



# Η διαχείριση του ασθενούς με δακτυλικά έλκη: τα οφέλη της μποσεντάνης



Αντώνης Φανουριάκης  
Μονάδα Ρευματολογίας, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, ΠΓΝ Αττικόν



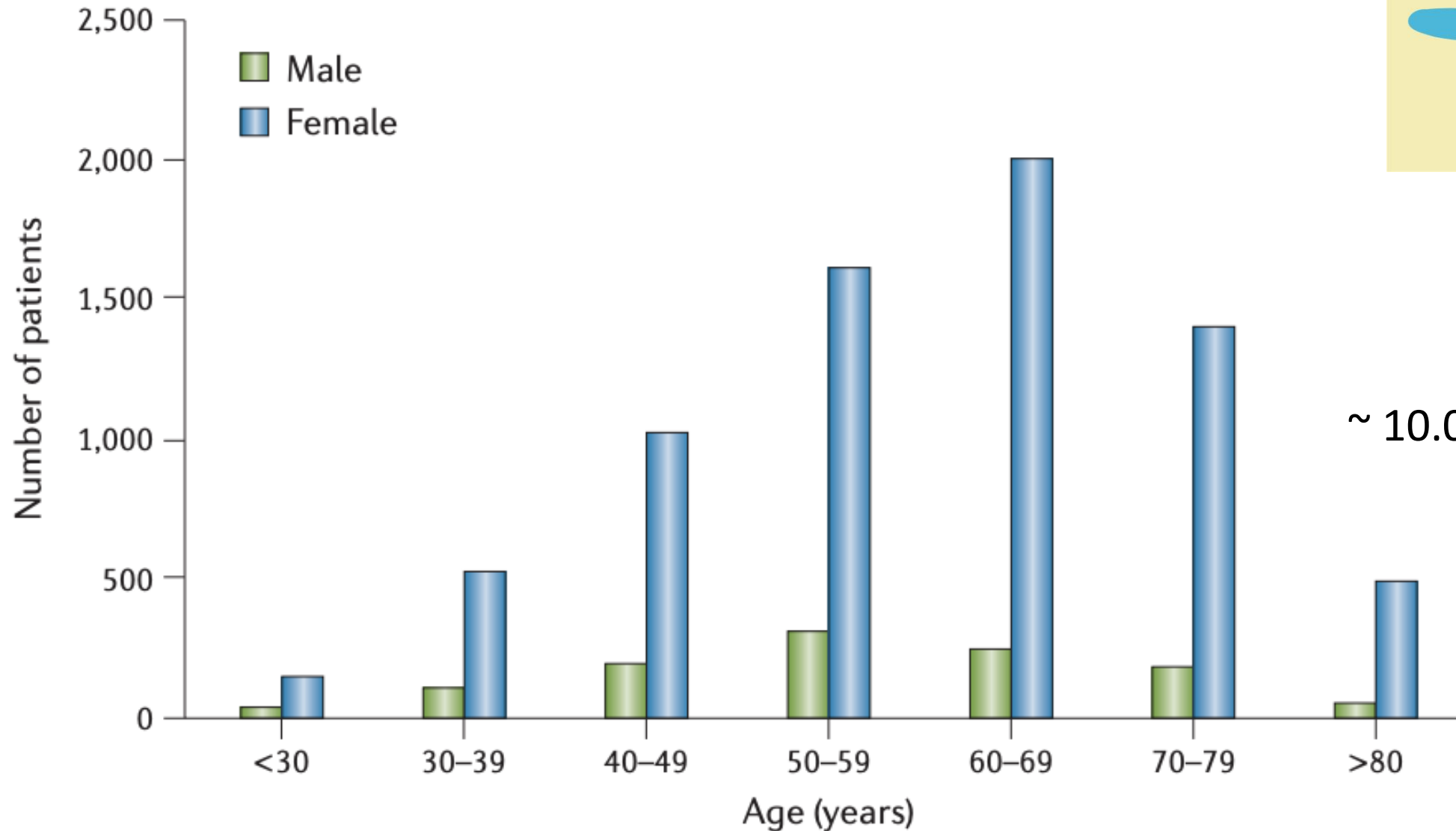
29/9/2023

# Σύγκριση συμφερόντων

**Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες : Abbvie, Amgen, Pfizer, Lilly, Genesis-Pharma, Novartis, UCB, GSK, Aenorasis, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim**

Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία DEMO για τη συγκεκριμένη ομιλία

# Η ευρωπαϊκή βάση δεδομένων EUSTAR



~ 10.000 ασθενείς (2013)

2013 ACR/EULAR  
κριτήρια  
ταξινόμησης για SSc

Item	Sub-item	Weight or score <sup>‡</sup>
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints <sup>§</sup>	NA	9
Skin thickening of the fingers <sup>  </sup>	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions <sup>  </sup>	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	NA	2
Abnormal nailfold capillaries	NA	2
Lung involvement	PAH and/or interstitial lung disease	2
Raynaud phenomenon	NA	3
Scleroderma-related autoantibodies	Any of centromere-, topoisomerase I- and RNA polymerase III-specific antibodies	3

# Σκληρόδερμα και δακτυλικά έλκη (DU)

- 30% ασθενών με SSc κατ'έτος και 40-50% των ασθενών με SSc συνολικά
- Ίσως πιο συχνά στους άνδρες (HR 1.28)
- Πιο πρώιμα στο διάχυτο απ'ότι στο περιορισμένο – ως 5 έτη νωρίτερα στους anti-Scl70(+) vs. ACA(+)
- Σημαντικό πρόβλημα: εξαιρετικά επώδυνα, δύσκολα στην επούλωση, σημαντική δυσλειτουργία, μεγαλύτερη ανάγκη για χρήση υπηρεσιών υγείας
- Παθοφυσιολογικά, συνδυασμός αγγειόσπασμου (Raynaud) και πάχυνσης του δέρματος (αύξηση κινδύνου μικροτραυματισμών)

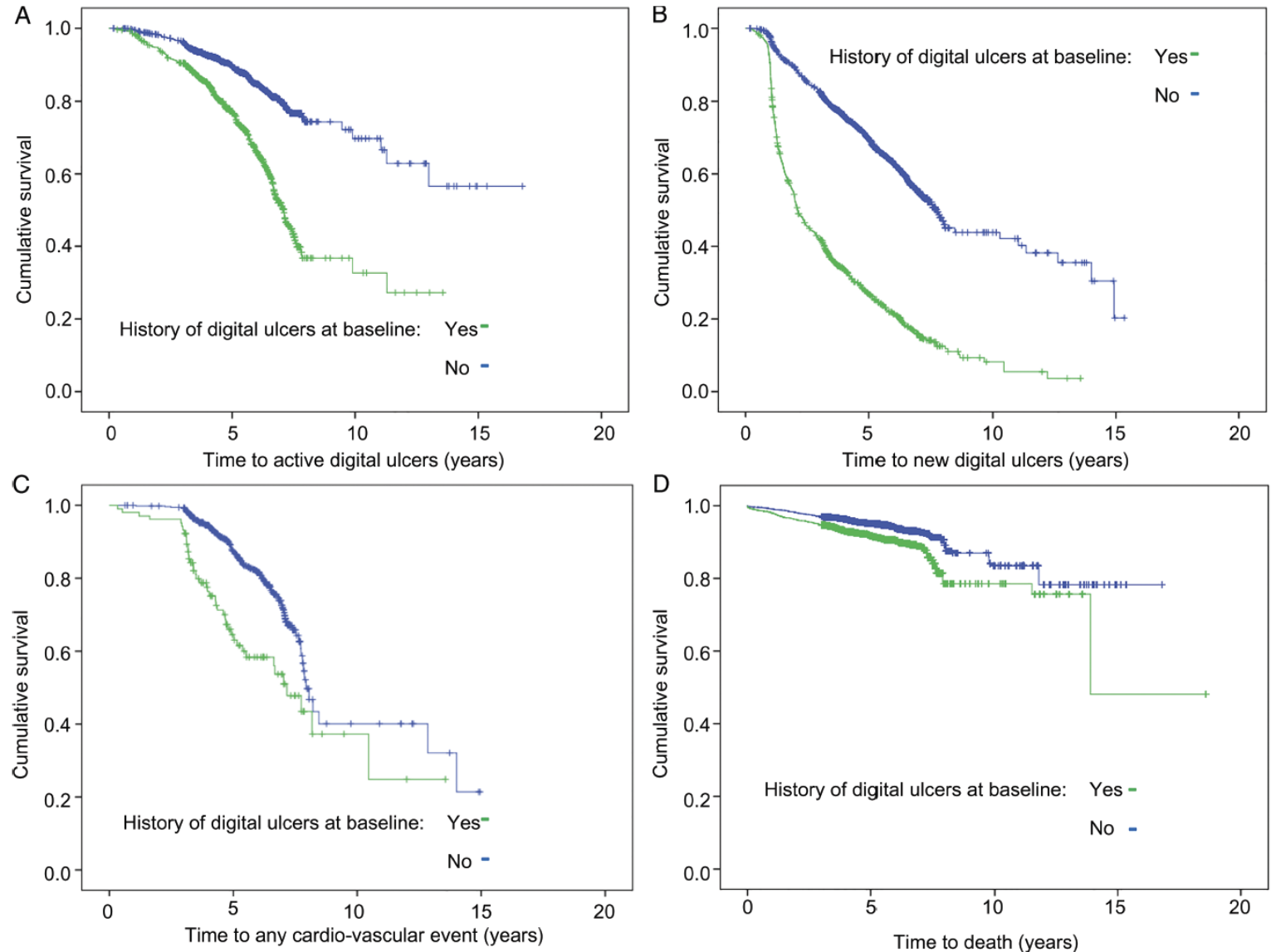


Ποιος είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξει δακτυλικά έλκη;

- Άρρεν φύλο
  - Πρώιμη έναρξη φαινομένου Raynaud
  - Anti-Scl70
  - Παρουσία πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
  - Κάπνισμα
  - Αυξημένες πρωτεΐνες οξείας φάσης
- 
- **Το κυριότερο: Η προηγούμενη παρουσία δακτυλικών ελκών (66% υποτροπή)**

# Τα δακτυλικά έλκη ως παράγοντας κινδύνου για δυσμενείς εκβάσεις στο σκληρόδερμα

- Βάση δεδομένων EUSTAR
- 3196 ασθενείς
- 34% ιστορικό DU στο baseline
- $\geq 3$  έτη f-u ή θάνατος
- Συσχέτιση με δυσμενείς εκβάσεις



# Σημασία των DU στο πολύ πρώιμο σκληρόδερμα (VEDOSS)

- 110 ασθενείς με VEDOSS
- Dus παρατηρήθηκαν ΜΟΝΟ σε ασθενείς με προσβολή εσωτερικών οργάνων

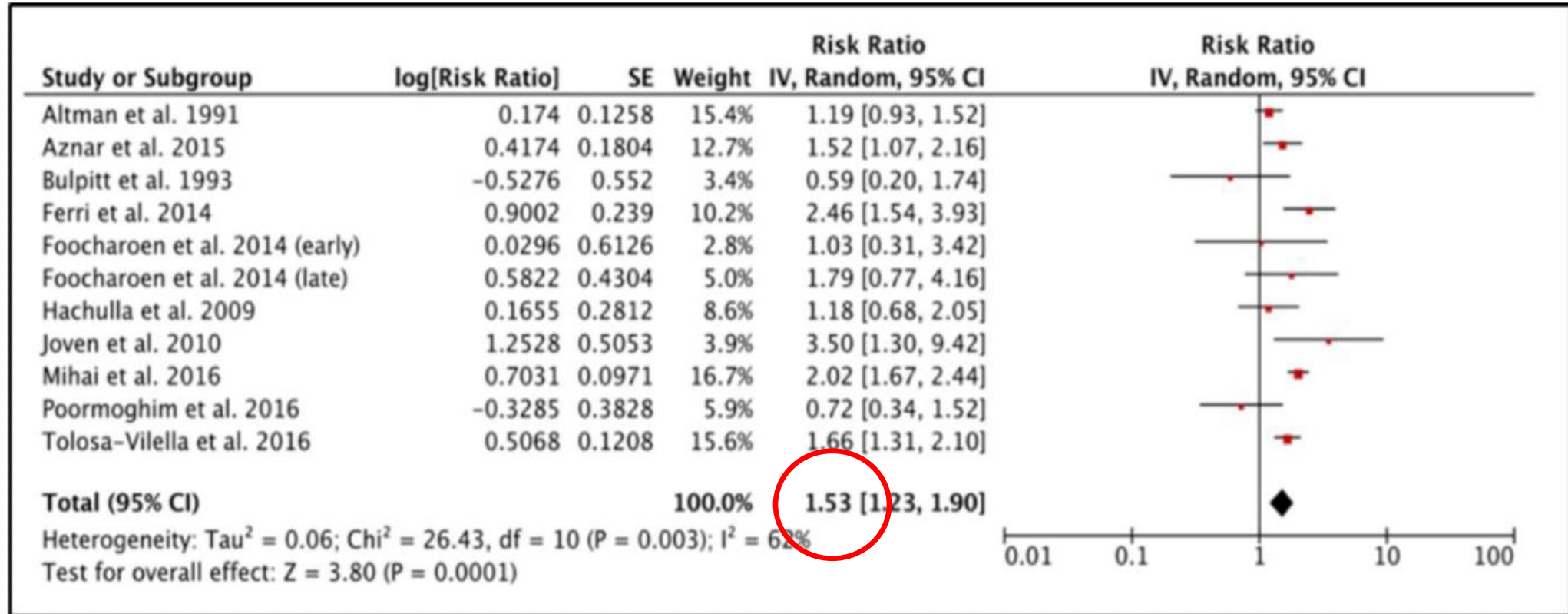
**TABLE 2** Risk of organ involvement in patients with DUs

	DUs (n = 25), n (%)	No DUs (n = 285), n (%)	Relative risk	P-value <sup>a</sup>
No organ involvement	0 (0)	23 (27)	0.00	<0.01
Gastrointestinal involvement only	13 (52)	17 (20)	<b>2.60</b>	<0.01
Pulmonary involvement only	4 (16)	23 (27)	0.59	0.30
Gastrointestinal and pulmonary involvement	8 (32)	22 (26)	1.23	0.61

<sup>a</sup>DU vs no DU, chi-squared or Fisher's test when appropriate. Values in bold are statistically significant with  $P < 0.05$ . DU: digital ulcers.



# DU και θνητότητα στο σκληρόδερμα



~50% αυξημένος κίνδυνος για θάνατο

# Αντιμετώπιση DU στο σκληρόδερμα

- **Γενικές αρχές: Εκπαίδευσης ασθενούς και μη φαρμακευτική θεραπεία**
  - *Πριν το έλκος:*
    - Αποφυγή παραγόντων που εκλύουν φαινόμενο Raynaud
    - Αποφυγή τραύματος στα άκρα
    - Διακοπή καπνίσματος!!
  - *Επί εμφάνισης έλκους:*
    - Ενδεδειγμένος τοπικός καθαρισμός
    - Λόγω της συχνής επιμόλυνσης, άμεση ιατρική φροντίδα
    - Πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών
    - Επαρκής αναλγησία
    - Περιορισμένα δεδομένα για υπερβαρικό O<sub>2</sub>, αρνητική πίεση, διαλείπουσα συμπίεση
- **Φαρμακευτική θεραπεία**

# Αντιμετώπιση DU στο σκληρόδερμα

- **Γενικές αρχές: Εκπαίδευσης ασθενούς και μη φαρμακευτική θεραπεία**
  - *Πριν το έλκος:*
    - Αποφυγή παραγόντων που εκλύουν φαινόμενο Raynaud
    - Αποφυγή τραύματος στα άκρα
    - Διακοπή καπνίσματος!!
  - *Επί εμφάνισης έλκους:*
    - Ενδεδειγμένος τοπικός καθαρισμός
    - Λόγω της συχνής επιμόλυνσης, άμεση ιατρική φροντίδα
    - Πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών
    - Επαρκής αναλγησία
    - Περιορισμένα δεδομένα για υπερβαρικό O<sub>2</sub>, αρνητική πίεση, διαλείπουσα συμπίεση
- **Φαρμακευτική θεραπεία**

# Φαρμακευτική αντιμετώπιση για DU στο σκληρόδερμα

- Φαρμακευτική θεραπεία

- Αναστολείς υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 (ERA)
- Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη)
- Ανταγωνιστές διαύλων Ca (CCBs)
- Προστανοειδή
- Νιτρώδη - Αγγειοδραστικά
- Αντιαιμοπεταλιακά-Αντιπηκτικά

# Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

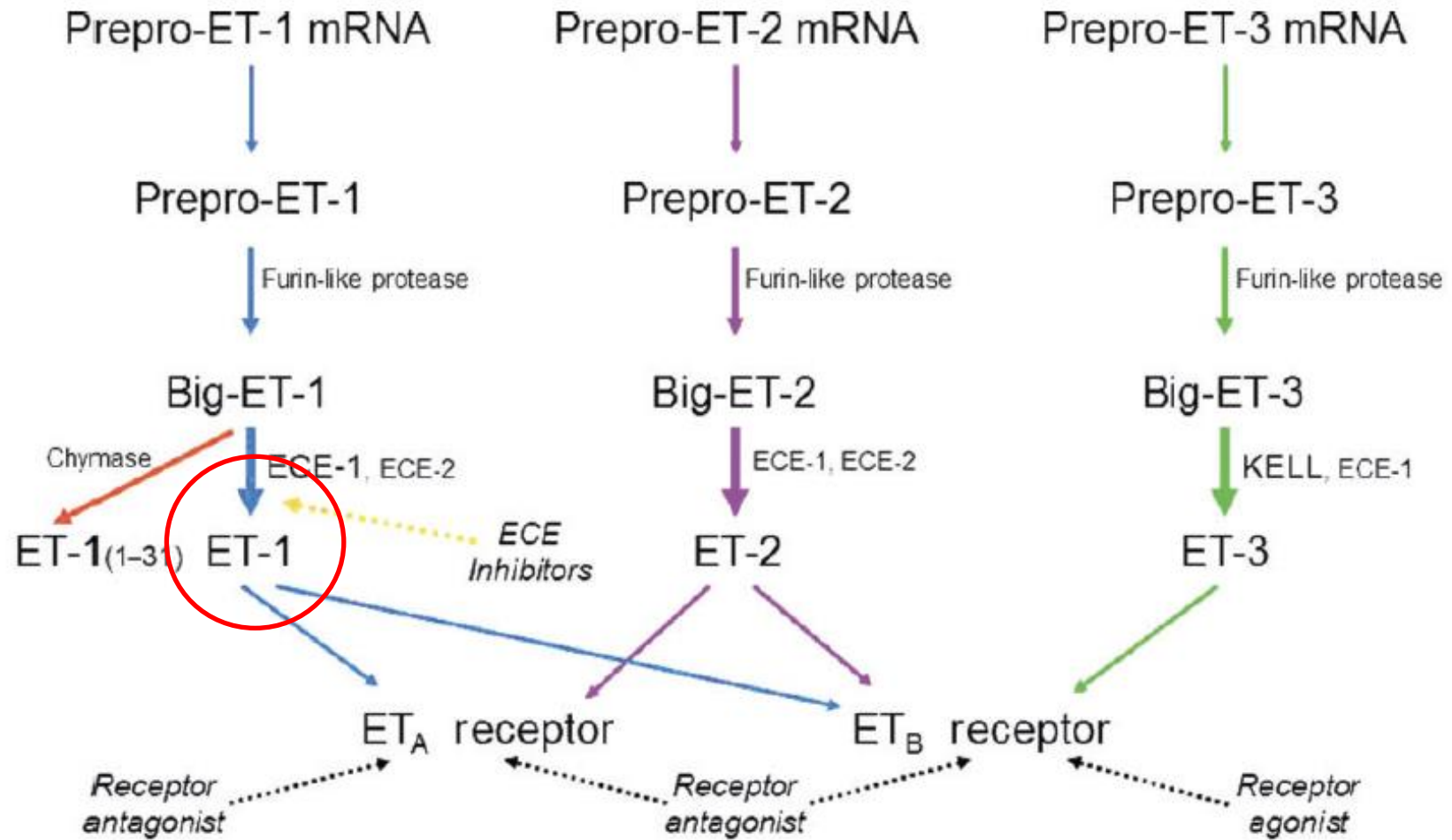
II. Digital ulcers in patients with SSc	Intravenous iloprost should be considered in the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	1B	A	8.39
	PDE-5 inhibitors should be considered in the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	1A	A	8.03
	Bosentan should be considered for reduction of the number of new digital ulcers in SSc, especially in patients with multiple digital ulcers despite use of calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors or iloprost therapy.	1B	A	8.19

# Φαρμακευτική αντιμετώπιση για DU στο σκληρόδερμα

## Η πραγματικότητα (DeSScIPHER study)

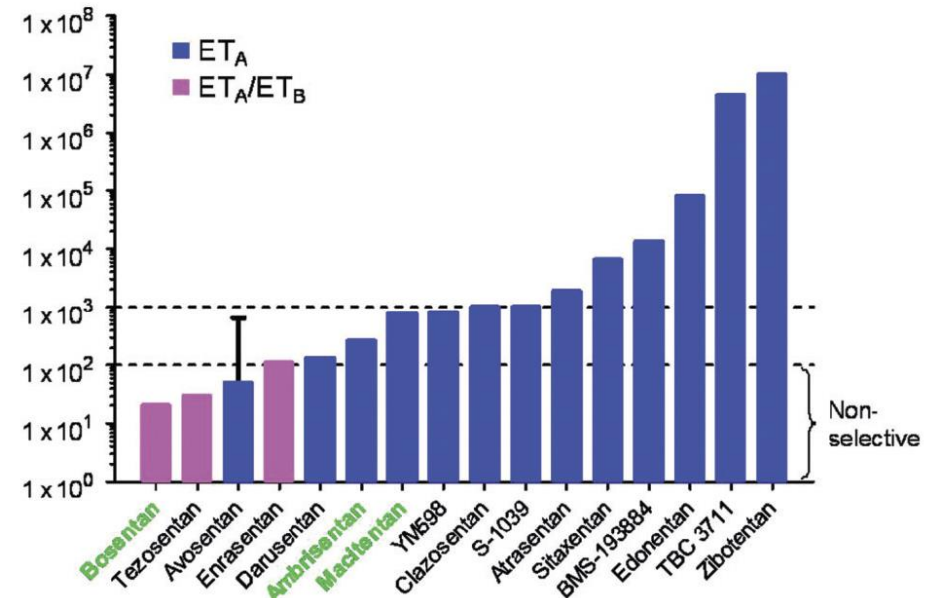
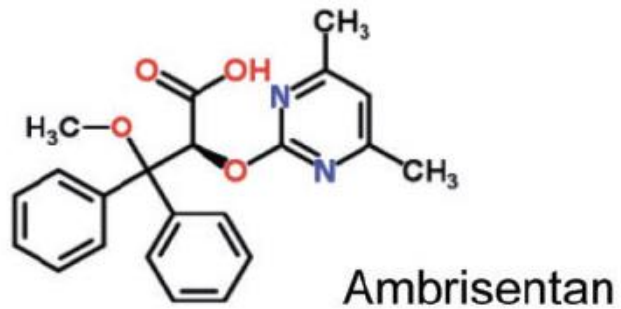
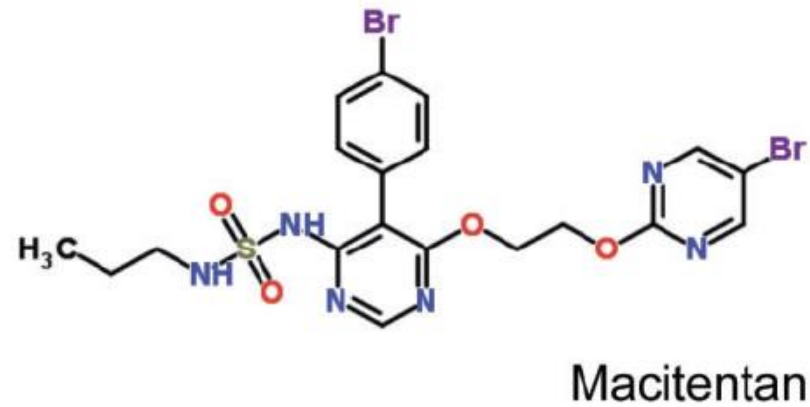
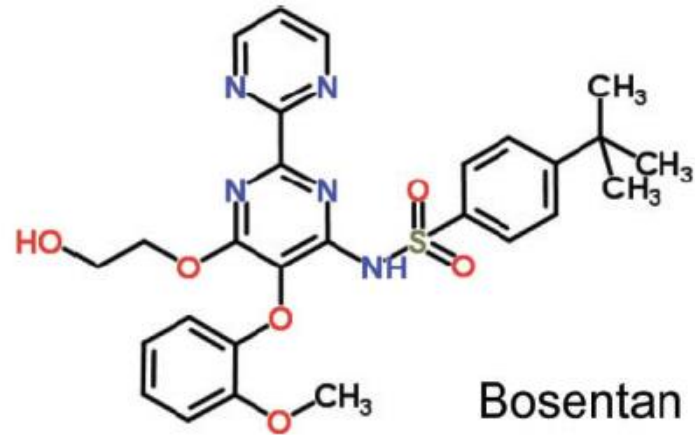
- **Σκοπός:** Η χαρτογράφηση των θεραπειών που λαμβάνουν ασθενείς με SSc **και DUs** σε *expert centres* για SSc
1. **CCBs τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα (71.6%),** κατόπιν IV iloprost (20.8%) και ERA (20.4%)
  2. Μόνο 32.6% με DU σε διπλή θεραπεία
  3. **65% με υποτροπιάζοντα DU σε bosentan ή/και sildenafil**
  4. 23.1% με ενεργό και **23.6% με υποτροπιάζοντα DU μόνο σε CCBs!**

# Ενδοθηλίνη-1 (ET-1)



- Ισχυρό αγγειοσυσπαστικό
- Προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων

# Οι αντανωνιστές αναστολέων ενδοθηλίνης (ERAs)

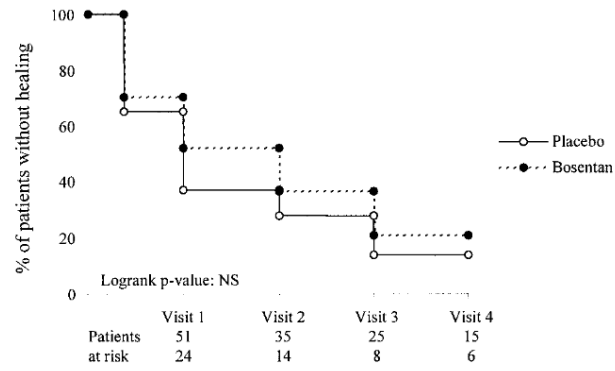
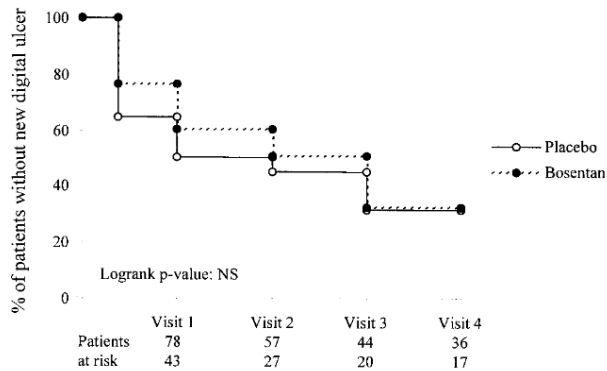




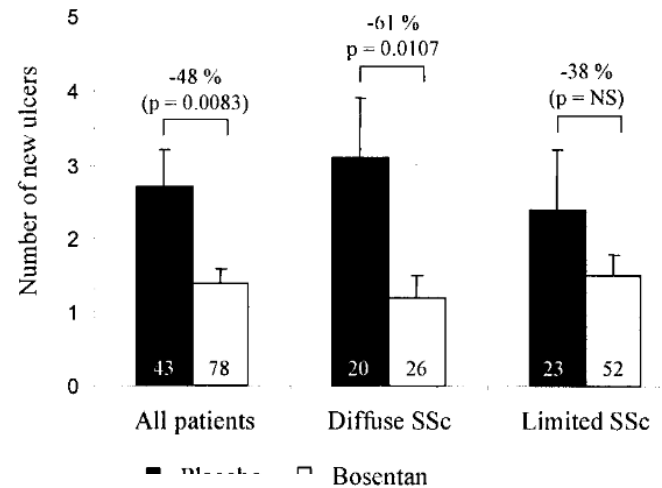
# Αντιμετώπιση DU στο σκληρόδερμα Ο ρόλος της μποσεντάνης

## RAPIDS-1

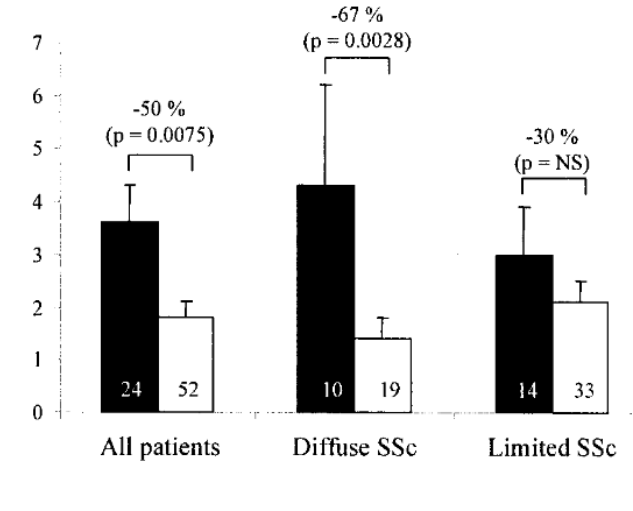
- 122 ασθενείς
- 12 εβδομάδες



ITT (Intent to treat population)



ITT (Intent to treat population)  
with Digital Ulcers at Baseline

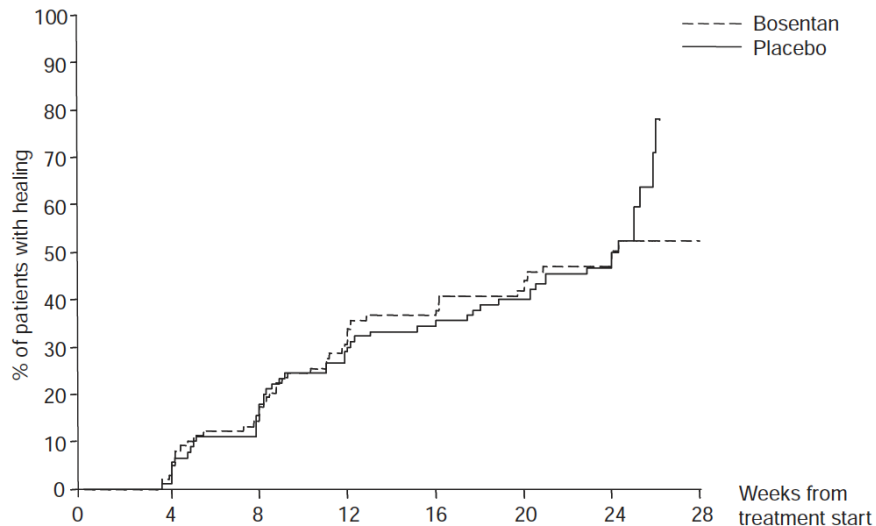
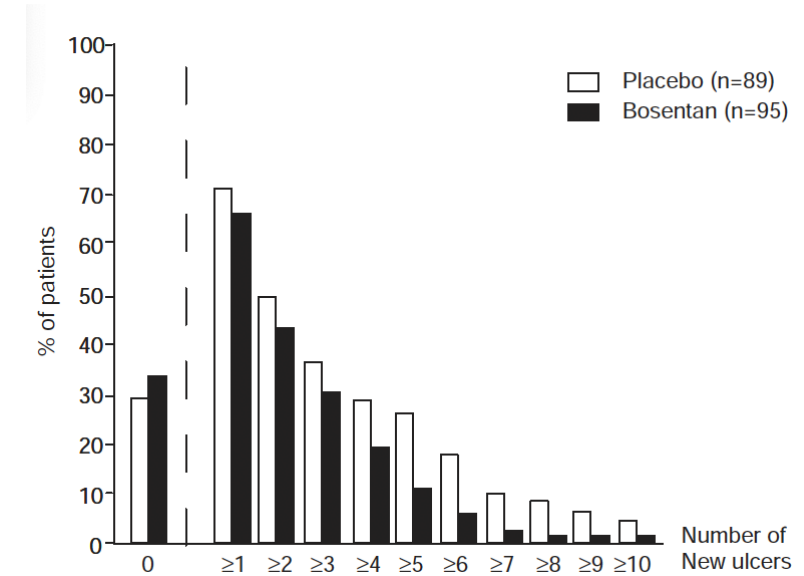
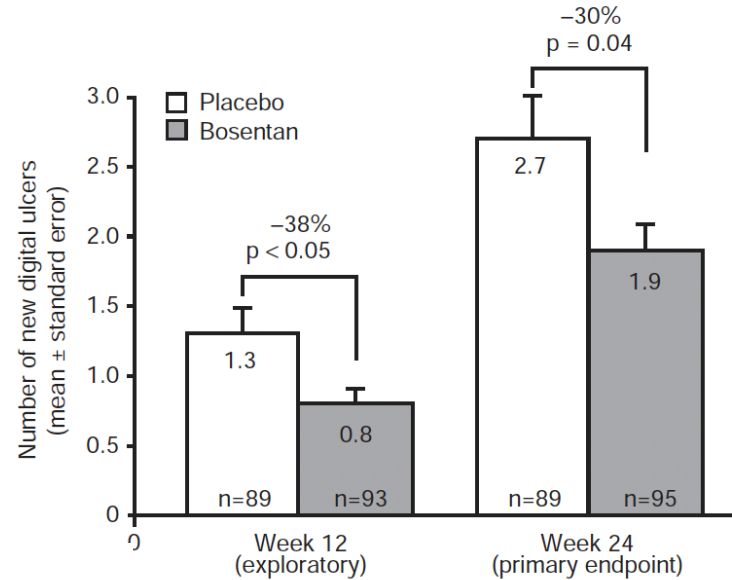


- 1) Μείωση στην εμφάνιση νέων ελκών
- 2) Όχι επιτάχυνση της επούλωσης υπάρχοντος έλκους

# Αντιμετώπιση DU στο σκληρόδερμα Ο ρόλος της μποσεντάνης

## RAPIDS-2

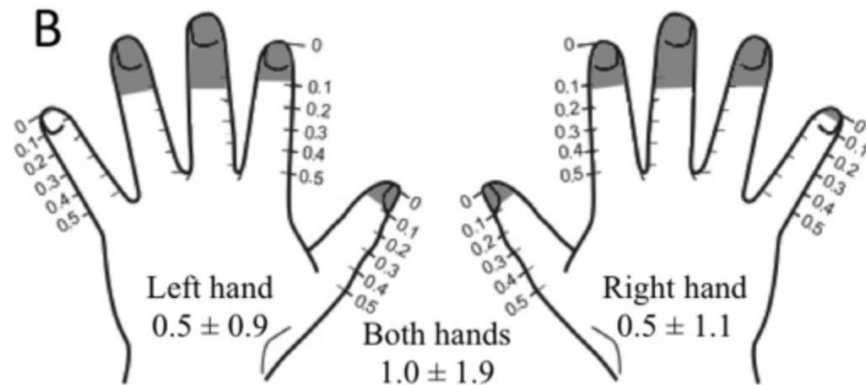
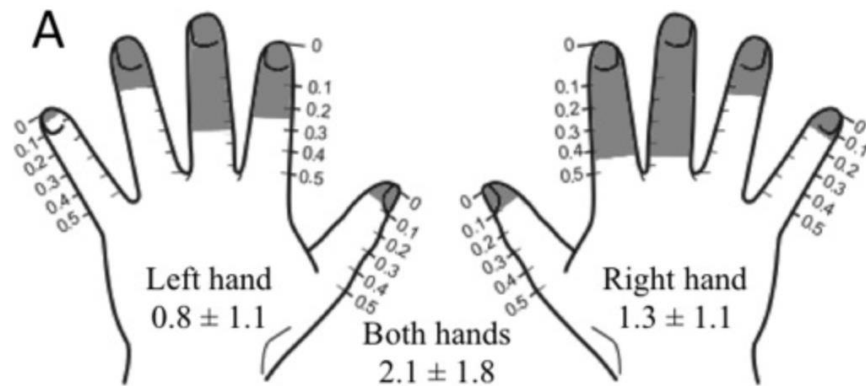
- 188 ασθενείς
- 24 εβδομάδες



- 1) Μείωση στην εμφάνιση νέων ελκών
- 2) Όχι επιτάχυνση της επούλωσης υπάρχοντος έλκους

\* Οι αντίστοιχες μελέτες του macitentan ήταν αρνητικές! (DUAL-1 και -2)

# Η εξαφάνιση των DU συσχετίζεται με βελτιωμένη λειτουργία των άκρων χειρών (προοπτική μελέτη ECLIPSE)



■ Number of DU per patient

- 120 ασθενείς με DU και bosentan
- 1 έτος παρακολούθησης
- 61.7% χωρίς νέο έλκος

- Cochin Hand Function score decreased from  $29 \pm 20$  to  $25 \pm 20$  ( $p = 0.005$ ) for the CHFS
- Pain score decreased from  $4.3 \pm 3.1$  to  $2.9 \pm 2.8$  ( $p < 0.0001$ )

## Δοσολογία bosentan και τρόπος παρακολούθησης

- Αρχικά 62,5 mg bid (πρωί – βράδυ) για 4 εβδομάδες, κατόπιν 125 mg bid σταθερά
- Χωρίς συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Συχνότερο κλινικά σημαντικό πρόβλημα η **ηπατοτοξικότητα** – λιγότερο συχνά, **αναιμία**
- **Προσοχή στην ΑΠ** (όχι έναρξη, σε πολύ χαμηλές τιμές ΣΑΠ)
- **Αντενδείκνυται σε κύηση**

# Συμπεράσματα

- Δακτυλικά έλκη: Σημαντικό «φορτίο νόσου» στους ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία
- Πολυπαραγοντική αιτιολογία – Κεντρικός ο ρόλος της αγγειοπάθειας
- Διεπιστημονική (multidisciplinary) προσέγγιση
- Σημαντική η εκπαίδευση του ασθενούς – Υψηλός δείκτης εγρήγορσης
- Μποσεντάνη: Πολύ αποτελεσματική στη μείωση της εμφάνισης νέων δακτυλικών ελκών
- **Ο μοναδικός ERA με τη συγκεκριμένη ένδειξη**

# Feasibility study of mobile phone photography as a possible outcome measure of systemic sclerosis-related digital lesions

