



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
(Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

Έτος Ιδρύσεως 1960

**Κατευθυντήριες οδηγίες
για τη θεραπεία του
Συστηματικού Σκληροδέρματος**

Μάρτιος 2015

Συγγραφείς:

Βασιλική-Καλλιόπη Μπουρνιά και Πέτρος Π. Σφηκάκης

Μονάδα Ρευματολογίας Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής,
Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις και ιδιαιτερότητες. Ελλείψει φαρμάκων που τροποποιούν συνολικά τη φυσική πορεία της νόσου, η θεραπευτική προσέγγιση προσανατολίζεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από τα όργανα που έχουν προσβληθεί κατά περίπτωση. Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να συστηματοποιήσουμε τη βάση ενδείξεων θεραπευτική αντιμετώπιση των κυριότερων εκδηλώσεων του συστηματικού σκληροδέρματος, αξιοποιώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR-EUSTAR και τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, στην προσβολή του δέρματος, σε ορογονίτιδα ή αρθρίτιδα μπορεί να χορηγηθεί μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με μικρή δόση κορτικοειδών. Για την αντιμετώπιση του φαινομένου Raynaud και των δακτυλικών ελκών χορηγούνται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου σε υψηλές δόσεις και σε ανθεκτικές περιπτώσεις ενδοφλέβια ανάλογα προστακυκλίνης. Στην πρόληψη των δακτυλικών ελκών έχει θέση και το bosentan. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αντιμετωπίζεται ανάλογα με το λειτουργικό στάδιο του ασθενούς με ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης-1, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5, ανάλογα προστακυκλίνης ή συνδυασμούς αυτών. Για τη διάμεση πνευμονική ίνωση προτείνεται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης iv ή per os με ή χωρίς από του στόματος κορτικοειδή για 6-12 μήνες. Ως θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιείται η αζαθειοπρίνη ή το μυκοφαινολικό οξύ. Στη νεφρική κρίση του σκληροδέρματος δίδονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό αντιμετωπίζονται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, δομπεριδόνη, κυκλικά σχήματα χορήγησης αντιβιοτικών ή και οκτρεοτίδη. Η τελική επιλογή του καταλληλότερου για τον κάθε ασθενή θεραπευτικού σχήματος βασίζεται στην κλινική κρίση του θεράποντος.

Εισαγωγή

Το συστηματικό σκληρόδερμα είναι μια χρόνια πολυσυστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από ίνωση του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων. Το νόσημα αφορά κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας, η δε επίπτωσή του στην Ελλάδα προσεγγίζει τα 11 νέα περιστατικά/ 10^6 πληθυσμού κατ' έτος, ενώ ο επιπολασμός είναι 154 περιπτώσεις/ 10^6 πληθυσμού¹

Η θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις και ιδιαιτερότητες. Καθώς, μέχρι στιγμής, η παθογένεια του νοσήματος παραμένει άγνωστη, δεν έχει βρεθεί κάποιο φάρμακο που να τροποποιεί συνολικά τη φυσική πορεία της νόσου. Αντίθετα, η θεραπευτική προσέγγιση είναι προσανατολισμένη στη στοχευμένη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ασθενούς, με βάση τα όργανα που έχουν προσβληθεί κατά περίπτωση. Πέραν της πολυσυστηματικής φύσης του νοσήματος και της ετερογένειας στη βαρύτητα της προσβολής, τη λήψη θεραπευτικών κλινικών αποφάσεων δυσχεραίνει η σημαντική τοξικότητα πολλών από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες, σε συνδυασμό με το οριακό όφελος που ενίοτε αυτές παρέχουν, όπως ενδεικτικά αναφέρεται για την περίπτωση της κυκλοφωσφαμίδης στη θεραπεία της πνευμονικής ίνωσης του σκληροδέρματος². Τέλος, η ίδια η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας μπορεί να καταστεί προβληματική αφού, χαρακτηριστικά, η δερματική προσβολή, που τυπικά αξιολογείται ως μέτρο βαρύτητας σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα, έχει την τάση να βελτιώνεται ακόμη και χωρίς αγωγή μετά από μια αρχική φάση έντονης επιδείνωσης³.

Ακόμη και με αυτούς τους περιορισμούς, η πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία έτη στη διάγνωση και θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος αντανακλάται στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, σε σχέση με το παρελθόν⁴. Μάλιστα, αναφέρεται ότι η καθιέρωση της χρήσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μετατόπισε το κύριο βάρος της σχετιζόμενης με το συστηματικό σκληρόδερμα νοσηρότητας και θνητότητας από τη νεφρική κρίση του σκληροδέρματος στην πνευμονική ίνωση και την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, που πλέον αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου από το νόσημα⁵.

Το 2009 δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος από την Ομάδα για τις Κλινικές Δοκιμές και την Έρευνα στο Σκληρόδερμα της Ευρωπαϊκής εταιρείας ρευματολογίας (EULAR-EUSTAR)^{6,7}. Στο παρόν άρθρο χρησιμοποιήθηκαν ως βάση οι οδηγίες της EULAR-EUSTAR, ενώ ανασκοπήθηκαν οι προτάσεις άλλων ομάδων ειδικών, καθώς και επιλεγμένες δημοσιεύσεις από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία που αφορούν τη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος. Συγκεκριμένα, οι οδηγίες που περιλαμβάνονται παρακάτω αφορούν τη θεραπεία των ακόλουθων εκδηλώσεων του συστηματικού σκληροδέρματος: α. του φαινομένου Raynaud και των δακτυλικών ελκών, β. της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, γ. της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης, δ. της νεφρικής κρίσης, ε. της προσβολής του γαστρεντερικού συστήματος, στ. της προσβολής του δέρματος, ζ. της προσβολής των αρθρώσεων και των ορογόνων υμένων και η. της προσβολής της καρδιάς.

α. Θεραπεία Φαινομένου Raynaud και Δακτυλικών Ελκών

- Οι Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου του τύπου της διυδροπυριδίνης θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για τη μείωση της έντασης και της συχνότητας του φαινομένου Raynaud σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα και μπορούν να χορηγηθούν σε δόσεις που δυνατόν να φθάνουν την μέγιστη ανεκτή (πχ. νιφεδιπίνη 120 mg ημερησίως)⁸.
- Τα ενδοφλέβια ανάλογα προστακυκλίνης (πχ. ιλοπρόστη σε δόση 0.5–2 ng/kg/min για 3–5 συνεχόμενες ημέρες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αγωγή δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της βαριάς μορφής φαινομένου Raynaud σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα, που δεν ανταποκρίνονται στη λήψη αποκλειστών διαύλων ασβεστίου⁹.
- Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου σε δόσεις που δυνατόν να φθάνουν την μέγιστη ανεκτή (πχ. νιφεδιπίνη 120 mg ημερησίως), μπορούν να χορηγηθούν για τη επούλωση των δακτυλικών ελκών.
- Τα ενδοφλέβια ανάλογα προστακυκλίνης (πχ. ιλοπρόστη σε δόση 0.5–2 ng/kg/min για 3–5 συνεχόμενες ημέρες) μειώνουν τον αριθμό των δακτυλικών

ελκών και θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικά με τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου για την προαγωγή της επούλωσής των ελκών⁹¹⁰.

- Το bosentan (μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1) δεν έχει ρόλο στη θεραπεία των ήδη υπαρχόντων ενεργών ελκών αλλά μόνο στην προφύλαξη κατά της δημιουργία νέων ελκών¹¹¹². Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς όπου η θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή προστανοειδή δεν ήταν αποτελεσματική.
- Για τους αναστολής φωσφοδιεστεράσης-5 (πχ. sildenafil) δεν υπάρχουν διπλές-τυφλές ή ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στη θεραπεία των ελκών και για αυτό δεν συνιστάται η χρήση τους στα έλκη των δακτύλων. Εξαίρεση αποτελεί το tadalafil, το οποίο στα πλαίσια μίας μικρής τυχαιοποιημένης μελέτης, έδειξε βελτιωμένη επούλωση και πρόληψη της εμφάνισης νέων δακτυλικών ελκών σε συγχορήγηση με νιφεδιπίνη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά¹³.

B. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Η διάγνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης τίθεται υποχρεωτικά με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, εφόσον διαπιστωθούν τα παρακάτω ευρήματα: α) μέση πίεση πνευμονικής ≥ 25 mmHg, β) πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών ≤ 15 mmHg, γ) αντίσταση στην πνευμονική αρτηρία > 3 μονάδες Wood, με φυσιολογική ή ελαττωμένη καρδιακή παροχή¹⁴.

Στον **πίνακα 1**, φαίνεται η ταξινόμηση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση βάσει του λειτουργικού σταδίου κατά New York Heart Association (NYHA).

Στην παρούσα φάση υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του bosentan¹⁵¹⁶, του sildenafil^{17,18}, του υποδορίου treprostinil¹⁹ και της συνεχούς ενδοφλεβιας χορήγησης εποπροστενόλης²⁰ στη θεραπεία της σχετιζόμενης με το συστηματικό σκληρόδερμα πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Δεδομένου ότι στις περισσότερες μελέτες που οδήγησαν στην έγκριση φαρμάκων για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης συμπεριελήφθησαν τόσο ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο, όσο και ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

σχετιζόμενη με σκληρόδερμα ή άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού, προτείνεται η επέκταση του θεραπευτικού αλγορίθμου για την ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην περίπτωση της σχετιζόμενης με σκληρόδερμα πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ως εκ τούτου προτείνονται τα ακόλουθα²¹:

- Η βασική υποστηρικτική αγωγή που κατά περίπτωση μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε έδαφος συστηματικού σκληροδέρματος, περιλαμβάνει: α. χορήγηση διουρητικών εφόσον υπάρχουν ευρήματα συμβατά με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια/κατακράτηση υγρών, β. οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με μερική τάση O₂ στο αρτηριακό αίμα <60mmHg και γ. διγοξίνη για την επιβράδυνση κολπικής ταχυαρρυθμίας.
- Σε ασθενείς σταδίου I κατά NYHA: δε συνιστάται άλλο φάρμακο πλην της βασικής υποστηρικτικής αγωγής. Ενδεχομένως στο μέλλον προκύψουν στοιχεία ώστε να χρησιμοποιούνται και ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης
- Σε ασθενείς σταδίου II κατά NYHA μπορούν να χορηγηθούν:
 - α. ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 (bosentan σε αρχική δόση: 62.5mg x2. για 1 μήνα με επακόλουθη αύξηση σε 125mg x2. και ambrisentan 5 mg/ημέρα) ή
 - β. Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (sildenafil σε δόση 20mg x3)
- Σε ασθενείς σταδίου III κατά NYHA μπορούν να χορηγηθούν:
 - α. ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 (bosentan ή ambrisentan)
 - β. Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (sildenafil),
 - γ.Ανάλογα προστακυκλίνης (εισπνεόμενη ιλοπροστη, υποδορια τρεπροστενίλη ή συνεχής ενδοφλέβια έγχυση εποπροστενόλης σε αρχική δόση: 2 ng/kg/min).

Σε ειδικές περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο μπορεί να γίνει έναρξη με συνδυασμό ειδικών φαρμάκων
- Σε ασθενείς σταδίου VI κατά NYHA μπορεί να χορηγηθεί:

α. συνεχής ενδοφλέβια έγχυση εποπροστενόλης σε αρχική δόση: 2 ng/kg/min και σε ειδικές περιπτώσεις σε συνδυασμό με bosentan, ambrisentan ή sildenafil

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με το συστηματικό σκληρόδερμα δεν ενδεικνύεται²².

Γ. Διάμεση Πνευμονική Ίνωση

Δύο καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έδειξαν ότι η κυκλοφωσφαμίδη είναι οριακά αποτελεσματική στη σταθεροποίηση ή βελτίωση της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα^{23,24}. Από τις υπάρχουσες μελέτες προκύπτει ότι:

- Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγούμενη για 6-12 μήνες, είτε ενδοφλεβίως σε μηνιαίες ώσεις (600mg/m²/μήνα)²³, είτε per os (1-2mg/kg/ημέρα)²⁴, έχει θέση στη θεραπεία της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης στο συστηματικό σκληρόδερμα.
- Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να συγχωρηθεί με μεθυλπρεδνιζολόνη per os σε δόσεις έως 20mg/ημέρα²³. Υψηλότερες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται για το ενδεχόμενο επαγωγής νεφρικής κρίσης.
- Μετά το πέρας της αγωγής με κυκλοφωσφαμίδη προτείνεται ως θεραπεία συντήρησης η αζαθειοπρίνη (2.5mg/kg/ημέρα, μέγιστη δόση 200mg/ημέρα)²³ ή το μυκοφαινολικό οξύ²⁵.
- Σύμφωνα με περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα, σε ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί rituximab²⁶ (στις εγκεκριμένες δόσεις για την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα), με προσοχή όμως στην συγχωρήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών, ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο νεφρικής κρίσεως

Δ. Νεφρική Κρίση Σκληροδέρματος

Σε νεφρική κρίση σκληροδέρματος χορηγούνται αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (πχ. καπτοπρίλη ή εναλαπρίλη) σε υψηλές δόσεις, καθώς δύο

μεγάλες προοπτικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν σημαντική βελτίωση της επιβίωσης και μείωση της ανάγκης για μόνιμη αιμοκάθαρση με τη χρήση αυτών των παραγόντων^{27,28}.

Επί αποτυχίας των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης να ελέγξουν ικανοποιητικά τη νεφρική κρίση του σκληροδέρματος δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Πρόσφατα, μία ομάδα ειδικών από τον Καναδά πρότεινε την προσθήκη αναστολέων διαύλων ασβεστίου ή α-αδρενεργικών ανταγωνιστών²⁹. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές περιστατικών, όπου σε νεφρική κρίση σκληροδέρματος χορηγήθηκαν αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, και ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης-1³⁰ επιπλέον των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Τέλος, σε ανθεκτικές περιπτώσεις πιθανώς και η ενδοφλέβια χορήγηση αναλόγων προστακυκλίνης (iloprost 0.5-2ng/kg/min) να είναι επωφελής³¹.

E. Προσβολή Γαστρεντερικού Συστήματος

Οι συστάσεις για την αντιμετώπιση της προσβολής του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα στηρίζονται κυρίως σε ανοιχτές μελέτες και στη γνώμη των ειδικών, καθώς δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες. Προτείνονται τα ακόλουθα:

- Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το συστηματικό σκληρόδερμα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, της στένωσης του οισοφάγου και των ελκών του οισοφάγου³².
- Οι προκινητικοί παράγοντες (πχ. δομπεριδόνη 10-20mg qid, μετοκλοπραμίδη 10-15mg qid) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, του μετεωρισμού, της δυσφαγίας, του πρώιμου κορεσμού, της ψευδοαπόφραξης^{32 33}.
- Η δυσαπορρόφηση που οφείλεται σε σύνδρομο υπερανάπτυξης βακτηρίων μπορεί να αντιμετωπισθεί με κυκλική χορήγηση αντιβιοτικών (πχ. κινολόνες, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, κεφαλεξίνη-μετρονιδαζόλη, τετρακυκλίνες, ριφαξιμίνη)³².

- Σε σοβαρές περιπτώσεις εντερικής προσβολής (διαταραχές κινητικότητας, βακτηριακή υπερανάπτυξη) ενδέχεται να είναι αποτελεσματική η Octreotide (50mg sc/ημέρα)^{32 34}.

Στ. Προσβολή Δέρματος

Για την ίνωση του δέρματος σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα προτείνεται η χρήση μεθοτρεξάτης (per os η IM) σε δόση 10-20mg/εβδομάδα³⁵³⁶. Δόκιμος είναι επίσης ο συνδυασμός με γλυκοκορτικοειδή σε χαμηλες δόσεις (<7,5mg/ημέρα).

Ζ. Αρθρίτιδα-Ορογονίτιδα

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες για την αντιμετώπιση της αρθρίτιδας ή της ορογονίτιδας σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα. Εμπειρικά χρησιμοποιείται συνδυασμός μεθοτρεξάτης (per os η IM) σε δόση 10-20mg/εβδομάδα με χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (<7,5mg/ημέρα). Για την αντιμετώπιση της αρθρίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί επίσης η λεφλουνομίδη³⁷ με καλά αποτελέσματα σε μικρό αριθμό ασθενών. Οι περισσότεροι ειδικοί δε συνιστούν τη χορήγηση anti-TNF-α παραγόντων ως θεραπεία της αρθρίτιδος στο συστηματικό σκληρόδερμα³⁸.

Η. Προσβολή Καρδίας

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες. Αναλογα με το είδος της προσβολής (κοιλιακές αρρυθμίες, πλήρης αρρυθμία, κολποκοιλιακος αποκλεισμός, διαστολική ή/και συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, ισχαιμική μυοκαρδιακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια) εφαρμόζονται τα αντίστοιχα θεραπευτικά πρωτόκολλα της καρδιολογίας

Θ. Εμβολιασμοί στο Σκληρόδερμα

- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση αδρανοποιημένων, τοξικογεννών ή εμβολίων υπομονάδων σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα, που λαμβάνουν

ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ωστόσο επειδή η ανοσιακή κάλυψη σε αυτούς τους ασθενείς ενδέχεται να υπολείπεται, μπορεί να χρειαστούν περισσότερες αναμνηστικές δόσεις.

- Στους ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα, που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή αντενδείκνυνται τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια.
- Εφόσον απαιτείται, ο εμβολιασμός είναι προτιμότερο να ολοκληρώνεται τουλάχιστο 3-4 εβδομάδες προ της έναρξης της ανοσοκαταστολής. Εναλλακτικά, ζώντα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς με σκληρόδερμα που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή τουλάχιστο 3 μήνες μετά το πέρας της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, πάντα συνυπολογίζοντας το είδος και τη βαρύτητα της ληφθείσας ανοσοκατασταλτικής αγωγής.
- Τονίζεται η σημασία του ετήσιου αντιγριππικού εμβολιασμού καθώς και του αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού αυτών των ασθενών³⁹

I. Υποστηρικτική Μη Φαρμακευτική Αγωγή

Με δεδομένη την τεράστια επιβάρυνση που επιφέρει το συστηματικό σκληρόδερμα στην καθημερινότητα των πασχόντων, επηρεάζοντας μια σειρά από παραμέτρους όπως είναι η ικανότητα για άσκηση, η λειτουργικότητα των χεριών, η εικόνα του σώματος, η σεξουαλική λειτουργία, ο ύπνος, η ικανότητα για εργασία κ.α., γίνεται αντιληπτή η ιδιαίτερη σημασία των μη φαρμακευτικών υποστηρικτικών θεραπειών. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια σειρά από οδηγίες σχετικά με τις μη φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις που προτείνονται ως κατάλληλες για τους ασθενείς με σκληρόδερμα⁴⁰. Σε αυτές περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων:

- Φυσιοθεραπεία/εργοθεραπεία για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των χεριών.
- Ομάδες αλληλοβοήθειας- δίκτυα υποστήριξης μέσω τηλεφώνου ή διαδικτύου για ψυχολογική ενίσχυση/βελτίωση της εικόνας του σώματος κ.α.

Συμπεράσματα

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συστηματικού σκληροδέρματος έχει θεαματική πρόοδο τα τελευταία χρόνια, επιτρέποντας την παρέμβαση σε εκδηλώσεις της νόσου, όπως η νεφρική κρίση και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, για τις οποίες μέχρι πρό ετών δεν υπήρχε καμία αποτελεσματική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί φάρμακο που να τροποποιεί συνολικά την ενεργότητα και εξέλιξη του σκληροδέρματος. Ως εκ τούτου η προσπάθεια στρέφεται στη βελτίωση των συμπτωμάτων από τα επιμέρους όργανα στόχους που το νόσημα πλήττει. Καθώς η παθογένεια του συστηματικού σκληροδέρματος γίνεται όλο και πιο καλύτερα κατανοητή, νέοι θεραπευτικοί στόχοι επιλέγονται συνεχώς⁴¹ με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη νέων σκευασμάτων που θα είναι ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα από τα ήδη υπάρχοντα.

Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζονται κυρίως σε πρόσφατα δημοσιευμένες συστάσεις της EULAR-EUSTAR και των αποτελεσμάτων επιλεγμένων μελετών. Σε αρκετές περιπτώσεις που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπευτικής παρέμβασης, παρουσιάζεται η συνήθης πρακτική βασιζόμενη στη γνώμη των ειδικών.

Οι συστάσεις που αναφέρθηκαν αποσκοπούν μόνο στη διευκόλυνση της λήψης κλινικών αποφάσεων και σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστούν την κρίση του κλινικού γιατρού. Στην τελική διαμόρφωση ενός θεραπευτικού σχήματος, εκτός από τις ενδείξεις και αντενδείξεις της εκάστοτε θεραπείας θα πρέπει πάντα να συνυπολογίζονται και άλλες παράμετροι όπως το κόστος και η διαθεσιμότητα κάθε θεραπείας, οι συνθήκες της ζωής και οι επιθυμίες του ασθενούς, και κυρίως η βαρύτητα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του νοσήματος σε κάθε ασθενή.⁴²

Abstract

Treatment of systemic sclerosis (SSc) can be exceptionally challenging. As there is no effective therapy capable of modifying the natural course of the disease, current approaches are targeted against the organ-specific manifestations of each individual patient. Herein we perform a review of the literature pertaining to the evidence based treatment of SSc, on the basis of the recommendations recently issued by EULAR-EUSTAR and other selected data. More specifically, skin involvement, serositis or arthritis in patients with SSc can be managed with methotrexate, alone or in combination with low dose corticosteroids. For the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers high dose calcium-channel blockers are indicated, while refractory cases can be managed with intravenous prostanoids. Bosentan also has a role in the prevention of digital ulcers. Pulmonary arterial hypertension is managed depending on the functional stage of the patient, with endothelin-1 receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, prostacyclin analogues or combinations of the above. For the treatment of SSc-associated interstitial lung disease current guidelines support the administration of oral or intravenous pulses of cyclophosphamide, possibly in addition to oral corticosteroids, for a period of 6-12 months. Azathioprine or mycophenolate mophetil are given as maintenance therapy thereafter. Scleroderma renal crisis is managed with high- dose angiotensin converting enzyme inhibitors. Gastrointestinal complications require treatment with proton pump inhibitors, domperidon, cyclical schemes of antibiotics and octreotid in various combinations. The final choice of the best for each patient therapeutic approach is based on the clinical judgement of the treating physician.

Πίνακας 1. ταξινόμηση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση βάσει του λειτουργικού σταδίου κατά New York Heart Association (WHO 1998)

λειτουργικό στάδιο I	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση αλλά χωρίς συνακόλουθο περιορισμό της ικανότητας για φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση, πόνο στο στήθος, ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο
λειτουργικό στάδιο II	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που συνεπάγεται περιορισμό της ικανότητας για φυσική δραστηριότητα. Χωρίς ενοχλήσεις στην ανάπαυση. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση, πόνο στο στήθος, ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο.
λειτουργικό στάδιο III	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που συνεπάγεται σημαντικό περιορισμό της ικανότητας για φυσική δραστηριότητα. Χωρίς ενοχλήσεις στην ανάπαυση. Ηπιότερη της συνήθους φυσική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση, πόνο στο στήθος, ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο.
λειτουργικό στάδιο VI	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που αδυνατούν να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς συμπτώματα. Οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Δύσπνοια ή/και κόπωση εκδηλώνονται ακόμη και στην ανάπαυση. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα επιδεινώνει τη συμπτωματολογία τους.

Βιβλιογραφία

1. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5):714–20.
2. Papiris SA, Kagouridis K, Papadaki G, Kolilekas L, Manali ED. Treating CTDs related fibrotic ILDs by immunosuppressants: “facts and faults”. *Lung* 2014;192(2):221–3.
3. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33(2):275–84.
4. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients’ population and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(10):1026–34.
5. Steen V, Medsger T. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940–4.
6. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):629–34.
7. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, 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(5):620–8.
8. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1841–7
9. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):503–8.
10. Wigley F, Wise R, Seibold J, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120(3):199-206.

11. Korn J, Mayes M, Matucci-Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985–93.
12. Matucci-Cerinic M, Denton C, Furst D, 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(1):32–8.
13. Shenoy P, Kumar S, Jha L, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud’s phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(12):2420–8.
14. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2013;65(12):3194–201.
15. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896–903.
16. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119–23.
17. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34(12):2417–22.
18. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148–57.
19. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126(2):420–7.
20. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-34.
21. Galie N, Hoeper M, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and

treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493–537.

22. Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERA registry. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014(2):48-52.

23. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962–70.

24. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655–66.

25. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012;2012:143637.

26. Daoussis D, Liossis S-NCN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):271–80.

27. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113(5):352–7.

28. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600-3.

29. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42(1):42–55.

30. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, Kluth DC. Endothelin receptor antagonism and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):726–31.

31. Scorza R, Rivolta R, Mascagni B, et al. Effect of iloprost infusion on the resistance index of renal vessels of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24(10):1944–8.
32. Baron M, Bernier P, Côté LF, Delegge MH. Screening and management for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2 Suppl 58):S42-6.
33. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, Morelli A. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol* 1994;89(4):550–5.
34. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991;325(21):1461–7.
35. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1351–8.
36. Hoogen F, Boerbooms A, Swaak A, Rasker JJ, Lier H, Putte L. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):364–72.
37. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(9):1175–6.
38. Distler J, Jordan S, Airo P. Is there a role for TNF α antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S40-5
39. Launay O, Guillevin L, Mouthon L. Immunizations in Adult Patients with Systemic Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173(1):610–8.
40. Thombs B, Jewett L, Assassi S, et al. New directions for patient-centred care in scleroderma: the Scleroderma Patient-centred Intervention Network (SPIN). *Clin*

Exp Rheumatol 2012;30(2 Suppl 71):S23–9.

41. Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP. Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Feb;42(4):377-90

42. Panopoulos ST, Bournia VK, Sfikakis PP Is vasculopathy associated with systemic sclerosis more severe in men? *J Rheumatol.* 2013 Jan;40(1):46-51