, anche se non tutte presenti contemporaneamente, sono la vasculite necrotizzante, la flogosi granulomatosa extravascolare e l'infiltrazione eosinofila. Le lesioni vasculitiche possono essere granulomatose o non granulomatose e tipicamente coinvolgono le piccole arterie, insieme alla necrosi fibrinoide. I pazienti con EGPA sono spesso sottoposti a polipectomia rinosinusale, anche se la sensibilità diagnostica dell'esame istologico in questa sede rimane limitata. Nei polmoni, le caratteristiche istologiche dell'EGPA comprendono vasculite necrotizzante in associazione ad aree alveolari compatibili con polmonite eosinofila. Le lesioni extrapolmonari si trovano più comunemente in sede

cardiaca, gastrointestinale e, in misura minore, a livello renale. Le lesioni istologiche più comuni osservate nel cuore sono l'infiltrazione granulomatosa e/o eosinofila del miocardio e la vasculite dei vasi coronarici. Le lesioni cutanee e sottocutanee, tra cui i cosiddetti “granulomi di Churg-Strauss”, mancano di specificità diagnostica e il 50% di tali lesioni può presentarsi anche in altre patologie sistemiche diverse dall'EGPA.

1.2.4. Criteri classificativi ACR/EULAR 2022 per le AAV

Negli ultimi decenni, la crescente comprensione delle diverse forme di vasculite favorita dall'introduzione degli ANCA e dal miglioramento delle metodiche di imaging trasversale, ha progressivamente incrementato la necessità di aggiornamento dei criteri classificativi pubblicati dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 (100–102). Al fine di implementarne la sensibilità, l'ACR e l'EULAR hanno aggiornato e validato nel 2022 nuovi criteri classificativi per la GPA, MPA e EGPA (103–105). Tali set di criteri hanno il vantaggio di essere validati nel contesto di ampie coorti di pazienti con AAV, includendo nei gruppi comparatori pazienti con altre forme di AAV o di vasculiti dei vasi medio/piccolo calibro, al fine di ottimizzarne la capacità discriminatoria. Gli items adoperati sono distinti in items clinici, laboratoristici, radiologici ed istologici, ciascuno dotato di un punteggio proporzionale all'effettivo contributo classificativo. I nuovi criteri classificativi ACR/EULAR hanno la peculiarità di essere applicati nel contesto di pazienti che presentano già una diagnosi di vasculite dei vasi di piccolo o medio calibro e nei quali siano già state escluse patologie potenzialmente mimanti una AAV. Infine, è necessario specificare che tali criteri non devono essere utilizzati per porre una diagnosi clinica, ma esclusivamente per identificare classi omogenee di pazienti con AAV da arruolare nell'ambito di studi clinici (Figura 18-19-20).

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY
 CLASSIFICATION CRITERIA FOR **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage, or septal defect / perforation	+3
Cartilaginous involvement (inflammation of ear or nose cartilage, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	+2
Conductive or sensorineural hearing loss	+1

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	+5
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	+2
Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy	+2
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging	+1
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+1
Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

Figura 18. Criteri classificativi ACR/EULAR 2022 della GPA. Uno score ≥ 5 punti è necessario per la classificazione della GPA; sensibilità 93% (95% CI 87-96%), specificità 94% (95% CI 89-97%) (103).

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY
 CLASSIFICATION CRITERIA FOR **MICROSCOPIC POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having microscopic polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage or septal defect / perforation	-3
--	-----------

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies ANCA positive	+6
Fibrosis or interstitial lung disease on chest imaging	+3
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+3
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

Figura 19. Criteri classificativi ACR/EULAR 2022 della MPA. Uno score ≥ 5 punti è necessario per la classificazione della MPA; sensibilità 91% (95% CI 85-95%), specificità 94% (95% CI 92-96%) (104).

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY
 CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

Figura 20. Criteri classificativi ACR/EULAR 2022 della EGPA. Uno score ≥ 6 punti è necessario per la classificazione della EGPA; sensibilità 93% (95% CI 87-96%), specificità 94% (95% CI 89-97%) (105).

1.2.5. Terapia delle AAV

Negli ultimi decenni sono stati compiuti progressi significativi nella gestione terapeutica delle AAV. Prima dell'introduzione degli agenti immunosoppressivi, l'AAV aveva un tasso di mortalità a 2 anni del 93%. L'introduzione dei glucocorticoidi (GC) negli anni '50 e di regimi terapeutici a base di ciclofosfamide (CyC) negli anni '70 (106) hanno migliorato drasticamente i tassi di sopravvivenza, che ora si avvicinano all' 80% a 5 anni (107) e al 75-85% a 10 anni (108). Sebbene gli outcome a lungo termine siano migliorati, il tasso di recidiva e la tossicità iatrogena rappresentano ancora un problema importante. La scelta del trattamento deve tenere conto di diversi fattori dopo un'attenta valutazione dello spettro clinico, degli esiti attesi, della severità della patologia, delle comorbidità e dell'età del paziente. L'obiettivo principale dovrebbe essere quello di indurre e mantenere la remissione della malattia, minimizzando il grado di tossicità farmacologica. Tutti i pazienti con AAV devono essere inizialmente considerati come affetti da una malattia potenzialmente grave e devono essere valutati accuratamente per escludere manifestazioni pericolose per la prognosi d'organo o vitale. La glomerulonefrite, l'emorragia alveolare, la vasculite cerebrale, la neuropatia periferica progressiva, lo pseudotumor orbitario, l'interessamento gastrointestinale e miocardico identificano le principali manifestazioni severe di malattia. A supporto del clinico, il French Vasculitis Study Group (FVSG) ha sviluppato il Five-Factor Score (FFS), dotato di un valore prognostico significativo nella PAN, MPA ed EGPA, mentre non è validato nei pazienti con GPA (Tabella 5). La presenza di uno dei seguenti cinque elementi suggerisce un incremento del tasso di mortalità: 1) proteinuria >1 g/die; 2) danno renale (creatinina >140 $\mu\text{mol/L}$); 3) cardiomiopatia; 4) coinvolgimento gastrointestinale; 5) coinvolgimento del SNC (71,109). Un FFS pari a 0 corrispondeva ad un tasso di mortalità a 5 anni del 12%, con incremento al 46% in presenza di un FFS ≥ 2 .

Tabella 5. Five-Factor Score (FFS).

Items del FFS		Tasso di mortalità a 5 anni
Creatinina >140 µmol/l	FFS=0	12%
Proteinuria >1 g/24 ore		
Cardiomiopatia	FFS=1	26%
Coinvolgimento gastrointestinale		
Coinvolgimento del sistema nervosa centrale	FFS=2	46%

Negli anni, l'EULAR, l'ACR e la British Society of Rheumatology hanno elaborato raccomandazioni mirate al fine di guidare i medici nella gestione terapeutica delle AAV (23,110–113).

Il trattamento dei pazienti con AAV consiste tipicamente in un duplice approccio: la terapia inducente la remissione, mirata alla repentina riduzione dell'attività di malattia e sulla prevenzione della mortalità precoce, e la terapia di mantenimento della remissione, a base di molecole meno tossiche, finalizzata a ridurre il rischio di recidiva e a minimizzare lo sviluppo di danno a lungo termine. Nelle figura 17 e 18 è proposto, rispettivamente, un algoritmo per il trattamento della GPA/MPA ed EGPA, in base alla severità della malattia.

Le recidive di AAV sono frequenti e possono verificarsi fino al 50% dei pazienti. I pazienti con GPA presentanti un coinvolgimento ORL, manifestazioni granulomatose (pseudotumor orbitario, noduli polmonari, stenosi subglottica, pachimeningite ipertrofica) e/o una positività dei PR3 sembrano recidivare più spesso di quelli con vasculite renale (114). Le ricadute si verificano più frequentemente dopo la sospensione della terapia di mantenimento (2/3 delle recidive), ma possono verificarsi

anche durante il trattamento immunosoppressivo (115,116). La variazione del titolo degli ANCA nel tempo non è un robusto predittore di recidiva e non dovrebbe essere utilizzata per guidare le decisioni terapeutiche nelle AAV (22,117)

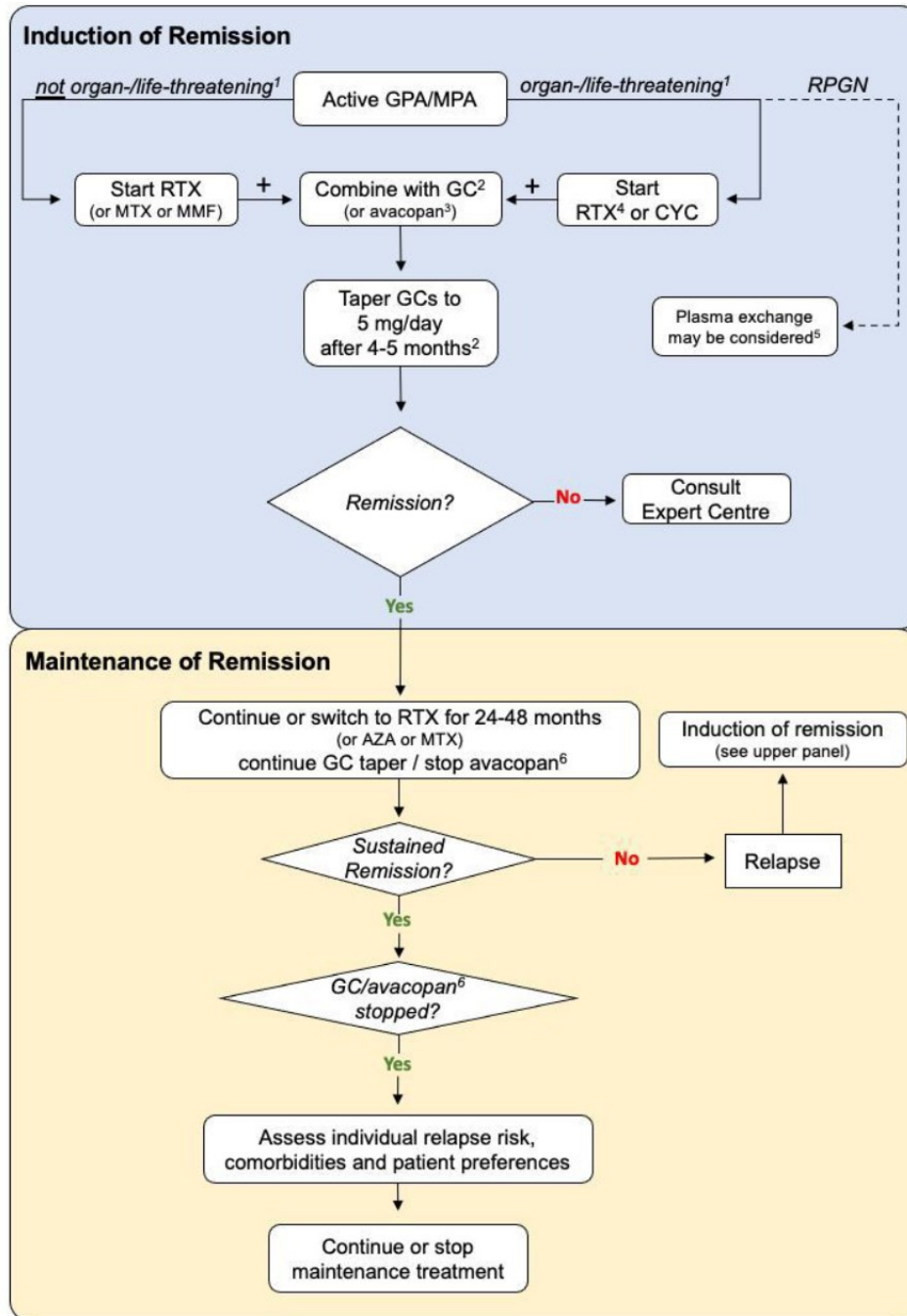


Figura 17. Algoritmo terapeutico sec. raccomandazioni EULAR 2022 per la terapia della GPA e MPA (23).

GPA: granulatosi con poliangiote; MPA: poliangiote microscopica; GC: glucocorticoidi; RPGN: glomerulonefrite rapidamente progressiva; RTX: rituximab; CYC: ciclofosfamide; MTX: metotressato; MMF: mofetil micofenolato; AZA: azatioprina.

Terapia di induzione – GPA e MPA

Malattia minacciante la funzionalità d'organo o la prognosi vitale

In presenza di manifestazioni vasculitiche severe secondarie a GPA o MPA, è raccomandato un trattamento di induzione basato sulla combinazione di GC e CyC o RTX. Boli endovenosi di metilprednisolone (7,5-15 mg/kg per via endovenosa in 60 minuti ripetuti a intervalli di 24 ore per 1-3 giorni) vengono routinariamente adoperati nella pratica clinica in alcuni pazienti con forme gravi di vasculite, in virtù della loro rapidità di azione; tuttavia, i dati scientifici a favore del loro uso sono limitati e vi è una crescente preoccupazione per i loro eventi avversi sul piano infettivologico e glicometabolico (118). I GC per via orale orali vengono somministrati alla dose iniziale di 50-75 mg/die di prednisone equivalente, modulabile in funzione del peso corporeo. (massimo 80 mg/die), di solito in un'unica dose mattutina, con progressivo tapering basato sullo schema proposto dal recente studio PEXIVAS (119), al fine di raggiungere una dose target di 5 mg/die entro 4-5 mesi (23). La durata ottimale della terapia con GC è ancora dibattuta, ma un obiettivo ideale dovrebbe essere il raggiungimento della minima dose efficace e, quando possibile, la sospensione del GC, tenuto conto degli eventi avversi cronici meta-steroidi (120).

La CyC è un agente immunosoppressore alchilante, somministrato per via orale o endovenosa. Entrambe le vie di somministrazione sono ugualmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con AAV, sebbene la via endovenosa preveda una dose cumulativa minore e, pertanto, una minore tossicità farmacologica (121,122). A fronte di un minor rischio infettivo, la CyC somministrata per via endovenosa era, tuttavia, associata ad un maggior rischio di recidiva (123). Negli studi condotti, la dose endovenosa adoperata di CyC è di 15 mg/kg (rimodulabile in funzione dell'età e del filtrato glomerulare del paziente; dose massima 1.2 g) ogni 2 settimane per le prime 3 infusioni, seguita da infusioni ogni 3 settimane per le successive 3 somministrazioni. La dose orale di CyC è di 2 mg/kg/die, di solito con un massimo di 200 mg/die. Un'adeguata idratazione, oltre alla somministrazione di sodio 2-mercaptoetano sulfonato (MESNA) sono altamente raccomandate durante la terapia con CyC per minimizzare il rischio di tossicità vescicale, rappresentato sia dalla cistite emorragica sia dalla neoplasia vescicale indotte dai metaboliti della CyC. Un'altra preoccupazione inerente l'uso della CyC, soprattutto nei pazienti più giovani, è il rischio di tossicità gonadica che può portare all'infertilità. Il RTX, un anticorpo monoclonale chimerico

murino/umano diretto contro l'antigene CD20 espresso sulla superficie dei linfociti B, è ora considerato un trattamento alternativo alla CyC altrettanto efficace, come dimostrato nei due studi di non-inferiorità RAVE e RITUXVAS (124,125), con un profilo di sicurezza sovrapponibile. In questi due studi il RTX è stato somministrato alla dose di 375 mg/m² ogni settimana per 4 settimane, combinato ai GC. Un regime alternativo è di 1 g ogni 2 settimane, per un totale di due infusioni (126). I pazienti con diagnosi di EGPA, GPA o MPA con emorragia alveolare severa necessitante di ventilazione meccanica o con danno renale condizionante livelli sierici di creatinina sierica superiore a 4,0 mg/dl non sono stati inclusi nello studio RAVE. Tuttavia, un recente studio retrospettivo ha recentemente dimostrato un tasso di risposta comparabile nei pazienti con nefropatia severa (VFG <30 ml/min) trattati sia con CyC che con RTX (127). Il ruolo predittivo della specificità degli ANCA durante il trattamento con RTX è discusso. Un'analisi post-hoc dello studio RAVE ha suggerito che i pazienti PR3+ trattati con RTX avevano maggiori probabilità di raggiungere la remissione a sei mesi rispetto a quelli trattati con CyC e azatioprina (AZA), anche se tale superiorità non è stata osservata a 12 o 18 mesi (128). Non esistono studi prospettici controllati che utilizzino il RTX in pazienti con malattia ANCA-negativa, anche se sono stati riportati risultati soddisfacenti con il RTX nelle forme di GPA ANCA-negative (129). Infine, controversie permangono in merito ai pazienti con GPA con manifestazioni granulomatose, nei quali la risposta terapeutica al RTX può essere più lenta e meno evidente (130,131). Un recente studio randomizzato controllato di non inferiorità (MYCYC) ha confrontato il micofenolato mofetile (MMF) con la CyC ev come agente di induzione su 140 pazienti con GPA/MPA di nuova insorgenza, in assenza di glomerulonefrite severa (VFG <15 ml/min) o manifestazioni minaccianti la prognosi vitale. Il MMF non si è dimostrato inferiore alla CyC nell'indurre la remissione a 6 mesi. Tuttavia, i tassi di recidiva erano maggiori nel gruppo MMF, anche se limitati ai pazienti PR3-ANCA. Pertanto, tale studio suggerisce il potenziale ruolo terapeutico del MMF nei pazienti con MPA o AAV MPO+, in assenza di un severo impegno renale (132).

In caso di recidiva severa di AAV, le attuali raccomandazioni EULAR suggeriscono un trattamento con GC in associazione a CyC o RTX, a seconda dell'agente utilizzato come trattamento di prima linea (23). In particolare, nello studio RAVE i pazienti con malattia recidivante sottoposti a trattamento con rituximab avevano maggiori probabilità di raggiungere la remissione a 6 mesi e a 12 mesi (124). Tali dati di

efficacia del RTX nel trattamento di una AAV recidivante sono stati confermati dai risultati della prima fase del più recente studio RITAZAREM (133). La plasma-exchange (PLEX) è stata tradizionalmente adoperata al fine di migliorare potenzialmente la prognosi renale a breve termine dei pazienti con AAV e insufficienza renale grave (creatinina > 5,65 mg/dL) (134). Essa viene, inoltre, utilizzata anche nei pazienti con emorragia alveolare, in funzione delle evidenze disponibili nella malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (sindrome di Goodpasture), sebbene il suo beneficio in caso di DAH secondaria ad AAV sia ancora incerto. Nel recente studio prospettico controllato internazionale PEXIVAS, includente pazienti con AAV grave (glomerulonefrite con VFG <50 ml/min e/o DAH), l'aggiunta della PLEX allo standard of care terapeutico non sembrava influenzare in maniera statisticamente significativa un outcome composito di mortalità omni-causa e malattia renale terminale (119). Sulla scorta dei risultati derivanti da una recente meta-analisi comprendente 9 RCTs (135), le attuali raccomandazioni EULAR suggeriscono di considerare l'uso della PLEX come parte integrante della terapia di induzione in soggetti con AAV attiva condizionante una creatinina >3.39 mg/dl; l'uso della PLEX non è, invece, raccomandato nel trattamento della DAH (23). Nel recente studio ADVOCATE, l'associazione allo standard of care di avacopan (30 mg bid), inibitore orale del recettore della frazione C5a, si è dimostrata non-inferiore a 6 mesi e superiore a 12 mesi rispetto ad uno schema di riduzione progressiva di GC (sospensione a 21 settimane) nell'indurre la remissione clinica di pazienti con GPA e MPA (136). La presenza di una glomerulonefrite con VFG basale ≤ 20 ml/min sembrerebbe predire un maggior recupero della funzione renale in risposta ad avacopan (137). In relazione alla notevole riduzione della dose cumulativa di GC permessa dall'impiego di avacopan, tale approccio terapeutico sembrerebbe promettente in particolare nei pazienti con alta suscettibilità ad eventi avversi meta-steroidi.

Malattia non minacciante la funzionalità d'organo o la prognosi vitale

Le manifestazioni non a rischio per la funzionalità d'organo o per la prognosi vitale sono rappresentate dal coinvolgimento ORL non erosivo senza impegno delle strutture neurologiche circostanti, le lesioni cutanee non ulcerate, il coinvolgimento muscolo-scheletrico e la presenza di infiltrati polmonari o noduli privi di cavitazione. Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR 2022, la terapia inducente la remissione in caso di manifestazioni non severe richiede una combinazione di GCs e rituximab; il

metotressato (MTX) il MMF sono da considerarsi come alternativa al RTX (23). Nello studio NORAM del 2005, il metotressato (MTX), alla dose di 15-25 mg/settimana, non si è dimostrato inferiore alla CyC nell'indurre la remissione delle AAV rispetto alla CyC (138), la quale non è al momento indicata in tale contesto, alla luce del suo profilo di tossicità a lungo termine, se non per casi refrattari alle restanti opzioni terapeutiche adoperate. Sebbene non esistano studi di comparazione diretta in caso di GPA/MPA priva di manifestazioni prognosticamente severe, le attuali raccomandazioni suggeriscono l'impiego in prima linea del rituximab rispetto a MTX o MMF in virtù di un'evidenza indiretta di maggior tasso di remissione raggiunta e di un miglior profilo di sicurezza del primo rispetto ai secondi (132,138,139). In uno studio reclutante pazienti con EGPA, MPA e PAN senza fattori prognostici sfavorevoli, l'impiego dell' AZA in aggiunta alla monoterapia steroidea non ha assicurato né una riduzione del rischio di recidive, né un risparmio della dose cumulativa di GC, né un effetto positivo sulle esacerbazioni di malattia asmatica/rinosinusale nei pazienti con EGPA (140).

Terapia di mantenimento – GPA e MPA

Per il mantenimento della remissione in caso di GPA o MPA sottoposte a terapia di induzione con CyC o RTX, le attuali raccomandazioni EULAR suggeriscono l'impiego di RTX in prima linea, ricorrendo all'uso del MTX o dell'AZA come alternativa terapeutica in caso di controindicazioni al RTX (23). I primi dati di superiorità del RTX rispetto all'AZA derivano dallo studio MAINRITSAN, in cui il RTX, impiegato alla dose fissa di 500 mg ogni 6 mesi per 18 mesi (4 infusioni) si è dimostrato superiore all'AZA (2 mg/kg per 12 mesi, poi 1.5 mg/kg per 6 mesi, poi ridotto a 1 mg/kg per altri 6 mesi) nel mantenere la remissione clinica, con un profilo di sicurezza sovrapponibile tra le 2 linee terapeutiche (141). L'estensione a 60 mesi di tale studio confermava questi dati di superiorità, in combinazione ad un incremento dei tassi di sopravvivenza (25). Un secondo studio più recente (RITAZAREM) ha confermato la maggiore efficacia del RTX (1 g ogni 4 mesi per 5 infusioni in totale) rispetto all'AZA nel mantenimento della remissione in pazienti con GPA/MPA recidivante già sottoposti a terapia immunosoppressiva di induzione con rituximab (139). Lo schema di trattamento migliore a base di RTX non è ancora del tutto chiaro. Al fine di rispondere a tale quesito, nello studio MAINRITSAN 2 sono stati comparati due regimi di RTX distinti: 1) infusioni di RTX 500 mg al bisogno in funzione della ripositivizzazione/incremento del titolo degli ANCA e/o alla ripopolazione dei

linfociti B CD19; 2) infusioni sistematiche di RTX 500 mg a intervalli fissi di 6 mesi (4 infusioni totali). A fronte di un minor numero di infusioni e dosi totali di RTX nei pazienti sottoposti a terapia con RTX on-demand, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di recidive di malattia (142). L'utilizzo del MMF nel mantenimento della remissione nelle AAV è meno supportato dall'evidenza. Nello studio IMPROVE del 2010, che ha incluso 156 pazienti con AAV sottoposti a terapia di induzione con CyC, il MMF alla dose di 2 g/die si è dimostrato inferiore all' AZA 2 mg/kg/die nella riduzione del rischio di recidive, con un profilo di sicurezza sovrapponibile (116). Pertanto, tale approccio terapeutico dovrebbe essere considerato solo nei casi di intolleranza o controindicazioni a RTX, MTX o AZA. Nei soggetti con GPA che presentano controindicazioni agli agenti farmacologici precedentemente segnalati, può essere considerato l'impiego della leflunomide, a fronte, tuttavia, di un possibile incremento del rischio di eventi avversi (143). L'uso di trimethoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) 960 mg due volte al giorno dopo la remissione della malattia è stato precedentemente proposto come potenzialmente associato a una riduzione delle ricadute della GPA (144,145). Tuttavia, i dati disponibili rimangono controversi e la monoterapia con TMP-SMX non è raccomandata di routine per il mantenimento della remissione. Tuttavia, nei pazienti con coinvolgimento rino-sinusale, l'uso di antibiotici topici possono essere proposti in caso di positività al tampone nasale per *Staphylococcus aureus*.

La terapia immunosoppressiva di mantenimento deve essere proseguita per 24-48 mesi dopo il raggiungimento della remissione. Una durata più lunga della terapia può essere presa in considerazione nei pazienti con malattia recidivante o con un aumentato rischio di ricaduta (23). Lo studio REMAIN ha confrontato diverse durate della terapia di mantenimento con AZA (2 vs 4 anni di mantenimento) in pazienti affetti da GPA, MPA e vasculite renale limitata (146): un ciclo più lungo di AZA e prednisone è risultato associato a un tasso di recidiva inferiore (62,7% vs 22,0%), soprattutto nei pazienti con positività persistente degli ANCA dopo la terapia di induzione. I risultati del recente studio MAINRITSAN 3 hanno dimostrato che un trattamento di mantenimento più lungo con RTX (4 anni vs 2 anni) è associato a una minore frequenza di recidiva di malattia, la quale sembrava più comune nei pazienti con GPA/AAV PR3+ (147). La prosecuzione di una terapia immunosoppressiva di mantenimento, in particolar modo con rituximab, può essere considerata nei pazienti

con maggior rischio di recidiva, ma dev'essere bilanciata in relazione alle preferenze del paziente e al rischio infettivo conseguente alla persistente immunosoppressione.

Terapia di induzione – EGPA

La terapia immunosoppressiva dell'EGPA è supportata da evidenze meno solide rispetto alla GPA o alla MPA. In caso di EGPA con fattori prognostici sfavorevoli, è indicata una terapia immunosoppressiva con GC ad alte dosi e CyC. In aggiunta ai 5 fattori prognostici previsti dal FFS, anche la presenza di una mononeurite multipla, di una DAH o di un coinvolgimento oculare minacciante la vista dovrebbe richiedere un trattamento immunosoppressivo altrettanto aggressivo. Sebbene l'utilizzo di 12 rispetto a 6 infusioni di CyC siano associate ad un minor rischio di recidive non severe, nessuna differenza è stata riscontrata in termini di recidive maggiori e totali di malattia (148); pertanto, un trattamento immunosoppressivo di mantenimento meno aggressivo dovrebbe essere considerato dopo 6 infusioni di induzione con CyC (23). A differenza della GPA e MPA, il ruolo terapeutico del RTX nei pazienti affetti da EGPA è meno chiaro, sebbene recenti studi retrospettivi ne abbiano supportato l'utilizzo, in particolar modo nei pazienti ANCA-positivi (149,150). Un recente RCT di superiorità (REOVAS), atto a comparare l'efficacia del RTX rispetto allo standard of care terapeutico in pazienti affetti da EGPA con e senza fattori prognostici sfavorevoli, ha dimostrato simili tassi di remissione clinica tra RTX e CyC nei pazienti con EGPA e condizionante manifestazioni cliniche severe, indipendentemente dalla positività degli ANCA o dal fenotipo di malattia (151). Nonostante la scarsa numerosità campionaria e l'impossibilità nel raggiungimento della superiorità statistica rispetto alla CyC, tali dati sono stati ritenuti sufficienti dall'EULAR al fine di proporre il RTX come terapia di induzione alternativa, in particolar modo nei pazienti con controindicazioni alla CyC. In caso di EGPA senza fattori prognostici sfavorevoli, è generalmente indicata la monoterapia con GC, efficace in più del 90% dei casi, sebbene con frequenti recidive di malattia in corso di décalage richiedenti con farmaci immunosoppressori di II linea (152,153). Tuttavia, l'evidenza a supporto del ruolo terapeutico di specifiche terapie nei pazienti con EGPA di nuova diagnosi senza manifestazioni severe è particolarmente limitata (140,151).

EGPA recidivante o refrattaria

Nel 2017, il trial MIRRA, studio in doppio cieco, randomizzato e controllato ha comparato l'efficacia e la sicurezza di una dose di mepolizumab (300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane), inibitore diretto dell' IL-5, rispetto al placebo per un periodo di trattamento di 52 settimane in pazienti con EGPA recidivante o refrattaria (154). Il mepolizumab ha contribuito ad un numero significativamente maggiore di settimane di remissione rispetto al placebo (28% vs 3% con ≥ 24 settimane di remissione), a una percentuale più elevata di pazienti in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 (32% vs 3%), esplicando un importante effetto di risparmio cortisonico (44% vs 7% con dose equivalente di metilprednisolone ≤ 4 mg/die). Alla luce di tali evidenze scientifiche e dell'ottimo profilo di safety, il mepolizumab è al momento indicato nella terapia delle forme di EGPA recidivante o refrattaria senza espressioni cliniche di severità (23). Poiché il beneficio clinico del mepolizumab derivava principalmente da un più ottimale controllo dell'asma e delle manifestazioni ORL piuttosto che delle manifestazioni vasculitiche, resta ancora da determinare l'attività di tale agente farmacologico sulle manifestazioni minaccianti la funzionalità d'organo o la prognosi vitale. In caso di inefficacia o di intolleranza al mepolizumab, seppur in assenza di robusti dati scientifici, è possibile considerare su base individuale l'impiego dell'AZA, MTX, MMF o RTX.

Terapia di mantenimento – EGPA

Le attuali evidenze scientifiche a favore del ruolo del mepolizumab riportate dallo studio MIRRA nel contesto dell'EGPA fanno di tale agente biotecnologico il farmaco di scelta anche come terapia di mantenimento nei pazienti con EGPA senza manifestazioni severe al momento della recidiva. I dati in letteratura a supporto dell'uso di altri farmaci immunosoppressori, biologici o convenzionali, in tale situazione è limitata. Come terapia di mantenimento da adoperare in seguito a trattamento di induzione nei pazienti con EGPA con fattori prognostici sfavorevoli, le attuali raccomandazioni EULAR suggeriscono l'impiego di MTX, AZA, RTX o mepolizumab, quest'ultimo da considerare in particolar modo in caso di incompleto controllo dei sintomi asmatici o delle manifestazioni ORL, previa completa remissione delle manifestazioni iniziali a carico degli organi nobili (23).

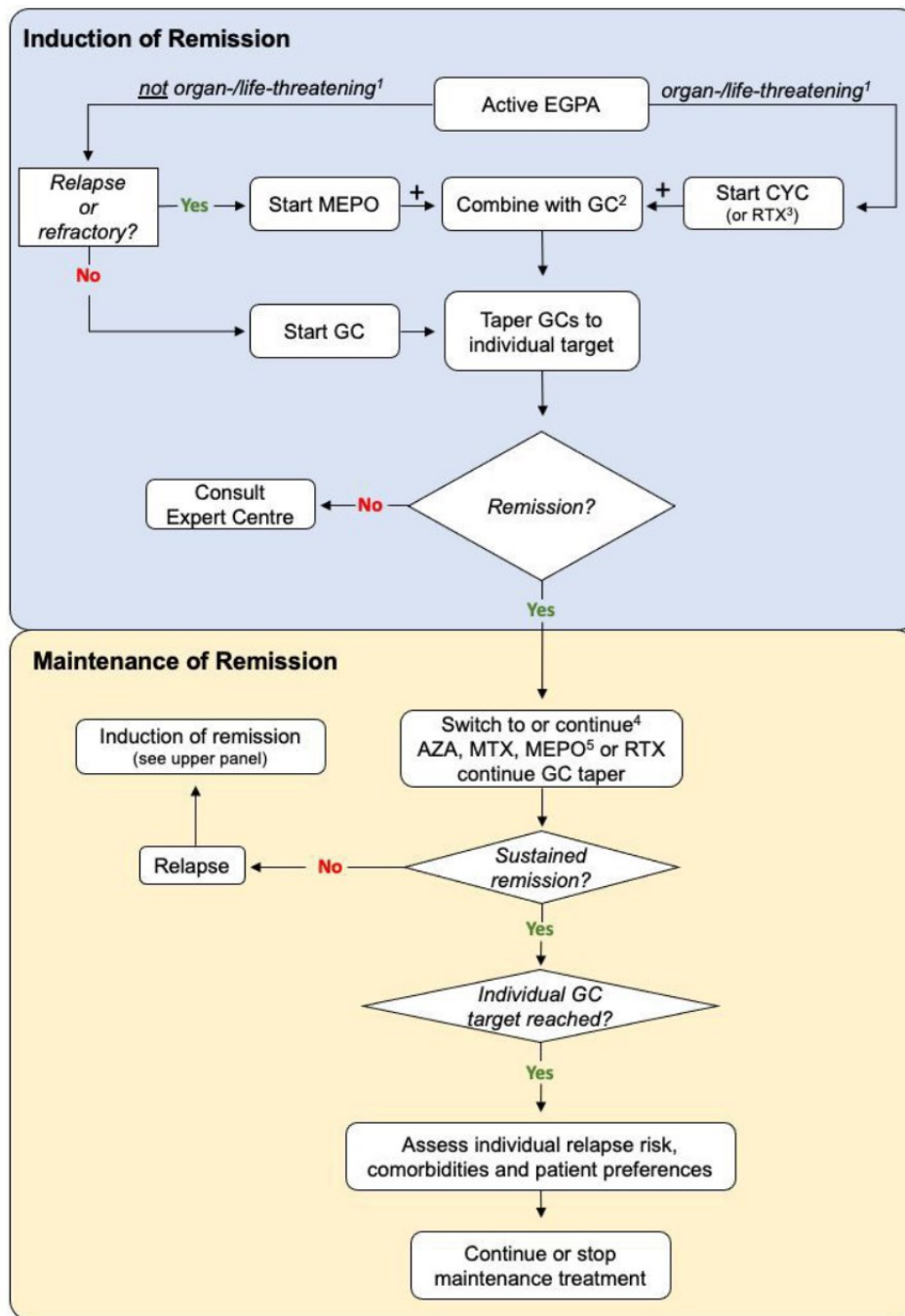


Figura 17. Algoritmo terapeutico sec. raccomandazioni EULAR 2022 per la terapia della GPA e MPA (23).

EGPA: granulomatosi eosinofila con poliangioite; MEPO: mepolizumab; GC: glucocorticoidi; CYC: ciclofosfamide; RTX: rituximab; MTX: metotressato; AZA: azatioprina.

2. Obiettivi

Durante il Corso di Dottorato, al fine di indagare ed ottimizzare gli outcomes a lungo termine dei pazienti affetti da AAV, sono stati proposti i seguenti obiettivi:

- 1) Definire la prevalenza di diversi livelli di remissione e di bassa attività di malattia nei pazienti affetti da GPA e MPA e la loro correlazione con i principali outcome clinici;
- 2) Analizzare la distribuzione dei patient-reported outcomes (PROs), valutando la distribuzione del Patient Global Assessment (PtGA) nei pazienti con AAV stabilmente in remissione ed identificandone i correlati e la discordanza rispetto al Physician Global Assessment (PhGA);
- 3) Studiare il ruolo terapeutico di approcci terapeutici convenzionali valutando:
 - a) il profilo di efficacia, sicurezza e di risparmio steroideo del metotressato rispetto all'azatioprina come terapia di induzione e mantenimento nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA); b) le evidenze disponibili provenienti da RCTs e da studi osservazionali sul ruolo del trimetoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) nella riduzione del rischio di recidive in corso di GPA nella riduzione del rischio di infezioni nelle AAV.

2.1. Indicatori di outcome nelle AAV

L'impiego di strumenti clinici validati è il metodo più affidabile per valutare l'attività di malattia e lo sviluppo del danno nel tempo. Il loro ruolo principale è quello di assistere le decisioni terapeutiche e di definire la storia naturale della malattia, ma possono anche essere di grande utilità negli studi clinici nell'analisi degli outcomes.

2.1.1. Attività di malattia

Attualmente non esistono marcatori sierologici universalmente applicabili per monitorare l'attività della malattia nelle AAV. Sebbene siano utili per valutare l'attività della malattia, gli indici infiammatori, come la proteina C-reattiva (PCR) o la velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), non sono specifici per la flogosi correlata alla vasculite, in quanto influenzati da altre condizioni coesistenti, in particolare le infezioni. Come già accennato nei paragrafi precedenti, l'introduzione di metodiche altamente sensibili ha migliorato l'accuratezza diagnostica degli ANCA; tuttavia, la correlazione tra l'incremento del titolo anticorpale ed il rischio di recidiva di malattia è ancora oggetto di controversie.

Il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), uno strumento validato per le vasculite dei piccoli e medi vasi e può essere utilizzato per determinare l'attività di malattia, con punteggi più elevati associati a una maggiore mortalità (155). Il BVAS è stato concepito per la valutazione dell'attività di malattia nelle vasculite sistemica nel 1994 (156), modificato dapprima nel 1997 per l'uso in studi multicentrici europei (BVAS v.2) (157), nel 2001 per produrre uno strumento specifico per la GPA (BVAS/WG) (158) e nuovamente nel 2009 con l'eliminazione di voci ridondanti e/o non comuni (BVAS v.3) (159). Il BVAS è strutturato in modo da valutare globalmente l'attuale attività della vasculite. L'accertamento del peggioramento clinico e dello stato attivo della vasculite ha lo scopo di supportare una gestione adeguata, l'inizio/implementazione della terapia immunosoppressiva ed il monitoraggio clinico. Pertanto, riflette l'effettiva attività della malattia e non tiene conto di eventi clinici non correlati alla vasculite.

L'ultima versione (BVAS v.3) consiste in un elenco di 56 voci legate alle AAV, con un peso numerico attribuito a ciascuna voce. (Figura 18). Tali punteggi, che riflettono l'importanza proporzionale di ciascuna manifestazione e del coinvolgimento di ciascun sistema d'organo, sono stati sviluppati per documentare una vasculite nuova o in peggioramento clinicamente attivo che potrebbe richiedere una terapia immunosoppressiva o una maggiore frequenza di monitoraggio clinico (Figura 19). Alla diagnosi di AAV, tutti gli elementi attribuibili alla vasculite vengono classificati come nuovi/in peggioramento, indipendentemente dal fatto che abbiano un'insorgenza recente o siano presenti da più di 3 mesi. Al contrario, durante il follow-up, solo le caratteristiche attive della vasculite, manifestatesi nelle ultime quattro settimane, sono definite come eventi nuovi/in peggioramento; le condizioni di durata ≤ 3 mesi che sono rimaste persistenti ma stabili, sono invece considerate come elementi persistenti. Il peso relativo sul punteggio BVAS di un item attivo è maggiore rispetto a quello di un item persistente.

I sintomi e i segni di coinvolgimento d'organo possono essere contrassegnati come caratteristiche di attività di malattia solo dopo aver escluso infezioni o effetti collaterali dei farmaci. Il paziente può, pertanto, essere assegnato a uno dei quattro gruppi possibili:

- a) nessuna attività di malattia (BVAS = 0);
- b) pazienti con elementi di attività di malattia nuovi/in peggioramento;
- c) pazienti con elementi di malattia sia nuovi/in peggioramento che persistenti;
- d) pazienti che presentano solo elementi di malattia persistente.

Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR e le linee guida della British Society for Rheumatology per la gestione delle AAV, il BVAS è lo strumento di riferimento per la valutazione dell'attività di malattia (23,111). Possiede il vantaggio di poter quantificare l'attività della malattia e di fornire dati quantitativi per ogni sistema d'organo coinvolto. Tuttavia, una delle limitazioni della BVAS è l'incapacità di cogliere le fasi croniche di bassa attività di malattia, perduranti per più di 3 mesi in assenza di franche modifiche dei livelli di malattia.

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Case Number:

Name:

Date of assessment:

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
None	Active disease	None	Active disease
1. General <input type="checkbox"/>		6. Cardiovascular <input type="checkbox"/>	
Myalgia	<input type="checkbox"/>	Loss of pulses	<input type="checkbox"/>
Arthralgia / arthritis	<input type="checkbox"/>	Valvular heart disease	<input type="checkbox"/>
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	<input type="checkbox"/>
Weight loss ≥ 2 kg	<input type="checkbox"/>	♦Ischaemic cardiac pain	<input type="checkbox"/>
2. Cutaneous <input type="checkbox"/>		♦Cardiomyopathy	
Infarct	<input type="checkbox"/>	♦Congestive cardiac failure	
Purpura	<input type="checkbox"/>	7. Abdominal <input type="checkbox"/>	
Ulcer	<input type="checkbox"/>	Peritonitis	<input type="checkbox"/>
♦Gangrene	<input type="checkbox"/>	Bloody diarrhoea	<input type="checkbox"/>
Other skin vasculitis	<input type="checkbox"/>	♦Ischaemic abdominal pain	<input type="checkbox"/>
3. Mucous membranes / eyes <input type="checkbox"/>		8. Renal <input type="checkbox"/>	
Mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	Hypertension	<input type="checkbox"/>
Genital ulcers	<input type="checkbox"/>	Proteinuria >1+	<input type="checkbox"/>
Adnexal inflammation	<input type="checkbox"/>	♦Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf	<input type="checkbox"/>
Significant proptosis	<input type="checkbox"/>	Creatinine 125-249 μ /L (1.41-2.82mg/dl)*	<input type="checkbox"/>
Scleritis / Episcleritis	<input type="checkbox"/>	Creatinine 250-499 μ /L (2.83-5.64mg/dl)*	<input type="checkbox"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="checkbox"/>	♦Creatinine ≥ 500 μ /L (≥ 5.66 mg/dl)*	<input type="checkbox"/>
Blurred vision	<input type="checkbox"/>	♦Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	<input type="checkbox"/>
Sudden visual loss	<input type="checkbox"/>	*Can only be scored on the first assessment	
Uveitis	<input type="checkbox"/>	9. Nervous system <input type="checkbox"/>	
♦Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="checkbox"/>	Headache	<input type="checkbox"/>
4. ENT <input type="checkbox"/>		Meningitis	<input type="checkbox"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="checkbox"/>	Organic confusion	<input type="checkbox"/>
Paranasal sinus involvement	<input type="checkbox"/>	Seizures (not hypertensive)	<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis	<input type="checkbox"/>	♦Cerebrovascular accident	<input type="checkbox"/>
Conductive hearing loss	<input type="checkbox"/>	♦Spinal cord lesion	<input type="checkbox"/>
♦Sensorineural hearing loss	<input type="checkbox"/>	♦Cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>
5. Chest <input type="checkbox"/>		Sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>
Wheeze	<input type="checkbox"/>	♦Mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>
Nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	10. Other <input type="checkbox"/>	
Pleural effusion / pleurisy	<input type="checkbox"/>	a.	<input type="checkbox"/>
Infiltrate	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>
Endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>
♦Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>
♦Respiratory failure	<input type="checkbox"/>	PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) <input type="checkbox"/>	
♦ Major items highlighted			

Figure 18. Birmingham Activity Score (Version 3) (156,157,159).

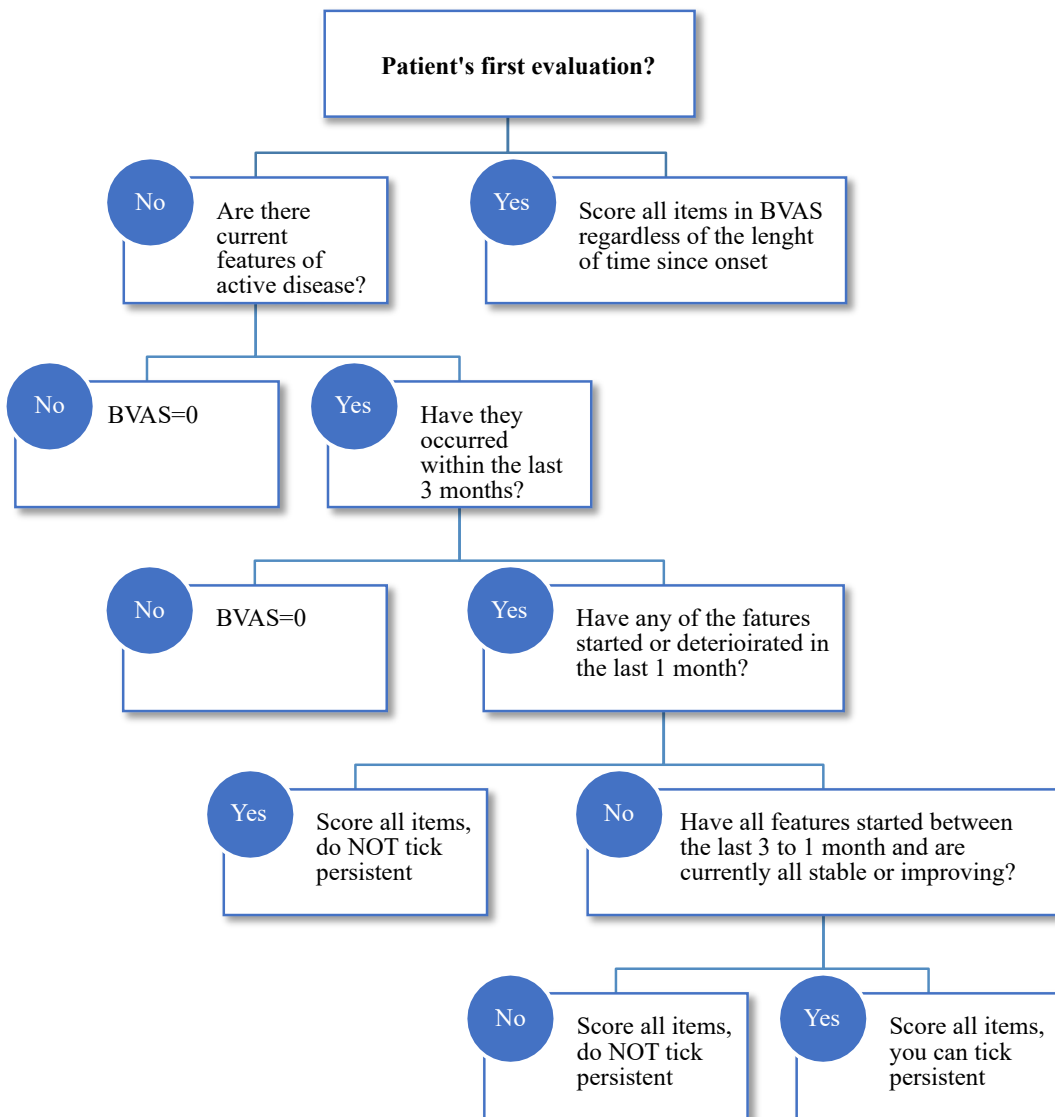


Figura 19. Processo di valutazione del paziente tramite lo strumento BVAS.

2.1.2. Danno

Oltre alle convenzionali misure di outcome volte a riflettere l'attività di malattia potenzialmente reversibile, fondamentale è la valutazione periodica dell'accumulo di danno cronico. Il concetto di danno comprende lo sviluppo permanente delle complicanze secondarie alla vasculite stessa o al suo trattamento e identifica le manifestazioni non passibili di un ulteriore trattamento immunosoppressivo. Il danno può essere valutato utilizzando il Vasculitis Damage Index (VDI), una checklist clinica completa e validata che registra l'accumulo di danno dall'insorgenza della vasculite (Figura 20) (160). Gli items di danno possono derivare dalla progressiva attività di malattia, dal suo trattamento o da altre comorbidità correlate. Il VDI è separato dal

BVAS, non fornisce informazioni inerenti l'attività vasculitica attuale e richiede che le manifestazioni patologiche siano presenti per almeno 3 mesi prima di essere classificate come danno. Le voci non sono ponderate, poiché ogni item conta come 1 punto per il punteggio totale (64 punti) (Figura 21).

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)		
<p>This is for recording organ damage that has occurred in patients since the onset of vasculitis. Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which must not be scored. Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). A new patient should usually have a VDI score of zero, unless: (a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease and (b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis</p>		
1. Musculoskeletal		No Yes
None	<input type="checkbox"/>	
Significant muscle atrophy or weakness	<input type="checkbox"/>	
Deforming/erosive arthritis	<input type="checkbox"/>	
Osteoporosis/vertebral collapse	<input type="checkbox"/>	
Avascular necrosis	<input type="checkbox"/>	
Osteomyelitis	<input type="checkbox"/>	
2. Skin/Mucous membranes		
None	<input type="checkbox"/>	
Alopecia	<input type="checkbox"/>	
Cutaneous ulcers	<input type="checkbox"/>	
Mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	
3. Ocular		
None	<input type="checkbox"/>	
Cataract	<input type="checkbox"/>	
Retinal change	<input type="checkbox"/>	
Optic atrophy	<input type="checkbox"/>	
Visual impairment/diplopia	<input type="checkbox"/>	
Blindness in one eye	<input type="checkbox"/>	
Blindness in second eye	<input type="checkbox"/>	
Orbital wall destruction	<input type="checkbox"/>	
4. ENT		
None	<input type="checkbox"/>	
Hearing loss	<input type="checkbox"/>	
Nasal blockage/chronic discharge/crusting	<input type="checkbox"/>	
Nasal bridge collapse/septal perforation	<input type="checkbox"/>	
Chronic sinusitis/radiological damage	<input type="checkbox"/>	
Subglottic stenosis (no surgery)	<input type="checkbox"/>	
Subglottic stenosis (with surgery)	<input type="checkbox"/>	
5. Pulmonary		
None	<input type="checkbox"/>	
Pulmonary hypertension	<input type="checkbox"/>	
Pulmonary fibrosis	<input type="checkbox"/>	
Pulmonary infarction	<input type="checkbox"/>	
Pleural fibrosis	<input type="checkbox"/>	
Chronic asthma	<input type="checkbox"/>	
Chronic breathlessness	<input type="checkbox"/>	
Impaired lung function	<input type="checkbox"/>	
6. Cardiovascular		
None	<input type="checkbox"/>	
Angina/angioplasty	<input type="checkbox"/>	
Myocardial infarction	<input type="checkbox"/>	
Subsequent myocardial infarction	<input type="checkbox"/>	
Cardiomyopathy	<input type="checkbox"/>	
Valvular disease	<input type="checkbox"/>	
Pericarditis \geq 3 mths or pericardectomy	<input type="checkbox"/>	
Diastolic BP \geq 95 or requiring antihypertensives	<input type="checkbox"/>	
		Name:
		Case Number:
		Date:
		7. Peripheral vascular disease
		No Yes
		None <input type="checkbox"/>
		Absent pulses in one limb <input type="checkbox"/>
		2 nd episode of absent pulses in one limb <input type="checkbox"/>
		Major vessel stenosis <input type="checkbox"/>
		Claudication $>$ 3 mths <input type="checkbox"/>
		Minor tissue loss <input type="checkbox"/>
		Major tissue loss <input type="checkbox"/>
		Subsequent major tissue loss <input type="checkbox"/>
		Complicated venous thrombosis <input type="checkbox"/>
		8. Gastrointestinal
		None <input type="checkbox"/>
		Gut infarction/resection <input type="checkbox"/>
		Mesenteric insufficiency/pancreatitis <input type="checkbox"/>
		Chronic peritonitis <input type="checkbox"/>
		Oesophageal stricture/surgery <input type="checkbox"/>
		9. Renal
		None <input type="checkbox"/>
		Estimated/measured GFR \leq 50% <input type="checkbox"/>
		Proteinuria \geq 0.5g/24hr <input type="checkbox"/>
		End stage renal disease <input type="checkbox"/>
		10. Neuropsychiatric
		None <input type="checkbox"/>
		Cognitive impairment <input type="checkbox"/>
		Major psychosis <input type="checkbox"/>
		Seizures <input type="checkbox"/>
		Cerebrovascular accident <input type="checkbox"/>
		2 nd cerebrovascular accident <input type="checkbox"/>
		Cranial nerve lesion <input type="checkbox"/>
		Peripheral neuropathy <input type="checkbox"/>
		Transverse myelitis <input type="checkbox"/>
		11. Other
		None <input type="checkbox"/>
		Gonadal failure <input type="checkbox"/>
		Marrow failure <input type="checkbox"/>
		Diabetes <input type="checkbox"/>
		Chemical cystitis <input type="checkbox"/>
		Malignancy <input type="checkbox"/>
		Other <input type="checkbox"/>
		Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. <input type="text"/>
		Remember to carry forward any previous items of damage.

Figura 20. Vasculitis Damage Index (VDI).

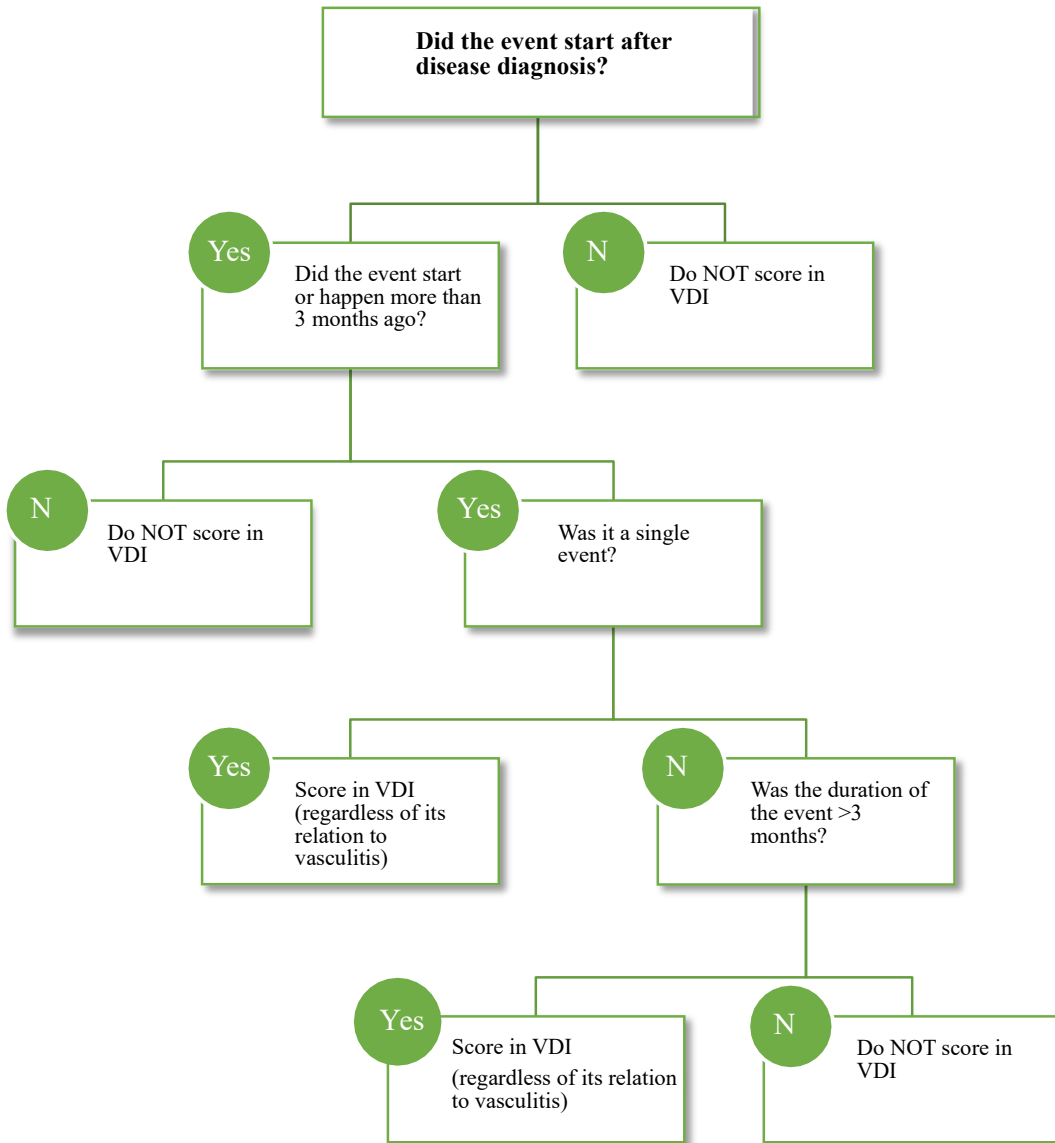


Figura 21. Processo di valutazione del paziente utilizzando lo strumento VDI.

3. Remissione e bassa attività di malattia in corso di granulomatosi con poliangioite e poliangioite microscopica

In seguito allo sviluppo ed ottimizzazione di terapie immunosoppressive efficaci, le AAV hanno subito una progressiva riduzione del tasso di mortalità, trasformandosi da patologie frequentemente fatali in fase acuta in malattie croniche recidivanti (34), gravate da una significativa morbidità. Lo sviluppo di danno in queste condizioni può rappresentare l'espressione della pregressa attività di malattia, delle riesacerbazioni ricorrenti e della tossicità iatrogena (71,161). Pertanto, la definizione di nuovi obiettivi terapeutici utili a guidare le scelte terapeutiche ed ottimizzare gli outcomes a lungo termine è divenuta di fondamentale importanza. Negli ultimi anni, un approccio "treat-to-target" è stato sviluppato ed applicato con successo in alcune patologie reumatiche, tra cui l'AR, le spondiloartriti sieronegative e il lupus eritematoso sistemico (LES) (162–165); in tali contesti, lo stato di remissione e di bassa attività di malattia (*low disease activity* - LDAS) sono, infatti, regolarmente impiegati come obiettivi clinici nella gestione di questi pazienti (165,166). Al contrario, non è ancora disponibile una definizione di remissione unanimemente accettata come bersaglio terapeutico nelle AAV, così come manca una definizione dell'impatto di diversi livelli di attività di malattia sugli outcomes a lungo termine in queste condizioni. Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR (23), il trattamento delle AAV dovrebbe essere guidato dalla severità di malattia. Tuttavia, manifestazioni più lievi ma persistenti possono comunque influenzare la morbidità e lo sviluppo di danno nel tempo (167). A tal proposito, abbiamo condotto uno studio retrospettivo atto a valutare la prevalenza e l'impatto di diversi livelli di remissione e di LDAS sulla maturazione del danno cronico nei pazienti affetti da GPA e MPA.

3.1. Pazienti e metodi

Sono stati inclusi pazienti affetti da GPA e MPA, classificati sulla base dei criteri ACR 1990 e/o delle definizioni CHCC 2012 (3,100), in 2 differenti centri europei (Dipartimento di Medicina Interna, Hôpital Cochin, Paris; UO Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia) tra giugno 1994 e giugno 2014 e seguiti per ≥ 5 anni. I pazienti con diagnosi di EGPA sono stati esclusi da questo studio.

È stata ottenuta l'approvazione dal Comitato Etico locale (Institutional Review Board Cochin) in conformità con la legislazione nazionale. Ogni paziente ha firmato il consenso informato per l'utilizzo dei dati clinici e di laboratorio ai fini dello studio. Sono stati arruolati pazienti sottoposti ad almeno 2 visite all'anno, a non più di 6 mesi l'una dall'altra. Al baseline sono state raccolte informazioni inerenti le caratteristiche demografiche (età, sesso, data di insorgenza dei sintomi, data della diagnosi), parametri fisiologici (altezza, peso corporeo, indice di massa corporea), le comorbidità, lo status degli ANCA, il fenotipo di AAV, le manifestazioni di malattia, i dati di laboratorio (emocromo, creatinina, albumina, PCR) all'esordio ed il tipo di immunosoppressori utilizzati per l'induzione e il mantenimento della remissione.

Attività di malattia, definizione della remissione e LDAS.

L'attività di malattia è stata valutata con il BVAS versione 3 (159) ad ogni visita. La remissione e la LDAS sono stati classificati in base al BVAS, allo status degli ANCA, e al trattamento in corso (Tabella 6). La remissione completa (*complete remission* – CR) è stata definita come assenza di attività di malattia (BVAS=0) e negatività degli ANCA (test immunoenzimatico, intervallo di riferimento 0-5 U/ml) in pazienti non in terapia steroidea né immunosoppressiva. La remissione clinica senza terapia (*clinical remission off therapy* - CROffT) è stata definita come assenza di attività di malattia (BVAS=0) e positività degli ANCA in pazienti non sottoposti a terapia steroidea né immunosoppressiva; la remissione clinica in terapia (*clinical remission on therapy* - CROnT) come assenza di attività di malattia (BVAS=0) in pazienti in terapia con GCs a basso dosaggio (dose equivalente di prednisone ≤ 5 mg/die) e/o immunosoppressori, indipendentemente dallo status degli ANCA. Abbiamo definito la LDAS in presenza di tutti i seguenti requisiti: 1) nessuna o bassa attività di malattia (BVAS ≤ 3), in assenza di manifestazioni cliniche maggiori; 2) nessuna nuova attività di malattia rispetto alla precedente valutazione; 3) una dose equivalente di prednisone $\leq 7,5$ mg/die; 4) una dose stabile di immunosoppressori di mantenimento (Tabella 6). La malattia attiva è stata definita come punteggio BVAS >3 , con nuovi items di attività di malattia. Ciascun livello di attività di malattia è stato, successivamente, classificato come prolungato quando durava più di 2 anni consecutivi. In presenza di una malattia con decorso remittente-ricidivante, è stato considerato come prolungato solo il periodo più lungo di attività di malattia mantenuto durante il periodo di follow-up di 5 anni. I pazienti che hanno raggiunto una CR, CROffT, o CROnT prolungata durante il follow-

up sono stati classificati come pazienti in remissione prolungata. I pazienti in LDAS prolungata o coloro che non hanno mai raggiunto la LDAS prolungata sono stati definiti come pazienti non in remissione.

I pazienti che soddisfacevano entrambi i criteri per CROnT e LDAS sono stati classificati solo come CROnT prolungata. Il raggiungimento dei diversi livelli di attività della malattia è stato valutato ogni 6 mesi dalla diagnosi fino a 5 anni di follow-up.

Tabella 6. Definizione di remissione e bassa attività di malattia nei pazienti con GPA e MPA.

	Attività di malattia	Nuovi aspetti di attività della AAV	Status degli ANCA	Dose di prednisone	Immunosoppressore
Remissione completa	BVAS = 0	No	No	No	No
Remissione clinica senza terapia	BVAS = 0	No	Sì	No	No
Remissione clinica in terapia	BVAS = 0	No	Sì/No	≤5 mg/die	Sì
Bassa attività di malattia	$0 \leq \text{BVAS} \leq 3^*$	No	Sì/No	≤7.5 mg/die	Sì**
Malattia attiva	BVAS > 3	Yes	Sì/No	Sì/No	Sì/No

Definizione di recidiva e danno

La recidiva è stata definita dalla ricomparsa o dal peggioramento di segni di attività di malattia con un punteggio BVAS >0 e la necessità di aumentare i GCs o modificare gli immunosoppressori. Le recidive sono state classificate come maggior o minori in funzione della presenza o assenza di manifestazioni minaccianti la prognosi vitale o la funzionalità d'organo. A 2 e 5 anni è stata calcolata la proporzione di pazienti con ≥1 recidiva maggiore, oltre che lo sviluppo di danno, misurato tramite il VDI (160). Inoltre, il danno è stato differenziato come correlato alla vasculite o al suo trattamento.

3.2. Analisi statistiche

L'associazione tra i diversi livelli di remissione e le variabili demografiche e cliniche è stata analizzata tramite test di regressione logistica. Nell'analisi univariata sono state considerate le seguenti variabili: età alla diagnosi, sesso, latenza diagnostica, BVAS all'esordio, fenotipo di AAV, specificità degli ANCA, tipo di coinvolgimento d'organo, numero di recidive e terapia, compresi i GCs e gli immunosoppressori. I fattori associati alla malattia non in remissione all'analisi univariata ($P < 0,05$) sono stati analizzati nell'analisi multivariata. La regressione logistica (RStudio) è stata utilizzata per valutare la relazione tra le caratteristiche al baseline e l'impossibilità di raggiungere una remissione prolungata durante il follow-up. L'impatto dei diversi livelli di malattia sul time-to-first relapse è stato valutato mediante analisi di regressione di Cox.

3.3. Risultati

I risultati di questo progetto di ricerca sono stati pubblicati nell'articolo "Remission and low disease activity in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: prevalence and impact on damage accrual" (Delvino *et al*) (168) e sono qui sotto riportati.

Caratteristiche demografiche e cliniche al baseline

Sono stati inclusi nello studio 167 pazienti, le cui caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche sono riassunte nella tabella 7. Un totale di 97 pazienti (58,1%) erano di sesso femminile, l'età mediana alla diagnosi era di 53,0 (43-64) anni; 128 (76,6%) e 39 pazienti (23,4%) erano affetti da GPA e MPA, rispettivamente. Ottantasei (51,5%) e 48 pazienti erano, rispettivamente, PR3-positivi e MPO-positivi.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei pazienti con GPA e MPA inclusi nello studio.

Caratteristiche	Pazienti (n=167)
Età, mediana (IQR), anni	53.0 (43-64)
Sesso femminile, n (%)	97 (58.1)
Fenotipo AAV, n (%)	
GPA	128 (76.6)
MPA	39 (23.4)
Sottotipo ANCA, n (%)	
PR3	86 (51.5)
MPO	48 (28.7)
ANCA negativi	28 (16.8)
Status non disponibile	5 (2.9)
Aspetti clinici alla diagnosi, n (%)	
Coinvolgimento ORL	109 (65.3)
Sintomi costituzionali	107 (64.1)
Coinvolgimento polmonare	92 (55.1)
Coinvolgimento MSK	85 (50.9)
Glomerulonefrite	76 (45.5)
Coinvolgimento cutaneo	43 (25.7)
Neuropatia periferica	37 (22.2)
Coinvolgimento cardiaco	13 (7.8)
Coinvolgimento SNC	9 (5.4)
Coinvolgimento GI	4 (2.4)
BVAS, mediana (IQR)	14 (9-21)
Aspetti laboratoristici alla diagnosi	
Creatinina sierica, mediana (IQR), $\mu\text{mol/L}$	82 (70-127)
Albumina sierica, mediana (IQR), g/dL	3.3 (2.8-3.7)
PCR, mediana (IQR), mg/L	80 (31-155)
Emoglobina, mediana (IQR), g/L	115 (99-131)

Terapia immunosoppressiva inducente la remissione

Al baseline, la terapia di induzione della remissione consisteva in una combinazione di GCs e CyC in 111 pazienti (66,5%), MTX in 23 pazienti (13,8%), RTX in 9 pazienti (5,4%) ed AZA in 4 pazienti (2,4%). Venti pazienti (12,0%), principalmente affetti da MPA senza fattori prognostici sfavorevoli, sono stati trattati solo con GCs in monoterapia.

Terapia immunosoppressiva di mantenimento

Dopo la terapia immunosoppressiva di induzione, in combinazione con GCs, 83 pazienti (49,7%) sono stati sottoposti ad un trattamento di mantenimento con AZA, 34 (20,4%) con MTX, 19 (11,4%) con RTX e 13 (7,8%) con MMF. Diciotto pazienti (10,8%) sono stati trattati con GCs in monoterapia.

Livelli di attività di malattia durante il follow-up

Durante il follow-up di 5 anni, 10 pazienti (6,0%) hanno raggiunto una CR prolungata, 6 (3,6%) una CROffT prolungata e 89 (53,3%) una CROnT prolungata. Quarantadue pazienti (25,1%) presentavano, invece, una LDAS prolungata, mentre 20 pazienti (12,0%) non hanno mai raggiunto la LDAS. Pertanto, 105 pazienti (62,9%) sono stati definiti come in remissione prolungata, mentre 62 (37,1%) come non in remissione.

Predittori negativi della remissione

Nella tabella 8 sono riportate le caratteristiche dei pazienti suddivise in funzione del raggiungimento o meno della remissione prolungata durante i 5 anni di follow-up. In particolare, abbiamo analizzato le caratteristiche associate al mancato raggiungimento della remissione prolungata. In questo modello univariato, l'impossibilità di raggiungere una remissione prolungata era statisticamente associato ad un'età più giovane ($P=0,01$), alla diagnosi di GPA ($P=0,0003$), alla positività dei PR3 ($P=0,006$), al coinvolgimento ORL ($P < 0,0001$) ed al coinvolgimento polmonare ($P=0,036$). Al contrario, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di manifestazioni d'organo maggiori e di attività di malattia all'esordio. Inoltre, non abbiamo dimostrato alcuna correlazione tra il raggiungimento della remissione e la tipologia di terapia di mantenimento adoperata. Nell'analisi multivariata condotta utilizzando la regressione logistica, il coinvolgimento ORL (OR 3,72, 95% CI: 1,451-9,554, $P=0,006$) e polmonare (OR 2,12, 95% CI: 1,010-4,434, $P=0,047$) erano indipendentemente associati all'incapacità di raggiungere una remissione prolungata durante il follow-up (Tabella 9).

Tabella 8. Analisi univariata: fattori negativamente associati alla remissione prolungata.

Caratteristiche	Pazienti in remissione (n=105)	Pazienti non in remissione (n=62)	P-value
Età, mediana (IQR), anni	55.0 (44-67)	49.0 (36-59)	0.01
Sesso femminile, n (%)	59 (56.2)	38 (61.3)	0.63
Fenotipo AAV, n (%)			0.0003
GPA	71 (67.6)	57 (91.9)	
MPA	34 (32.4)	5 (8.1)	
Sottotipo ANCA, n (%)			0.006
PR3	49 (46.7)	37 (59.7)	
MPO	39 (37.1)	9 (14.5)	
Manifestazioni cliniche, n (%)			
Sintomi costituzionali	66 (62.9)	41 (66.1)	0.74
Coinvolgimento ORL	57 (54.3)	52 (83.9)	<0.0001
Coinvolgimento polmonare	51 (48.6)	41 (66.1)	0.036
Coinvolgimento MSK	54(51.4)	31 (50.0)	0.87
Glomerulonefrite	51 (48.6)	25 (40.3)	0.34
Coinvolgimento cutaneo	28 (26.7)	15 (24.2)	0.85
Neuropatia periferica	26 (24.8)	11 (17.7)	0.34
Coinvolgimento cardiaco	10 (9.5)	3 (4.8)	0.38
Coinvolgimento SNC	6 (5.7)	3 (4.8)	0.99
BVAS, mediana (IQR)	15 (9-22)	14 (9-20)	0.66
Aspetti laboratoristici			
Creatinina sierica, mediana (IQR), µmol/L	86 (71-142)	79 (63-100)	0.06
Albumina sierica, mediana (IQR), g/dL	3.3 (2.7-3.8)	3.4 (3.0-3.7)	0.48
PCR, median (IQR), mg/L	84 (32-154)	77 (18-181)	0.88
Emoglobina, mediana (IQR), g/L	115 (97-131)	115 (99-128)	0.99
Danno			
VDI a 2 anni, media (DS)	1.74 (1.62)	2.84 (1.86)	<0.0001
VDI a 5 anni, media (DS)	2.19 (1.88)	3.65 (1.98)	<0.0001
Terapia di mantenimento, n (%)			
Rituximab	15 (14.3)	4 (6.5)	0.13
Azatioprina	52 (49.5)	31 (50.0)	0.95
Metotressato	19 (18.1)	15 (24.2)	0.35
Mofetil micofenolato	5 (4.8)	8 (12.9)	0.06

Tabella 9. Analisi multivariata: fattori negativamente associati alla remissione prolungata.

Caratteristiche	OR	CI 95%	P-value
Età alla diagnosi	0.99	0.964-1.006	0.17
Coinvolgimento ORL	3.72	1.451-9.554	0.006
Coinvolgimento polmonare	2.12	1.010-4.434	0.047
Fenotipo di AAV	0.69	0.189-2.540	0.58
PR3-ANCA	2.08	0.798-5.420	0.13
MPO-ANCA	0.63	0.225-1.738	0.37

Impatto dell'attività di malattia sull'accumulo di danno

A 5 anni, il VDI medio era di $2,7 \pm 2,0$. Il VDI medio relativo alla vasculite era più alto rispetto a quello relativo al trattamento ($2,0 \pm 1,7$ vs $0,7 \pm 1,0$, rispettivamente). Il VDI medio a 5 anni nei pazienti in CR prolungata, CROffT, CROnT, LDAS, e in quelli che non hanno mai raggiunto la LDAS è stato di $1,6 \pm 1,2$, $1,8 \pm 1,7$, $2,3 \pm 1,9$, $3,8 \pm 1,9$ e $3,3 \pm 2,0$, rispettivamente (Figura 22). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di accumulo di danno a 5 anni tra i pazienti in CROffT prolungata e quelli in CROnT prolungata (VDI medio $1,8 \pm 1,7$ vs $2,3 \pm 1,9$; $P=0,3$). D'altra parte, i pazienti in LDAS prolungata (VDI medio $3,8 \pm 1,9$ vs $1,8 \pm 1,7$ nei pazienti con CROffT prolungato, $P < 0,0001$) o quelli che non hanno mai raggiunto la LDAS (VDI medio $3,3 \pm 2,0$ vs $1,8 \pm 1,7$ nei pazienti con CROffT prolungata, $P=0,001$) sviluppavano un danno significativamente maggiore. Considerando solo la CR e la CROffT, il raggiungimento della remissione completa non ha mostrato beneficio sull'accumulo di danno nel tempo. Allo stesso modo, non è stata riscontrata nessuna differenza in termini di VDI medio a 5 anni tra i pazienti in LDAS prolungata e i pazienti che non hanno trascorso alcun periodo in LDAS ($P=0,99$) (Figura 22). I pazienti che non hanno raggiunto la remissione prolungata avevano un VDI medio maggiore sia a 2 anni ($2,8 \pm 1,9$ vs $1,7 \pm 1,6$ nei pazienti in remissione prolungata, $P < 0,0001$) che a 5 anni ($3,7 \pm 2,0$ vs $2,2 \pm 1,9$ nei pazienti in remissione, $P < 0,0001$). A 5 anni, il punteggio VDI relativo alla vasculite nei pazienti in CR prolungata, CROffT, CROnT, LDAS e in coloro che non hanno mai raggiunto la LDAS era di $1,1 \pm 0,7$, $1,2 \pm 1,6$, $1,5 \pm 1,6$, $3,0 \pm 1,5$ e $2,9 \pm 1,9$, rispettivamente.

L'accumulo di danno correlato alla malattia è stato simile tra i pazienti in CR prolungata, CROffT e CROnT ($P=0,4$) e tra i pazienti in LDAS prolungata e quelli che non hanno trascorso alcun periodo in LDAS ($P=0,8$). Al contrario, nei pazienti in LDAS prolungata e quelli che non hanno mai raggiunto la LDAS, il punteggio VDI correlato alla malattia era significativamente più alto rispetto ai pazienti in CROnT prolungata (LDAS prolungata: VDI medio $3,0\pm 1,5$ vs $1,5\pm 1,6$, rispettivamente; $P < 0,0001$; pazienti mai in LDAS: $2,9\pm 1,9$ vs $1,5\pm 1,6$, rispettivamente; $P=0,0009$). A 5 anni, il VDI medio relativo alle sequele terapeutiche nei pazienti con CR prolungata, CROffT, CROnT, LDAS e coloro che non sono riusciti a raggiungere la LDAS era di $0,5\pm 0,8$, $0,7\pm 0,8$, $0,8\pm 1,0$, $0,8\pm 1,2$ e $0,4\pm 0,7$, rispettivamente, senza differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi di studio.

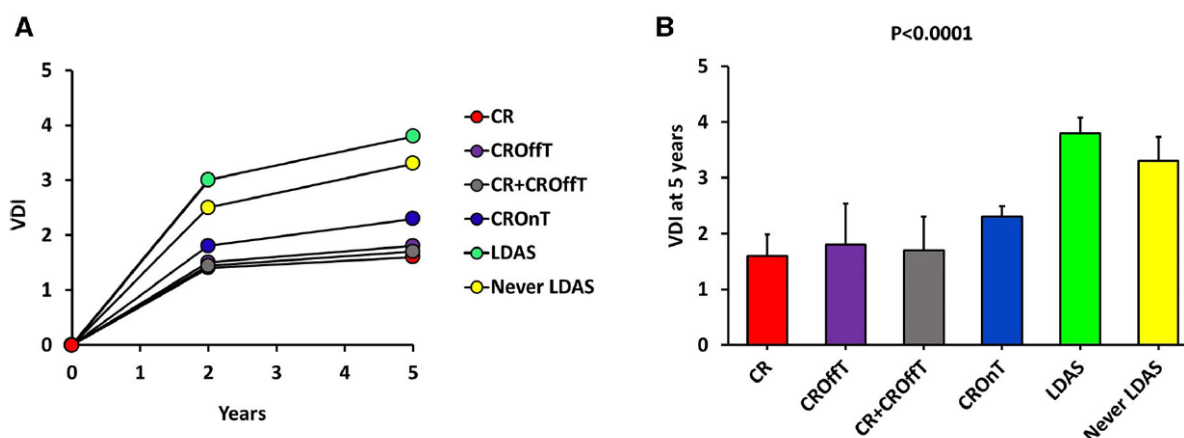


Figura 22. VDI medio a 5 anni, stratificato in funzione dei differenti livelli di attività di malattia.

Un punteggio VDI ≥ 3 e ≥ 5 a 5 anni è stato riscontrato, rispettivamente, in 81 (49,0%) e 27 pazienti (16,2%) della nostra coorte. Un punteggio VDI ≥ 3 a 5 anni è stato raggiunto da 45 dei 62 pazienti non in remissione prolungata (72,6%), mentre solo 36 dei 105 pazienti in remissione prolungata (34,3%) presentavano un punteggio VDI ≥ 3 a 5 anni (OR 5,07, 95% CI: 2,53-9,84, $P < 0,0001$) (Figura 23). Allo stesso modo, 17 dei 62 pazienti non in remissione prolungata (27,4%) ottenevano un punteggio VDI ≥ 5 a 5 anni, rispetto a solo 10 dei 105 pazienti in remissione prolungata (9,5%) (OR 3,59, 95% CI: 1,52-8,5%, $P=0,0025$) (Figura 23). Tra i pazienti in remissione prolungata, una proporzione comparabile di pazienti in CR, CROffT e CROnT prolungata raggiungeva un punteggio VDI ≥ 3 (20%, 16,7% e 37,1%, rispettivamente, $P > 0,3$) e un punteggio VDI ≥ 5 (0%, 16,7% e 10,1%, rispettivamente, $P > 0,2$).

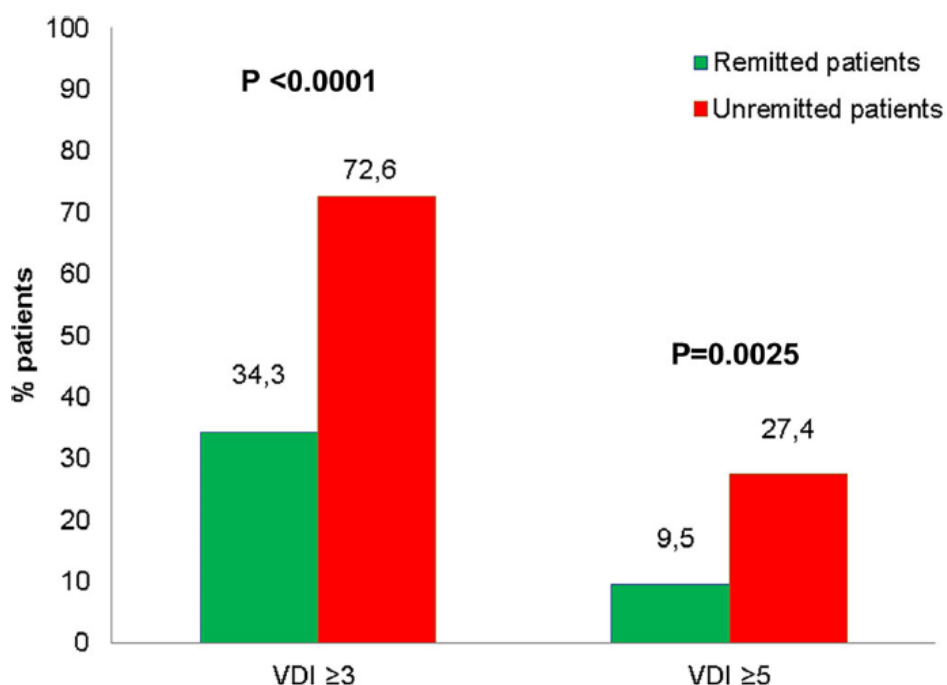


Figura 23. Percentuale di pazienti in remissione e non in remissione prolungata con un VDI ≥ 3 e ≥ 5 a 5 anni.

Rischio di recidiva maggiore

A 5 anni, 57 pazienti hanno sviluppato almeno 1 recidiva maggiore, che si è verificata più frequentemente nei pazienti con GPA rispetto a quelli con MPA (39,1% vs 17,9%; $P=0,01$). La percentuale di pazienti che hanno sviluppato almeno una recidiva maggiore in CR prolungata, CROffT, CROnT, LDAS e quelli che non hanno mai raggiunto una LDAS prolungata è stata del 30% (3 su 10), 30% (2 su 6), 24,7% (22 su 89), 35,7% (15 su 42) e 75% (15 su 20), rispettivamente. Non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti in LDAS prolungata, CR, CROffT e CROnT.

Time-to-first relapse

In un'analisi finalizzata a valutare l'influenza dei diversi livelli di attività di malattia sul time-to-first relapse, è stato osservato un periodo di tempo inferiore nei pazienti in LDAS prolungata e in quelli che non hanno raggiunto la LDAS prolungata rispetto ai pazienti con malattia in remissione (Figura 24). Questi risultati sono stati confermati da un'analisi di regressione di Cox dopo aggiustamento per età, sesso, status degli ANCA e coinvolgimento d'organo (Tabella 10). Al contrario, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti in CR, CROffT e CROnT prolungata.

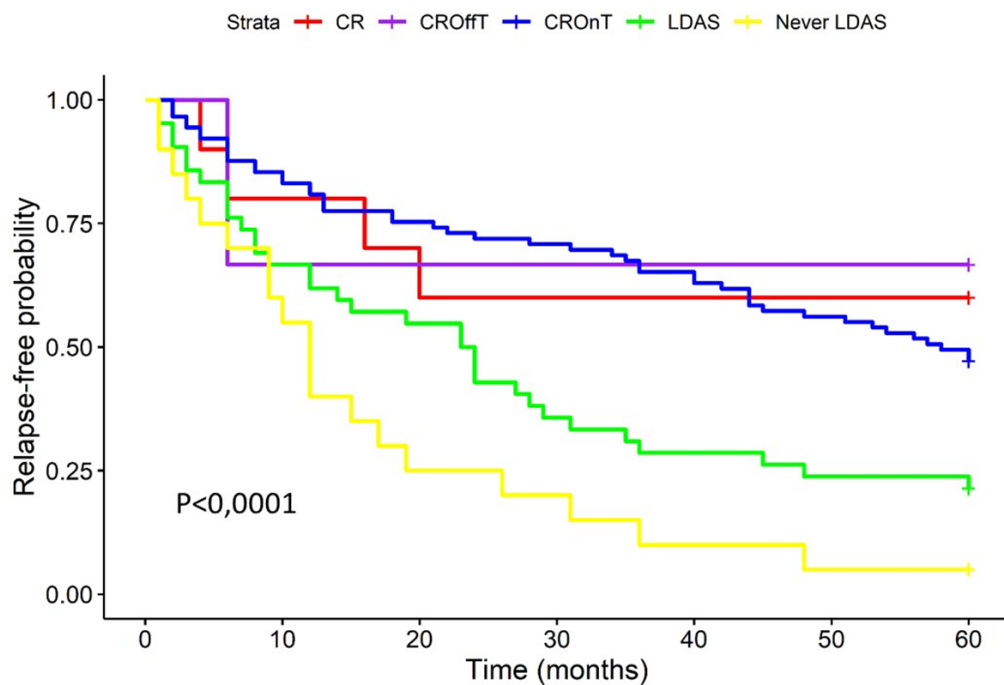


Figura 24. Time-to-first relapse in funzione dei differenti livelli di attività di malattia.

Tabella 10. Analisi multivariata: fattori predittivi del time-to-first relapse durante il follow-up.

Caratteristiche	HR	CI 95%	P-value
Età alla diagnosi	1.0	0.99-1.0	0.844
Sesso maschile	1.11	0.74-1.70	0.609
Coinvolgimento ORL	1.6	0.97-2.60	0.067
Coinvolgimento polmonare	0.75	0.50-1.10	0.158
Coinvolgimento renale	0.66	0.44-1.0	0.052
PR3-ANCA	1.21	0.79-1.90	0.383
CR	Reference		
CROffT	0.91	0.16-5.10	0.915
CROnT	1.46	0.51-4.20	0.481
LDAS	2.91	1.01-8.40	0.048
Mai in LDAS	5.35	1.74-16.40	0.003

4. Patient-reported outcomes nelle AAV

Come già menzionato nei paragrafi precedenti, l'attività di malattia nelle AAV è attualmente valutata con il BVAS, strumento che, identificando i caratteri di attività della vasculite a carico dei differenti organi colpiti e differenziandoli dal danno irreversibile, dagli eventi avversi iatrogeni e dalle comorbidità, si è rivelato di cruciale importanza per esprimere l'efficacia dei trattamenti immunosoppressivi adoperati nei RCTs condotti sino ad oggi (169). Negli ultimi anni, è progressivamente cresciuto l'interesse nei confronti dei parametri inerenti la qualità della vita (QoL) dei pazienti affetti da malattie reumatiche, aspetto che ha condotto all'introduzione e allo sviluppo dei patient-reported outcomes (PROs) anche nel contesto delle AAV. Nel 2011, è stato sviluppato e validato da parte del gruppo di studio Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) sulle vasculiti un set di misure di outcome da adoperare nel contesto dei trials clinici (170). Tale sistema, oltre all'attività di malattia, al danno ed al tasso di mortalità, è andato ad includere anche i PROs e la "health-related QoL". Poiché il punto di vista del medico e del paziente in merito alle diverse manifestazioni di malattia possono divergere, la valutazione dei PROs potrebbe essere di fondamentale importanza per identificare alcune necessità non soddisfatte dei pazienti (171). In diverse malattie reumatologiche, come l'AR, il punto di vista del paziente, espresso da alcune misurazioni globali, come il General Health (GH) o il PtGA, è stato integrato in strumenti compositi ufficialmente validati per quantificare l'attività di malattia. Al contrario, sia nei RCTs sulle AAV sia, in misura maggiore, nella pratica quotidiana, i PROs sono ancora scarsamente integrati nella valutazione globale dei pazienti affetti da tali patologie (172). Pertanto, abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico volto a valutare la distribuzione del PtGA nei pazienti con AAV giudicata dal medico come in apparente remissione, evidenziando eventuali discrepanze rispetto al PhGA e, in secondo luogo, a identificare i fattori correlati al PtGA, considerando altri PROs, come il dolore, la fatigue, la qualità del sonno ed il danno cronico.

4.1. Pazienti e metodi

Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi di GPA, MPA ed EGPA secondo i criteri ACR o la nomenclatura della CHCC del 2012 (3,100,101). Lo studio è stato approvato dal comitato etico (rif. P-84687) ed i pazienti hanno fornito il loro consenso informato scritto. Tra gennaio e luglio 2019 sono stati reclutati pazienti seguiti presso l'ambulatorio delle vasculiti, U.O. di Reumatologia del Policlinico San Matteo, che soddisfacevano i criteri di remissione stabile negli ultimi sei mesi. La remissione è stata definita come BVAS=0 e PhGA=0 nei 6 mesi precedenti, e confermata al momento dell'inclusione nello studio. Il PhGA è stato valutato su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm con la domanda di "segnare sulla linea per indicare l'entità dell'attività di malattia di AAV nei 28 giorni precedenti, senza tenere in considerazione il danno cronico" (173). Il danno è stato valutato con il VDI. Sono state registrate le caratteristiche generali dei pazienti, tra cui età, sesso, livello di istruzione (definito come numero di anni di studio), attività lavorativa e comorbidità. Sono state, inoltre, raccolte informazioni inerenti le caratteristiche della malattia, come il fenotipo di AAV, la durata di malattia, la tipologia e l'estensione del coinvolgimento d'organo all'esordio della vasculite, il numero e le caratteristiche delle precedenti recidive e l'accumulo di danno. Al momento della visita clinica e dell'arruolamento, i pazienti hanno compilato un questionario che prendeva in considerazione diversi aspetti della malattia rilevati dai PROs relativi ai 28 giorni precedenti. Il dolore e la fatigue sono stati valutati su una VAS di 100 mm (VAS-dolore e VAS-fatigue). Sono stati considerati anche lo stato di salute generale, o *global health* (VAS-GH), la qualità del sonno, valutata su una VAS di 100 mm (VAS-sleep), ponderando il grado di interruzione del sonno dovuto ai sintomi della vasculite, e il livello di danno cronico maturato secondo l'opinione del paziente su una VAS di 100 mm (VAS-danno cronico); quest'ultimo parametro ha rappresentato un nuovo PRO testato per la prima volta nel presente studio.

4.2. Analisi statistica

Per tutte le analisi è stato utilizzato il software Stata, release 17 (StataCorp, College Station, TX, USA). Abbiamo considerato statisticamente significativo un valore di P-value $<0,05$. Abbiamo descritto i dati continui con la media \pm DS o con la mediana e il 25-75° percentile. I dati categorici sono stati riportati come conteggi e percentuali. Abbiamo utilizzato il test di Kruskal Wallis per confrontare il PtGA tra le diagnosi. Ai fini dell'analisi, abbiamo dicotomizzato le variabili continue al loro valore mediano. Abbiamo calcolato il tasso di discrepanza della valutazione del medico ($\text{PhGA} \leq / > 0$), utilizzando il PRO ($\text{PtGA} \leq / > 0$) come gold standard, insieme al suo CI 95%. Non essendo stati arruolati pazienti con malattia attiva sulla base del giudizio del medico, non è stato possibile calcolare una misura di accordo. Abbiamo applicato un modello Cragg Hurdle univariabile per valutare i predittori demografici, clinici e dei PROs candidati a predire il PtGA (endpoint primario). Questo modello permette di verificare se un predittore è in grado di identificare un $\text{PtGA} > 0$, e successivamente, se esiste un'associazione tra il predittore e il valore effettivo di PtGA, quando quest'ultimo è > 0 . È previsto anche un test globale che verifica entrambe le ipotesi in un solo momento. La collinearità delle variabili con $P < 0,10$ nelle analisi precedenti e, quindi, candidate a entrare in un modello multivariato era per lo più elevata ($R > 0,4$), impedendo l'applicazione di un modello multivariato.

4.3. Risultati

I risultati di questo progetto di ricerca sono stati pubblicati nell'articolo "Factors influencing patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: correlates of the Patient Global Assessment" (Monti et al) (174) e sono qui sotto riportati.

Caratteristiche generali della popolazione

Sono stati inclusi nello studio 65 pazienti con AAV, 57% di sesso femminile, età media 61 ± 12 anni. I pazienti con EGPA erano 32 (49%), quelli con GPA 24 (37%) e quelli con MPA 9 (37%). Le caratteristiche generali della popolazione sono riportate nella tabella 11. All'arruolamento, i pazienti avevano una mediana di 3 comorbidità (107,112,156,169,170). Il livello di istruzione era ≥ 13 anni di studi per 37 pazienti (56,9%). La durata mediana della malattia al momento dell'arruolamento era di 6 anni

(IQR 3-12). La tipologia e la frequenza del coinvolgimento d'organo alla diagnosi di AAV sono riportati nella Tabella 11. Il VDI medio era di $4,4 \pm 2,3$, con un valore ≥ 5 osservato nel 45% dei pazienti. Al momento dell'arruolamento, 51 (77%) pazienti erano trattati con GCs a basso dosaggio (dose media $3,3 \pm 2,4$ mg/die), e 58 (88%) erano in trattamento con immunosoppressori di mantenimento [AZA 19 (29%); MTX 30 (45%); RTX 9 (14%)] Nonostante fossero stati tutti classificati come in remissione, il 100% dei pazienti presentava almeno un PRO alterato. Il PtGA era >0 in 24 pazienti definiti come in remissione clinica (BVAS=0 e PhGA=0). Tale reperto corrisponde a una discrepanza in termini di assenza di attività di malattia del 37% (95% CI: 27-50%) quando la valutazione dell'attività di malattia è effettuata dal medico. La VAS-GH, alterata nell' 86,1% dei casi, seguita dalla VAS fatigue, elevata nell'84,6%, sono stati i PRO con i punteggi più alti. Il dolore è stato riferito da 36 pazienti (55,4%). I disturbi del sonno sono stati il PRO meno colpito, riportati da 13 (20%) pazienti. Il 76,9% dei pazienti riteneva di aver maturato un certo grado di danno a causa della malattia. La frequenza dei PRO alterati e i valori mediani per ogni parametro sono riportati nella tabella 12. Nella figura 25 sono mostrati i valori mediani dei PRO in base al tipo di diagnosi, tra le quali non sono state osservate differenze significative (Tabella 13).

Tabella 11. Caratteristiche generali dei pazienti e della patologia.

Variable	Frequency
Patients characteristics	
Educational level	
Primary school	16.9%
Secondary school	76.9%
University	6.15%
Working activity	
Retired	46.15%
Housewife	16.9%
Office work	20%
Technician	3.1%
Manual work	4.6%
Other	10.7%
Onset symptoms	
Systemic symptoms	
Skin	57 (87.69)
Ocular	20 (30.77)
ENT	7 (10.77)
Pulmonary	45 (69.23)
Cardiovascular	53 (81.54)
Gastrointestinal	12 (18.46)
Renal	2 (3.08)
Peripheral neuropathy	22 (33.85)
Follow-up	
Number of Major relapses	21 (32.31)
Number of Minor relapses	51 (78.46)
VDI 1-2	15 (23.08)
VDI 3-4	21 (32.31)
≥ 5	29 (44.62)

Tabella 12. PROs al momento dell'inclusione.

Patient-reported outcome	Frequency and median values
Elevated PtGA, n (%)	24 (39.92%)
PtGA, median (IQR; min-max)	0 (0, 30); 0-80
Elevated VAS pain, n (%)	36 (55.38%)
VAS pain, median (IQR; min-max)	12 (0,50); 0-95
Elevated VAS chronic damage, n (%)	50 (76.92%)
VAS chronic damage, median (IQR; min-max)	47 (30,50); 0-100
Impaired GH, n (%)	56 (86.15%)
GH, median (IQR; min-max)	30 (20,50); 0-80
Elevated VAS fatigue, n (%)	55 (84.62%)
Median VAS fatigue, median (IQR; min-max)	47 (20,60); 0-100
Elevated VAS sleep, n (%)	13 (20%)
VAS sleep, median (IQR; min-max)	0 (0,0); 0-100

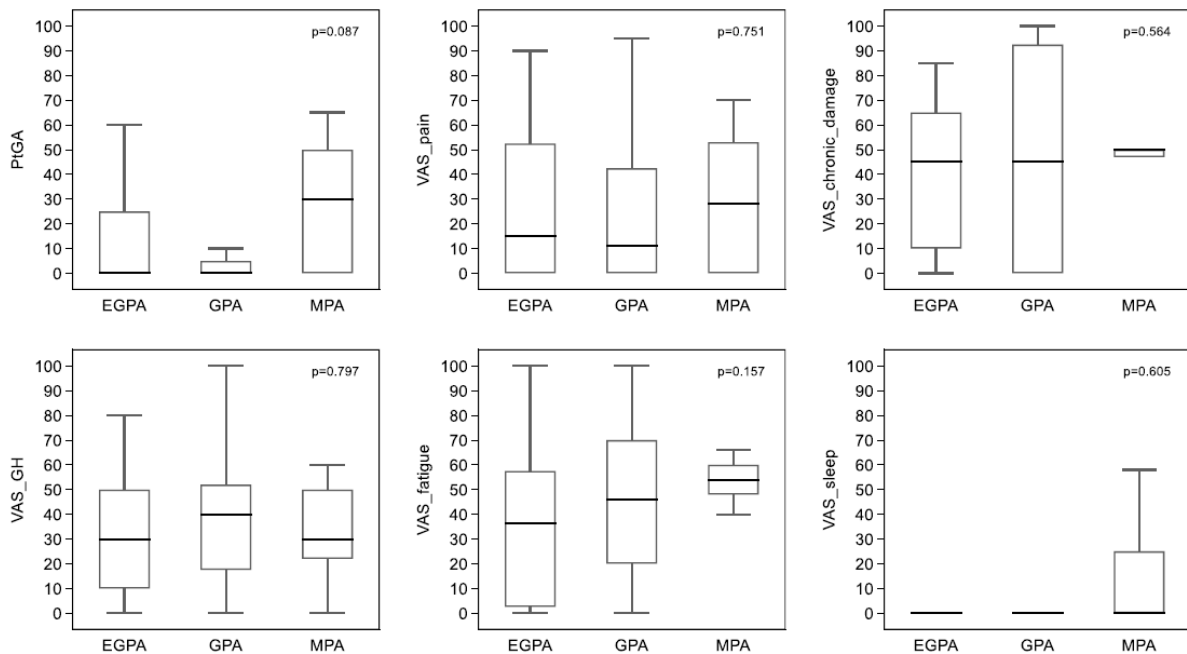


Figura 25. Distribuzione dei diversi PROs tra i 3 fenotipi di AAV.

Correlazione tra i sintomi sperimentati e i PROs

I pazienti hanno riferito che il dolore, seguito dai sintomi respiratori cronici, sono le manifestazioni concomitanti più invalidanti ed impattanti sulla valutazione dell'attività della malattia. In merito alle cause sottendenti l'aumento del punteggio VAS-danno cronico, i pazienti hanno indicato il dolore cronico come principale causa (18,5% dei casi), seguito da difficoltà respiratorie croniche (16,9%), danno renale cronico (9,23%), esiti neurologici (7,7%), danno di pertinenza ORL (7,7%), perdita della vista o dell'udito (6,2% ciascuno). I pazienti hanno riportato la fatigue tra i fattori associati al danno cronico nel 13,8% dei casi.

Correlazione con il PtGA (analisi univariata)

L'analisi univariata utile a correlare le caratteristiche del paziente o della malattia con il PtGA è riportata nella tabella 13, la quale mostra i valori mediani del PtGA per ogni item valutato, la frequenza di elevazione del PtGA, il modello predittivo di un PtGA >0 e, dato un PtGA >0 , i predittori clinici e dei PRO di questo aumentato valore. L'analisi ha rivelato che il sesso è significativamente correlato con il PtGA: 19 (51%) pazienti di sesso femminile hanno riportato un PtGA elevato rispetto a rispetto a solo 5 (18%) maschi ($P=0,009$). Non è stata identificata alcuna associazione con l'età, il livello di istruzione o la presenza di un numero più elevato (> 3) di comorbidità (Figura 26). Il PtGA non differiva significativamente in base al tipo di diagnosi. Il PtGA era >0 nel 37,5% dei pazienti con EGPA, nel 25% dei pazienti con GPA e nel 66,7% dei pazienti con MPA ($P=0,09$). Il PtGA mediano era 50 (IQR 18-55) nell'EGPA, 48 (IQR 43-50) nella GPA, 40 (IQR 30-60) nell'MPA ($P=0,93$) (Figura 25). Nessuna associazione è stata osservata né con il numero di organi coinvolti all'esordio, né con la durata della malattia al momento della valutazione dei PROs, né con il numero di recidive minori, maggiori o totali. Un grado più elevato di danno cronico documentato con il VDI non ha influenzato la percezione del paziente della sua attività di malattia. Dei 36 pazienti con un VDI compreso tra 1 e 4, 23 (63.9%) avevano un PtGA=0 e 13 (36.1%) un PtGA >0 ; allo stesso modo, dei pazienti con un VDI ≥ 5 , 18 (62.0%) avevano un PtGA=0, 11 (37.9%) un PtGA >0 ($P=0.54$). Il PtGA mediano era 30 (IQR: 10-50) nei pazienti con VDI compreso tra 1 e 4, 50 (IQR: 10-60) in quelli con VDI ≥ 5 ($P=0,17$). Il PtGA è risultato significativamente associato a tutti gli altri PRO, tra cui la VAS-dolore, il GH, la fatigue e la VAS-danno cronico (Tabella 13, figura 26). La figura 27 mostra la frequenza dell'elevazione del PtGA in base al livello di

compromissione degli altri PROs. Il PtGA è risultato elevato nel 56,3% dei pazienti con una VAS dolore >12 rispetto al 18,2% dei pazienti con una VAS dolore ≤12 (OR 5,79, 95% CI: 1,87-17,86, P=0,002). Il PtGA era elevato nel 50% dei pazienti con una VAS-danno cronico >47 vs 24,2% dei pazienti con VAS-danno cronico ≤47 (OR 1,68, 95% CI: 1,90_8,98, P=0.034]. Il PtGA è risultato elevato nel 56,3% dei pazienti con VAS-fatigue >47) rispetto al 18,2% di quelli con VAS-fatigue ≤47 (OR 5,79, 95% CI: 1,87-17,86, P=0,002. Allo stesso modo, il PtGA era più frequentemente elevato nei pazienti con un'alterazione del GH (OR 2,33, 95% CI: 1,42-12,47, P=0,009) e della VAS-sleep (OR 3,74, 95% CI: 1,48-20,81, P=0,011]. Tra i diversi PROs, il dolore e la fatigue hanno conferito il più alto OR per un PtGA elevato. Non è stato possibile effettuare un'analisi multivariata a causa dell'elevata collinearità tra i predittori candidati.

Tabella 13. Modello predittivo per un PGA elevato (modello Cragg Hurdle, analisi univariata).

Variable	PtGA; median (IQR)	PtGA > 0; n(%)	PtGA Δ (95% CI)	P value global	P value probability PtGA=1	P value association of PtGA > 0
		Hurdle	Global Hurdle			
Age:				0.934	0.351	0.153
≤ 62	37 (16;50)	14 (42%)	0			
> 62	50 (50;50)	10 (31%)	-0.5 (-11.9 to 10.9)			
Sex:				0.031	0.006	0.454
Female	46 (20;50)	19 (51%)	0			
Male	50 (50;50)	5 (18%)	12.0 (1.1 to 22.9)			
High education:				0.536	0.487	0.973
< 13	50 (30;50)	9 (32%)	0			
≥ 13 yrs	46 (16;60)	15 (41%)	3.6 (7.7 to 14.9)			
N comorbidities:				0.682	0.903	0.300
≤ 3	46 (16;50)	15 (38%)	0			
> 3	50 (30;60)	9 (36%)	2.5 (-9.5 to 14.6)			
Type of AAV:				0.327	0.099	0.999
EGPA	12 (30%)	50 (18;55)	0	0.385	0.320	0.987
GPA	6 (25%)	48 (43;50)	-5.1 (-16.7 to 6.4)	0.288	0.124	0.973
MPA	6 (67%)	40 (30;60)	11.8 (-6.6 to 30.3)			
N organ involvement:				0.313	0.180	0.683
≤ 4	48 (18;55)	20 (42%)	0			
> 4	50 (40;50)	4 (24%)	-6.3 (-18.6 to 5.9)			
Disease duration:				0.050	0.924	0.798
≤ 72 months	48 (23;58)	12 (36%)	0			
> 72	50 (25;50)	12 (37%)	-0.3 (-11.6 to 11.0)			
N major relapses:				0.550	0.419	0.869
≤ 0	50 (20;60)	14 (33%)	0			
> 0	48 (30;50)	10 (44%)	3.7 (-8.3 to 15.6)			
N minor relapses:				0.810	0.545	0.149
≤ 2	50 (30;60)	14 (34%)	0			
> 2	45 (16;50)	10 (42%)	-1.4 (-12.7 to 9.9)			
N total relapses:				0.727	0.732	0.216
≤ 2	50 (30;60)	13 (35%)	-2.0 (-13.2 to 9.2)			
> 2	46 (16;50)	11 (39%)				
VDI:				0.312	0.880	0.069
1-4	30 (16;50)	13 (36%)	0			
≥5	50 (43;60)	11 (38%)	6.0 (-5.7 to 17.7)			
VAS pain:				0.002	0.002	0.657
≤ 12	37 (20;60)	6 (18%)	0			
> 12	50 (30;50)	18 (56%)	16.9 (6.2 to 27.6)			
GH:				0.024	0.008	0.858
≤ 30	30 (16;70)	7 (21%)	0			
> 30	50 (30;50)	17 (53%)	12.7 (1.7 to 23.7)			
VAS fatigue:				<0.001	0.002	0.225
≤ 47	25 (16;50)	6 (18%)	0			
> 47	50 (30;50)	18 (56%)	18.8 (8.4 to 29.3)			
VAS sleep:				0.062	0.009	0.516
≤ 0	50 (20;60)	15 (29%)	0			
> 0	46 (30;50)	9 (69%)	13.4 (-0.7 to 28.2)			
VAS chronic damage:				0.006	0.032	0.102
≤ 47	23 (11;55)	8 (24%)	0			
> 47	50 (37;50)	16 (50%)	15.1 (4.3 to 25.9)			

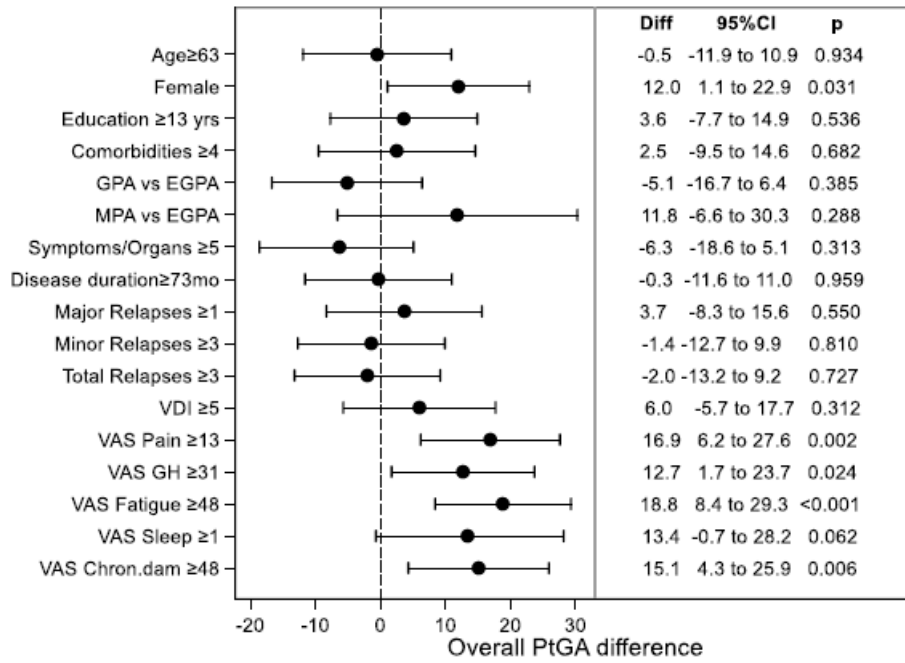


Figura 26. Forrest plots degli items correlati al PtGA, derivati dal modello Cragg Hurdle (effetto globale).

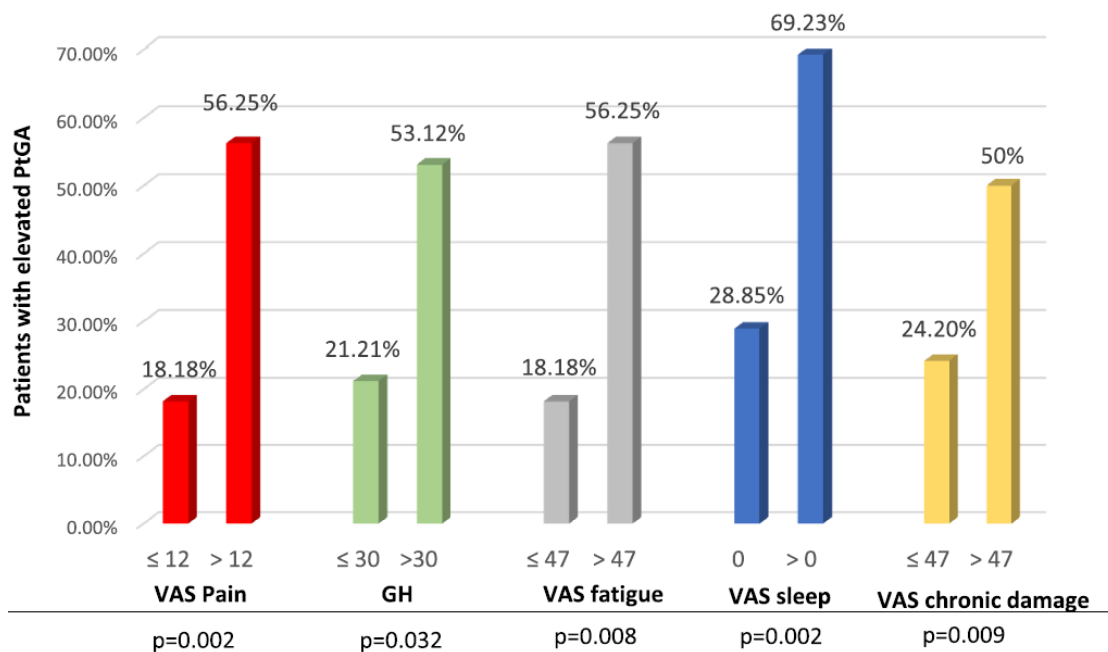


Figura 27. Frequenza di elevazione del PtGA in funzione del grado di alterazione dei diversi PROs.

5. Ruolo delle terapie immunosoppressive convenzionali e del trimethoprim/sulfametossazolo

5.1. Azatioprina vs metotressato nella EGPA

Nonostante le differenze cliniche tra EGPA e le altre due tipologie di AAV, le raccomandazioni inerenti il trattamento della EGPA si sono prevalentemente basate in sulle evidenze scientifiche estrapolate dalla GPA e dalla MPA, in virtù della carenza di studi randomizzati e controllati specifici nei pazienti con EGPA (23,113,175). In seguito alla pubblicazione dello studio MIRRA (154), che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del mepolizumab nei pazienti con EGPA, abbiamo assistito ad un crescente interesse per l'uso di farmaci anti-IL-5 e recettore dell'IL-5 (IL-5R) in questo contesto. Parallelamente, due trials clinici randomizzati e controllati sono attualmente in corso con lo scopo di studiare l'efficacia del RTX come terapia di induzione e mantenimento in corso di questa patologia (176,177). In contrasto con tale polarizzazione verso nuovi approcci farmacologici biotecnologici, pochi studi si sono focalizzati sul ruolo terapeutico dei conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) in corso di EGPA, nonostante il loro frequente utilizzo nella pratica clinica. Abbiamo, pertanto, condotto uno studio retrospettivo monocentrico volto a definire il profilo di efficacia, sicurezza e l'effetto di risparmio steroideo del MTX rispetto all'AZA come terapia di prima linea in pazienti con EGPA non severa e come trattamento di mantenimento dopo induzione di una EGPA con fattori prognostici sfavorevoli.

5.1.1. Pazienti e metodi

Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi di EGPA secondo i criteri ACR del 1990 (101) e/o la definizione CHCC 2012 (3), trattati con AZA o MTX come terapia di induzione, come terapia di mantenimento o come terapia volta al risparmio di steroide presso la nostra U.O. di Reumatologia del Policlinico San Matteo. Abbiamo raccolto i dati relativi all'insorgenza dei sintomi e alla diagnosi di EGPA, dati demografici, comorbidità, dati di laboratorio (ANCA, conta eosinofila, funzionalità renale, PCR) e i dati clinici relativi all'attività di malattia tramite il BVAS. Abbiamo calcolato il FFS ed il BVAS al baseline. I dati clinici e di laboratorio, il BVAS e il VDI sono stati raccolti anche a 3-6, 9-12, 18-24, 36-48 e 60 mesi dall'inizio della terapia con MTX/AZA e al momento della recidiva. Abbiamo, inoltre, considerato i dati

relativi a diversi trattamenti, come i GCs, AZA, MTX, CyC e RTX, modalità di assunzione dei farmaci ed eventi avversi (AE). L'endpoint primario era la percentuale di pazienti in remissione durante il follow-up (3-6, 9-12, 18-24, 36-48 e 60 mesi dopo l'inizio di ciascun trattamento). Abbiamo utilizzato tre differenti definizioni di remissione: a) R1: BVAS=0 e qualsiasi dosaggio di prednisone; b) R2: BVAS=0 e prednisone ≤ 5 mg/die; c) R3: BVAS=0 e prednisone $\leq 3,75$ mg/die secondo la definizione MIRRA (154). Gli endpoints secondari erano la persistenza in terapia, la percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi e/o per inefficacia (definita come la persistente attività di malattia o impossibilità di ridurre i GC in due visite consecutive) e l'effetto di risparmio steroideo (valutato in base alla dose media di prednisone o equivalente in atto a 1, 2, 3, 4 e 5 anni di follow-up). Sono stati esclusi i pazienti con dati insufficienti in merito alla dose di prednisone durante il follow-up, mentre sono stati considerati i pazienti in grado di sospendere lo steroide per remissione clinica. Abbiamo, inoltre, analizzato il time-to-first relapse, il rischio cumulativo di recidiva, la percentuale di pazienti con ≥ 1 recidiva, i fattori predittivi di recidiva, l'accumulo di danno e la percentuale di pazienti con almeno un evento avverso. La recidiva è stata definita come la ricomparsa di segni o sintomi di EGPA richiedenti un incremento della dose di GC, una modifica del tipo di immunosoppressore. Abbiamo, inoltre, differenziato tre tipologie di recidiva: a) solo con manifestazioni asmatiche/ORL; b) solo con manifestazioni vasculitiche; c) simultanea insorgenza di manifestazioni vasculitiche ed asmatiche/ORL. L'accumulo di danno è stato valutato attraverso il VDI medio a 1, 2, 3, 4 e 5 anni di follow-up. I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi sulla base della terapia ricevuta: a) MTX1: trattamento di I linea con MTX; b) AZA1: trattamento di I linea con AZA; c) MTX2: trattamento di II linea con MTX, dopo terapia di induzione con CyC/RTX; d) trattamento di II linea con AZA, dopo terapia di induzione con CyC/RTX.

5.1.2 Analisi statistiche

Le differenze tra i due gruppi di pazienti sono state analizzate con il test t di Student per le variabili continue e con il test χ^2 per le variabili categoriche (sostituito dal test di Fisher quando la conta cellulare attesa era < 5). L'analisi della varianza (ANOVA) è stata adoperata per valutare le differenze tra più di due gruppi. Per rappresentare graficamente le differenze tra gruppi, è stata utilizzata la tecnica del box-and-whisker plot, che mostra la mediana, l'intervallo interquartile (IQR), l'intervallo che va dalla

mediana a 1,5 volte l'IQR ed eventuali outliers. La differenza tra due proporzioni è stata testata utilizzando il test delle proporzioni per campioni indipendenti. Per rappresentare il time-to-first relapse, è stata utilizzata la stima di Kaplan-Meier per le curve di sopravvivenza, dove l'evento di interesse era l'insorgenza della prima recidiva dall'inizio del trattamento con MTX o AZA. Le differenze tra le curve di Kaplan-Meier sono state testate con il logrank test. Per valutare i predittori del rischio di recidive, è stato utilizzato il modello di regressione di Cox. Al fine di effettuare un'analisi che tenesse conto di tutte le recidive e non solo della prima, è stata adoperata la tecnica dell'analisi di sopravvivenza per eventi ripetuti, rappresentando le curve di rischio cumulative, la cui stima puntuale rappresenta il numero di eventi attesi ad ogni timepoint. Non sono state eseguite analisi multivariate in relazione alla numerosità dei gruppi.

5.1.3 Risultati

I risultati di questo progetto di ricerca sono stati pubblicati nell'articolo "Azathioprine vs methotrexate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a monocentric retrospective study" (Milanesi *et al*) (178) e sono qui sotto riportati.

Caratteristiche demografiche

Sono stati inclusi 57 pazienti, 50.8% di sesso femminile. Le informazioni riguardanti i dati demografici, le caratteristiche cliniche, i dati di laboratorio e le linee terapeutiche sono riportate nella tabella 14. Complessivamente, il 58% dei pazienti ha ricevuto MTX/AZA come terapia di I linea insieme a GCs e il 42% come trattamento di mantenimento della remissione dopo induzione con CyC o RTX. Il BVAS medio e la percentuale di pazienti con FFS ≥ 1 si sono rivelati maggiori nel gruppo MTX2+AZA2 rispetto ad AZA1+MTX1 (Tabella 15), suggerendo che pazienti presentanti fattori prognostici negativi tendevano a essere trattati più frequentemente con CyC/RTX. I pazienti dei gruppi AZA2+MTX2 erano anche più frequentemente ANCA-positivi di quelli AZA1+MTX1 (58,3% vs 30,3%, $P=0,03$), in particolare coloro con coinvolgimento neurologico e renale. Nel corso del follow-up, cinque pazienti hanno ricevuto mepolizumab in associazione ad una terapia immunosoppressiva di I linea (dopo 2-4 anni dall'inizio del trattamento di I linea) e due pazienti in associazione ad un trattamento immunosoppressivo di II linea (dopo 4 anni dall'inizio della terapia di II linea). Solo un paziente ha ricevuto RTX come terapia di induzione e, tra coloro

trattati con CyC, solo quattro pazienti hanno ricevuto CyC orale.

Tabella 14. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche alla diagnosi e differenze statistiche tra le coppie di terapie immunosoppressive.

Characteristics	Total (N= 57 patients)	MTX1 (n= 25 patients)	AZA1 (n= 8 patients)	P-value	MTX2 (n= 11 patients)	AZA2 (n= 13 patients)	P-value
Females, n (%)	29 (51)	15 (60)	4 (50)	0.62	4 (36)	6 (46)	0.62
Age at diagnosis, years, average (s.d.), range	52 (12), 19–77	50 (10)	57 (14)	0.12	54 (12)	51 (16)	0.61
ANCA immunofluorescence, n (%)							
Negative	30 (53)	19 (76)	3 (38)	0.05	3 (28)	5 (38)	0.6
p-ANCA	24 (42)	6 (24)	4 (50)		6 (54)	8 (62)	
Unknown	3 (5)	0	1 (12)		2 (18)	0	
ANCA enzyme immunoassay, n (%)							
Negative	31 (54)	20 (80)	3 (38)	0.02	3 (28)	5 (38)	0.6
MPO	21 (37)	5 (20)	4 (50)		4 (36)	8 (62)	
Unknown	5 (9)	0	1 (12)		4 (36)	0	
Creatinine (mg/dl), average (s.d.), range	1.44 (1.69), 0.48–8.72	0.77 (0.13), 0.48–0.99	1.05 (0.5), 0.53–1.8	0.02	2.94 (1.32), 0.79–8.72	1.85 (1.77), 0.55–6	0.1
Eosinophil count ($\times 10^9/l$), average (s.d.), range	8.33 (7.1), 0.18–27.67	7.32 (9.33), 0.18–27.62	6.34 (5.64), 0.53–11.8	0.78	9.89 (4.81), 3.8–14.4	9.94 (4.32), 5.46–17	0.97
C-reactive protein (mg/dl), average (s.d.), range	5.67 (5.81), 0–17.4	3.94 (5.92), 0–14	4.08 (5.51), 0.02–14.1	0.95	6.77 (6.27), 1.17–17.4	9.53 (4.66), 0.62–13.16	0.22
FFS, n (%)							
0	31 (54)	19 (76)	7 (87.5)	0.49	1 (9)	4 (31)	0.19
1	17 (30)	6 (24)	1 (12.5)	0.49	6 (55)	4 (31)	0.2
2	9 (16)	0	0	–	4 (36)	5 (38)	0.9
BVAS/63, average (s.d.), range	13.92 (6.87), 4–29	9.32 (4.37), 4–20	13.12 (4.39), 8–21	0.04	18.55 (6.39), 5–25	19.69 (6.01), 8–29	0.65
Constitutional symptoms, n (%)	25 (44)	7 (28)	4 (50)	0.25	6 (54.5)	8 (61.5)	0.7
Cutaneous involvement, n (%)	16 (28)	4 (16)	4 (50)	0.05	2 (18)	6 (46)	0.15
Purpura	9 (16)	1 (4)	4 (50)	0.0019	1 (9)	3 (23)	0.36
ENT involvement, n (%)	51 (89)	22 (88)	7 (87.5)	0.97	11 (100)	11 (85)	0.18
Sinusitis	37 (65)	19 (76)	6 (75)	0.95	7 (63)	5 (38)	0.23
Nasal polyposis	35 (61)	14 (56)	6 (75)	0.34	7 (63)	8 (61)	0.92
Pulmonary involvement, n (%)	55 (96)	25 (100)	8 (100)	0.57	10 (91)	12 (92)	0.93
Asthma	51 (89)	24 (96)	8 (100)	0.57	9 (82)	10 (77)	0.76
Nodules	3 (5)	1 (4)	1 (12.5)	0.38	0	1 (8)	0.34
Cavities	0	0	0	–	0	0	–
Consolidations	22 (39)	9 (36)	1 (12.5)	0.2	6 (55)	6 (46)	0.66
Infiltrates	17 (30)	5 (20)	2 (25)	0.76	2 (18)	8 (61)	0.03
Pleural effusion	7 (12)	2 (8)	1 (12)	0.73	1 (9)	3 (23)	0.36
Cardiovascular involvement, n (%)	19 (33)	7 (28)	1 (12.5)	0.38	6 (54.5)	6 (46)	0.68
Myocarditis	16 (28)	6 (24)	0	0.13	5 (45)	6 (46)	0.96
Pericarditis	12 (21)	3 (12)	1 (12)	1	5 (45)	3 (23)	0.26
Gastrointestinal involvement, n (%)	2 (3.5)	0	0	–	1 (9)	1 (8)	0.9
Biopsy-proven glomerulonephritis, n (%)	6 (11)	0	0	–	3 (27)	3 (25)	0.91
Nervous involvement, n (%)	25 (44)	6 (24)	5 (62.5)	0.04	8 (73)	6 (46)	0.19
Sensory peripheral neuropathy	13 (23)	3 (12)	3 (37)	0.11	6 (54)	1 (7)	0.01
Mononeuritis multiplex	12 (21)	3 (12)	3 (37)	0.11	2 (18)	4 (30)	0.5
Meningitis	1 (2)	0	0	–	1 (9)	0	0.27
Stroke	1 (2)	0	0	–	0	1 (7)	0.38

Tabella 15. BVAS medio e percentuale di pazienti con FFS = 0, 1 e 2, stratificati per gruppi di trattamento.

	MTX1+AZA1 33 patients	MTX2+AZA2 24 patients	p-value
Average BVAS at diagnosis	10.2±4.6	19.2±6.1	0.0001
FFS=0	26 (79%)	5 (21%)	<0.0001
FFS=1	7 (21%)	10 (42%)	0.08
FFS=2	0 (0%)	9 (37%)	0.0001

Percentuale di pazienti in remissione durante il follow-up

Abbiamo analizzato la percentuale di pazienti in remissione R1, R2 e R3 ad ogni timepoint. La percentuale complessiva di remissione (R1) durante i primi 5 anni di follow-up è stata del 63% nei pazienti in MTX1 rispetto al 75% dei pazienti in AZA1 (P=0,53) e del 91% nei pazienti in MTX2 vs il 71% nei pazienti in AZA2 (P=0,23), senza differenze statisticamente significative tra i gruppi in ciascun punto temporale (Figura 28a). In riferimento alla remissione R2, abbiamo osservato differenze statisticamente significative nei pazienti trattati con MTX o AZA in I linea a 3 e a 6 mesi di follow-up (54% MTX1 vs 12,5% AZA1, P=0,04), ma questa differenza non si è mantenuta nei timepoints successivi (Figura 28b). D'altra parte, nel contesto di una terapia di mantenimento, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in termine di remissione R2 ad ogni timepoint tra MTX2 ed AZA2 (Figura 28b). Una percentuale minore di pazienti in AZA1 o AZA2 vs MTX1 o MTX2, rispettivamente, raggiungeva ad ogni timepoint una remissione R3, in particolare a 18 mesi, quando nessuno dei pazienti in AZA1 era in remissione rispetto al 35% dei pazienti in MTX1, (P=0,07) (Figura 29).

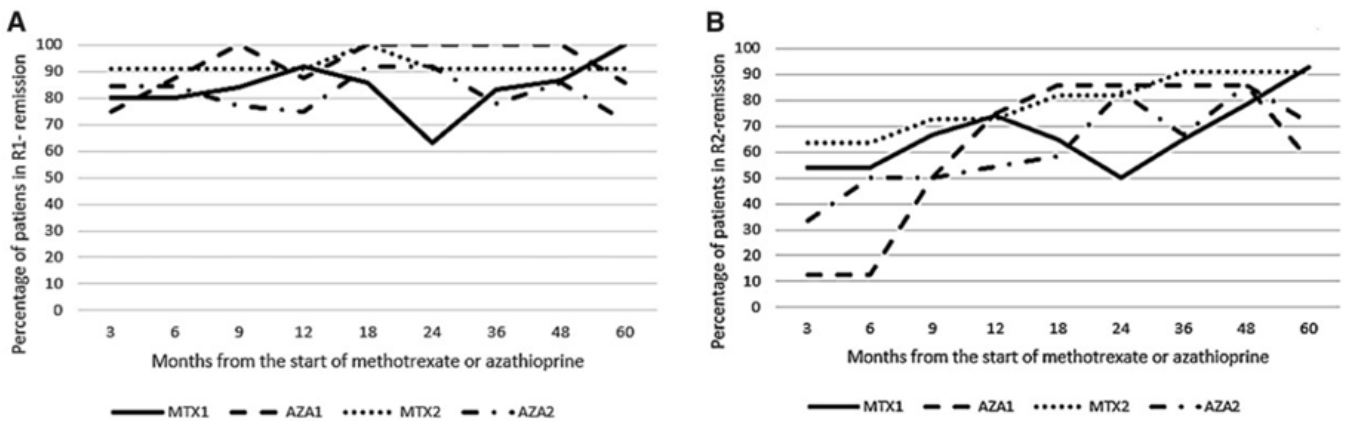


Figura 28. Percentuale di pazienti in grado di raggiungere la remissione R1 (a) e R2 (b).

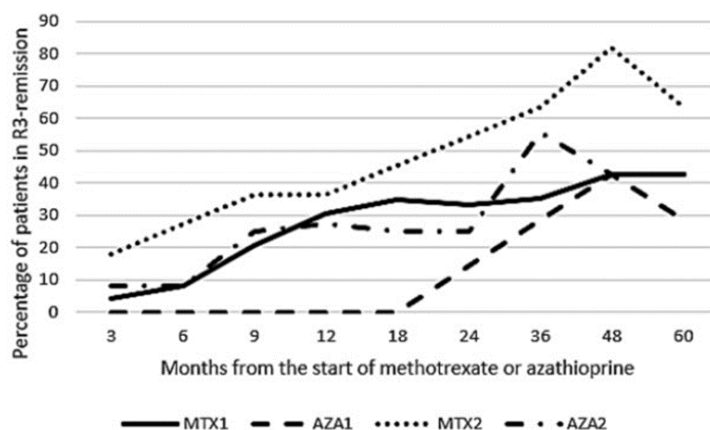


Figura 29. Percentuale di pazienti in grado di raggiungere la remissione R3.

Persistenza in terapia e cause di sospensione terapeutica

Nei gruppi di trattamento di I linea, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in relazione alla persistenza in terapia per MTX rispetto ad AZA [tempo totale di trattamento 39 mesi (S.D. 22) vs. 52 mesi (S.D. 21), rispettivamente, $P=0,14$]. I cambi di trattamento da un agente all'altro erano i seguenti: tre pazienti (12%) in MTX1 sono passati ad AZA, mentre un paziente (12,5%) in AZA1 è passato a MTX ($P=0,97$). Al contrario, la persistenza terapeutica quando i farmaci sono stati utilizzati come trattamento di mantenimento era significativamente maggiore per MTX2 rispetto ad AZA2 [58 mesi (S.D. 4) vs 35 mesi (S.D. 22), rispettivamente, $P=0,002$]. Nessuno dei pazienti in MTX2 ha cambiato terapia, mentre un paziente (7,69%) in AZA2 è passato a MTX ($P=0,35$). Nella figura 30 è mostrata la persistenza complessiva delle terapie. Confrontando i pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento MTX1+MTX2 rispetto alla combinazione AZA1+AZA2 è emersa una maggiore durata mediana prima della sospensione per MTX più lungo (fino a 5 anni) rispetto ad una mediana di un anno per AZA ($P=0,03$, Figura 31). Inoltre, la percentuale di pazienti che hanno dovuto sospendere definitivamente AZA per inefficacia (4/27 pazienti) era significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con MTX (15 vs 0%, $P=0,01$) (Tabella 16).

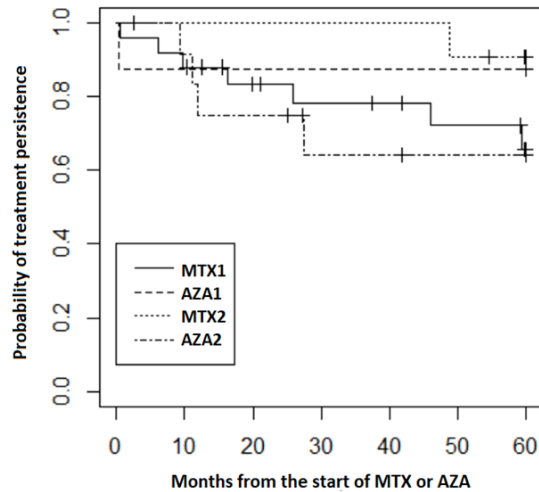


Figura 30. Persistenza in terapia in ciascun gruppo.

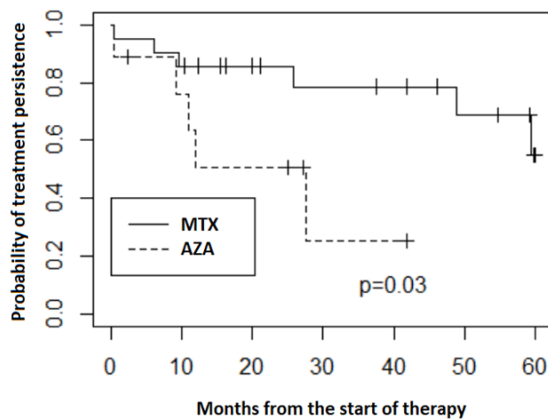


Figura 31. Persistenza farmacologica nei pazienti che hanno sospeso definitivamente la terapia durante il follow-up di 5 anni.

La proporzione di pazienti con almeno un evento avverso da MTX è stata di 25/38 (66%) rispetto a 8/27 per AZA (30%) ($P=0,004$). Gli effetti indesiderati più comuni causati dal MTX sono stati i disturbi gastrointestinali (37%) e l'elevazione delle transaminasi (26%). Sebbene l'AZA sia stata meglio tollerata, non c'è stata una differenza significativa tra i pazienti che hanno richiesto una sospensione definitiva del farmaco per motivi di sicurezza o tollerabilità (10,5% vs 11,1%, $P=0,93$) (Tabella 16).

Tabella 16. Percentuale di pazienti che hanno sospeso AZA o MTX e cause di sospensione.

Cause of suspension	AZA (<i>n</i> = 27 patients)	MTX (<i>n</i> = 38 patients)	<i>P</i> -value
AEs, <i>n</i> (%)	3 (11.1)	4 (10.5)	0.93
Inefficacy, <i>n</i> (%)	4 (14.8)	0	0.01
Desire for pregnancy, <i>n</i> (%)	0	1 (2.6)	0.40

Recidive

Non abbiamo osservato alcuna correlazione tra i dati clinici e laboratoristici al baseline e l'insorgenza di recidive. Complessivamente, il 38% dei pazienti ANCA-negativi ha avuto ≥ 1 recidiva vasculitica o vasculitica ed asmatica/ORL rispetto al 44% dei pazienti ANCA-positivi, senza differenze statisticamente significative ($P=0,65\%$). In tutti i gruppi, il numero di pazienti con riacutizzazioni asmatiche/ORL è stato maggiore rispetto a quello delle riacutizzazioni vasculitiche, eccezione fatta per i pazienti in AZA2, in cui la percentuale di pazienti con almeno una riacutizzazione vasculitica è stata superiore a quella con almeno una recidiva asmatica/ORL (38% e 23%, rispettivamente) (Tabella 17). I pazienti in MTX2 presentavano un trend statisticamente significativo in termini di recidive asmatiche/ENT rispetto ai pazienti in AZA2 (64% vs. 23%, $P=0.04$). Nessuna differenza significativa è stata, invece, osservata né in relazione al time-to-first relapse (Figura 32) né in relazione alla severità della recidiva (Figura 33 e 34).

Tabella 17. Pazienti con almeno 1 recidiva, confronto tra gruppi di trattamento.

	MTX1 25 patients	AZA1 8 patients	<i>p</i> -value	MTX2 11 patients	AZA2 13 patients	<i>p</i> -value
Asthma/ENT relapse	17 (68%)	5 (62%)	0.75	7 (64%)	3 (23%)	0.04
Vasculitic relapse	6 (24%)	3 (37%)	0.47	5 (45%)	5 (38%)	0.73
Simultaneous Asthmatic/ENT and vasculitic relapse	6 (24%)	1 (12%)	0.47	3 (27%)	2 (15%)	0.47

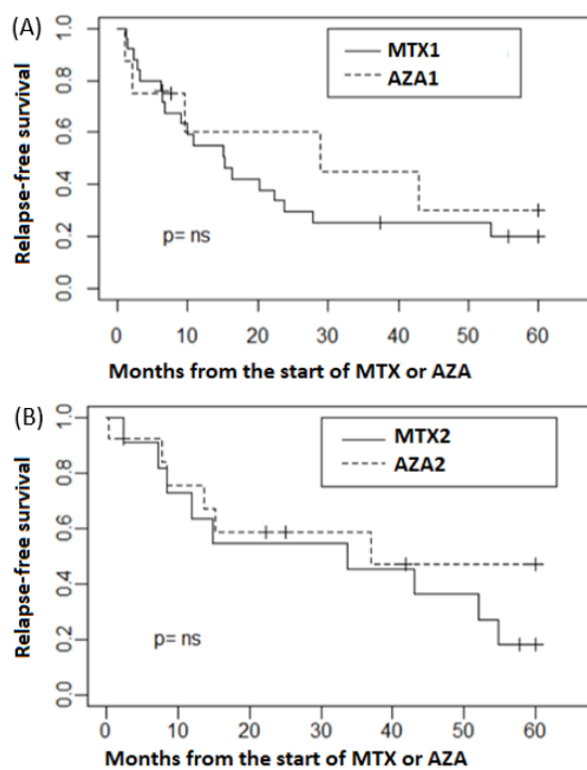


Figura 32. Relapse-free survival: A) MTX1 vs AZA1; B) MTX2 vs AZA2.

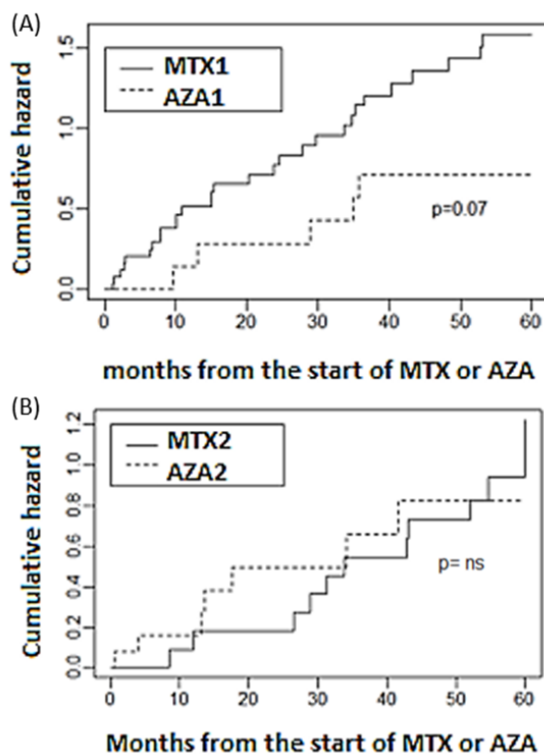


Figura 33. Rischio cumulativo di recidive asmatiche/ORL.

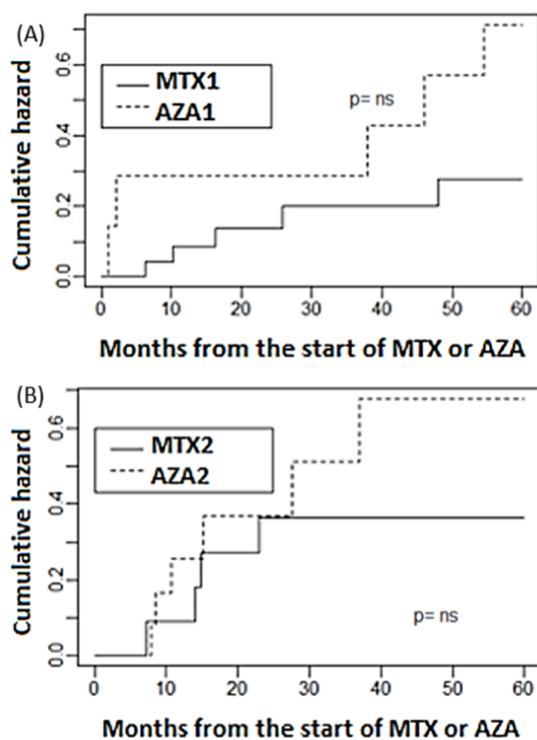


Figura 34. Rischio cumulativo di recidive vasculitiche.

Effetto di risparmio steroideo

Abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa della dose cumulativa di GCs nel gruppo MTX2 rispetto ad AZA2 in quasi tutti i timepoints dello studio: a) a 12 mesi la dose cumulativa di GCs era di 1,9 g in MTX2 vs 3,4 g in AZA2 ($P=0,03$); b) a 24 mesi: 3,3 g vs 5,3 g ($P=0,04$); c) a 36 mesi: 4,4 g vs 7,1 g ($P=0,07$); d) a 48 mesi: 5,3 g vs 9,2 g ($P=0,03$); e) a 60 mesi: 6 g vs 10,7 g ($P=0,03$). Al contrario, non sono state osservate differenze tra MTX1 e AZA1 (Figura 35). Durante il periodo di studio, cinque pazienti hanno sospeso la terapia steroidea nei 5 anni successivi all'inizio del trattamento con MTX o AZA: tre in MTX1, uno in AZA2 e uno in MTX2.

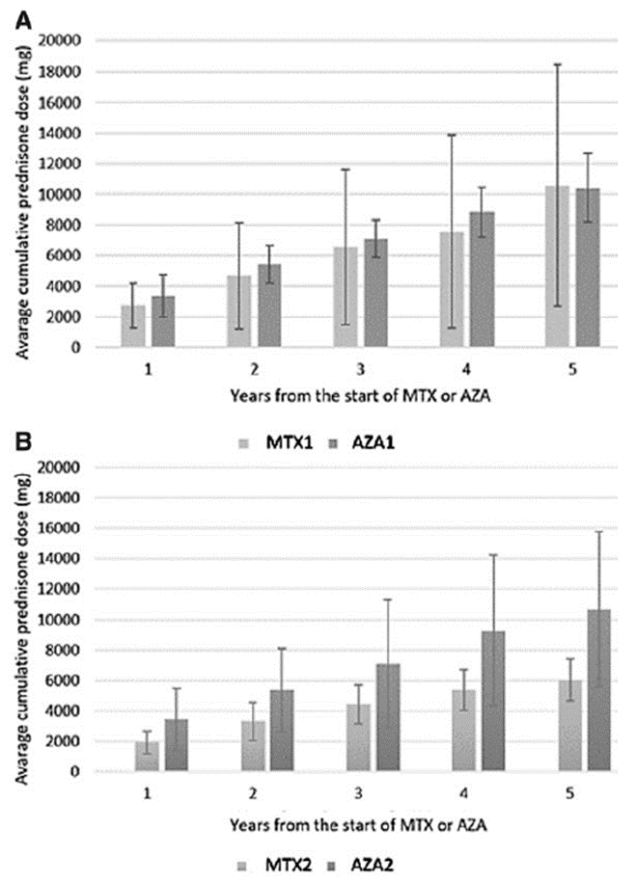


Figura 35. Dose media di GCs durante i primi 5 anni di terapia: A) MTX1 vs AZA1; B) MTX2 vs AZA2.

Sviluppo di danno

A 5 anni, il VDI medio era di 3,6 nel gruppo MTX1, 4,42 nel gruppo AZA1, 4,6 nel gruppo MTX2 e 4,28 nel gruppo AZA1. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di accumulo di danno tra i differenti gruppi di trattamento (Figura 36).

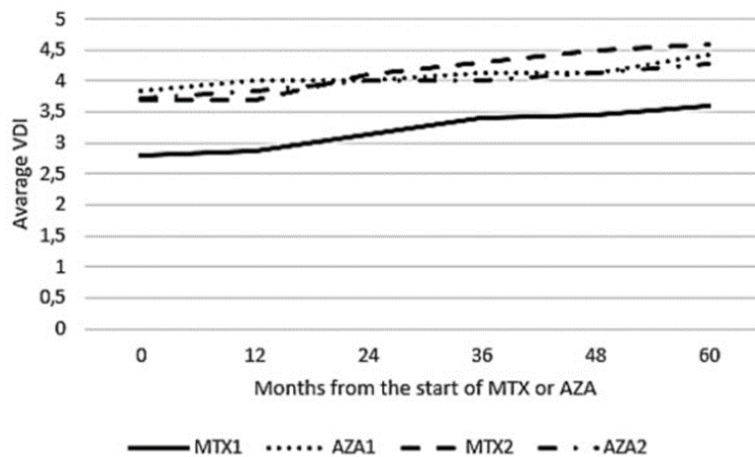


Figura 36. VDI medio nei primi 5 anni di terapia immunosoppressiva.

5.2. Il ruolo del trimethoprim/sulfametossazolo nella riduzione del rischio di recidiva e delle infezioni

Nel corso degli ultimi anni, la crescente disponibilità di evidenze derivanti da RCTs di buona qualità ha consentito lo sviluppo e l'approvazione di nuovi regimi terapeutici nel contesto delle AAV, con conseguente ottimizzazione della gestione a breve e a lungo termine di questi pazienti. Nonostante tali innovazioni, l'approccio terapeutico ottimale finalizzato al controllo dell'attività di malattia e alla minimizzazione dell'accumulo di danno presenta tuttora delle controversie (179). D'altro canto, l'implementazione di strategie terapeutiche volte alla riduzione del rischio infettivo sotteso dalle terapie immunosoppressive è di cruciale importanza. Studi precedenti avevano messo in evidenza un potenziale nesso tra la colonizzazione nasale da parte dello *Staphylococcus aureus* (SA) e l'insorgenza di recidive nei pazienti con GPA, suggerendo un possibile razionale a supporto dell'uso di terapie anti-microbiche, tra cui il TMP/SMX. I meccanismi più frequentemente ipotizzati sono rappresentati, da una parte, dall'attivazione della risposta immunitaria innata ed adattativa secondaria al ruolo pro-infiammatorio dello SA e, dall'altra, da un vero e proprio ruolo anti-infiammatorio ed immunosoppressivo del TMP/SMX esplicitato, rispettivamente, dall'interferenza con la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e dall'antagonismo della via metabolica dei folati (180). Sebbene, vi sia evidenza a favore di un incrementato rischio di recidive di GPA in pazienti portatori di SA a livello nasale, una chiara azione causale da parte di tale microrganismo non è mai stata delineata (180–182). Le raccomandazioni EULAR/ERA-EDTA per la gestione delle AAV valide al momento dell'avvio di questo Corso di Dottorato suggerivano l'impiego del TMP/SMX in combinazione alla terapia di mantenimento convenzionale al fine di ridurre il rischio di recidive (112); tuttavia, i dati supportanti un ruolo aggiuntivo di tale farmaco in questo contesto sono limitati, in assenza di franche indicazioni inerenti la durata terapeutica ottimale. Inoltre, mentre l'utilizzo di TMP/SMX veniva consigliato come profilassi anti-microbica contro la pneumocistosi polmonare (PCP) secondaria a infezione da *Pneumocystis jirovecii* (PCJ) in tutti i pazienti con AAV sottoposti a terapia con CyC, il suo impiego nei pazienti sottoposti ad altre terapie immunosoppressive (es. RTX), GCs ad alto dosaggio o terapie prolungate con GCs a basso dosaggio non era specificatamente raccomandato. Per affrontare queste controversie, abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura (RSL) con

meta-analisi al fine di chiarire il ruolo del TMP/SMX nella riduzione del rischio di recidiva nella GPA e nella prevenzione degli eventi infettivi nei pazienti con AAV.

5.2.1. Pazienti e metodi

Definizione degli outcomes

Abbiamo eseguito una RSL per analizzare l'impatto del TMP/SMX sul rischio di recidiva nei pazienti con GPA e sul rischio di infezioni nei pazienti affetti da AAV. L'endpoint primario era rappresentato dalla riduzione del tasso di recidive nella GPA, adoperando il time-to-first relapse, la percentuale di recidive oppure la percentuale di pazienti in remissione a diversi timepoints. Gli endpoints secondari erano la riduzione del numero e/o della severità delle infezioni (inclusa la PCP) nei pazienti con GPA/AAV.

Fonti dei dati e strategia di ricerca

La ricerca è stata realizzata nelle seguenti banche dati bibliografiche elettroniche: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e ClinicalTrials.gov sino al 15 gennaio 2020 per identificare gli studi eleggibili. La strategia di ricerca è stata sviluppata utilizzando termini Thesaurus e termini a testo libero in base a popolazione, intervento, confronto ed outcome (PICO). I dettagli sulla strategia di ricerca sono presentati nella tabella 18. Gli studi eleggibili erano tutti gli articoli di ricerca completi con le seguenti restrizioni linguistiche: inglese, francese, tedesco, portoghese, spagnolo e italiano. Tutti i disegni di studio sono stati inclusi se era disponibile un gruppo di confronto/controllo. Gli abstract delle conferenze sono stati considerati ed inclusi se pertinenti. Sono stati arruolati i pazienti con una diagnosi di GPA o di AAV quando trattati con TMP/SMX. I gruppi di confronto/controllo erano pazienti esposti a placebo (o non esposti al farmaco sperimentale) e/o in terapia immunosoppressiva di mantenimento per l'AAV.

Tabella 18. Strategia di ricerca usata per la revisione sistemica della letteratura.

PubMed

("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Mesh]
OR Wegener* OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated
Vasculitis" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides" OR "anti-
neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis" OR "anti-neutrophil cytoplasmic
antibodies-associated vasculitides" OR "Anti Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated
Vasculitis" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitides" OR "ANCA
Associated Vasculitis" OR "ANCA Associated Vasculitides" OR "ANCA
Vasculitis" OR "ANCA Vasculitides" OR "granulomatosis with polyangiitis" OR
AAV) AND ("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]
OR Cotrimoxazole OR co-trimoxazole OR Trimetoprim OR Trimethoprim)

Filters: english, french, german, spanish, portuguese, italian

Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central)

#1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Mesh] #2
(Wegener* OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-
Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides" OR "anti-neutrophil cytoplasmic
antibodies-associated vasculitis" OR "antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated
vasculitides" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-
Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitides" OR "ANCA Associated
Vasculitis" OR "ANCA Associated Vasculitides" OR "ANCA Vasculitis" OR "ANCA
Vasculitides" OR "granulomatosis with polyangiitis" OR AAV): ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4
"Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh] #5 (Cotrimoxazole OR co-
trimoxazole OR Trimetoprim OR Trimethoprim); ti,ab,kw #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6

WoS Core Collection

(Wegener* OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-
Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides" OR "anti-neutrophil cytoplasmic
antibodies-associated vasculitis" OR "antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated
vasculitides" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-
Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitides" OR "ANCA Associated
Vasculitis" OR "ANCA Associated Vasculitides" OR "ANCA Vasculitis" OR "ANCA
Vasculitides" OR "granulomatosis with polyangiitis" OR AAV) AND (Cotrimoxazole OR co
trimoxazole OR Trimetoprim OR Trimethoprim)

Filters: english, french, german, spanish, portuguese, italian; TS

Scopus

(Wegener* OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides" OR "anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis" OR "antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis" OR "Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitides" OR "ANCA Associated Vasculitis" OR "ANCA Associated Vasculitides" OR "ANCA Vasculitis" OR "ANCA Vasculitides" OR "granulomatosis with polyangiitis" OR AAV) AND (Cotrimoxazole OR co trimoxazole OR Trimetoprim OR Trimethoprim)

Filters: english, french, german, spanish, portuguese, italian; ti,ab,kw; no book chapter

Clinicaltrials.gov

Condition OR disease: ("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis" OR "ANCA-associated vasculitis" OR "ANCA vasculitis" OR Wegener OR "granulomatosis with polyangiitis" OR AAV)

Intervention: (Cotrimoxazole OR co trimoxazole OR Trimetoprim OR Trimethoprim)

Embase

('ANCA associated vasculitis'/exp OR Wegener* OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculiti*' OR 'anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculiti*' OR 'Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculiti*' OR 'ANCA Associated Vasculiti*' OR 'ANCA Vasculiti*' OR 'granulomatosis with polyangiitis' OR AAV) AND ('Cotrimoxazole'/exp OR Cotrimoxazole OR 'co trimoxazole' OR 'trimethoprim' /exp OR Trimetoprim OR Trimethoprim)

Filters: english, french, german, spanish, portuguese, Italian

Selezione degli studi

Nella figura 37 è riassunto il processo di selezione degli articoli identificati dalla RSL, il numero di articoli esclusi ed il numero finale di studi inclusi.

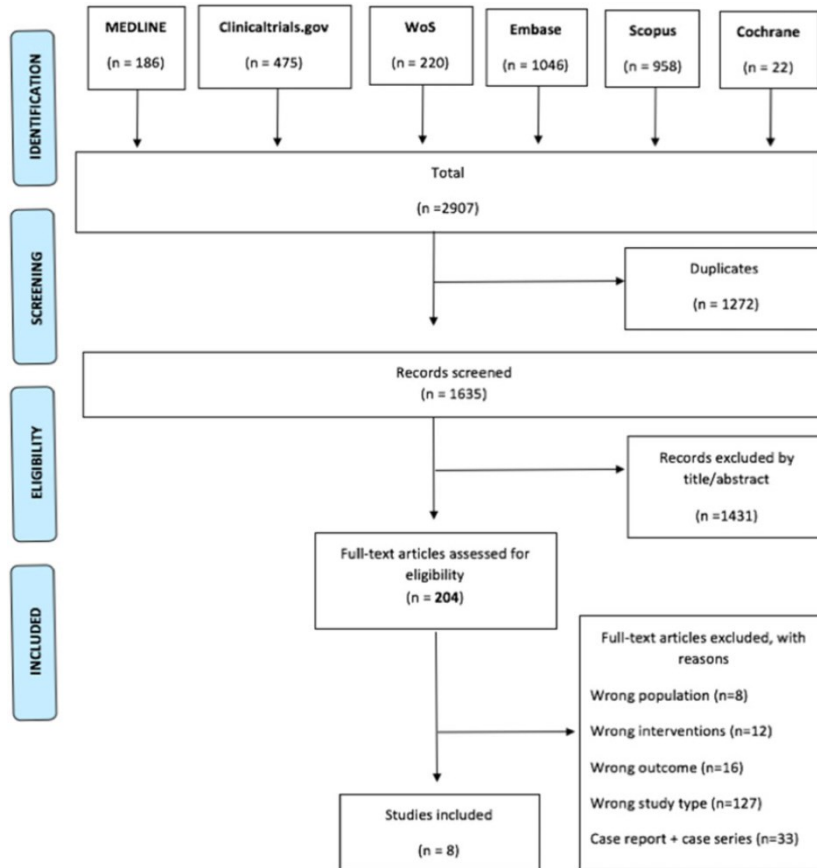


Figura 37. Flow-chart di selezione degli studi per la revisione sistematica e la meta-analisi.

Estrazione e raccolta dei dati

Per ogni studio sono stati registrati i seguenti dati: caratteristiche generali e demografiche della popolazione, definizione degli outcomes adoperata da ciascuno studio, descrizione dell'intervento e numero di pazienti inclusi nel gruppo di intervento o di confronto, durata del follow-up, terapie immunosoppressive, hazard ratio e odds ratio per l'end point primario e secondario della SLR, grezzi o aggiustati per i confondenti, e descrizione delle sottopopolazioni impattanti sugli outcomes (ad esempio, carrier di SA, GPA limitata).

Valutazione della qualità

Il risk of bias (RoB) è stato valutato attraverso il Cochrane RoB assessment tool per i RCTs (183) e con la scala di Newcastle-Ottawa per gli studi osservazionali (184). Il RoB è stato valutato a livello di outcome o di studio, a seconda dei casi.

Sintesi e analisi dei dati

I tassi di incidenza sono stati calcolati come il rapporto tra il numero totale di eventi e di persone anno in ciascun braccio. All'interno di ogni studio, il rischio relativo (RR) con l'IC al 95% per ogni esito categorico è stato calcolato in base ai dati disponibili, se non forniti dagli articoli. Infine, i RR degli studi sono stati raggruppati in base al metodo a effetti fissi di Mantel-Haenszel/Cohen o i modelli a effetti casuali di DerSimonian e Laird, per tenere conto in maniera più adeguata delle differenze tra gli studi. L'eterogeneità statistica è stata valutata con il test di Cochrane Q test e misurata con la statistica I^2 . Se la statistica I^2 era $>50\%$, abbiamo considerato preferibile il modello RR a effetti casuali. Per valutare il bias di pubblicazione sono stati sviluppati dei funnel plots. Sono state pianificate delle sottoanalisi pre-specificate, nel caso in cui venisse identificato un numero sufficiente di studi dalla RSL, su pazienti con GPA limitata e in base allo status di colonizzazione nasale di SA. In merito al rischio infettivo, abbiamo valutato l'influenza della tipologia e della durata di terapie immunosoppressive utilizzate in associazione alla profilassi con TMP/SMX. Il protocollo di RSL è stato registrato sul database Prospero con il codice di registrazione CRD42019118983.

5.2.2. Risultati

I risultati di questo progetto di ricerca sono stati pubblicati nell'articolo "The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis" (Monti *et al*) (185) e sono qui sotto riportati.

Risultati della revisione sistematica della letteratura e della selezione degli studi

La RSL ha identificato 2907 documenti potenzialmente rilevanti mediante ricerca su MEDLINE (n=186), EMBASE (n=1046), Cochrane (n=22), Scopus (n=958), Web of Science (n=220) e ClinicalTrials.gov (n=475). Dopo la deduplicazione, 1635 articoli sono stati recuperati e vagliati per titolo e abstract. Sono stati valutati per l'ammissibilità 204 articoli tramite revisione del testo completo. Il numero di articoli esclusi, con le relative motivazioni, è riportato nella figura 37. Sette articoli (n=520 pazienti) focalizzati sull'efficacia del TMP/SMX nella riduzione del rischio di recidive nella GPA, sono stati identificati e inclusi nella meta-analisi: 2 RCTs (144,186), 4 studi di coorte prospettici controllati (40,145,182,187) e uno studio di coorte retrospettivo (188). Gli studi sono stati pubblicati tra il 1996 e il 2018. Solo un articolo (n=192), uno studio di coorte retrospettivo (189), è stato selezionato in relazione al ruolo del TMP/SMS nella prevenzione delle infezioni in corso di AAV. I due RCTs inclusi nell'analisi (144,186) hanno, inoltre, valutato l'impatto del TMP/SMX sul rischio infettivo come outcome secondario. Nella tabella 19 sono riportate le caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi negli studi selezionati.

Tabella 19. Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati negli studi volti a studiare il ruolo del TMP-SMX nella prevenzione delle recidive.

Reference	Type of study	Diagnosis	TMP/SMX, no. of patients (%)	Controls, no. of patients (%)	TMP/SMX, median age (IQR)/no. of females (%)	Controls, median age (IQR)/no. of females (%)
Stegeman <i>et al.</i>	RCT	Systemic/generalized GPA	41 (50.6)	40 (49.4)	56 (21-82)/11 (26.8)	57 (25-83)/12 (30.0)
Zycinska <i>et al.</i>	RCT	Systemic/generalized GPA	16 (51.6)	15 (48.4)	46.1 (21.1-56.5)/8 (50.0)	51.4 (28.4-76.0)/8 (53.3)
Heinhold-Keller <i>et al.</i>	Prospective cohort study	Systemic/generalized GPA	Group 1 ^a : initial phase GPA: 19/72 (26.4) Group 2 ^b : TMP/SMX: 24/53 (45.3); GC: 8/53 (15.1)	Group 1 ^a : generalized GPA: 53/72 (73.6) Group 2 ^b : no therapy: 21/53 (39.6)	Group 1 ^a : initial phase GPA: 41 (23-67)/14 (73.7) Group 2 ^b : TMP/SMX: 48 (17-73)/14 (59.3); TMP/SMX + GC: 46.5 (21-63)/5 (62.5)	Group 1 ^a : generalized GPA: NS Group 2 ^b : no therapy: 37 (12-70)/9 (42.9)
de Groot <i>et al.</i>	Prospective cohort study	Systemic/generalized GPA	Group B: TMP/SMX: 24 (36.9) Group D: TMP/SMX + GC: 8 (12.3)	Group A: MTX: 22 (33.8) Group C: MTX + GC: 11 (16.9)	Group B: TMP/SMX: 48 (17-73)/14 (58.3) Group D: TMP/SMX + GC: 46.5 (21-63)/5 (62.5)	Group A: MTX: 48 (12-60)/6 (27.3) Group C: MTX + GC: 45 (31-67)/7 (63.6)
Holle <i>et al.</i>	Prospective cohort study	Limited ENT GPA	26 (52.0)	24 (48.0)	NS	NS
Salmela <i>et al.</i>	Prospective analysis of two RCTs	Systemic/generalized GPA, MPA	55 (27.5)	145 (72.5)	NS (no differences)	NS (no differences)
Yegin <i>et al.</i>	Retrospective cohort study	Systemic/generalized GPA	12 (75)	4 (25)	NS [mean (s.d.) total population: 51.6 (11.9)]/NS [total population: 6 (28%)]	NS [mean (s.d.) total population: 51.6 (11.9)]/NS [total population: 6 (28%)]

Intervento sperimentale

Il TMP/SMX è stato prescritto a dose piena (960 mg due volte al giorno) in un RCT (144), in uno studio prospettico di coorte atto a studiare il ruolo della monoterapia con TMP/SMX come induzione e mantenimento della remissione nella GPA (145) e in uno studio prospettico focalizzato sul confronto tra TMP/SMX con o senza GCs rispetto al MTX nel mantenimento della remissione (187). Nello studio di Holle et al. (40), la dose di TMP/SMX utilizzata non è stata specificata, come nello studio retrospettivo di Yegin et al. (188), in cui l'uso di TMP/SMX come terapia di mantenimento adiuvante è stata riportata come un fattore indipendente di prevenzione dalle recidive. Il secondo RCT (186) e i restanti studi osservazionali hanno adoperato una dose ridotta o profilattica di TMP/SMX (960 mg tre volte alla settimana). Lo studio che ha esaminato il ruolo di TMP/SMX come profilassi degli eventi infettivi ha utilizzato tre diversi schemi terapeutici: a) 480 mg a giorni alterni; b) 960 mg a giorni alterni; c) 960 mg due volte al giorno (189). I dettagli sugli interventi e controlli sono presentati nella tabella 20.

Tabella 20. Approcci terapeutici e dosaggio di TMP/SMX negli studi volti a valutare il ruolo di TMP/SMX nella prevenzione delle recidive.

References	TMP/SMX indication	Intervention	Controls	TMP/SMX dosage	Remission Induction treatment
Stegeman <i>et al.</i>	Maintenance of remission	TMP/SMX ± CYC (21/41 patients) and GC (23/41)	Placebo ± CYC (20/40 patients) and GC (19/40)	960mg twice a day	CYC and GC
Zycinska <i>et al.</i>	Maintenance of remission	TMP/SMX monotherapy	Placebo	960mg	CYC and GC
Reinhold-Keller <i>et al.</i>	Group 1 ^a : induction in limited GPA Group 2 ^b : maintenance after remission induction	Group 1 ^a : TMP/SMX monotherapy Group 2 ^b : TMP/SMX monotherapy; TMP/SMX + GC	Group 1 ^a : NS Group 2 ^b : no treatment	three times a week Group 1 ^a and group 2 ^b : 960 mg twice a day	Group 1 ^a : TMP/SMX monotherapy Group 2 ^b : CYC and GC
de Groot <i>et al.</i>	Maintenance of remission	Group B: TMP/SMX + GC Group D: TMP/SMX monotherapy Group D: TMP/SMX + GC	Group A: MTX monotherapy Group C: MTX + GC	960mg twice a day	CYC and GC
Holle <i>et al.</i>	Induction and maintenance in limited disease with escalation of treatment if refractory/generalized	TMP/SMX monotherapy	Induction for refractory/generalized GPA: Cyc + GC/MTX, AZA, LEF, MMF + GC Maintenance: RTX, TNF, IVIG	NS	CYC, MTX, AZA, MMF, LEF, RTX, TNF- α , IVIG
Salmela <i>et al.</i>	Prophylaxis for PCP	Study 1 ^c : TMP/SMX + Cyc + GC vs MTX + GC Study 2 ^d : TMP/SMX + CYC + GC vs AZA + GC	TMP/SMX monotherapy (only for limited GPA) MTX, LEF, AZA, MMF Study 1 ^c : Cyc + GC vs MTX + GC Study 2 ^d : Cyc + GC vs AZA + GC	960mg three times a week	Study 1 ^c : Cyc, MTX, GC Study 2 ^d : CYC, AZA, GC
Yegin <i>et al.</i>	Maintenance of remission	TMP/SMX + AZA + GC	AZA	960 mg on alternate days	CYC + GC ± PLEX or MTX + GC

Intervento di controllo

Nei due RCTs inclusi nell'analisi, il gruppo di controllo ha ricevuto un placebo. Nei restanti studi di coorte, il gruppo di controllo non ha ricevuto alcun intervento (145) o il co-intervento immunosoppressivo standard per la GPA (40,182,187,188).

Valutazione del RoB e bias di pubblicazione

Il RoB dei due RCTs è stato generalmente elevato, con un RoB non chiaro nella maggior parte delle voci sottoposte alla valutazione Cochrane del RoB (randomizzazione, blinding, completezza dei dati e segnalazione selettiva) (185). La scala Newcastle-Ottawa per gli studi osservazionali era compresa tra 5 e 6 punti (185). Un funnel plot era simmetrico (Figura 38).

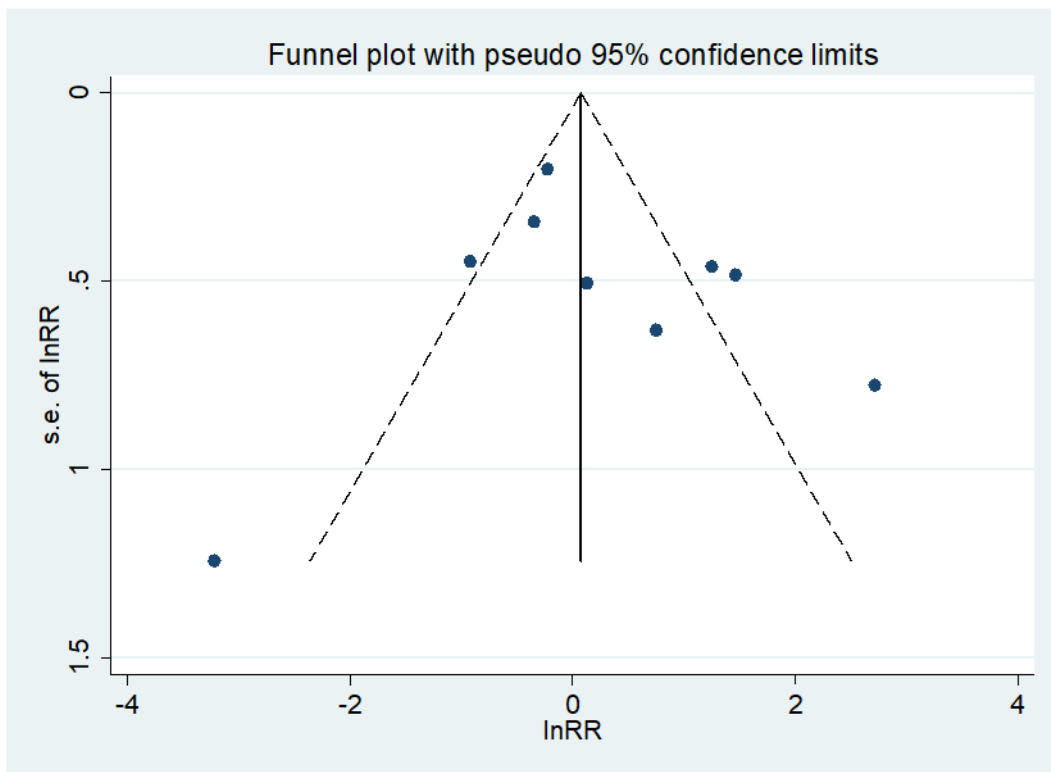


Figura 38. Funnel plot indicativo di un basso bias di pubblicazione.

Analisi dei sottogruppi

Considerato il basso numero di studi e l'eterogeneità dei disegni degli studi, degli schemi di intervento terapeutico e degli outcomes, non è stato possibile eseguire le pre-specificate analisi dei sottogruppi, comprese quelle sull'impatto del TMP/SMX nella prevenzione di recidive in specifici sottogruppi di pazienti (ad esempio, GPA limitata o carrier nasali di SA). Analogamente, le evidenze erano troppo scarse per stratificare il rischio e il tipo di infezioni a seconda del trattamento immunosoppressivo prescritto in combinazione con il TMP/SMX per gli outcomes secondari.

Meta-analisi

Risultato primario: rischio di recidiva

I dettagli sui tassi di riattivazione di malattia riportati da ogni studio sono presentati nella tabella 21. Il confronto complessivo tra TMP/SMX, placebo, nessun trattamento o altri immunosoppressori non ha evidenziato differenze statisticamente significative (RR=1,15, 95% CI: 0,51, 2,55), come riportato nella figura 39. Il trattamento con TMP/SMX ha avuto un'efficacia simile nella prevenzione delle recidive rispetto al placebo o rispetto a nessun trattamento (RR=0,69, 95% CI: 0,46, 1,05), mentre tendeva a essere meno efficace, seppur senza differenze significative, nel controllo della malattia rispetto ai trattamenti attivi, come il MTX e l'AZA: RR=1,87, 95% CI: 0,35, 10,04 (Figura 39). L'analisi di sensibilità eseguita in base al dosaggio di TMP/SMX (960 mg due volte al giorno vs la dose profilattica) ha confermato gli stessi risultati: a) dose piena di TMP/SMX vs placebo/nessun trattamento/MTX: RR=2,12, 95% CI: 0,66, 6,74; b) dose profilattica di TMP/SMX vs placebo/MTX o AZA: RR=0,50, 95% CI: 0,18, 1,40 (Figure 40 e 41). L'analisi basata sul tipo di pubblicazione (RCTs vs studi osservazionali) ha dimostrato analoghi stessi risultati [a] TMP/SMX negli RCTs: RR=0,57 (95% CI: 0,29, 1,12); b) TMP/SMX in studi osservazionali vs nessun trattamento: RR=1,47 (95% CI: 0,50, 4,33); c) TMP/SMX in studi osservazionali vs farmaco immunosoppressivo: RR=1,87 (95% CI 0,35, 10,04) (Figura 42).

Tabella 21. Rischio di recidiva nei pazienti trattati e non trattati con TMP/SMX nei diversi studi.

References	Median follow-up duration, months (IQR)	TMP/SMX, no. of patients in remission (%)	Controls, no. of patients in remission (%)	TMP/SMX, no. of patients with relapse (%)	Controls, no. of patients with relapse (%)	RR for relapse (95% CI)
Stegeman <i>et al.</i>	24	31 (82)	23 (60)	NS	NS	0.4 (0.17–0.98)
Zvcinska <i>et al.</i>	18	12 (75)	8 (55)	NS	NS	0.8 (0.21–1.20)
Reinhold-Keller <i>et al.</i>	Group 1 ^a : TMP/SMX monotherapy: 33 (3–88) Group 2 ^b : TMP/SMX monotherapy: 23 (4–73); no treatment: 18 (range 6–84); TMP/SMX + GC: 14.5 (2–24) Group A: MTX: 16 (5–30) Group B: TMP/SMX: 23 (4–73) Group C: MTX + GC: 20 (4–34) Group D: TMP/SMX + GC: 14.5 (2–24) 4 years (1–14.5)	Group 1 ^a : 11 (57.9) Group 2 ^b : TMP/SMX monotherapy: 14 (58.3); TMP/SMX + GC: 0 (0)	Group 2 ^b : no treatment: 15 (71.4)	Group 1 ^a : 8 (42.1) Group 2 ^b : TMP/SMX monotherapy: 10 (41.7); TMP/SMX + GC: 8 (100)	Group 2 ^b : No treatment: 6 (28.6)	— NS
de Groot <i>et al.</i>		Group B: TMP/SMX: 14 (58.3) Group D: TMP/SMX + GC: 0 (0)	Group A: MTX: 19 (86.3) Group C: MTX + GC: 10 (90.9)	Group B: TMP/SMX: 10 (41.7) Group D: TMP/SMX + GC: 8 (100)	Group A: MTX: 3 (13.6) Group C: MTX + GC: 10 (9.1)	Group A vs B: P < 0.05 Group C vs D: P < 0.005
Holle <i>et al.</i>		7 (27); 4 (8) remained on maintenance with TMP/SMX monotherapy + 3 (6) with TMP/SMX + GC	10 (41)	19 (73)	NS	NS
Salmela <i>et al.</i>	Study 1 ^c : 12 Study 2 ^c : 18	NS	NS	15 (27.3)	50 (34.5)	0.71 (0.36–1.41); P = 0.33
Yegin <i>et al.</i>	Mean (s.d.): 38.3 (37.4)	NS	NS	No relapse: 8/8 (100) on TMP/SMX ; relapse: 4/8 (50) on TMP/SMX	NS	23.2 (2.07–250); P = 0.011 for reduced risk of relapse

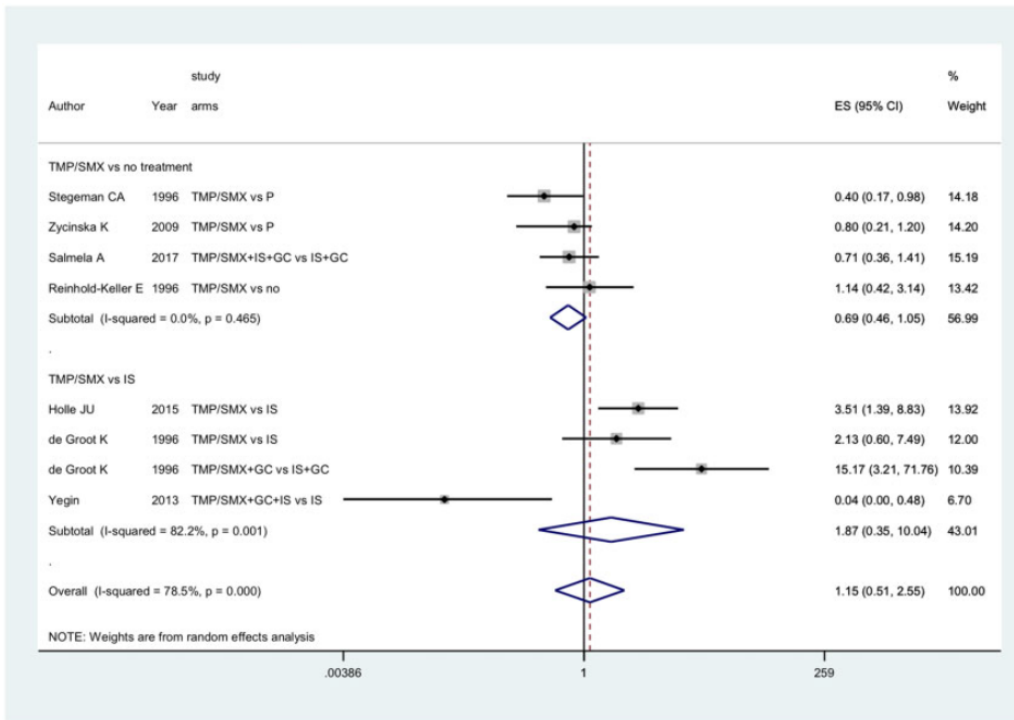


Figura 39. Outcome primario: ruolo del TMP/SMX sul rischio di recidive nei pazienti con GPA.

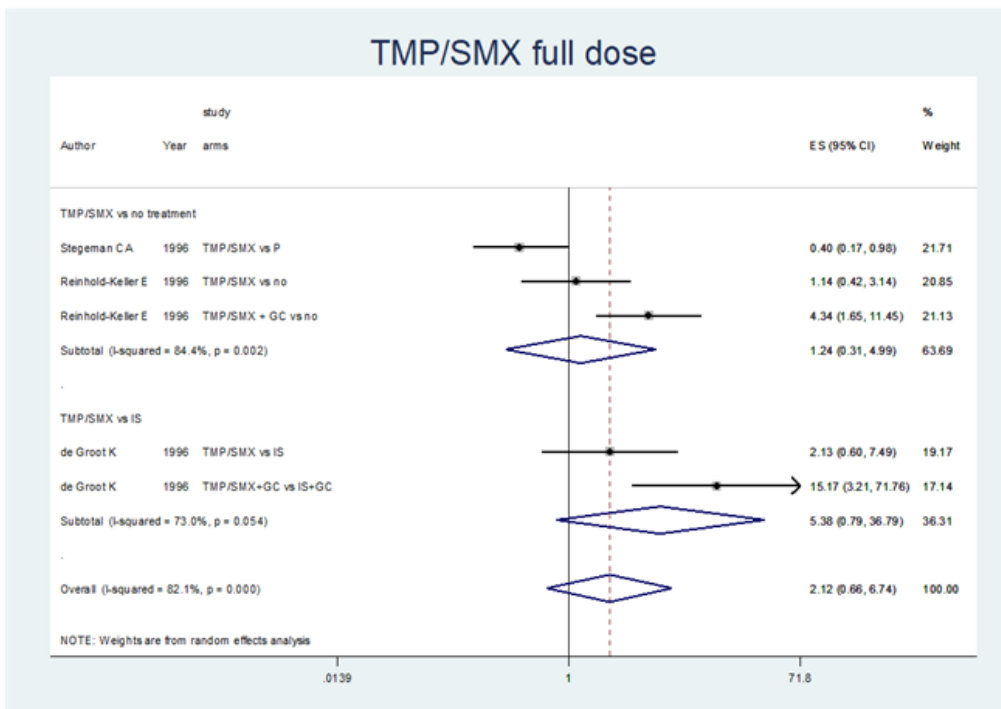


Figura 40. Ruolo del TMP/SMX prescritto a dose piena (960 mg due volte al giorno) sulla prevenzione delle recidive nei pazienti con GPA.

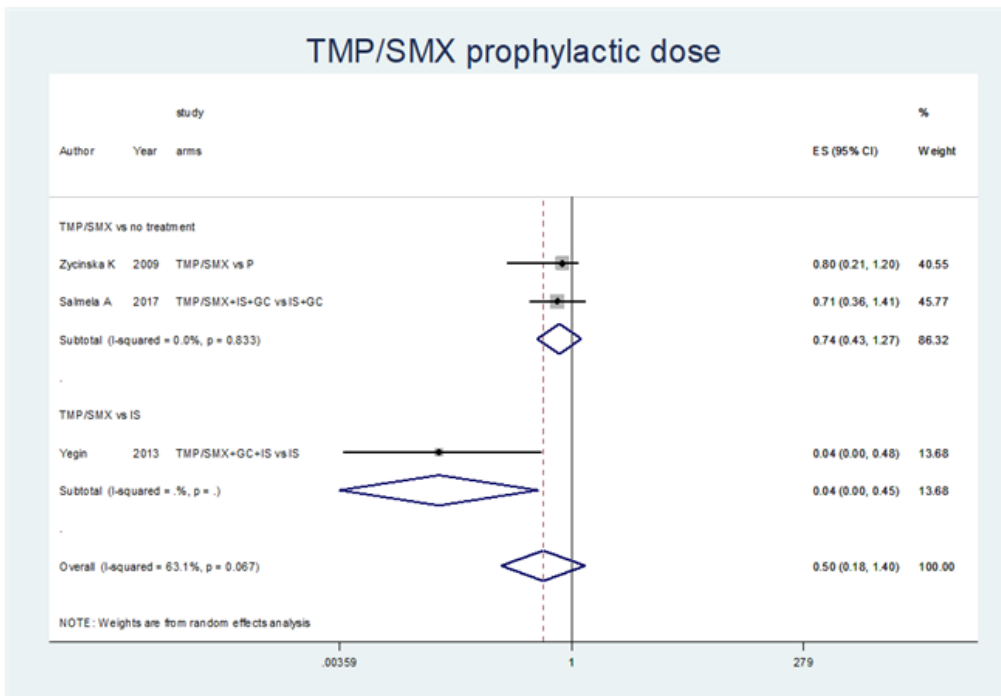


Figura 41. Ruolo del TMP/SMX prescritto a dosi profilattiche (960 mg tre volte a settimana/a giorni alterni) sulla prevenzione delle recidive nei pazienti con GPA.

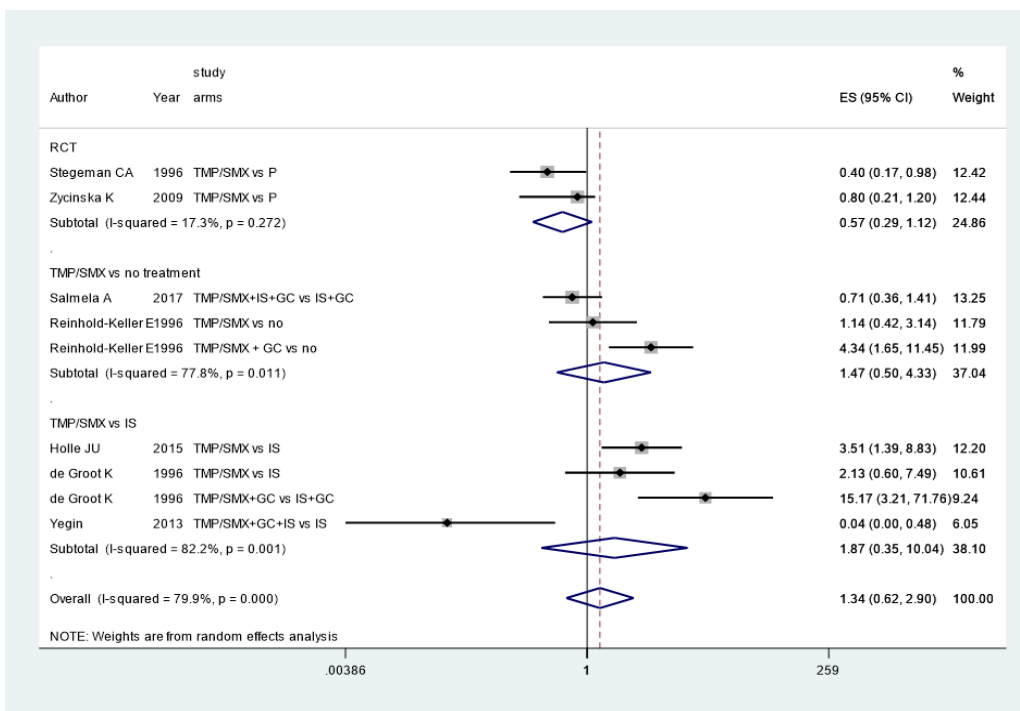


Figura 42. Meta-analisi basata sul tipo di disegno di studio.

Outcome secondario: rischio di infezione

Non è stato possibile eseguire una meta-analisi sul ruolo preventivo del TMP/SMX rispetto alle infezioni nella GPA/AAV in quanto la RSL ha permesso di identificare solo uno studio che valutava specificamente tale outcome. I dettagli sul rischio di infezioni riportati dallo studio mirato ad indagare tali eventi come outcome primario sono presentati nella tabella 22. I dati relativi alle infezioni riportati nei due RCTs (144,186) inclusi nell'analisi sono stati riportati in modo incompleto e non hanno potuto essere utilizzati per valutare accuratamente tale quesito. Stegeman et al. Hanno descritto un numero significativamente inferiore di infezioni nel gruppo TMP/SMX rispetto al placebo (mediana 0,0 vs 1,0; $P < 0,001$); le infezioni respiratorie erano la tipologia infettiva più comune di infezione in entrambi i gruppi. Nel secondo studio, condotto da Zycinska et al., è stato osservato un numero annuale di infezioni più basso nel gruppo TMP/SMX rispetto al placebo (mediana 0,0 vs 4,0; $P < 0,01$). I due RCTs hanno riportato risultati molto simili in merito all'insorgenza di herpes zoster e di infezioni da citomegalovirus (definite come infezioni opportunistiche), che non sono state influenzate dal trattamento con TMP/SMX (RR=0,53, 95% CI: 0.18, 1.55).

Tabella 22. Caratteristiche dello studio che valuta il ruolo di TMP/SMX nella prevenzione delle infezioni.

Characteristic	Kronbichler <i>et al.</i> [13]
Type of study	Retrospective cohort study
Diagnosis	AAV
Total no. of patients	192
Patients with GPA, MPA, EGPA, <i>n</i> (%)	134 (69.8), 28 (14.5), 30 (15.6)
Immunosuppressive agent	GC + RTX (both remission induction and maintenance)
TMP/SMX, <i>n</i> (%)	73 (38.0)
TMP/SMX indication	Prophylaxis for PCP
TMP/SMX dosage	480mg on alternate days (38.4%) 960mg on alternate days (21.9%) 960mg twice a day (12.3%)
Patients with severe infections, <i>n</i> (%)	49 (25.5)
Patients without severe infections, <i>n</i> (%)	143 (74.4)
Female patients with severe infection/female patients without severe infection, <i>n</i> (%)	28 (59)/78 (55)
Age of patients with severe infections/age of patients without severe infections, mean (range)	60 (22–82)/56 (16–85)
Patients on TMP/SMX with severe infections, <i>n</i> (%)	11 (22)
Patients on TMP/SMX without severe infections, <i>n</i> (%)	62 (43)
Duration of prophylaxis with TMP/SMX, mean, months	14.67
RR for severe infections in patients on TMP/SMX (95% CI)	0.30 (0.13–0.69)
RR for PCP in patients on TMP/SMX (95% CI)	0.45 (0.23–0.88)

6. Discussione

Nel corso di questi 3 anni di Dottorato in Medicina Sperimentale ho avuto l'opportunità di focalizzare la mia attività su 3 obiettivi di ricerca, nell'intento di approfondire gli outcomes delle AAV e di ottimizzarne la gestione a lungo termine. I progetti hanno incluso la definizione di differenti livelli di remissione e di LDAS nel contesto della GPA e della MPA, valutandone la prevalenza e l'influenza sullo sviluppo di danno cronico a 2 e a 5 anni (168); abbiamo, inoltre, analizzato l'importanza della QoL nella nostra coorte di pazienti affetti da AAV considerati clinicamente in remissione, focalizzando l'attenzione sulla percezione soggettiva del paziente dell'attività di malattia, individuata dal PtGA, nonché la sua correlazione con altri PROs, tra cui la fatigue, il dolore, la salute generale, la qualità del sonno e il danno cronico (174); infine, abbiamo valutato il profilo di efficacia e di sicurezza di due farmaci immunosoppressori convenzionali (AZA e MTX) e del TMP/SMX, nel contesto, rispettivamente, dell'EGPA e delle AAV (178,185), realizzando, nel contesto del secondo studio, una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi.

In una coorte bicentrica di pazienti affetti da GPA e MPA (UO Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; Dipartimento di Medicina Interna, Hôpital Cochin, Paris), abbiamo osservato che i pazienti in grado di raggiungere una remissione sostenuta nel tempo (2 anni consecutivi) hanno accumulato un danno significativamente inferiore a 5 anni rispetto a coloro che non sono riusciti ad ottenere una remissione prolungata. Il raggiungimento della CR e della CROffT è un obiettivo terapeutico raramente raggiunto (6,0% e 3,6% dei pazienti, rispettivamente). Al contrario, il 53,3% ed il 25,1 dei pazienti della nostra popolazione permaneva, rispettivamente, in CROnT e in LDAS prolungata. La durata ottimale della terapia immunosoppressiva di mantenimento dopo l'induzione della remissione è ancora oggi fonte di dibattito. Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR, la durata della terapia di mantenimento della remissione dovrebbe essere di 24-48 mesi dopo induzione di una malattia di nuova diagnosi, valutando durate maggiori nei pazienti con storia di malattia recidivante o ad aumentato rischio di recidiva (23). Tuttavia, la durata ideale della remissione in grado di influenzare gli outcomes a lungo termine è ancora sconosciuta. Nel nostro studio, abbiamo definito la remissione come prolungata quando protratta per almeno 2 anni consecutivi. Sebbene tale durata possa essere

discrezionale, abbiamo ritenuto tale soglia clinicamente significativa, in quanto consente, da una parte, di avere a disposizione un periodo di tempo sufficientemente lungo per lo sviluppo di danno cronico e, dall'altra, di rilevare potenziali differenze tra pazienti in remissione e pazienti non in remissione. A 5 anni, il VDI medio era di $2,7 \pm 2,0$, principalmente dovuto alla pregressa attività di malattia ($2,0 \pm 1,7$) piuttosto che agli eventi avversi iatrogeni ($0,7 \pm 1,7$). Il punteggio di VDI correlato alla malattia era maggiore nei pazienti con LDAS prolungata e in quelli che non hanno mai raggiunto la LDAS prolungata rispetto ai pazienti in CROnT prolungata, suggerendo, pertanto, che lo sviluppo di danno nel tempo dipenda in maggior misura dai periodi di incompleto controllo della malattia, piuttosto che dagli effetti collaterali delle terapie adoperate. Tra i pazienti in remissione prolungata, il VDI a 5 anni era simile tra i pazienti in CR e CROffT; allo stesso modo, non è stata notata alcuna differenza in termini di VDI medio a 5 anni confrontando pazienti in CROffT e pazienti in CROnT. Sulla base di questi risultati, possiamo ipotizzare che il raggiungimento prolungato di qualsiasi livello di livello di remissione, indipendentemente dalla continuazione di un trattamento immunosoppressivo a lungo termine, potrebbe potenzialmente rappresentare un obiettivo ottimale per la consolidazione degli outcomes. D'altro canto, considerando solo i pazienti non in grado di ottenere la remissione prolungata, il raggiungimento di una LDAS prolungata non ha comportato alcun beneficio rispetto all'incapacità di mantenere nemmeno una LDAS prolungata. Questi dati suggeriscono che, a differenza di altre malattie reumatiche, reumatiche, come il LES, in cui è stato dimostrato che la persistente LDAS possa rappresentare un obiettivo adeguato in un approccio "treat-to-target" (190), tale situazione clinica non sembra essere un target ideale nelle AAV. Il coinvolgimento ORL e polmonare sono risultati fattori in grado di impedire il raggiungimento della remissione a 5 anni. Al contrario, la severità della vasculite all'esordio non ha dimostrato correlazioni con l'ottenimento della remissione durante il follow-up. In una recente analisi retrospettiva condotta dal FVSG, limitato ai pazienti con GPA, la remissione sostenuta nel tempo a 5 anni era significativamente associata ad un regime terapeutico di induzione a base di CyC e ad una terapia di mantenimento con RTX (191). Nella nostra popolazione non abbiamo osservato associazioni tra i differenti livelli di remissione prolungata e l'utilizzo di immunosoppressori specifici, come se il raggiungimento di uno specifico stato di attività di malattia rappresenti il maggior determinante degli outcomes futuri, indipendentemente dalla strategia di trattamento utilizzata. Sebbene il numero di

pazienti sottoposti a terapia con RTX possa essere stato limitato dalla durata del follow-up di 5 anni, questa ridotta numerosità ha rafforzato l'affidabilità delle definizioni applicate ai differenti livelli di attività di malattia e la loro associazione con gli outcomes a lungo termine. Nonostante un punteggio VDI più alto a 5 anni nei pazienti in LDAS prolungata rispetto a coloro in CROnT prolungata, la proporzione di pazienti con almeno una recidiva maggiore durante il follow-up era sovrapponibile tra i due gruppi, lasciando ipotizzare che la persistente attività di malattia residua potrebbe contribuire al danno cronico, indipendentemente dall'insorgenza di recidive maggiori. I pazienti in LDAS prolungata hanno un minor time-to-first relapse rispetto ai pazienti in qualsiasi livello di remissione sostenuta; tali riscontri rafforzano l'ipotesi secondo la quale la remissione prolungata, piuttosto che la LDAS, dovrebbe rappresentare l'obiettivo ottimale da raggiungere durante il follow-up nei pazienti con GPA e MPA. Il maggior sviluppo di danno nei pazienti non in grado di raggiungere la remissione prolungata potrebbe essere spiegato da 2 potenziali interpretazioni: in primo luogo, i pazienti in LDAS prolungata o quelli che non hanno trascorso alcun periodo di tempo in LDAS prolungata erano contraddistinti da frequenti esacerbazioni limitate alle vie aeree superiori e/o inferiori, con necessità di mantenere una terapia con GCs a basso dosaggio; in secondo luogo, il maggior accumulo di danno cronico e la morbilità di questi pazienti possono anche riflettere, in misura minore, la durata del trattamento con GCs, anche se utilizzato a basse dosi. In uno studio precedente, Robson et al hanno studiato la maturazione del danno a breve e lungo termine nei pazienti affetti da AAV arruolati in diversi studi europei (167). In questa ampia analisi, che ha incluso pazienti con un follow-up medio di 7,3 anni, il danno aumentava progressivamente nel tempo, con solo il 7,9% dei pazienti privo di alcun item del VDI al termine del follow-up, mentre il 34,4% presentava ≥ 5 items, aspetto notoriamente correlato ad una maggiore mortalità (192). Nel nostro studio, è stato calcolato un VDI ≥ 3 e ≥ 5 rispettivamente nel 49,0% e nel 16,2% dei pazienti, mentre solo il 10,8% dei pazienti non ha presentato alcun elemento di danno a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai pazienti in remissione prolungata, una percentuale significativamente più alta di pazienti non in remissione ha raggiunto un punteggio VDI ≥ 5 a 5 anni (27,4% vs 9,5%). Il nostro studio presenta una serie di punti di forza. Abbiamo valutato per la prima volta la prevalenza di diversi livelli di remissione e di LDAS ed il loro effetto sullo sviluppo di danno nei pazienti affetti da GPA e MPA. Inoltre, la nostra popolazione comprendeva pazienti provenienti da 2 diverse coorti europee, seguite

regolarmente per un periodo di 5 anni dallo stesso team di medici. Tuttavia, il nostro studio ha alcune limitazioni, tra cui la natura retrospettiva dei dati raccolti. La definizione di remissione e di LDAS proposta nel nostro studio non è stata ancora validata e dovrà essere testata su diverse coorti indipendenti di pazienti. Inoltre, la proporzione di pazienti trattati con regimi terapeutici a base di RTX è limitata; pertanto, l'impatto di tale agente farmacologico sui diversi livelli di attività di malattia e sugli outcomes dovrà essere maggiormente studiato in futuro. Infine, non abbiamo valutato l'impatto di diverse durate di remissione prolungata e di LDAS sull'accumulo di danno nel tempo.

Al fine di indagare le discrepanze esistenti tra la percezione dello stato di attività di malattia da parte del medico e da parte del paziente, abbiamo condotto uno studio focalizzato sull'impatto del PtGA e dei suoi correlati biometrici nelle AAV. A nostra conoscenza, si tratta del primo studio atto a valutare tali aspetti in tutte e tre le forme di AAV in un contesto di real-life. Il nostro studio ha messo in luce che l'opinione del paziente in termini di valutazione degli aspetti dell'attività di malattia differisce da quella del medico nel 40% dei casi, nonostante la patologia sia stata definita clinicamente in remissione. Il 100% dei pazienti della nostra coorte ha presentato l'alterazione di almeno uno dei PROs valutati; inoltre, tutti i PRO (VAS-fatigue, VAS-dolore, GH, VAS-sonno, VAS-danno cronico) correlavano con l'incremento del PtGA. La dissociazione tra il punto di vista del medico e quello del paziente in relazione all'attività di malattia era stata precedentemente riportata da un RCT (studio WGET) condotto su pazienti con GPA, anche durante le fasi di malattia attiva (173). Non abbiamo dimostrato delle significative correlazioni tra le varie caratteristiche cliniche e patologiche dei pazienti e l'incremento del PtGA. Se, da una parte, l'età, il livello di istruzione e le comorbidità non sono stati identificati come determinanti del PtGA, elevazioni di quest'ultimo parametro sono risultate significativamente associate al sesso femminile. Tale reperto era già stato segnalato nella valutazione dei PROs in diverse patologie (193) e richiede, pertanto, di essere preso in considerazione durante l'interpretazione dei dati del PtGA, soprattutto quanto questo PRO viene impiegato come parte della valutazione della risposta alle terapie nella pratica clinica quotidiana. È interessante notare che il sottotipo di AAV non ha influenzato il PtGA. Inoltre, il danno cronico, ipotizzato come una plausibile spiegazione della discrepanza tra l'opinione del medico e quella del paziente, non ha dimostrato una correlazione con un

PtGA elevato. I pazienti con un maggiore VDI non hanno riportato punteggi più elevati di PtGA, a supporto del fatto che il danno persistente non sembra spiegare la discrepanza tra PhGA e PtGA nell'interpretazione dell'attività di malattia. Inoltre, nella nostra coorte di pazienti abbiamo testato un nuovo PRO, il VAS-danno cronico nel tentativo di chiarire la consapevolezza dei pazienti sull'impatto degli esiti irreversibili secondari alla malattia e la sua correlazione con il PtGA. In effetti, il 76,9% dei pazienti ha riferito un'elevata VAS-danno cronico, corrispondente esattamente alla percentuale di pazienti con un VDI ≥ 3 . Quando interrogati sulla tipologia dei sintomi attribuiti al danno, i pazienti hanno descritto accuratamente gli aspetti convenzionali irreversibili della malattia nonostante un trattamento adeguato, come la malattia renale cronica, il danno neurologico o ORL. Pertanto, sembra che i pazienti siano in grado di distinguere tra attività e danno cronico meglio di quanto tradizionalmente previsto. La durata relativamente lunga della malattia dei pazienti arruolati nello studio [mediana di 6 anni (IQR 3-12)] potrebbe aver contribuito ad una maggiore consapevolezza della malattia stessa e delle aspettative di trattamento dei nostri pazienti. Ciononostante, il dolore cronico e la fatigue sono stati individuati anche tra le cause di VAS-danno cronico. L'interpretazione di questi due aspetti dei PRO come persistente attività sub-clinica di malattia o come danno cronico può essere complicata. Il nostro studio ha dimostrato che le VAS-fatigue e la VAS-dolore presentavano anche la più robusta correlazione con il PtGA. Questi risultati non erano mai stati dimostrati in passato e potrebbero contribuire a chiarire la validità del PtGA nei pazienti con AAV. Tomasson et al. Hanno riportato una tendenza all'associazione tra i singoli sotto-punteggi del Short-Form 36 (SF36), in particolare la vitalità (fatigue) e la funzione sociale, come possibili domini contribuenti al PtGA. Tuttavia, i dati estrapolati dal SF-36 non avevano la distribuzione ottimale per confermare tali risultati (173). La fatigue è un sintomo descritto in numerose malattie reumatologiche e condizioni croniche. Un certo livello di astenia è stato riferito dall'85% dei nostri pazienti in remissione. La fatigue è stata riportata da studi precedenti come il sintomo più invalidante nei pazienti con AAV, superando gravi problemi clinici come la dipendenza dalla dialisi o dall'ossigeno-terapia (171). Sono stati effettuati diversi tentativi per meglio definire i fattori determinanti di questo sintomo. La fatigue è tipicamente associata a numerosi aspetti bio-psicosociali, tra cui la depressione, le strategie di adattamento disfunzionali, i disturbi del sonno e il dolore, ma anche il sesso femminile, e la compromissione della funzione renale. Non è stata dimostrata una chiara relazione tra

fatica e l'attività di malattia nelle AAV; tuttavia, vi è un'associazione con il processo infiammatorio (PCR) e un certo grado di risposta alle terapie nei primi sei mesi della fase di induzione della remissione nei pazienti con GPA e MPA (194,195). Nonostante le terapie specifiche per la vasculite, la fatigue persiste in una percentuale rilevante di pazienti e non è stato ancora trovato un approccio terapeutico mirato efficace (196). Dato l'impatto della fatigue sulla percezione dell'attività di malattia da parte del paziente e sul carico di cronicità, sono necessari ulteriori studi per migliorare questo aspetto della sfera clinica delle AAV. Uno studio attualmente in corso sta valutando l'efficacia dell'attività fisica e del supporto al cambiamento comportamentale sulla fatigue nelle vasculiti e si spera che fornisca ulteriori indicazioni su come migliorare questo PRO (197). Un altro PRO, forse più facilmente modificabile, che contribuisce fortemente al PtGA è il dolore. La VAS-dolore è risultata elevata in circa metà dei nostri pazienti. Il dolore era riferito principalmente come disturbo muscolo-scheletrico e interessava più frequentemente gli arti inferiori. In uno studio precedente, i sintomi muscoloscheletrici erano tra i più rilevanti in una coorte di pazienti con vasculite di tre diverse nazionalità (171). Circa un terzo presentava una neuropatia periferica a carico degli arti inferiori all'esordio della malattia; se il maggior determinante del dolore riferito dai pazienti con AAV sia causato da una sequela cronica o sia l'espressione di un'infiammazione subclinica resta, tuttavia, ancora da chiarire. Il nostro studio presenta alcune limitazioni, tra cui il campione relativamente piccolo di pazienti che potrebbe aver reso meno evidenti alcune differenze, in particolar modo i sottotipi diagnostici. La diagnosi di EGPA nella nostra coorte era più frequente rispetto all'epidemiologia nota delle AAV nell'Europa meridionale; tale reperto, potrebbe derivare da una valida collaborazione multidisciplinare di lunga data con altre figure specialistiche in grado di identificare ed inviare i pazienti con sospetta EGPA al nostro Centro specializzato, oppure potrebbe essere il risultato di fattori di rischio ambientali non ancora del tutto identificati. Tuttavia, l'assenza di differenze significative nella distribuzione e nelle caratteristiche dei PROs tra i diversi tipi di AAV esclude la possibilità di un impatto rilevante del tipo di diagnosi sui nostri risultati. Sebbene le comorbidità non sembrino influenzare il PtGA, non è escludibile che alcuni dei fattori determinanti per la compromissione dei PROs potrebbero essere legati a condizioni concomitanti piuttosto che alla vasculite. Pochi PRO sono stati validati specificamente per le AAV, pertanto abbiamo scelto le scale VAS in quanto si tratta di strumenti validati e facili da usare in un contesto ambulatoriale, anche se riconosciamo che

strumenti più complessi potrebbero cogliere in maniera più efficiente aspetti maggiormente complessi della patologia (ad esempio, la fatigue) (198). Inoltre, l'AAV-PRO (199), un questionario specifico per i pazienti con AAV, non era ancora disponibile con la sua traduzione in italiano nel momento in cui è stato condotto lo studio. Infine, abbiamo testato un nuovo PRO (la VAS-danno cronico), il quale necessita di ulteriore validazione in diverse coorti di pazienti.

Con lo scopo di implementare l'attuale evidenza in merito al ruolo dei csDMARDs nell'EGPA, abbiamo condotto il primo studio finalizzato a valutare l'efficacia, la sicurezza e l'effetto di risparmio steroideo del MTX rispetto ad AZA come terapia di induzione e mantenimento nell'EGPA. Nello studio CHUSPAN2 l'aggiunta di AZA alla terapia con GCs in pazienti con EGPA senza fattori prognostici sfavorevoli non ha modificato il tasso di remissione o di recidiva rispetto alla monoterapia steroidea (140,153). Lo studio CHUSPAN2 è stato condotto in seguito ai risultati preliminari ottenuti dal precedente studio CHUSPAN, il cui obiettivo era di studiare l'efficacia della monoterapia con GCs nell'induzione e nel mantenimento della remissione nell'EGPA. In tale studio, il 42% dei pazienti non rispondeva allo schema di induzione con GCs o recidivava durante il successivo décalage, suggerendo la necessità di una nuova strategia terapeutica atta ridurre la dose cumulativa di GCs e minimizzare il rischio di recidive (152), obiettivo tuttora valido nella gestione terapeutica dell'EGPA (200,201). Sulla base di queste premesse, il nostro endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che durante il follow-up raggiungevano la remissione, la quale è stata definita in 3 sottotipi in funzione della dose di GCs che consentiva il raggiungimento di un BVAS pari a 0. Il nostro studio dimostra che la remissione viene raggiunta in una proporzione significativa di pazienti (63-75%) sia con MTX che con AZA ed è efficacemente mantenuta nel corso di un follow-up a lungo termine fino a 5 anni. Riducendo la dose steroidea associata al raggiungimento della remissione, i risultati del nostro studio suggeriscono una maggiore efficacia del MTX rispetto all'AZA nel garantire una valida persistenza terapeutica ed un efficace effetto di risparmio steroideo, soprattutto quando impiegato come terapia di mantenimento. Nonostante questi risultati incoraggianti, l'utilizzo nel MTX come terapia di mantenimento è associato ad un incremento del VDI non dissimile dall'AZA, il che supporta la necessità di implementare le strategie utili a minimizzare lo sviluppo di danno nei pazienti con EGPA. Non sono state riscontrate differenze significative nel

time-to-first relapse e nel rischio cumulativo di recidiva tra AZA e MTX, e questo dato è rilevante, in quanto entrambe le opzioni terapeutiche si sono dimostrate efficaci nel prevenire le recidive maggiori di malattia nella maggior parte dei pazienti. L'AZA come terapia di mantenimento ha registrato una percentuale inferiore di pazienti con almeno una riesacerbazione asmatica/ENT, ma tale riscontro deve essere interpretato alla luce della maggiore dose cumulativa di GCs in questo gruppo. Al baseline, non sono emersi fattori predittivi di recidiva, incluso lo status degli ANCA. Il nostro studio è stato condotto prima dell'approvazione mepolizumab per il trattamento dell'EGPA; pertanto il numero di pazienti che hanno ricevuto questo farmaco come prescrizione off-label è limitato e non ci permette di trarre conclusioni definitive sulla presenza di un'associazione preferenziale con MTX o AZA in termini di efficacia. È probabile che in futuro l'ampio uso di farmaci anti-IL-5/IL-5R porterà a un cambiamento nella pratica di prescrizione, almeno per i pazienti con prevalenti manifestazioni asmatiche o ORL senza fattori prognostici negativi. Tuttavia, è necessario tenere presente che l'EGPA è una vasculite sistemica e la prevenzione a lungo termine delle recidive vascolitiche, ottenuta con successo sia con AZA che con MTX nel nostro studio, dovrà essere confermata se il mepolizumab verrà adoperato in monoterapia piuttosto che come terapia aggiuntivo al csDMARD. Nello studio MIRRA (154), il 60% dei pazienti nel braccio mepolizumab erano trattati simultaneamente con csDMARDs (20 pazienti in AZA e 13 in MTX) ma un confronto degli outcomes tra la monoterapia con mepolizumab e la sua combinazione con csDMARDs non è stato effettuato nell'ambito di tale studio. Un piccolo studio retrospettivo condotto dal Canadian Vasculitic Network nel contesto della EGPA recidivante/refrattaria ha paragonato i tassi di remissione ottenuti con csDMARDs e con farmaci biotecnologici, come RTX e mepolizumab, dimostrando che la remissione può essere raggiunta con i csDMARDs in una sostanziale proporzione di pazienti, in assenza di differenze significative tra MTX e AZA. In un confronto indiretto del tasso di remissione del braccio mepolizumab nello studio MIRRA (BVAS=0 con dose equivalente di prednisone di 4 mg/die) (154) con quello del nostro studio (remissione R3) a 12 mesi, il MTX sembra ottenere risultati simili, con una dose media di prednisone ancora più bassa nel primo anno, suggerendo che MTX e mepolizumab potrebbero essere una combinazione terapeutica di successo, soprattutto in termini di risparmio steroideo, aspetto che dovrà essere confermato in studi futuri. Nel nostro studio, una minoranza di pazienti ha ricevuto una terapia di induzione con RTX. Tuttavia, i risultati preliminari dello studio

REOVAS (NCT02807103) non suggeriscono una superiorità del RTX rispetto alla strategia terapeutica convenzionale (202). Un'altra questione di crescente interesse è la qualità della vita dei pazienti. Abbiamo analizzato gli eventi avversi e la tollerabilità di AZA e MTX. L'AZA è risultata meglio tollerata, ma ciò non ha influenzato il tasso di sospensione definitiva di entrambi i farmaci per questioni di sicurezza e tollerabilità. Abbiamo, invece, riscontrato un tasso di sospensione definitiva di AZA superiore rispetto al MTX a causa della persistente attività della malattia o dell'impossibilità di ridurre le dosi di GCs. Il nostro studio presenta alcune limitazioni, tra cui la sua natura retrospettiva e il numero limitato di pazienti inclusi. Inoltre, dato il disegno dello studio, non possiamo escludere un certo grado di bias di indicazione. Ciononostante, il nostro studio offre alcuni risultati promettenti che suggeriscono che MTX ed AZA presentano un tasso di efficacia paragonabile come agenti di induzione nella EGPA priva di fattori prognostici negativi, mentre l'impiego del MTX, dopo l'induzione della remissione con CyC o RTX, potrebbe rappresentare una strategia di successo, specialmente in termini di risparmio di GCs e di raggiungimento precoce della remissione.

Tenuto conto dell'incertezza in merito all'effettivo ruolo del TMP-SMX nel contesto delle AAV, abbiamo condotto una RSL con meta-analisi volta a definire l'efficacia di tale agente farmacologico nella riduzione del rischio di recidiva nella GPA e nella prevenzione degli eventi infettivi nei pazienti con AAV. Nella RSL sono stati considerati una serie di studi finalizzati a descrivere l'impatto del TMP/SMX sul rischio di recidiva nei pazienti con GPA. Per valutare il ruolo coadiuvante del TMP/SMX, abbiamo selezionato studi con un gruppo di confronto per un totale di 520 partecipanti. Solo 2 RCTs hanno studiato il ruolo del TMP/SMX rispetto al placebo e solo uno di questi era in doppio cieco, sebbene i dettagli sull'occultamento dell'allocazione e sul blinding non erano specificati. Nonostante i differenti dosaggi del farmaco (TMP/SMX 960 mg due volte al giorno in uno studio, e 960 mg tre volte alla settimana in un altro studio), entrambi gli studi hanno concluso per una riduzione significativa del rischio di recidiva nei pazienti con GPA dopo il raggiungimento della remissione con una terapia di induzione con CyC e GCs. Nello studio di Zycinska et al. (186) l'uso del TMP-SMX si associava a un più duraturo intervallo libero da malattia, ma senza differenze statisticamente significative in termini di frequenza di recidiva tra gruppo di intervento e placebo (HR=0,8, 95% CI: 0,21-1,20). La pooled

analysis dei risultati dei due studi ha concluso per l'assenza di efficacia del TMP/SMX nella riduzione del rischio di recidiva nei pazienti con GPA in remissione (RR=0,57, 95% CI: 0,29-1,12; I²=17,3%, P=0.272). Il RoB dei 2 RCTs è stato generalmente non chiaro. La RSL ha identificato 5 ulteriori studi di coorte comparativi che confermano l'inefficacia del TMP/SMX nella prevenzione del tasso di riattivazione di GPA rispetto all'assenza di trattamento e una tendenza verso una ridotta efficacia rispetto al trattamento immunosoppressivo convenzionale (MTX). Il TMP/SMX è stato adoperato come co-trattamento per mantenere la remissione insieme alle terapie immunosoppressive standard in 2 studi. I risultati complessivi della meta-analisi, che include tutti i tipi di evidenze derivanti da studi randomizzati e non randomizzati, non hanno confermato il ruolo preventivo del TMP/SMX nella riduzione del rischio di recidiva in corso di GPA (RR=1,15, 95% CI: 0,51-2,55, I²=78,5%, P <0,001). Un analogo riscontro è stato ottenuto anche separando l'analisi in base alla dose di TMP/SMX prescritta (dose piena vs dose profilattica). I risultati della presente meta-analisi hanno contribuito ad escludere l'impiego del TMP-SMX come terapia di mantenimento di combinazione da parte delle più recenti raccomandazioni EULAR (23), a differenza delle precedenti raccomandazioni EULAR/ERA-EDTA del 2016, le quali suggerivano il ruolo aggiuntivo di tale farmaco, principalmente in virtù dei risultati pubblicati da Stegeman et al nel 1996 (112,144). È noto che il TMP/SMX non è in grado di eliminare completamente lo SA in sede nasale nei pazienti con GPA e potrebbe non essere sufficiente a ripristinare la disregolazione della barriera epiteliale, lo squilibrio della flora nasale e l'aberrante risposta infiammatoria riscontrata in corso di questa patologia (203). Questi risultati sono stati confermati da un recente studio del FVSG, che non ha osservato differenze nella presenza dello SA a livello nasale tra i pazienti con AAV, ma ne ha riportato una maggiore prevalenza rispetto ai controlli sani non affetti da vasculite. Nonostante la profilassi con TMP/SMX riducesse la colonizzazione nasale di SA, non si osservava nessuna influenza sul rischio di recidiva (204). Recenti studi hanno esplorato le variazioni del microbiota nasale (sia con colture standard che con i moderni metodi di sequenziamento) nei pazienti con GPA e le associazioni con l'attività della malattia, dimostrando una specifica disbiosi rispetto ai controlli sani, con impatto sull'attività della vasculite (205,206). La causa iniziale di tale squilibrio dell'ambiente locale è ancora sconosciuta, ma è improbabile che il TMP/SMX possa ripristinare singolarmente la composizione microbica fisiologica. Inoltre, nel contesto della GPA è stata recentemente osservata una crescente resistenza

al TMP/SMX, fino al 41% (205,207). È interessante notare che l'uso entro i 6 mesi di terapie immunosoppressive (non GCs) si associava ad una flora microbica simile a quello dei controlli sani, a differenza dei pazienti non trattati o con malattia attiva (206). Questi risultati supportano ulteriormente l'ipotesi secondo cui le infezioni locali possano influenzare l'attività della GPA, ma evidenziano una più complessa interazione tra agenti patogeni residenti, disbiosi ed infiammazione, che va oltre la portata della terapia antimicrobica. Uno studio prospettico in corso (studio TEMPO), è attualmente in fase di arruolamento con lo scopo di valutare i cambiamenti nel microbioma nasale e dell'immunità dell'ospite nei pazienti con GPA dopo un ciclo di 4 settimane di TMP/SMX (208). D'altra parte, la profilassi volta a prevenire le infezioni severe nel delicato equilibrio tra trattamenti immunosoppressivi intensivi ed il rischio di eventi avversi rappresenta ancora una sfida probante nella gestione delle AAV. La maggior parte dei decessi avviene nelle prime fasi della malattia e le infezioni, piuttosto che l'attività della vasculite, rappresentano la principale causa di decesso nel primo anno dalla diagnosi (209,210). È stato riportato che le infezioni severe si verificano nel 20-60% dei pazienti con AAV (211,212). Le infezioni opportunistiche rappresentano un'altra minaccia significativa, soprattutto durante la fase di induzione della remissione. La PCP, comune nei pazienti immunocompromessi, è associata ad una significativa morbilità e mortalità. La linfopenia è un noto fattore di rischio associato a questo tipo di infezione. Il TMP/SMX, la pentamidina e l'atovaquone sono spesso utilizzati come profilassi contro la PCP (213,214). La CyC per via endovenosa, è generalmente associata a dosi cumulative più basse e ad un minor numero di infezioni rispetto alla formulazione per via orale (121,215). La più recente terapia con rituximab, nonostante utilizzi un agente farmacologico più selettivo rispetto alla CyC, ha dimostrato un profilo di sicurezza e un tasso di infezioni paragonabile (124,125). La progettazione dei più recenti RCTs si è focalizzata sulle opzioni terapeutiche utili a consentire di ridurre l'esposizione ai GCs ad alte dosi (119,136). Le raccomandazioni EULAR antecedenti alla pubblicazione del nostro studio suggerivano l'impiego di una profilassi contro la PCP con TMP/SMX in tutti i pazienti trattati con CyC (112). La RSL ha individuato un abstract di una conferenza che ha descritto l'uso della profilassi con TMP/SMX in una coorte retrospettiva real-life, comprendente 56 pazienti con AAV. Infezioni severe si verificavano nel 40% dei pazienti, mentre il TMP/SMX era stato prescritto solo al 70% dei pazienti trattati con CyC e/o RTX (216). Il TMP/SMX 160/800 mg tre volte alla

settimana si è dimostrato un'opzione economicamente vantaggiosa nei pazienti con GPA trattati con farmaci immunosoppressivi. Sebbene siano state sviluppate raccomandazioni formali per la profilassi anti-microbica nel contesto di altre branche specialistiche, in ambito reumatologico il consenso terapeutico è ancora limitato (211,217,218) La nostra RSL non ha identificato studi specifici mirati alla riduzione del rischio infettivo nei pazienti con AAV, ad eccezione di uno studio che ha dimostrato i vantaggi della profilassi con TMP/SMX in pazienti con AAV trattati con RTX nel ridurre l'insorgenza di infezioni severe in generale e il tempo alla prima infezione significativa (189). I due RCTs inclusi nell'analisi hanno valutato il rischio infettivo come secondary endpoint e hanno riportato dati limitati suggerenti un rischio infettivo minore nei pazienti trattati con TMP/SMX rispetto al placebo. In base alle evidenze disponibili, la profilassi con TMP/SMX dovrebbe essere prescritta anche ai pazienti con AAV sottoposti a terapia con RTX, come suggerito dalle nuove raccomandazioni EULAR, pubblicate all'inizio di quest'anno (23). Questo studio presenta alcune limitazioni. La qualità degli studi identificati era generalmente bassa. Gli unici due RCTs sull'argomento erano caratterizzati da un elevato RoB, da diverse dosi di TMP/SMX utilizzate e da diverse definizioni di outcome applicate. I restanti studi erano studi di coorte osservazionali, che spesso applicavano diversi protocolli di trattamento concomitanti in associazione al TMP/SMX, con ridotta possibilità di generalizzare e confrontare i risultati. Inoltre, le precedenti strategie terapeutiche di induzione potrebbero aver influenzato il tasso di recidive quando TMP/SMX è stato usato come trattamento di mantenimento e questo rappresenta un potenziale bias da considerare nell'interpretazione dei risultati. Infine, le prove a sostegno dell'outcome secondario del nostro studio, ossia la riduzione del rischio di infezioni, è stata supportata da un solo studio, impedendo la possibilità di effettuare una meta-analisi su questo importante aspetto gestionale delle AAV. Nel complesso, il nostro studio ha consentito di fornire una panoramica delle evidenze disponibili, pubblicate e in corso, a sostegno del ruolo di TMP/SMX nella GPA, portando ad una riconsiderazione del suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

7. Conclusioni

La gestione terapeutica delle AAV è andata incontro a modifiche paradigmatiche nel corso degli ultimi anni. Coi nostri studi, abbiamo contribuito a delineare nuovi orizzonti relativi agli outcomes terapeutici a lungo termine, a chiarire alcune necessità non soddisfatte nella percezione soggettiva della patologia da parte dei pazienti, nonché a mettere in luce il profilo di efficacia e di sicurezza di alcuni approcci terapeutici convenzionali utilizzati in queste patologie. Abbiamo osservato che oltre il 60% dei pazienti affetti da GPA e MPA è in grado di ottenere una remissione prolungata durante il follow-up. Il coinvolgimento ORL e polmonare sono stati i principali predittori ad impattare negativamente sul raggiungimento della remissione prolungata. La persistenza di un qualsiasi livello di remissione prolungata è associata ad una ridotta maturazione del danno a 2 e 5 anni di follow-up. Al contrario, la LDAS prolungata non sembra essere un obiettivo terapeutico adeguato nella gestione di GPA e MPA. Un approccio "treat-to-target", finalizzato ad una remissione sostenuta, sembra essere fondamentale per la prevenzione del danno cronico. Sugeriamo, pertanto, che le future sperimentazioni cliniche e gli studi di coorte a lungo termine incorporino tali definizioni di attività di malattia come obiettivi ottimali della gestione delle AAV. Abbiamo enfatizzato il valore aggiunto dello studio dei PROs in una valutazione più completa dell'attività di malattia nelle AAV, analizzando per la prima volta le principali correlazioni del PtGA in tutte e tre le tipologie di AAV, in un contesto clinico di real-life. Il nostro studio dimostra una significativa discordanza tra la prospettiva del medico e quella del paziente sull'attività di malattia nelle AAV. I PROs, e in particolare il PtGA, la fatigue e il dolore offrono una prospettiva unica sullo stato di malattia e meritano una maggiore considerazione nella gestione a lungo termine dei pazienti con AAV. Inoltre, abbiamo dimostrato che nei pazienti con EGPA l'impiego del MTX e dell'AZA, sia come terapia di induzione sia come terapia di mantenimento, consentono di ottenere la remissione in una percentuale significativa di pazienti. Una maggiore rapidità di azione ed un migliore effetto di risparmio steroideo sembrano privilegiare la terapia con MTX rispetto all'AZA, consentendo una maggiore durata e persistenza di terapia nel primo anno. I risultati del nostro studio forniscono nuove evidenze per guidare l'uso dei csDMARDs nel trattamento dell'EGPA, in attesa di studi prospettici su coorti più ampie. Infine, la nostra RSL ha fornito una valutazione completa e contemporanea delle evidenze disponibili a

sostegno del ruolo del TMP/SMX nelle AAV. I risultati della nostra meta-analisi non sono riusciti a supportare un ruolo di TMP/SMX nella riduzione delle recidive nella GPA, a fronte, invece, di un effetto preventivo contro la PCP e le infezioni severe. In virtù delle limitazioni relative all'evidenza ottenuta, ulteriori studi di alta qualità sono necessari per chiarire il ruolo di TMP/SMX nella gestione terapeutica delle AAV.

7. References

1. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* settembre 2017;76(9):1566–74.
2. Sharma AM, Singh S, Lewis JE. Diagnostic approach in patients with suspected vasculitis. *Tech Vasc Interv Radiol.* dicembre 2014;17(4):226–33.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* gennaio 2013;65(1):1–11.
4. Calabresi P, Edwards EA, Schilling RF. Fluorescent antiglobulin studies in leukopenic and related disorders. *J Clin Invest.* novembre 1959;38(11):2091–100.
5. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J Clin Res Ed.* 28 settembre 1982;285(6342):606.
6. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 23 giugno 1988;318(25):1651–7.
7. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, Hack CE, van den Ende ME, Kallenberg CG, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest.* novembre 1989;84(5):1577–87.
8. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood.* 1 novembre 1989;74(6):1888–93.
9. Jenne DE, Tschopp J, Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Wegener's autoantigen decoded. *Nature.* 9 agosto 1990;346(6284):520.
10. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med.* 8 luglio 2002;162(13):1509–14.

11. Hagen EC, Ballieux BE, van Es LA, Daha MR, van der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood*. 15 aprile 1993;81(8):1996–2002.
12. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Bogdanos DP, Csernok E, Damoiseaux J, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. settembre 2020;19(9):102618.
13. Jin Q, Kant S, Alhariri J, Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(6):339–44.
14. Néel A, Agard C, Hamidou M. Vasculitides induced by cocaine and/or levamisole. *Joint Bone Spine*. gennaio 2018;85(1):9–14.
15. Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, Wongpiyabovorn J, Deekajorndech T, Wright HL, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol*. aprile 2018;37(4):875–84.
16. Stone JH, Talor M, Stebbing J, Uhlfelder ML, Rose NR, Carson KA, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc*. dicembre 2000;13(6):424–34.
17. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. marzo 1998;53(3):743–53.
18. Feng Z, Liu P, Li Z, Sui B. Clinical relevance of anti-PR3 capture ELISA in diagnosing Wegener's granulomatosis. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(1):73–6.
19. Kim SH, Park J, Bae JH, Cho MS, Park KD, Jeong JH. ANCA-negative Wegener's granulomatosis with multiple lower cranial nerve palsies. *J Korean Med Sci*. novembre 2013;28(11):1690–6.
20. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. novembre 2017;13(11):683–92.
21. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. aprile 2017;76(4):647–53.
22. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. gennaio 2012;51(1):100–9.
23. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 16 marzo 2023;ard-2022-223764.

24. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* luglio 2016;68(7):1700–10.
25. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* agosto 2018;77(8):1150–6.
26. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* settembre 2014;29(9):1764–9.
27. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol.* dicembre 1954;58(6):533–53.
28. Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* agosto 2005;7(4):270–5.
29. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatol Oxf Engl.* dicembre 2009;48(12):1560–5.
30. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatol Oxf Engl.* agosto 2007;46(8):1329–37.
31. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatol Oxf Engl.* maggio 2012;51(5):926–31.
32. Terrier B, Dechartres A, Deligny C, Godmer P, Charles P, Hayem G, et al. Granulomatosis with polyangiitis according to geographic origin and ethnicity: clinical-biological presentation and outcome in a French population. *Rheumatology.* 1 marzo 2017;56(3):445–50.
33. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatol Oxf Engl.* ottobre 2011;50(10):1916–20.
34. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* gennaio 1983;98(1):76–85.
35. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. *A*

- report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med.* giugno 1992;83(302):427–38.
36. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 15 marzo 1992;116(6):488–98.
 37. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* maggio 2000;43(5):1021–32.
 38. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* gennaio 2003;30(1):80–8.
 39. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* agosto 2003;48(8):2299–309.
 40. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* novembre 2010;69(11):1934–9.
 41. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore).* febbraio 2017;96(8):e6083.
 42. Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. *Clin Rheumatol.* settembre 2019;38(9):2553–63.
 43. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* febbraio 2013;12(4):501–5.
 44. Bischof A, Jaeger VK, Hadden RDM, Luqmani RA, Pröbstel AK, Merkel PA, et al. Peripheral neuropathy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Insights from the DCVAS study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* novembre 2019;6(6):e615.
 45. Pérez-Jacoiste Asín MA, Charles P, Rothschild PR, Terrier B, Brézin A, Mouthon L, et al. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun Rev.* maggio 2019;18(5):493–500.
 46. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 settembre 2019;58(9):1565–73.

47. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 19 aprile 2005;142(8):620–6.
48. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatol Oxf Engl.* aprile 2008;47(4):530–4.
49. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* aprile 2009;68(4):564–7.
50. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* febbraio 2019;15(2):91–101.
51. Pagnoux C, Stubbe M, Lifermann F, Decaux O, Pavic M, Bérezné A, et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *J Rheumatol.* marzo 2011;38(3):475–8.
52. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol JASN.* agosto 2006;17(8):2264–74.
53. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* ottobre 2010;21(10):1628–36.
54. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* giugno 1990;14(6):555–64.
55. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* novembre 1995;21(4):949–86.
56. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* febbraio 1994;37(2):187–92.
57. van der Woude FJ. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet Lond Engl.* 6 luglio 1985;2(8445):48.
58. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol.* febbraio 2014;41(2):325–33.
59. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med.*

1984;53(210):181–207.

60. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* agosto 1985;56(220):467–83.
61. D'Agati V, Chander P, Nash M, Mancilla-Jimenez R. Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* gennaio 1986;7(1):95–110.
62. Adu D, Howie AJ, Scott DG, Bacon PA, McGonigle RJ, Micheal J. Polyarteritis and the kidney. *Q J Med.* marzo 1987;62(239):221–37.
63. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* marzo 1999;42(3):421–30.
64. Sada K ei, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 23 aprile 2014;16(2):R101.
65. Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. *Semin Arthritis Rheum.* febbraio 2019;48(4):701–6.
66. Kim SM, Choi SY, Kim SY, Kim J. Clinical characteristics of patients with vasculitis positive for anti-neutrophil cytoplasmic antibody targeting both proteinase 3 and myeloperoxidase: a retrospective study. *Rheumatol Int.* novembre 2019;39(11):1919–26.
67. Primo VC, Marusic S, Franklin CC, Goldmann WH, Achaval CG, Smith RN, et al. Anti-PR3 immune responses induce segmental and necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol.* marzo 2010;159(3):327–37.
68. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev.* agosto 2010;9(10):657–60.
69. Guilpain P, Chéreau C, Goulvestre C, Servettaz A, Montani D, Tamas N, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J.* giugno 2011;37(6):1503–13.
70. Néel A, Espitia-Thibault A, Arrigoni PP, Volteau C, Rimbart M, Masseau A, et al. Bronchiectasis is highly prevalent in anti-MPO ANCA-associated vasculitis and is associated with a distinct disease presentation. *Semin Arthritis Rheum.* agosto 2018;48(1):70–6.
71. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* marzo 2001;44(3):666–75.

72. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus*. 1998;7(4):238–58.
73. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, Casal Moura M, Matteson EL, Crowson CS, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 settembre 2019;34(9):1508–17.
74. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. dicembre 2018;94(6):1177–88.
75. Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int*. dicembre 2018;94(6):1045–7.
76. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277–301.
77. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum*. ottobre 2009;39(2):108–15.
78. Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al. Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. luglio 2015;67(7):1959–65.
79. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*. agosto 1977;52(8):477–84.
80. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. marzo 1984;63(2):65–81.
81. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, Godeau P, Rosenthal P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung*. 1987;165(3):165–72.
82. Haas C, Geneau C, Odinet JM, De Jaeger C, Lavner M, Lowenstein W, et al. [Allergic angiitis with granulomatosis: Churg-Strauss syndrome. Retrospective study of 16 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991;142(5):335–42.
83. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. An analysis of twenty-five patients. *Arthritis Rheum*. dicembre 1994;37(12):1798–803.
84. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. gennaio 1999;78(1):26–37.
85. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-

- Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatol Oxf Engl.* luglio 2001;40(7):763–71.
86. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 1 novembre 2005;143(9):632–8.
 87. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* gennaio 2013;65(1):270–81.
 88. Kim HW, Song YW. ANCA-associated vasculitis: report from Korea. *Clin Exp Nephrol.* ottobre 2013;17(5):708–11.
 89. Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, et al. Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol.* agosto 2018;45(8):1159–66.
 90. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, et al. Mononeuritis multiplex predicts the need for immunosuppressive or immunomodulatory drugs for EGPA, PAN and MPA patients without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* settembre 2014;13(9):945–53.
 91. André R, Cottin V, Saraux JL, Blaison G, Bienvenu B, Cathebras P, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* settembre 2017;16(9):963–9.
 92. Sartorelli S, Chassagnon G, Cohen P, Dunogué B, Puéchal X, Régent A, et al. Revisiting characteristics, treatment and outcome of cardiomyopathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss). *Rheumatol Oxf Engl.* 2 marzo 2022;61(3):1175–84.
 93. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, Gouya H, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging for assessment of Churg-Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S70-76.
 94. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* febbraio 2010;62(2):627–34.
 95. Dunogué B, Terrier B, Cohen P, Marmursztejn J, Legmann P, Mouthon L, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis outcomes: A long-term retrospective study on 42 patients. *Autoimmun Rev.* settembre 2015;14(9):774–80.
 96. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* marzo 2005;84(2):115–28.

97. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 12 novembre 2019;10(1):5120.
98. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* settembre 2005;52(9):2926–35.
99. Baldini C, Della Rossa A, Grossi S, Catarsi E, Talarico R, d'Ascanio A, et al. [Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 38 patients from a single Italian centre]. *Reumatismo.* 2009;61(2):118–24.
100. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* agosto 1990;33(8):1101–7.
101. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* agosto 1990;33(8):1094–100.
102. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* agosto 1990;33(8):1088–93.
103. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* marzo 2022;81(3):315–20.
104. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* marzo 2022;81(3):321–6.
105. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* marzo 2022;81(3):309–14.
106. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* novembre 1978;89(5 Pt 1):660–76.
107. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* marzo 2011;70(3):488–94.
108. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* marzo 2016;68(3):690–

701.

109. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. gennaio 1996;75(1):17–28.
110. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. marzo 2009;68(3):310–7.
111. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D’Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. dicembre 2014;53(12):2306–9.
112. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. settembre 2016;75(9):1583–94.
113. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res*. agosto 2021;73(8):1088–105.
114. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. febbraio 2012;64(2):542–8.
115. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 25 dicembre 2008;359(26):2790–803.
116. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1 dicembre 2010;304(21):2381–8.
117. Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 6 novembre 2007;147(9):611–9.
118. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 18 febbraio 2019;20(1):58.
119. Walsh M, Merkel PA, Jayne DRW. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. Reply. *N Engl J Med*. 28 maggio 2020;382(22):2169.
120. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res*. agosto 2010;62(8):1166–73.
121. 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.* dicembre 1997;40(12):2187–98.
122. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 19 maggio 2009;150(10):670–80.
 123. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Høglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* giugno 2012;71(6):955–60.
 124. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 15 luglio 2010;363(3):221–32.
 125. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 15 luglio 2010;363(3):211–20.
 126. Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puéchal X, et al. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* luglio 2021;3(7):484–94.
 127. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol JASN.* aprile 2015;26(4):976–85.
 128. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* giugno 2016;75(6):1166–9.
 129. Khan A, Lawson CA, Quinn MA, Isdale AH, Green MJ. Successful Treatment of ANCA-Negative Wegener's Granulomatosis with Rituximab. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:846063.
 130. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* luglio 2006;65(7):853–8.
 131. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* marzo 2012;71(3):327–33.
 132. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 5 luglio 2019;14(7):1021–8.

133. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* settembre 2020;79(9):1243–9.
134. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* agosto 2013;84(2):397–402.
135. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 25 febbraio 2022;376:e064604.
136. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 18 febbraio 2021;384(7):599–609.
137. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* aprile 2023;8(4):860–70.
138. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* agosto 2005;52(8):2461–9.
139. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* luglio 2023;82(7):937–44.
140. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* novembre 2017;69(11):2175–86.
141. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 6 novembre 2014;371(19):1771–80.
142. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* agosto 2018;77(8):1143–9.
143. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl.* luglio 2007;46(7):1087–91.
144. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's

- granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 4 luglio 1996;335(1):16–20.
145. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM Mon J Assoc Physicians.* gennaio 1996;89(1):15–23.
 146. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* ottobre 2017;76(10):1662–8.
 147. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 4 agosto 2020;173(3):179–87.
 148. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 15 maggio 2007;57(4):686–93.
 149. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* febbraio 2016;75(2):396–401.
 150. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open.* 2019;5(1):e000905.
 151. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial [Internet]. *ACR Meeting Abstracts.* [citato 4 settembre 2023]. Disponibile su: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>
 152. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribic C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* giugno 2013;43:60–9.
 153. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quémeneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 dicembre 2019;58(12):2107–16.
 154. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 18 maggio 2017;376(20):1921–32.
 155. Mukhtyar C, Luqmani R. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(6 Suppl 47):120–9.
 156. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham

- Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. novembre 1994;87(11):671–8.
157. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol*. maggio 1997;11(2):423–46.
 158. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. aprile 2001;44(4):912–20.
 159. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. dicembre 2009;68(12):1827–32.
 160. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. febbraio 1997;40(2):371–80.
 161. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. luglio 2008;67(7):1004–10.
 162. Balduzzi S, Scirè CA, Sakellariou G, Benaglio F, Bugatti S, Montecucco C, et al. In early inflammatory polyarthritis more intensive management according to the 2010 ACR/EULAR criteria leads to higher rates of clinical remission: comparison of two cohorts treated according to different treat-to-target protocols. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):401–5.
 163. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. gennaio 2018;77(1):3–17.
 164. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. aprile 2016;75(4):640–3.
 165. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. giugno 2014;73(6):958–67.
 166. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. giugno 2020;79(6):685–99.
 167. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. gennaio 2015;74(1):177–84.
 168. Delvino P, Sardanelli F, Monti S, Cohen P, Puéchal X, Mouthon L, et al. Remission

and Low-Disease Activity in Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Prevalence and Impact on Damage Accrual. *Arthritis Care Res.* 23 maggio 2022;

169. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Specks U. Clinical trials in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what we have learnt so far, and what we still have to learn. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 gennaio 2017;32(suppl_1):i37–47.
170. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, Direskeneli H, Herlyn K, Seo P, et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol.* luglio 2011;38(7):1480–6.
171. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res.* novembre 2010;62(11):1639–45.
172. Monti S, Quinn KA, Christensen R, Jayne D, Langford C, Lanier GE, et al. Use and reporting of outcome measures in randomized trials for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* dicembre 2020;50(6):1314–25.
173. Tomasson G, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, Specks U, Spiera R, et al. Brief report: The value of a patient global assessment of disease activity in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* febbraio 2014;66(2):428–32.
174. Monti S, Delvino P, Klersy C, Coppa G, Milanesi A, Montecucco C. Factors influencing patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: correlates of the Patient Global Assessment. *Semin Arthritis Rheum.* ottobre 2022;56:152048.
175. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* giugno 2023;19(6):378–93.
176. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Evaluation of Rituximab-based Regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy For Remission Induction In Patients With Newly-Diagnosed or Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Prospective, Randomized, Controlled, Double-blind Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 apr [citato 1 gennaio 2023]. Report No.: NCT02807103. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807103>
177. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. MAINtenance of Remission With RITuximab Versus Azathioprine for Patients With Newly-diagnosed or Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. A Prospective, Randomized, Controlled, Double-blind Study: the MAINRITSEG Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dic [citato 1 gennaio 2023]. Report No.: NCT03164473. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03164473>
178. Milanesi A, Delvino P, Quaglini S, Montecucco C, Monti S. Azathioprine vs methotrexate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a monocentric retrospective study. *Rheumatol Oxf Engl.* 16 giugno 2023;kead302.

179. Guillevin L, Terrier B. Maintenance of Remission in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Int J Rheum Dis.* gennaio 2019;22 Suppl 1:100–4.
180. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1 gennaio 1994;120(1):12–7.
181. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, Lockwood CM, Mitchison RS, Peters DK. Relapses in Wegener’s granulomatosis: the role of infection. *Br Med J.* 27 settembre 1980;281(6244):836–8.
182. Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, Jayne DRW, Ekstrand A, European Vasculitis Study Group. Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 giugno 2017;56(6):965–72.
183. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions : Cochrane Book Series.*
184. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citato 17 ottobre 2023]. Disponibile su: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
185. Monti S, Delvino P, Riboli M, Rebuffi C, Xoxi B, De Silvestri A, et al. The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2 agosto 2021;60(8):3553–64.
186. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res.* 7 dicembre 2009;14 Suppl 4(Suppl 4):265–7.
187. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener’s granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum.* dicembre 1996;39(12):2052–61.
188. Yegin EG, Can M, Yilmaz N, Aydin SZ, Yavuz S, Tuglular S, et al. Activity and damage in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Rheum Dis.* febbraio 2013;16(1):61–71.
189. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* ottobre 2018;77(10):1440–7.
190. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Saccon F, Larosa M, Ghirardello A, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis.* gennaio 2018;77(1):104–10.
191. Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, Karras A, Cohen P, Maurier F, et al. Sustained Remission of Granulomatosis With Polyangiitis After Discontinuation of Glucocorticoids and Immunosuppressant Therapy: Data From the French Vasculitis

- Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. aprile 2021;73(4):641–50.
192. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM Mon J Assoc Physicians*. giugno 1997;90(6):391–9.
 193. Hekmat K, Jacobsson LT, Nilsson JÅ, Lindroth Y, Turesson C. Changes and sex differences in patient reported outcomes in rheumatoid factor positive RA-results from a community based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 20 febbraio 2014;15:44.
 194. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. settembre 2013;52(9):1680–5.
 195. Grayson PC, Amudala NA, Mclear CA, Leduc RL, Shereff D, Richesson R, et al. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. *Arthritis Care Res*. novembre 2013;65(11):1835–43.
 196. O'Malley L, Druce KL, Chanouzas D, Morgan MD, Jones R, Jayne DRW, et al. The Longitudinal Course of Fatigue in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol*. aprile 2020;47(4):572–9.
 197. Harper L, Morgan MD, Chanouzas D, Caulfield HK, Coughlan L, Dean C, et al. Treatment of fatigue with physical activity and behavioural change support in vasculitis: study protocol for an open-label randomised controlled feasibility study. *BMJ Open*. 30 ottobre 2018;8(10):e023769.
 198. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, Ugarte-Gil MF, Petri M, Alarcón GS. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review. *Arthritis Care Res*. ottobre 2020;72 Suppl 10:369–409.
 199. Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. agosto 2018;77(8):1157–64.
 200. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. giugno 2013;72(6):1011–7.
 201. Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C, Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):171–5.
 202. Rituximab versus Cyclophosphamide for Induction Therapy in Granulomatosis with Polyangiitis: A Target Trial Emulation Study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [citato 22 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-cyclophosphamide-for-induction-therapy-in-granulomatosis-with-polyangiitis-a-target-trial-emulation-study/>
 203. Wohlers J, Breucker K, Podschun R, Hedderich J, Lamprecht P, Ambrosch P, et al.

- Aberrant cytokine pattern of the nasal mucosa in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 17 ottobre 2012;14(5):R203.
204. Tan BK, Crabol Y, Tasse J, Laurent F, Nekkab N, Vinter C, et al. No evident association of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* or its small-colony variants with cotrimoxazole use or ANCA-associated vasculitis relapses. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 gennaio 2020;59(1):77–83.
 205. Wagner J, Harrison EM, Martinez Del Pero M, Blane B, Mayer G, Leierer J, et al. The composition and functional protein subsystems of the human nasal microbiome in granulomatosis with polyangiitis: a pilot study. *Microbiome.* 22 ottobre 2019;7(1):137.
 206. Rhee RL, Sreih AG, Najem CE, Grayson PC, Zhao C, Bittinger K, et al. Characterisation of the nasal microbiota in granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* ottobre 2018;77(10):1448–53.
 207. Glasner C, van Timmeren MM, Stoberneck T, Omansen TF, Raangs EC, Rossen JW, et al. Low anti-staphylococcal IgG responses in granulomatosis with polyangiitis patients despite long-term *Staphylococcus aureus* exposure. *Sci Rep.* 2 febbraio 2015;5:8188.
 208. Rhee R. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Effects on the Nasal Microbiome in Granulomatosis With Polyangiitis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 lug [citato 1 gennaio 2023]. Report No.: NCT03919435. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03919435>
 209. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* giugno 2010;69(6):1036–43.
 210. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* marzo 2015;45(3):346–68.
 211. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener’s granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* gennaio 2011;63(1):257–66.
 212. Garcia-Vives E, Segarra-Medrano A, Martinez-Valle F, Agraz I, Solans-Laqué R. Prevalence and Risk Factors for Major Infections in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: Influence on the Disease Outcome. *J Rheumatol.* marzo 2020;47(3):407–14.
 213. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? *Curr Rheumatol Rep.* giugno 2017;19(6):35.
 214. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener’s granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* marzo 1995;151(3 Pt 1):795–9.

215. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* ottobre 1998;41(10):1835–44.
216. Thomas K, Chalkia A, Drekolias D, Tsalapaki C, Lazarini A, Klavdianou K, et al. Ab0626 Incidence of Serious Infections and Patterns of Cotrimoxazole Prophylaxis in Patients with Anca-Associated Vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 1 giugno 2019;78(Suppl 2):1774–1774.
217. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 ottobre 2014;2014(10):CD005590.
218. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids-clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther.* 14 settembre 2019;21(1):207.