

Η χρήση του bosentan για τα δακτυλικά έλκη σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση

Μια προοπτική τριετής μελέτη παρακολούθησης

ΤΣΙΦΕΤΑΚΗ Ν.¹
ΜΠΟΤΖΩΡΗΣ Β.¹
ΑΛΑΜΑΝΟΣ Ι.²
ΑΡΓΥΡΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ¹
ΖΙΩΓΑ Α.³
ΔΡΟΣΟΣ Α.Α.¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αναστολέα της ενδοθηλίνης bosentan στη θεραπεία των δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση (ΣΣκ).

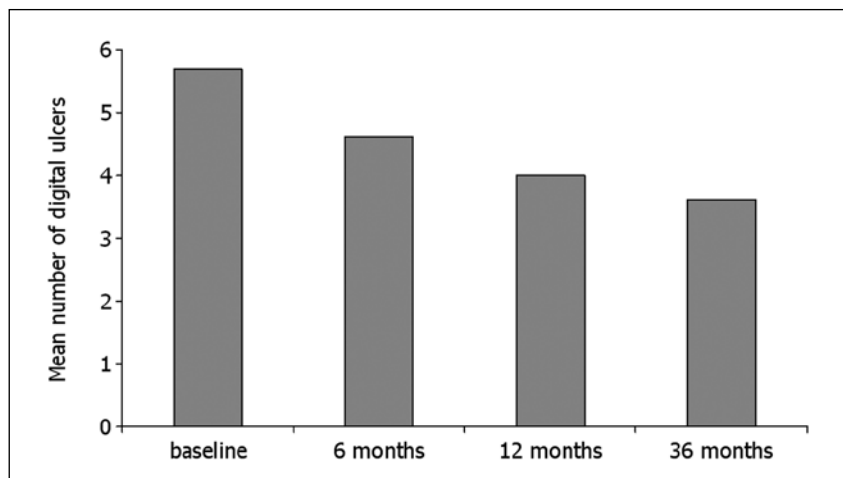
Υλικό και μέθοδοι: Εκτιμήθηκαν τριάντα ασθενείς με δακτυλικά έλκη από ένα σύνολο 110 ασθενών με συστηματική σκλήρυνση. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) για το ΣΣκ και δεν είχαν παρουσιάσει βελτίωση (ανθεκτικοί στη θεραπεία) με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς της αγγειοτενσίνης II ή σιλδεναφίλη. Οι ασθενείς έλαβαν bosentan (62,5mg δις ημερησίως) για τον πρώτο μήνα και 125mg δις ημερησίως μετά τον πρώτο μήνα για συνολική περίοδο 36 μηνών. Τα πρωταρχικά τελικά κλινικά σημεία (end points) που εκτιμήθηκαν ήταν ο αριθμός των επουλωμένων δακτυλικών ελκών και ο αριθμός των νέων δακτυλικών ελκών που αναπτύχθηκαν. Εγκυμονούσες και θηλάζουσες μητέρες, καθώς και ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική νόσο, αιματολογική δυσκρασία και σακχαρώδη διαβήτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Αποτελέσματα: Από τους 30 ασθενείς με δακτυλικά έλκη, 4 αποκλείστηκαν καθώς δύο είχαν διαταραχές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, ένας είχε θρομβοπενία και ένας σακχαρώδη διαβήτη με λιπώδη διήθηση του ήπατος. Είκοσι έξι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη, 22 γυναίκες και 4 άνδρες, με μέση ηλικία $60 \pm 6,5$ έτη και μέση διάρκεια νόσου $20,5 \pm 8,6$ έτη. Δεκαέξι έπασχαν από περιορισμένο σκληρόδερμα, ενώ 10 είχαν διάχυτη μορφή της νόσου. Επούλωση των δερματικών ελκών συνέβη σε 17/26 ασθενείς (65%) μετά από μια μέση περίοδο 25 εβδομάδων (8-26). Εμφανής βελτίωση σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (15%) και ανάπτυξη νέων ελκών σημειώθηκε σε 5 ασθενείς (19%). Τρεις ασθενείς διέκοψαν, 2 εξαιτίας ανόδου των επιπέδων των τρανσα-

¹Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Εσωτερικής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

²Τμήμα Δημόσιας Υγείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

³Τμήμα Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
e-mail: adrosos@cc.uoi.gr



Εικόνα 1. Μέσος αριθμός δακτυλικών ελκών ανά ασθενή, κατά την έναρξη και σε ορισμένα χρονικά σημεία της παρακολούθησης. Ο μέσος αριθμός δακτυλικών ελκών ελαττώθηκε κατά την παρακολούθηση και στο τέλος της μελέτης με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.001$).

μινασών μετά από ένα έτος θεραπείας, ενώ ένας ασθενής είχε πτώση του αιματοκρίτη μετά από 16 μήνες θεραπείας.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενισχύουν την πεποίθηση ότι η θεραπεία με μακροπρόθεσμη χορήγηση bosentan σε ασθενείς με ΣΣκ είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη και την επούλωση των δακτυλικών ελκών.

Ελληνική Ρευματολογία 2009, 20(1):48-53

Όροι ευρητηρίου: αναστολέας ενδοθηλίνης, bosentan, δακτυλικά έλκη, συστηματική σκλήρυνση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

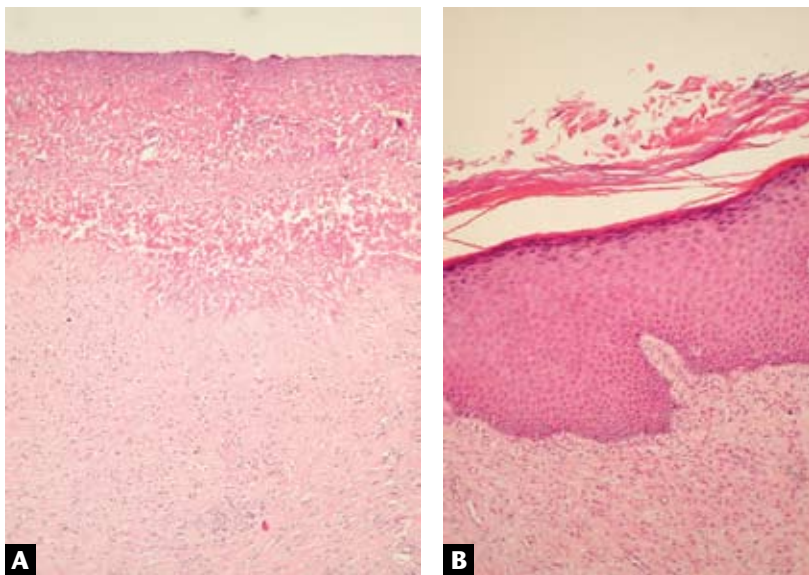
Η συστηματική σκλήρυνση (ΣΣΚ) αποτελεί μία πολύπλοκη αυτοάνοση νόσο του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από δερματική και σπλαγχνική ίνωση διάχυτη αγγειακή παθολογία¹. Λειτουργικές διαταραχές των αγγείων εκφράζονται ως αγγειοσύσπαση και δομικές διαταραχές με υπερπλασία και βλάβη του έσω χιτώνα που έχει ως αποτέλεσμα ισχαιμία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αγγειακής παθολογίας στην ΣΣκ περιλαμβάνουν κυρίως το φαινόμενο Raynaud, τα δακτυλικά έλκη (ΔΕ), τη νεφρική και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και την πνευμονική υπέρταση (ΠΥ). Τα ΔΕ αποτελούν μείζον κλινικό πρόβλημα της νόσου

και εμφανίζονται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών². ΔΕ μπορεί να υπάρχουν στις ράγες ή στις ακρολοφίες των δακτύλων, στις εκτατικές επιφάνειες των αρθρώσεων και σε συνάρτηση με υποκείμενη επασβέστωση. Εφόσον δημιουργηθούν τα ΔΕ, προκαλούν τοπικό πόνο, λειτουργικές διαταραχές και έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΣκ².

Αν και πληθώρα φαρμακολογικών παραγόντων, όπως αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, α-αδρενεργικοί αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, ανάλογα προστακυκλίνης κ.α. έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του φαινομένου Raynaud, κανένας από αυτούς δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός για την θεραπεία των ΔΕ². Το bosentan είναι ένας εκλεκτικός, από του στόματος χορηγούμενος δραστικός, ανταγωνιστής και των δύο υποδοχέων της ενδοθηλίνης που έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της ΠΥ και πρόσφατα των ΔΕ³⁻⁵. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του bosentan σε μακροχρόνια χορήγηση στην επούλωση των ΔΕ σε ασθενείς με ΣΣκ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από 109 ασθενείς με ΣΣκ, 30 ασθενείς με ΔΕ κρίθηκαν κατάλληλοι για να συμμετάσχουν στην



Εικόνα 2. Βιοψία δέρματος πριν (A) και μετά (B) τη θεραπεία με bosentan.

A) Η επιδερμίδα είναι εξελκωμένη και καλύπτεται από ινδοειδές υλικό με νεκρωτικά υπολείμματα. Η θηλοειδής στιβάδα του χορίου παρουσιάζει εκτενή διήθηση από ουδετερόφιλα που καλύπτει όλη την σκληρυντική δικτυωτή στιβάδα. **B)** Η επιδερμίδα δείχνει ορθοκεράτωση, υπερκοκκίωση και εκτενή ακάνθωση. Είναι σκληρυντική με αυξημένο αριθμό ινοκυττάρων και έχει διατεταγμένα τριχοειδή και εκτενή διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και περιστασιακά ιστιοκύτταρα.

παρούσα μελέτη. Όλοι πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) για το ΣΣκ⁶ και δεν είχαν παρουσιάσει βελτίωση (ανθεκτικό στη θεραπεία) με τη χορήγηση ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου, αναστολέων της αγγειοτενσίνης II ή σιλδεναφίλης. Ως ΔΕ ορίστηκε η απώλεια επιθηλιοποίησης της επιφάνειας του δέρματος χωρίς σχισμές ή ρωγμές ή περιοχές εκροής ασβεστίου εξαιτίας επασβεστώσεων. Ως *επούλωση* του έλκους ορίστηκε η πλήρης επαναεπιθηλιοποίηση και ως *εμφανής βελτίωση* η κατά 50% μείωση της επιφάνειας του έλκους συγκριτικά με την αρχική μέτρηση.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν bosentan (62,5mg δις ημερησίως) για τον πρώτο μήνα και 125mg δις ημερησίως μετά τον πρώτο μήνα για μια συνολική περίοδο 36 μηνών. Τα πρωταρχικά τελικά σημεία που εκτιμήθηκαν ήταν ο αριθμός των επουλωμένων δακτυλικών ελκών και ο αριθμός των νέων δακτυλικών ελκών που αναπτύχθηκαν. Κριτήρια εισαγωγής ήταν η ηλικία >18 ετών και η παρουσία ΔΕ ανθεκτικών σε προηγηθείσα αγωγή με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς της αγγειοτενσίνης II ή σιλδεναφίλη, ενώ κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη και η περίοδος του θηλασμού, η ηπατική ή/και η νεφρική πάθηση,

η σοβαρή καρδιοπνευμονική νόσος, η νεφρική κρίση του σκληροδέρματος, τυχόν αιματολογικές δυσκρασίες και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης διενεργήθηκε πλήρης φυσική εξέταση και καταμέτρηση των θεραπευμένων ΔΕ αλλά και των νέων ελκών που αναπτύσσονταν. Ο αριθμός των ελκών μετρούταν κατά την είσοδο στην μελέτη και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες έως τη συμπλήρωση των 36 μηνών. Οι ακόλουθες εργαστηριακές εξετάσεις: γενική αίματος, έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και γενική ούρων κατά την ένταξη στην μελέτη, διενεργήθηκαν κάθε μήνα για τους πρώτους 3 μήνες και ανά τρίμηνο στη συνέχεια.

Σε πέντε ασθενείς διενεργήθηκε βιοψία δέρματος στις προσβεβλημένες περιοχές στο ίδιο σημείο, πριν και μετά τη θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 30 ασθενείς που είχαν ΔΕ, τέσσερεις πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού. Οι δύο εμφάνιζαν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ένας είχε θρομβοπενία και ένας σακχαρώδη διαβήτη με λιπώδη διήθηση του ήπατος. Είκοσι

έξι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη. Επρόκειτο για 22 γυναίκες και 4 άνδρες με μέση ηλικία $60 \pm 6,5$ έτη και μέση διάρκεια νόσου $20,5 \pm 8,6$ έτη. Δεκαέξι έπασχαν από περιορισμένο σκληρόδερμα, ενώ 10 είχαν διάχυτη μορφή της νόσου. Πέντε ασθενείς είχαν ΠΥ και 3 από αυτούς είχαν επίσης πνευμονική ίνωση. Η πλειονότητα των ασθενών είχε προσβολή του μυοσκελετικού και 24 είχαν προσβολή του οισοφάγου. Είκοσι ασθενείς λάμβαναν μεθοτρεξάτη ($0,2\text{mg/kg/εβδομάδα}$) και μικρές δόσεις πρεδνιζόνης ($< 7,5\text{mg/ημέρα}$), 3 μυκοφαινολικό οξύ και μικρές δόσεις στεροειδών και 3 λάμβαναν μόνο μικρές δόσεις στεροειδών ($< 7,5\text{mg}$ πρεδνιζόνης ημερησίως). Επούλωση των δερματικών ελκών συνέβη σε 17/26 ασθενείς (65%) μετά από μια μέση περίοδο 25 εβδομάδων (8-26 εβδομάδες). Κάθαρη βελτίωση σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (15%) και ανάπτυξη νέων ελκών σημειώθηκε σε 5 ασθενείς (19%). Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΠΥ είχαν κλινική βελτίωση και 3 από αυτούς είχαν επούλωση των ΔΕ, ενώ 2 παρουσίασαν εμφανή βελτίωση. Βιοψία δέρματος από την προσβεβλημένη περιοχή σε 5 ασθενείς έδειξε καθαρή ιστολογική βελτίωση, όπως φαίνεται στις Εικόνες 2Α και 2Β. Τρεις ασθενείς διέκοψαν την μελέτη, οι δύο εξαιτίας της ανόδου των επιπέδων των τρανσαμινασών μετά από ένα έτος θεραπείας και ένας ασθενής είχε πτώση του αιματοκρίτη μετά από 16 μήνες θεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ΔΕ αποτελούν σχετικά κοινό πρόβλημα των ασθενών με περιορισμένη ή διάχυτη ΣΣκ, που περιορίζει σε σημαντικό βαθμό τις καθημερινές τους δραστηριότητες². Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες όπως οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, οι α-αδρενεργικοί αναστολείς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και άλλοι χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία και την πρόληψη των ΔΕ με ποικίλο βαθμό αποτελεσματικότητας^{2,7-9}. Πρόσφατες διπλές-τυφλές μελέτες, όπου το bosentan συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο, κατέδειξαν το ρόλο

του στη θεραπεία και στην πρόληψη των ΔΕ στην ΣΣκ, μέσα από τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης νέων ελκών και τη βελτίωση στο συνολικό σκορ λειτουργικότητας των άκρων χειρών⁵. Αλλά και σε μικρότερες σειρές ασθενών έγινε εμφανής η ευεργετική του δράση⁷. Μια πρόσφατη ανοικτή μελέτη 15 ασθενών με ΣΣκ και ΔΕ και λήψη bosentan για μια μέση περίοδο 24 μηνών απέδειξε ότι το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτούς τους ασθενείς¹⁰.

Η παρούσα μελέτη είναι βιβλιογραφικά η πιο μακροχρόνια προοπτική μελέτη με επανέλεγχο που έχει εκπονηθεί και εκτιμά τόσο τον αριθμό των επούλωμένων όσο και των νέων ΔΕ που αναπτύσσουν ασθενείς με ΣΣκ υπό αγωγή με bosentan. Επικεντρωθήκαμε κυρίως στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου σε μακροχρόνια χορήγηση 36 μηνών, και παρατηρήσαμε ότι επούλωση των ελκών συνέβη στο 65% των ασθενών μετά από μια μέση περίοδο 25 εβδομάδων. Εμφανής βελτίωση παρατηρήθηκε σε επιπλέον 4 ασθενείς (15,4%), ενώ ανάπτυξη νέων ελκών μόνο σε 5 ασθενείς (19,2%). Επιπρόσθετα βελτίωση της ΠΥ εμφάνισαν 5 ασθενείς. Από αυτούς οι 3 είχαν επούλωση και οι 2 παρουσίασαν εμφανή κλινική βελτίωση των ΔΕ. Αναφορικά με την ασφάλεια της χορήγησης του φαρμάκου, κατά τη μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης των ασθενών μόνο 3 διέκοψαν την αγωγή. Δύο ασθενείς εξαιτίας ηπατικής τοξικότητας και ένας εξαιτίας της πτώσης του αιματοκρίτη. Αυτοί οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως μετά τη διακοπή του bosentan.

Περιοριστικό στοιχείο της παρούσας μελέτης αποτελεί ο μικρός αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και ο ανοικτός χαρακτήρας του σχεδιασμού της. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτή αποτελεί τη μεγαλύτερη σε διάρκεια μελέτη, όπου όλοι οι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενες αγωγές. Επίσης αποτελεί τη μοναδική μελέτη στην οποία η επούλωση των ΔΕ καταδείχθηκε με βιοψία δέρματος. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά μας ενισχύουν τη θέση ότι η θεραπεία με bosentan σε ασθενείς με ΣΣκ είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε μακροχρόνια

χορήγηση για τη θεραπεία των ΔΕ. Ωστόσο, απαιτούνται και άλλες ελεγχόμενες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών για να καταδείξουν τις δράσεις του bosentan σε ασθενείς με ΣΣκ.

ABSTRACT

Effectiveness And Safety Of Bosentan In Treating Digital Ulcers In Patients With Systemic Sclerosis. A Prospective 3-Year Study

Tsifetaki N¹, Botzioris B¹, Alamanos Y², Argyriou E¹, Zioga A³, Drosos A.A¹

¹Rheumatology Clinic, Department Of Internal Medicine, ²Department Of Hygiene & Epidemiology University Of Ioannina, and ³Pathology Department, Medical School, University Of Ioannina, Ioannina, Greece

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of bosentan in treating digital ulcers (DU) in patients with systemic sclerosis (SSc).

Materials and methods. Thirty patients with DU from a cohort of 110 patients with SSc were evaluated. All patients fulfilled the American College of Rheumatology criteria for SSc and all were refractory to calcium channel antagonists, to angiotensin-II inhibitors or to sildenafil. Patients were treated with bosentan (62.5 mg twice a day) for the first month and 125 mg twice a day after the second month for a total period of 36 months. The primary end-points were the number of healed DU and the number of new skin ulcers formation. Pregnant female and nursing mothers, as well as patients with liver and kidney diseases, blood dyscrasias and diabetes mellitus were excluded from the study. Skin biopsies from affected areas were performed in 5 patients before and after treatment.

Results. From these 30 patients, 4 were excluded: two had abnormal liver function tests, one had thrombocytopenia and another one had diabetes mellitus with liver steatosis. Thus 26 patients were investigated. There were 22 women and 4 men with mean age of 60.0 ± 6.5 years and

mean disease duration of 12.5 ± 8.6 years. Sixteen were suffering from limited scleroderma, while 10 had the diffuse type of the disease. Healing of skin ulcers occurred in 17/26 of patients (65%) after a median period of 25 weeks (8-26). A clear improvement was noted in 4 patients (15%) and new ulcers development was noted in 5 patients (19%). More specifically, the mean number of DU per patient was reduced during the follow-up (6th month and 12th month) and at the end of the study (36th month). The change was statistically significant ($p < 0.001$) for the three observation times. Histological examination of skin biopsy showed healing and significant histological improvement of DU after treatment. Three patients discontinued the study, 2 because of elevated transaminase levels after one year of treatment, while one patient had reduction of hematocrit after 16 months of therapy.

Conclusion. This long term study showed that bosentan has an acceptable toxicity profile and is effective of preventing and treating DU in patients with SSc.

Hellenic Rheumatology 2009, 20(1):48-53

Key words: endothelin receptor antagonist, bosentan, digital ulcers, systemic sclerosis.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367(9523):1683-91.
2. Denton C, Korn J. Digital ulceration and critical digital ischemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res* 2003;1:12-6.
3. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999;77:364-76.
4. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005;143:282-92.
5. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis*

- Rheum 2004;50:3985-93.
6. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 7. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
 8. Abou Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801-8.
 9. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkotter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35:1830-7.
 10. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:464-6.