**DCI: BOSENTANUM**

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

**Introducere:**

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

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

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi,** mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte 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 articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

| **CRITERIU** | **SUBCRITERIU** | **SCOR** |
|---|---|---|
| Afectare cutanată | Edem al degetelor | 2 |

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

**2.** Prezenţa unui **Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

**3.** Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

**Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.**

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

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

**4.** Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

**II. Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
- Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/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 iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

**IV. Monitorizarea eficacităţii**

Endpoint primar:

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

- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni.
  Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii 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 concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

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

**SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII**

**Evaluarea ulceraţiilor**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mână dreaptă | | Dimensiuni | Durere | Denudare | Cicatrice/Detritus necrotic | Calcificări | Data apariţiei |
| | 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 predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**Evaluarea calităţii vieţii**

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână

| | Fără nici o dificultate<br><br>(0) | Cu dificultate<br><br>(1) | Cu mare dificultate<br><br>(2) | NU pot<br><br>(3) |
|---|---|---|---|---|
| **ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv să vă încheiaţi la şireturi?<br><br>- Vă spălaţi pe cap? | | | | |
| **RIDICARE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Vă ridicaţi de pe un scaun obişnuit?<br><br>- Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi din pat? | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MÂNCAT**<br>Aţi putut să:<br>- tăiaţi carne?<br>- Ridicaţi ceaşca sau paharul plin la gură?<br>- Deschideţi o cutie nouă de lapte? | | | | |
| **MERS**<br>Aţi putut să:<br>- Vă plimbaţi în aer liber pe teren plat?<br>- Urcaţi cinci trepte? | | | | |

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

| | |
|---|---|
| Baston | Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălţător cu mâner lung) |
| Cadru ajutător pentru mers | Ustensile special adaptate |
| Cârje | Scaun special adaptat |
| Scaun cu rotile | Altul (specificaţi) |

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Îmbrăcare Mâncat

Ridicare Mers

**Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână**

| | Fără nici o dificultate (0) | Cu dificultate (1) | Cu mare dificultate (2) | NU pot (3) |
|---|---|---|---|---|
| **IGIENA PERSONALĂ**<br>Aţi putut să:<br>- vă spălaţi şi să vă ştergeţi pe corp?<br>- faceţi o baie în cadă?<br>- vă aşezaţi şi să ridicaţi capacul de pe WC? | | | | |
| **ÎNTINDERE**<br>Aţi putut să:<br>- vă întindeţi şi să coborâţi un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?<br>- vă aplecaţi să adunaţi haine de pe jos? | | | | |
| **APUCAREA UNOR OBIECTE**<br>Aţi putut să:<br>- deschideţi portierele maşinii?<br>- deschideţi borcane deja desfăcute? | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| - deschideţi şi să închideţi robinetul? | | | | |
| **ACTIVITĂŢI**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Faceţi drumuri scurte, ca de exemplu să mergeţi la cumpărături, la poştă sau să cumpăraţi ziarul?<br><br>- Vă urcaţi şi să coborâţi din maşină?<br><br>- Faceţi diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul? | | | | |

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

Colac de WC încălţat

Dispozitiv/scaun special montat în cadă

Desfăcător de borcane

(pentru borcane deja desfăcute)

Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitive cu mâner lung pentru apucat

Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp

Altul

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală

Întindere

Apucarea şi desfacerea unor obiecte

Cumpărături şi treburi gospodăreşti

Scale analog vizuale

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

Nu interferă ..... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

Data .....  Semnătură pacient .....

| Evaluare | Valoarea iniţială | Data evaluării iniţiale | Valoarea actuală |
|---|---|---|---|
| HAQ-DI | | | |
| VAS Raynaud | | | |
| VAS ulceraţii | | | |

**Prescriptori**

Medici din specialitatea reumatologie.