

Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi

Evaluation of the follow-up and drug-related side effects of bosentan treatment for the treatment of systemic sclerosis related digital ulcer: a real life experience

© Mert Öztaş¹, © Hamit Özgül², © Serdal Uğurlu¹

¹Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Sistemik sklerozis'e (SS) sekonder gelişen dijital ülser, hastalık seyrinde önemli bir morbidite nedenidir. Çalışmada dijital ülserleri için bosentan başlanmış hastalarda tedavide kalım süreleri ve ilaç ilişkili yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Romatoloji polikliniğine başvurmuş dijital ülserli SS hastaları çalışmamıza dahil edildi. Hastaların tedavi süreleri ve ilaç ilişkili yan etki bilgileri için hasta dosyaları tarandı. Son 6 ay içerisinde kontrole gelmeyen hastalar ile telefon viziti yapıldı.

Bulgular: Toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların SS tanısı yaşları 37,5±14,7 yıl olup 25 hasta kadındı. Hastaların 25'inde SS paterni sınırlı kutanöz form iken 5 hastada diffüz kutanöz SS idi. Hastaların ortalama bosentan kullanım süreleri 31,0±23,9 ay idi. Toplamda 5 hastada (%16,6) bosentana bağlı ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki görüldü. Bunların ikisi toksik hepatit, diğer üçü ise baş ağrısı idi. Üç hasta ise kendi isteği ile tedaviyi kesmişti.

Sonuç: Dijital ülser tedavisinde kullanılan bosentan, kabul edilebilir bir yan etki profiline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik sklerozis, bosentan, dijital ülser

Abstract

Objective: Digital ulcers related to systemic sclerosis (SS) are associated with disability and mortality in the progression of the disease. In our study, we investigated the duration of treatment and drug-related side effects on patients, who were started bosentan for the treatment of digital ulcers.

Methods: SS patients with digital ulcers, who had a follow-up period in outpatient and inpatient clinics of Rheumatology Department, were included in our study. Duration of treatment and drug-related side effects were retrieved from the patient's files. For the patients who did not come to the clinic in the last 6 months, visits were made over the phone.

Results: A total of 30 patients were included in the study. The mean age of SS diagnosis was 37.5±14.7 years and 25 of these patients were female. The distribution of disease patterns was limited cutaneous for 25 patients and diffuse cutaneous for 5 patients. The median length of bosentan treatment was 31.0±23.9 months. Five patients required the discontinuation of bosentan due to adverse events including toxic hepatitis (2 patients) and headache (3 patients). Also, 3 patients discontinued the treatment on their own, despite the absence of adverse effects or toxicity.

Conclusion: Bosentan, used for the treatment of digital ulcers in SS patients, has been shown to have an acceptable side-effect profile.

Keywords: Systemic sclerosis, bosentan, digital ulcers

Giriş

Sistemik sklerozis (SS), deride ve iç organlarda vaskülopati, progresif fibrozis ile karakterize olan multisistemik bir hastalıktır. Hastalık tutulum paterni, klinik seyir olarak oldukça heterojen bir hastalıktır.

Raynaud fenomeni, hastalığın seyrinde görülen en erken bulgulardan birisidir.^[1] Dijital ülser gelişiminde vazospazm, dijital vasküler yataktaki yapısal hasar, mikrotravma ve doku fibrozisi risk faktörlerini oluşturmaktadır.^[1,2] Yapılan çalışmalarda dijital ülser hastaların %30 ile

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Serdal Uğurlu, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 30 00 E-posta: serdalugurlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9561-2282
Geliş Tarihi/Received: 13.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2020

Atıf / Cite this article as: Öztaş M, Özgül H, Uğurlu S. Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):35-38

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



58'inde görülmüştür.^[3,4] Patogenezi olduğu lokasyona göre farklılık göstermektedir. Parmak uçlarında görülen ülserler, dijital arterlerdeki iskemik vaskülopatiyeye bağlı bozulmuş doku oksijenizasyonunun komplikasyonu iken daha proksimaldeki lezyonların, kanlanması bozulmuş avasküler dokunun tekrarlayan mikrotravmalarının yetersiz iyileşmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Oldukça ağrılı olup, hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen bir morbiditedir. Dijital ülserlerin seyrinde gangren ve otoampütasyon görülebilmektedir. Seyrinde dijital ülser gelişen olguların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir.^[5]

Endotelin-1 dijital ülser gelişiminde rol oynayan medyatörlerden birisi olup, Endotelin-A ve Endotelin-B reseptörleri üzerinden fibroblastlar ve damar üzerinde vazokonstriktör ve proliferatif etkileri bulunmaktadır.^[6] SS'de plasma endotelin seviyesinin yüksek olduğu ve akciğer, deri ve damarlarda Endotelin-B reseptör ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir.^[7]

Bosentan, Endotelin-1 reseptörünün dual reseptör antagonistidir. Yapılmış iki ayrı randomize kontrollü çalışmada bosentanın SS'ye sekonder gelişen yeni ülser sayısını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir.^[8,9] Avrupa Romatoloji Cemiyeti önerilerinde özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve/veya iloprost tedavisine rağmen gelişen dijital ülserli olgularda yeni dijital ülser gelişimini azaltmak amacıyla bosentan kullanımı önerilmektedir.^[10]

Bosentanın en sık görülen yan etkileri baş ağrısı ve baş dönmesi olarak bildirilmiştir.^[11] Pulmoner hipertansiyon nedeniyle bosentan kullanan yaklaşık 5,000 hastanın dahil olduğu gözlemsel çalışma verisine bakıldığında bosentan ile ilişkili ilacın doz azaltılması veya ilacın kesilmesini gerektirecek transaminaz yüksekliği (normal üst sınırın 3 katından yüksek) insidansı hastaların %7,6'sında izlenmiştir.^[12] Dispne, bilateral alt ekstremitte ödemi ve bulantı diğer yan etkileri arasındadır.

Literatürde pulmoner arter hipertansiyonu nedeniyle bosentan başlanmış hastaların yan etki profiline dair yapılmış büyük çaplı bir çalışma vardır. Ancak, dijital ülser spesifik verilmiş olan tedavinin gerçek yaşam verileri mevcut olsa da kısıtlıdır.^[12-14]

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın dizaynı retrospektif olup, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve 2013 yılına ait SS American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism kriterlerini doldurmuş olup en az 1 yıl takip süresi olan dijital ülserli SS hastaları çalışmamıza dahil edildi.^[15] LeRoy ve ark.^[16] tarafından

önerilen patern tanımına göre hastalar diffüz ve sınırlı kutanöz SS olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya iskemik özellikte olan, tekrarlayan ve birden çok dijital ülserle sahip olan hastalar dahil edildi. Hastaların tedavi süreleri ve ilaç ilişkili yan etki bilgileri için hasta dosyaları tarandı. Son 6 ay içerisinde kontrole gelmeyen hastalar Hamit Özgül tarafından telefonla aranarak telefon viziti yapıldı.

Çalışmamız İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (no: 60483/2020, tarih: 05.05.2020) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıca bir onay alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) ile hesaplanıp sadece tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden yüzdeler, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

Bulgular

Toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların SS tanı yaşı $37,5 \pm 14,7$ yıl olup hastaların 25'i kadındı. Hastaların 25'inde SS paterni sınırlı kutanöz form iken 5 hasta diffüz kutanöz SS idi. Hastaların ortalama bosentan kullanım süreleri $31,0 \pm 23,9$ ay olarak hesaplandı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tüm hastalarda bosentan 125 mg/gün dozunda başlanılmış olup, birinci ayın sonunda ikinci bir vizit sonrası 28 hastada 250 mg/gün dozuna çıkmıştır. Kalan 2 hastanın birisinde 40 kg altında olması nedeniyle 125 mg/gün dozunda kalınırken diğerinde hastanın 250 mg/gün dozunda dispne tarif etmesi nedeniyle 125 mg/gün dozunda kalınmıştır.

Toplamda 5 hastada (%13,3) bosentana bağlı ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki görüldü. Tedavinin sonlama nedenleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Bu 5 hastanın ikisinde toksik hepatit, diğer üçünde ise baş ağrısı yakınması ile ilaç kesilmiş idi. Toksik hepatit gelişen olguların her ikisinde de transaminaz düzeyleri 5 katın üzerine çıktığı görülürken bir hastada aynı zamanda ikter gelişmiştir. İki hastada da tedavi kesildikten sonra toksik hepatit tablosu gerilemiştir. Düzenli bosentan kullanan 22 hastada ise ilaca sekonder herhangi bir transaminaz yüksekliği saptanmamıştır.

Şiddetli baş ağrıları nedeniyle 3 hastanın tedavisi sonlandırılırken hastaların birinde eşlik eden flushing not edildi. Bu 3 hastanın hepsi eş zamanlı aylık iloprost ve kalsiyum kanal blokerleri kullanırken, 2'si sildenafil kullanmakta idi.

Ayrıca 3 hastanın kendi istekleri ile ilacı kestikleri görüldü. Bir olgunun tedavisi ise ağır pulmoner hipertansiyona sekonder ölüm nedeniyle sonlanmıştır.

Tartışma

Toplamda 30 hastanın dahil edildiği ve %83,3'ünün sınırlı kutanöz form SS olduğu çalışmada, 5 (%13,3) hastada ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki gözlemlendi. Bu 5 hastanın ikisinde toksik hepatit, diğer üçünde ise baş ağrısı yakınması ile ilaç kesilmiş idi.

Tablo 1. Dijital ülser nedeniyle bosentan başlanan hastaların demografik verileri

Demografik veriler	
Toplam hasta sayısı	30
Kadın, n (%)	25 (83,4)
Yaş, ortalama yıl ± STs	37,5±14,7
Sigara öyküsü, n (%)	8 (26,6)
Hastalık paterni, n (%)	
Diffüz kutanöz SS	5 (16,6)
Sınırlı kutanöz SS	25 (83,4)
Organ Tutulumu, n (%)	
Akciğer fibrozisi	15 (50)
Pulmoner arter hipertansiyonu	2 (6,6)
Renal kriz öyküsü	1 (3,3)
İmmünoloji, pozitif hasta: test sayısı, (%)	
Anti nükleer antikor	25:25 (100)
Anti-topoizomeraz 1 (Scl-70) antikoru	10:21 (47,6)
Anti-sentromer antikoru	1:15 (6,6)
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	
Prednizolon	21 (70)
Metotreksat	18 (60)
Mikofenolat mofetil	9 (30)
Siklofosfamid	9 (30)
Ritüksimab	10 (33,3)
Vazodilatör tedavi, n (%)	
Kalsiyum kanal blokeri	26 (86,6)
İloprost	28 (93,3)
Sildenafil	14 (46,6)

STs: Standart sapma, SS: Sistemik sklerozis

Tablo 2. Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastalarda tedavinin sonlanma nedenleri

İlaca bağlı yan etki, n (%)	
Toksik hepatit	2 (%6,6)
İkter	1 (%3,3)
Baş Ağrısı	3 (%10)
Flushing	1 (%3,3)
Dispne	1 (%3,3)
Diğer sebepleri, n (%)	
Hastanın kendi isteği	3 (%10)
Ölüm	1 (%3,3)

Bosentan'ın SS hastalarında dijital ülser için kullanımı ile ilgili yapılmış olan iki ayrı randomize çalışma bulunmaktadır.^[8,9] Toplamda 79 hastanın bosentan kolunda olduğu ilk çalışmada iki hastada hastane yatışı gerektirecek ventriküler taşikardi, bir hastada çarpıntı, nefes darlığı gözlemlenmiştir. Transaminaz yüksekliği 9 hastada (%11,4) görülmüştür. Bu hastaların 5'inde ise tedavi kesilmiştir. Tedavisi kesilen olguların transaminazları normal seviyeye gerilemiştir. Toplamda 13 (%16,5) hastada görülen baş ağrısı ise hastalarda görülen en sık yan etki olmuştur.

Yapılan ikinci randomize kontrollü çalışma olan ve 96 hastanın bosentan kolunda olduğu RAPIDS-2 çalışmasında ise görülen en sık yan etki, 18 (%18,8) hastada görülen periferik ödemdir. Transaminaz yüksekliği ise 12 hastada (%12,5) görülmüştür. Sırasıyla hastaların %2,1 ve %5,2'sinde bu sebeple tedavi kesilmiştir.

Bu çalışmaların haricinde dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastalar için Fransa ve İspanya'da yapılmış iki ayrı retrospektif kohort çalışması bulunmaktadır.^[13,14]

Fransa'da 2007-2010 arasında 10 ayrı merkezin katıldığı ve dijital ülser nedeniyle bosentan başlanmış 61'i (%68,5) kadın, %51,7'sinin sınırlı kutanöz form olan toplamda 89 hastanın dahil edildiği çalışmada; hastaların ortalama yaşı 52,0±14,2 yıl olarak saptanmış.^[13] Hastaların sırasıyla %12,4 ve %24,7'sinde sınırlı ve ileri pulmoner fibrozis mevcut olduğu görüldü. Hastalarda kullanılan ortalama bosentan tedavi dozu 245±24 mg/gündü. Toplamda 18 hastada (%20) tedavinin herhangi bir sebeple kesildiği izlendi. Bu hastaların kesilme nedenleri incelendiğinde 6'sında transaminaz yüksekliği, birer hastada ise baş ağrısı, insomnia, asteni nedeniyle ilacın kesildiği görüldü. Üç hastada tam olarak tanımlanamayan nedenlerle, 6 hastanın da ilacı kendi isteği ile ilaç kesilmişti.

İspanya'da yapılmış ortanca takip süreleri 13,1 ay olan dijital ülser nedeniyle bosentan başlanmış olan 67 hastanın dahil edildiği bir diğer gözlemsel çalışmada; bosentan tedavi dozu 49 hastada (%73,1) 250 mg/gün, 15 hastada (%22,4) 125 mg/gündü.^[14] Toplamda 5 hastada 3 katın üzerinde transaminaz yüksekliği izlenirken bu hastaların 3'ünde tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Diğer 2 hastanın transaminaz değerlerinin kendiliğinden gerilemiş olduğu belirtilmiştir. Çalışma süresince 15 hastanın (%22) çeşitli sebeplerle bosentan tedavisinin kesildiği görülmüştür. Tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde 5'inde yetersiz yanıt, 4'ünde yan etki, 2'ser hastada iyileşme ve ölüm, 1'er hastada ise gebelik ve hastanın kendi isteği nedeniyle tedavinin kesildiği görüldü. Dört hastanın 3'ünde transaminaz yüksekliği nedeniyle kesilmişken kalan bir hastada spesifik bir yan etki makale içeriğinde belirtilmemiştir.

Sonuç

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Baş ağrısı nedeniyle ilacını kesen 3 hastanın tamamı kalsiyum kanal blokerleri ve iloprost kullanırken, 2'si sildenafil kullanmaktadı. Bu nedenle özellikle ilacı kesmeyi gerektirecek baş ağrısını değerlendirirken bu ilaçların birer karıştırıcı faktör oldukları unutulmamalıdır.

Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler olan baş ağrısı ve toksik hepatit, literatür verilerinde de en sık görülen yan etkiler arasındadır. Bosentan dijital ülser nedeniyle güvenli, tolere edilebilir ve sürdürülebilir bir tedavi seçeneği olup takibinde transaminaz takibi oldukça önemlidir. Baş ağrısı, periferik ödem dikkat edilmesi gereken diğer semptomlarıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (no: 60483/2020, tarih: 05.05.2020) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıca bir onay alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.U., M.Ö., Konsept: S.U., M.Ö., Dizayn: S.U., M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., H.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.U., M.Ö., H.Ö., Literatür Arama: S.U., M.Ö., Yazan: S.U., M.Ö., H.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007;6:520-3.

2. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
3. Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl 9):P578.
4. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):iii19-iii24.
5. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:681-7.
6. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1460-71.
7. Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1009-14.
8. Korn JH, 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;50:3985-93.
9. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, 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;70:32-8.
10. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.
11. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
12. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44.
13. Agard C, Carpentier PH, Mouthon L, et al. Use of bosentan for digital ulcers related to systemic sclerosis: a real-life retrospective French study of 89 patients treated since specific approval. *Scand J Rheumatol* 2014;43:398-402.
14. Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, 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;38:1631-5.
15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
16. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.