



## Evidenze disponibili

Le evidenze sull'impiego di Bosentan nelle ulcere associate a SSc derivano da **2 studi randomizzati placebo-controllati** (RAPIDS-1<sup>1</sup> e RAPIDS-2<sup>2</sup>) che hanno coinvolto complessivamente 312 pazienti.

Gli studi hanno dimostrato che Bosentan:

- ha un'efficacia modesta nel prevenire la comparsa di nuove ulcere digitali (riduzione del 30-48% del numero medio di nuove ulcere rispetto a placebo)
- non è superiore al placebo
  - nella guarigione delle ulcere digitali attive
  - nel miglioramento del dolore o della disabilità

Gli stessi autori dello studio RAPIDS-2 affermano che, alla luce di questi risultati, è difficile definire i benefici complessivi di questo farmaco sul benessere dei pazienti.

Gli aspetti critici e i limiti metodologici dei due studi RAPIDS includono:

- la scelta degli endpoint primari (comparsa nuove ulcere e guarigione delle ulcere attive, piuttosto che ospedalizzazione per infezioni o necessità di amputazione);
- le differenze nelle caratteristiche di base dei pazienti (tipo di sclerodermia – localizzata vs diffusa, numero e gravità di lesioni per paziente, trattamenti e patologie concomitanti), con possibile amplificazione del beneficio osservato con Bosentan<sup>3</sup>;
- la breve durata (16 e 24 settimane rispettivamente per lo studio RAPIDS-1 e RAPIDS-2).

Alcuni **studi osservazionali** (singoli case-report, piccoli studi retrospettivi<sup>4,5,6,7</sup>, uno studio prospettico<sup>8</sup>) hanno evidenziato un'efficacia di Bosentan anche sulla guarigione delle ulcere digitali già presenti. Tuttavia, la natura retrospettiva di quasi tutti gli studi, il disegno non controllato e l'uso concomitante di altri farmaci non consentono di trarre conclusioni definitive.

## Che cosa dicono le Linee Guida

Nel 2009, Kowal-Bielecka et al.<sup>9</sup> hanno pubblicato una lista di **14 raccomandazioni evidence-based** (European League Against Rheumatism - EULAR e Scleroderma Trials and Research Group - EUSTAR) per il trattamento delle varie manifestazioni della sclerosi sistemica (SSc).

Le raccomandazioni relative alla vasculopatia SSc-correlata (fenomeno di Raynaud e ulcere digitali) sono le seguenti:

<sup>1</sup> Korn et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.

<sup>2</sup> Matucci-cerinic M et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Ann Rheum Dis* 2011;70:32–38

<sup>3</sup> Bosentan per ulcere digitali attive. Informazioni sui farmaci – La Bussola (Dicembre 2008)

<sup>4</sup> Launay D et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Presse Med* 2006;35:587-92.

<sup>5</sup> Funachi M et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int* 2009;29:769-75.

<sup>6</sup> Riccardi MT et al. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan). *Reumatismo* 2007;59:135-9.

<sup>7</sup> Roman Ivorra JA et al. Bosentan in Clinical Practice for Treating Digital and Other Ischemic Ulcers in Spanish Patients with Systemic Sclerosis: IBER-DU Cohort Study. *J Rheumatol* 2011;38:1631-35

<sup>8</sup> Tsifetaki N et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a prospective 3-year followup study. *J Rheumatol* 2009;36:1550-1.

<sup>9</sup> Kowal-Bielecka O et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.



## Commissione del Farmaco Area Vasta Romagna

1. I **Calcio antagonisti diidropiridinici** dovrebbero essere considerati come **terapia di prima linea** del fenomeno di Raynaud SSc-correlato, mentre **Iloprost o altri prostanoidi per uso endovenoso** dovrebbero essere considerati **nelle forme severe**.
2. I prostanoidi per uso endovenoso (**Iloprost**) dovrebbero essere considerati nel **trattamento delle ulcere digitali attive** nei pazienti con SSc.
3. **Bosentan** dovrebbe essere considerato nella **SSc diffusa** con **ulcere digitali multiple** dopo **fallimento di calcio antagonisti e prostanoidi**.

### Sicurezza e tollerabilità

Gli **eventi avversi** più frequentemente associati a Bosentan includono:

- edema periferico;
- calo dell'emoglobina (segnalazioni di anemia in pazienti con ipertensione polmonare trattati con bosentan);
- aumento enzimi epatici, associato a dolori addominali, nausea/vomito, febbre, con segnalazioni di insufficienza epatica e cirrosi.

Bosentan è un potente induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4, pertanto il suo impiego è gravato da un **elevato potenziale di interazione** con farmaci concomitanti.

### Conclusioni

Sulla base di studi randomizzati controllati, nei pazienti con vasculopatia SSc-correlata, Bosentan è in grado di ridurre la comparsa di nuove ulcere, mentre non sembra efficace nel ridurre il tempo di guarigione delle ulcere già presenti, la disabilità ed il dolore.

Il farmaco non è registrato per questa indicazione in Canada e USA.

Il ruolo in terapia di questo farmaco è motivo di critica anche da parte di alcuni esperti reumatologi<sup>10</sup>.

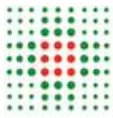
Uno studio<sup>11</sup> pubblicato sul Journal of Rheumatology nel 2011 sul livello di accordo degli esperti rispetto alle raccomandazioni EULAR/EUSTAR ha dimostrato un basso livello di accordo (47,5%) per l'impiego di bosentan nelle ulcere digitali, probabilmente dovuto all'efficacia modesta:

Table 1. Agreement with the EULAR/EUSTAR recommendations. Data are mean agreement (SD, range) and percent in the top 3 ratings of the survey scale (7–9).

Recommendations	Combined North America and Europe, n = 59	North America, n = 41	Europe, n = 18	p			
<b>SSc-related digital vasculopathy (RP, digital ulcers)</b>							
1. Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be considered for first-line therapy for SSc-RP, and intravenous iloprost, or other available intravenous prostanoids, for severe RP.	7.3 (1.6, 3–9)	74.5	7.2 (1.6, 4–9)	77.6	7.5 (1.6, 3–9)	72.2	0.673
2. Intravenous prostanoids (in particular iloprost) should be considered in the treatment of active digital ulcers in patients with SSc.	6.7 (2.5, 0–9)	67.8	6.1 (2.7, 0–9)	58.6	7.8 (1.8, 2–9)	88.9	0.001*
3. Bosentan should be considered in diffuse SSc with multiple digital ulcers after failure of calcium antagonists and, usually, prostanoid therapy.	5.8 (2.5, 0–9)	47.5	5.6 (2.4, 0–9)	43.9	6.3 (2.6, 1–9)	55.6	0.523

<sup>10</sup> Bredemeier M et al. A higher degree of criticism about the effectiveness of bosentan for digital ulcers in scleroderma patients, as for interstitial disease, is also necessary: comment on the article by Seibold et al.

<sup>11</sup> Walker KM et al. Expert Agreement on EULAR/EUSTAR Recommendations for the Management of Systemic Sclerosis J Rheumatol 2011;38:1326–8.



## Commissione del Farmaco Area Vasta Romagna

In base alle raccomandazioni EULAR e alle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici, si possono proporre i seguenti criteri di eleggibilità dei pazienti e indicatori di monitoraggio:

### Criteri di eleggibilità

---

- Sclerosi Sistemica **diffusa**
  - Un'analisi post-hoc dello studio RAPIDS-1 ha dimostrato che Bosentan ha l'effetto massimo nei pazienti con SSc diffusa con ulcere digitali attive (61-67% riduzione nuove ulcere), mentre nei pazienti con Sclerosi sistemica limitata la riduzione è del 30-38%.
- Ulcere **multiple** (almeno 4)
  - Secondo gli autori dello studio RAPIDS-2, in un paziente con una singola ulcera, il trattamento con Bosentan non è in grado di favorirne la guarigione, inoltre almeno il 66% di tutti i pazienti trattati con Bosentan sviluppano almeno una nuova ulcera digitale in un periodo di 6 mesi.
  - Sulla base di analisi post-hoc, la riduzione del numero di nuove ulcere è risultata maggiore nei pazienti con almeno 4 ulcere all'inizio del trattamento.
  - Lo studio di Nguyen et al.<sup>12</sup> ha dimostrato che Bosentan non è efficace nei pazienti senza precedenti ulcere.
- Fallimento di **calcio antagonisti e prostanoidi**
  - Calcio-antagonisti e prostanoidi hanno dimostrato di migliorare la guarigione delle ulcere digitali attive con un'efficacia simile.
  - Le evidenze sulla prevenzione delle nuove ulcere risultano complessivamente meno robuste rispetto a Bosentan, tuttavia il loro profilo di tossicità è più lieve e l'esperienza clinica a lungo termine suggerisce un buon profilo di sicurezza.
  - Tra i prostanoidi, solamente Iloprost è registrato per il trattamento del fenomeno di Raynaud secondario a sclerodermia. In uno studio di piccole dimensioni<sup>13</sup>, Alprostadil ha mostrato un'efficacia simile ad Iloprost con una più bassa incidenza di effetti avversi; tale farmaco può pertanto costituire un'opzione terapeutica alternativa ad Iloprost nei casi di scarsa tollerabilità.

### Indicatori di monitoraggio degli esiti:

---

#### Efficacia

- Variazione nel tempo del numero di ulcere
- Comparsa di nuove ulcere

#### Tossicità

- Monitoraggio enzimi epatici ed emoglobina

---

<sup>12</sup> Nguyen VA et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rhbeumatology* 2010;49:583-587

<sup>13</sup> Marasini B et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):253-6.