

DCI: BOSENTANUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale **noi**, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2

	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulcerații digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen Raynaud	prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
Scor Total		Scor ≥ 9 = ScS

2. Prezența unui **Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența **ulcerațiilor actuale sau cel puțin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.

Ulcerațiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulcerărilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerările datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerări active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerări prin extruzionare material calcificat, ulcerările de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerărilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

II. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;
- Sarcină;
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerări digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;

- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni.
Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:
- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu > 50%;
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni

SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

Evaluarea ulcerațiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/Detritus necrotic	Calcificări	Data apariției
	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						

	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

*) Vor fi evaluate cu predilecție ulcerările digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceratii prin extruziune material calcificat, ulcerările de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

Evaluarea calității vieții

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu dificultate mare (2)	NU pot (3)
ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE Ați putut să: - Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi? - Vă spălați pe cap?				
RIDICARE Ați putut să: - Vă ridicați de pe un scaun obișnuit? - Vă așezați sau să vă ridicați din pat?				

MÂNCAT Ați putut să: - tăiați carne? - Ridicați ceașca sau paharul plin la gură? - Deschideți o cutie nouă de lapte?				
MERS Ați putut să: - Vă plimbați în aer liber pe teren plat? - Urcați cinci trepte?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston	Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu roțile	Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare

Mâncat

Ridicare

Mers

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
IGIENA PERSONALĂ Ați putut să: - vă spălați și să vă ștergeți pe corp? - faceți o baie în cadă? - vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?				
ÎNTINDERE Ați putut să: - vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecați să adunați haine de pe jos?				
APUCAREA UNOR OBIECTE Ați putut să: - deschideți portierele mașinii? - deschideți borcane deja desfăcute?				

- deschideți și să închideți robinetul?				
ACTIVITĂȚI Ați putut să: - Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul? - Vă urcați și să coborâți din mașină? - Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Colac de WC încălțat

Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitiv/scaun special montat în cadă

Dispozitive cu mâner lung pentru apucat

Desfăcător de borcane

Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp

(pentru borcane deja desfăcute)

Altul

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală

Apucarea și desfacerea unor obiecte

Întindere

Cumpărături și treburi gospodărești

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerările cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă limitare severă

Data

Semnătură pacient

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulcerării			

Prescriptori

Medici din specialitatea reumatologie.