

Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment

Twardzina układowa – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: leczenie

Dorota Krasowska¹, Lidia Rudnicka², Aleksandra Dańczak-Pazdrowska³, Grażyna Chodorowska¹, Anna Woźniacka⁴, Anna Lis-Święty⁵, Joanna Czuwara², Joanna Maj⁶, Sławomir Majewski², Anna Sysa-Jędrzejowska⁷, Anna Wojas-Pelc⁸

¹Department of Dermatology, Venereology and Pediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

²Department of Dermatology, Warsaw Medical University, Poland

³Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

⁴Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

⁵Department of Dermatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁶Department of Dermatology, Venereology and Alergology, Medical University of Wrocław, Poland

⁷University of Social Sciences in Lodz, Poland

⁸Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁴Katedra Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

⁷Spoleczna Akademia Nauk w Łodzi, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2017, 104, 583–596

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71831>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. n. med.
Dorota Krasowska
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie
ul. Radziwiłłowska 13
20-080 Lublin, Polska
tel.: +48 608 098 578
faks: +48 815 32 36 47
e-mail:
dorota.krasowska@umlub.pl

Systemic sclerosis is an immune-mediated disease characterized by a chronic progressive course. The complex and diverse clinical features seen in patients require case-by-case approach and cooperation of multiple specialists both at the stage of diagnosis and treatment. Critical factors in systemic sclerosis include early diagnosis, assessment of internal organ involvement, identification of patients at potential risk of organ complications, assessment of disease dynamics and activity, and implementation of optimal therapy. Treatment decisions should be made individually for each patient after careful consideration of such aspects as the severity of skin lesions, duration and activity of the disease, manifestations and possible internal organ involvement. On account of potential organ dysfunctions, patients require a multidisciplinary therapeutic approach and coordinated treatment by experienced specialists or in specialist medical centres. Part 2 presents current guidelines for the treatment of systemic sclerosis.

STRESZCZENIE

Twardzina układowa jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym i postępującym przebiegu. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny wymaga indywidualnego podejścia do chorych i współ-

pracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. W twardzinie układowej ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby i wdrożenie optymalnej terapii. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnikliwej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, oceny aktywności choroby oraz występujących dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych. Ze względu na potencjalne dysfunkcje narządowe pacjent wymaga wielodyscyplinarnego podejścia terapeutycznego i koordynowania leczenia przez doświadczonych specjalistów lub w ośrodkach specjalistycznych. W części drugiej przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące leczenia.

Key words: methotrexate, alprostadil, sildenafil, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, scleroderma, guidelines.

Słowa kluczowe: metotreksat, alprostadył, sildenafil, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, twardzina, rekomendacje.

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is an immune-mediated disease with a chronic progressive course leading to multiorgan failure and patient disability, and contributing to a significant impairment in the quality of life [1]. The disease process involves the skin, subcutaneous tissue, muscles, osteoarticular system and internal organs. The development of the disease depends on a number of factors including abnormalities in the morphology and function of small blood vessels, inflammatory process, immune disorders and excessive collagen synthesis contributing to the fibrosis of the skin and internal organs. The complex and diverse clinical features seen in SSc patients require a case-by-case approach and cooperation of multiple specialists both at the stage of diagnosis and treatment. Critical factors in SSc include early diagnosis, assessment of internal organ involvement, identification of patients at potential risk of organ complications, assessment of disease dynamics and activity, and implementation of optimal therapy [2]. The study presents current recommendations for the treatment of patients with SSc.

RECOMMENDED TREATMENT IN PATIENTS WITH SSC

Treatment decisions should be made individually for each patient after careful consideration of such aspects as the severity of skin lesions, duration and activity of the disease, manifestations and possible internal organ involvement. On account of potential or-

WPROWADZENIE

Twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc) jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia [1]. Procesem chorobowym zajęta jest skóra, tkanka podskórna, mięśnie, układ kostno-stawowy oraz narządy wewnętrzne. W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, obecność procesu zapalnego, zaburzenia immunologiczne oraz nadmierna synteza kolagenu przyczyniająca się do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny SSc wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. W SSc niezwykle ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii [2]. W pracy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące leczenia chorych na SSc.

REKOMENDOWANE LECZENIE CHORYCH NA SSC

Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnikliwej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, aktywności choroby oraz dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych. Ze względu na możliwe dysfunkcje narządowe pacjent wymaga wielodyscyplinarnego

gan dysfunctions, patients require a multidisciplinary therapeutic approach and coordinated treatment by experienced specialists or in specialist medical centres. Patients with early diffuse cutaneous SSc (early dcSSc) and aggressively progressing interstitial lung disease require intensive immunosuppressive therapy and administration of methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF) or cyclophosphamide (CYC). Some of these patients may also be considered for autologous stem cell transplant (ASCT) [1–3]. Importantly, women with SSc should not use contraception and hormone replacement therapy (HRT), as oestrogens seem to have an adverse effect on SSc. The clinical findings of female patients with SSc also include early menopause. The recommendations are listed in table 1 below.

RECOMMENDED ORGAN-SPECIFIC THERAPIES

Peripheral vasculopathy

Raynaud's phenomenon

European League Against Rheumatism (EULAR) experts recommend that calcium channel blockers should be used as first-line therapy for patients with Raynaud's phenomenon in SSc. A meta-analysis of randomized clinical trials evaluating dihydropyridine-type calcium channel blockers has indicated that nifedipine reduces the frequency and severity of Raynaud's phenomenon in patients with SSc [1, 4]. The most effective agents include nifedipine and amlodipine which block calcium channels located in cell membranes of blood vessel walls in smooth muscles and in the cardiac muscle. Consequently, the flow of calcium ions into cells is inhibited, leading to blood vessel relaxation and improved blood supply to tissues. It needs to be considered that nifedipine enhances the effect of other hypotensive drugs, antidepressants and narcotic analgesics. The drug increases the heart rate and has weak diuretic and anti-platelet aggregation effects. The most commonly reported adverse effects include peripheral oedema, facial flushing, heart palpitations, fatigue, constipation and dizziness [4]. Doses should be adjusted depending on individual demand for the drug. Special caution is advised in patients with very low arterial blood pressure (systolic blood pressure below 90 mm Hg) on account of particularly high risk of cardiac adverse effects.

Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors are another group of drugs used in the treatment of Raynaud's phenomenon. In the opinion of some experts, PDE-5 inhibitors are associated with a higher efficacy and lower risk of adverse effects in patients with SSc than calcium channel blockers. A meta-analysis

podejścia terapeutycznego i koordynowania leczenia przez doświadczonych specjalistów lub w ośrodkach specjalistycznych. Chorzy z wczesną SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry (*early diffuse cutaneous SSc* – *early dcSSc*) i agresywnie postępującą chorobą śródmiąższową płuc wymagają włączenia intensywnej terapii immunosupresyjnej i podania metotreksatu (MTX), mykofenolanu mofetylu (MMF) lub cyklofosfamidu (CYC). Niektórzy z tych chorych mogą być także kwalifikowani do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (*autologous stem cell transplant* – ASCT) [1–3]. Należy podkreślić, że kobiety z SSc nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), ponieważ estrogeny mogą mieć niekorzystny wpływ na SSc. Obraz kliniczny pacjentek z SSc obejmuje także wczesne przekwitanie. Rekomendacje przedstawiono w tabeli 1.

REKOMENDOWANE TERAPIE SWOISTE NARZĄDOWO

Waskulopatia obwodowa

Objaw Raynauda

Eksperti *European League Against Rheumatism* (EULAR) stoją na stanowisku, że grupa antagonistów kanału wapniowego powinna stanowić pierwszą linię terapeutyczną u chorych na SSc z objawem Raynauda. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów kanałów wapniowych typu dihydropirydyny wykazała, że nifedypina redukuje częstość występowania i nasilenie objawu Raynauda u chorych na SSc [1, 4]. Najskuteczniejsze są nifedypina i amlodypina, które blokują kanały wapniowe w błonach komórkowych mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych oraz w mięśniu sercowym. Wynikiem jest hamowanie napływu jonów wapnia do komórek, co prowadzi do rozkurczu naczyń i poprawy ukrwienia tkanek. Należy pamiętać, że nifedypina nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie, leków przeciwdepresyjnych i narkotycznych leków przeciwbólowych. Lek przyspiesza czynność serca, działa słabo moczopędnie i przeciwapagacyjnie. Wśród objawów niepożądanych najczęściej zgłaszane są obrzęki obwodowe, zaczerwienienia twarzy, uczucie kołatania serca i zmęczenia, zaparcia oraz zawroty głowy [4]. Dawki należy stosować w zależności od indywidualnego zapotrzebowania. W przypadku bardzo niskiego ciśnienia tętniczego (skurczowe poniżej 90 mm Hg) konieczna jest szczególna ostrożność ze względu na duże ryzyko wystąpienia kardiologicznych objawów niepożądanych.

Kolejną grupą leków mających zastosowanie w terapii objawu Raynauda są inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5). Według części ekspertów to grupa leków o większej skuteczności u pacjentów z SSc i mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych w porów-

Table 1. Therapeutic recommendations in patients with systemic sclerosis

Abnormality	Medication	Strength of recommendation	Dose
Raynaud's phenomenon	calcium channel antagonists (dihydropyridine derivatives) such as nifedipine	A	10–20 mg 3× daily
	phosphodiesterase type 5 inhibitors – sildenafil	A	50–100 mg 2× daily (the suggested starting dose is 12.5 mg/day, to be increased gradually depending on tolerability)
	iloprost (<i>i.v.</i> infusions/ <i>p.o.</i>)	A	0.5–3 ng/kg/min (<i>i.v.</i>) for 3–5 consecutive days every 6–8 weeks or 50–150 µg 2× daily (<i>p.o.</i>)
	alprostadil (<i>i.v.</i> infusions)	A	pulses of 20–60 mg every 4–6 weeks
	fluoxetine	C	20 mg/day
fingertip lesions	iloprost (<i>i.v.</i> infusions)	A	0.5–2 ng/kg/min (<i>i.v.</i>) for 3–5 consecutive days or 100–200 µg/day (<i>p.o.</i>)
	phosphodiesterase type 5 inhibitors – sildenafil, tadalafil	A	sildenafil: 50–100 mg 2× daily tadalafil: 20 mg every other day for 8 weeks
	endothelin receptor antagonist – bosentan	A	62.5 mg 2× daily for 4 weeks, followed by 125 mg 2× daily for 12 or 20 weeks
pulmonary hypertension	endothelin receptor antagonist – bosentan, ambrisentan, macitentan; PDE-5 inhibitors; riociguat	B	tadalafil: 40 mg/day
	epoprostenol (<i>i.v.</i> infusions)	A	
	iloprost, treprostinil	B	
skin involvement/ internal organ fibrosis	methotrexate	A	15 mg/week (<i>s.c.</i>) for 24 weeks or 10 mg/week (<i>p.o.</i>)
	cyclophosphamide	A	1–2 mg/kg/day (note: the lifetime cumulative dose of approximately 15 g should not be exceeded)
	mycophenolate mofetil	A	2–3 g/day
	autologous stem cell transplantation	A	
scleroderma renal crisis	ACE inhibitors	C	
gastrointestinal involvement	proton pump inhibitors	B	
	prokinetic agents	C	
	antibiotics – quinolones, amoxicillin + clavulanic acid, metronidazole, doxycycline	D	

of randomized clinical trials of PDE-5 inhibitors has shown that PDE-5 inhibitors effectively reduce the frequency and severity of Raynaud's phenomenon in SSc patients [1, 5]. Sildenafil should be used at a dose of 50 mg twice daily and in the event of adverse effects (headaches, nausea, facial flushing or mandibular pain) the dose should be adjusted individually. A meta-analysis of randomized clinical trials on prostanoids indicates that intravenous iloprost reduces the frequency of Raynaud's phenomenon attacks in patients with SSc [1, 5].

Intravenously administered iloprost (0.3–3 ng/kg/min for 3–5 days) has been found to significantly reduce the frequency and severity of Raynaud's phenomenon compared to placebo. Two randomized

nianu z antagonistami kanału wapniowego. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów PDE-5 wykazała, że skutecznie zmniejszają one częstość występowania i nasilenie objawu Raynauada u chorych na SSc [1, 5]. Zaleca się podawanie sildenafilu w dawce 50 mg 2 razy dziennie, a w razie wystąpienia działań niepożądanych, takich jak bóle głowy, nudności, rumień twarzy, ból żuchwy, dawkę należy dobrać indywidualnie. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem prostanoidów wykazała, że iloprost podany dożylnie redukuje częstość występowania napadów objawu Raynauada u chorych na SSc [1, 5].

Iloprost podawany dożylnie (0,3–3 ng/kg m.c./min przez 3–5 dni) w porównaniu z placebo znacząco

Tabela 1. Rekomendacje terapeutyczne u chorych na twardzinę układową

Rodzaj zmian	Lek	Siła rekomendacji	Dawka
objaw Raynauda	antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny) np. nifedypina	A	10–20 mg 3 × dziennie
	inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil	A	50–100 mg 2 × dziennie (sugerowane rozpoczęcie od dawki 12,5 mg/dobę i stopniowe zwiększanie w zależności od tolerancji)
	iloprost (wlewy i.v./p.o.)	A	0,5–3 ng/kg m.c./min i.v. przez 3–5 kolejnych dni co 6–8 tygodni lub 50–150 µg 2 × dziennie p.o.
	alprostadyl (wlewy i.v.)	A	pulsy po 20–60 µg co ok. 4–6 tygodni
	fluksetyna	C	20 mg/dobę
zmiany troficzne na opuszkach palców	iloprost (wlewy i.v.)	A	0,5–2 ng/kg m.c./min i.v. przez 3–5 kolejnych dni lub 100–200 µg/dobę p.o.
	inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil, tadalafil	A	sildenafil: 50–100 mg 2 × dziennie tadalafil: 20 mg co drugi dzień przez 8 tygodni
	antagonista receptora endotelinowego – bozentan	A	62,5 mg 2 × dziennie przez 4 tygodnie, następnie 125 mg 2 × dziennie przez 12 lub 20 tygodni
nadcisnienie płucne	antagonista receptora endotelinowego – bozentan, ambrisentan, macypentan; inhibitory PDE5; riociguat	B	tadalafil: 40 mg/dobę
	epoprostenol (wlewy i.v.)	A	
	iloprost, treprostinil	B	
zajęcie skóry lub włóknienie narządów wewnętrznych	metotreksat	A	15 mg tygodniowo s.c. przez 24 tygodnie lub 10 mg tygodniowo p.o.
	cyklofosfamid	A	1–2 mg/kg m.c./dobę (uwaga: nie jest wskazane przekraczanie kumulacyjnej dawki życiowej ok. 15 g)
	mykofenolan mofetylu	A	2–3 g/dobę
	autologiczny przeszczep komórek macierzystych	A	
twardzinowy przełom nerkowy	inhibitory ACE	C	
zajęcie przewodu pokarmowego	inhibitory pompy protonowej	B	
	leki prokinetyczne	C	
	antybiotyki – chinolony, amoksycylina + kwas klawulanowy, metronidazol, doksycyklina	D	

clinical trials comparing the efficacy of intravenous iloprost (0.5–2 ng/kg/min for 3–5 days every 6–8 weeks) with nifedipine (30–60 mg/day) have shown that iloprost is slightly superior to nifedipine in decreasing the frequency and severity of Raynaud's phenomenon in SSc patients [1, 6, 7]. Since iloprost is not readily available in Poland, another prostanoid, alprostadil, can be used as an alternative, at doses listed in table 1.

The findings of a study of 27 patients with SSc indicate that fluoxetine (20 mg/day) was significantly superior to nifedipine in reducing the frequency and severity of Raynaud's phenomenon in patients with SSc [8]. Other available forms of therapy are: sulodex-

redukował częstość występowania i nasilenie objawu Raynauda. Dwa randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność iloprostu stosowanego dożylnie (0,5–2 ng/kg m.c./min przez 3–5 dni co 6–8 tygodni) z nifedypiną (30–60 mg/dobę) wykazały, że iloprost był nieznacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu częstości występowania napadów i nasilenia objawu Raynauda u chorych na SSc [1, 6, 7]. W związku z trudnością w dostępie do iloprostu w Polsce możliwe jest alternatywne zastosowanie innego prostanoidu – alprostadyłu w dawkach wskazanych w tabeli 1.

Wyniki badania 27 pacjentów z SSc wskazują, że fluoksetyna (20 mg/dobę) w porównaniu z nifedypiną znacząco bardziej redukowała częstość wy-

Table 2. Lifestyle recommendations

1. Avoid rapid temperature changes, exposure to cold, wind and humidity. Wear warm layered clothing, thermal underwear, a hat, scarf and gloves before going out
2. React immediately to end an attack of vasoconstriction. Methods include placing the hands under warm water or in a warm place (such as in the armpits) or rotating the arms
3. Avoid cigarette smoke. Nicotine can cause blood vessel constriction and exacerbate the symptom
4. Avoid drugs triggering vasoconstriction. The most commonly used drugs include over-the-counter medications for the symptomatic treatment of rhinitis and sinusitis, upper respiratory tract infections or allergic rhinitis (phenylephrine, pseudoephedrine). Other drugs to be avoided include ergotamine-containing preparations (migraine treatment), methylphenidate, dextroamphetamine, atomoxetine (treatment of attention deficit disorder) and β -blockers. Amphetamine, an illegal psychotropic agent enhancing concentration and learning performance, improving endurance during prolonged exercise and also occasionally used for weight loss, also has an adverse effect in cases of coexisting Raynaud's phenomenon
5. Reduce exposure to stress and attempt to manage stress (by using relaxation techniques)

Tabela 2. Zalecenia dotyczące stylu życia

1. Unikanie nagłych zmian temperatury, ekspozycji na zimno, wiatr i wilgoć. Używanie ciepłych, warstwowych ubrań, bielizny termoaktywnej, czapek, szalików i rękawiczek przed wyjściem na zewnątrz
2. Natychmiastowa reakcja pacjenta, pomocna w szybszym zakończeniu ataku nagłego skurczu naczyń, polegająca na umieszczeniu rąk w ciepłej wodzie lub ciepłym miejscu, np. pod pachą, ćwiczenia rotacyjne rąk
3. Unikanie dymu tytoniowego. Nikotyna przyczynia się do skurczu naczyń i nasilenia objawu
4. Unikanie leków prowokujących skurcz naczyń. Do najczęściej stosowanych należą, dostępne bez recepty, objawowo działające preparaty używane w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa i zapalenia zatok, w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych lub alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (fenylefryna, pseudoefedryna). Nie powinny być ponadto stosowane leki zawierające ergotaminę (leczenie migreny), metylofenidat, dekstroamfetamina, atomoksetyna (leczenie zaburzeń koncentracji uwagi) oraz β -adrenolityki. Również amfetamina, nielegalny środek psychotropowy pobudzający zdolność koncentracji i uczenia oraz zwiększający wytrzymałość podczas długotrwałego wysiłku, stosowany niekiedy w celu odchudzania, działa niekorzystnie w przypadku współistniejącego objawu Raynauda
5. Zmniejszenie narażenia na stres i podjęcie prób radzenia sobie ze stresem (techniki relaksacyjne)

ide, angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, α 1 blockers, topical nitrates (nitroglycerin), statins, botulinum toxin and in some cases also adipose tissue transplantation [6].

Other important aspects of patient management include education and lifestyle recommendations (table 2).

DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SSC

The therapy of digital ulcers in patients with SSC should be adjusted to the severity of the disease, the patient's subjective symptoms including pain, and features of infection. Isolated small ulcers, without subjective symptoms or infection, may heal spontaneously. Conversely, multiple painful ulcers, sometimes complicated by an infection, usually require hospitalization and intravenous administration of drugs. Digital necrosis requires long-term vascular therapy with dry healing in order to demarcate necrotic tissue and achieve its spontaneous separation. Infection should be treated with an antibiotic based on culture results, and the use of appropriate dressing [5, 6]. Two randomized placebo-controlled clinical trials have shown intravenous iloprost (0.5–2 ng/kg/min for 3–5 days) to be very effective in healing

stepowania i nasilenie objawu Raynauda u chorych na SSC [8]. Inne formy terapii obejmują stosowanie sulodexydu, inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących receptory α 1-adrenergiczne, miejscowo azotanów (nitrogliceryna), statyn, toksyny botulinowej, a nawet przeszczepów tkanki tłuszczowej [6].

Ważnym aspektem postępowania jest edukacja pacjenta i zalecenia dotyczące stylu życia (tab. 2).

OWRZODZENIA PALICZKÓW U CHORYCH NA SSC

Terapia owrzodzeń paliczek rąk u chorych na SSC zależy od nasilenia procesu chorobowego, obecności objawów subiektywnych, w tym bólu, oraz cech infekcji. Pojedyncze, niewielkie owrzodzenia bez dolegliwości subiektywnych i zakażenia mogą goić się samoistnie. Przeciwnie, obecność licznych, bolesnych owrzodzeń, powikłanych niekiedy infekcją z reguły wymaga hospitalizacji i podania leków dożylnie. W przypadku występowania martwicy niezbędna jest długotrwała terapia naczyniowa z gojeniem na sucho w celu demarkacji obumarłej tkanki i jej samoistnego oddzielenia, a w przypadku zakażenia podanie antybiotyku zgodnie z wynikiem posiewu i stosowanie odpowiednich opatrunków [5, 6]. Dwa randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo wykazały, że iloprost podany dożylnie (0,5–2 ng/kg m.c./min przez 3–5 dni) okazał

digital ulcers and markedly reduce their number in patients with SSc [1, 6]. Other clinical trials comparing intravenous iloprost with oral nifedipine have demonstrated that both medications have a beneficial effect in the therapy of digital ulcers [6, 7]. Since oral prostanoids (iloprost and beraprost) have shown limited efficacy in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with SSc, EULAR experts recommend intravenously administered iloprost in the treatment of digital ulcers, especially in patients not responding to oral therapy [1]. Combination therapy may be considered in patients with SSc with severe digital ulcers. A meta-analysis of clinical trials has shown that PDE-5 inhibitors not only improve the healing, but also prevent the development of new digital ulcers in patients with SSc [1, 9–11]. EULAR experts recommend PDE-5 inhibitors in the therapy of digital ulcers (sildenafil 2×50 mg to 100–200 mg/day, orally) [1]. The efficacy of the endothelin ETA receptor antagonist (bosentan) in the therapy of active digital ulcers in patients with SSc has not been confirmed. Two large clinical trials have demonstrated the efficacy of bosentan in preventing the development of new ulcers in patients. Bosentan, used at a dose of 62.5 mg twice a day for 4 weeks, followed by 125 mg twice a day for 12 weeks, reduced the number of new digital ulcers in SSc patients by 48% [12, 13]. Based on the results of randomized clinical trials, EULAR experts recommend therapy with bosentan in patients with multiple digital ulcers when vasodilatory treatment with calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors and iloprost failed to prevent the development of new digital ulcers. However, consideration must be given to possible adverse effects such as liver damage, teratogenicity or interactions with drugs metabolized by the cytochrome P450 [1, 14].

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Patients should be treated in specialized centres with appropriate expertise in the therapy of PAH. Based on the results of clinical trials, the experts recommend endothelin ETA receptor antagonists (ambrisentan, bosentan and macitentan), PDE-5 inhibitors and riociguat in the treatment of pulmonary hypertension in patients with SSc. Clinical trials have found endothelin receptor inhibitors to significantly improve exercise capacity, survival and selected haemodynamic parameters in patients with PAH [15–17]. However, attention should also be given to adverse effects. In addition to hepatotoxic and teratogenic effects, the medications may cause peripheral oedema, palpitations, headache, chest pain, nasal congestion and anaemia [17]. Clinical trial results indicate that PDE-5 inhibitors (sildenafil

bardzo skuteczny w gojeniu owrzodzeń paliczek i znacznie zmniejszał ich liczbę u chorych na SSc [1, 6]. W kolejnych badaniach klinicznych porównujących skuteczność dożylną terapii iloprostem z nifedypiną stosowaną doustnie stwierdzono korzystne działanie obu leków w terapii owrzodzeń paliczek [6, 7]. Ponieważ doustnie stosowane prostanoidy (iloprost i beraprost) okazały się mało skuteczne w terapii objawu Raynauda w SSc, zespół ekspertów EULAR rekomenduje dożylną stosowanie iloprostu w leczeniu owrzodzeń paliczek, zwłaszcza u chorych, którzy nie odpowiadają na terapię doustną [1]. W przypadku nasilonych owrzodzeń paliczek u chorych na SSc można także stosować terapię skojarzoną. Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że inhibitory PDE-5 nie tylko poprawiają gojenie, lecz także zapobiegają powstawaniu nowych owrzodzeń paliczek rąk u chorych na SSc [1, 9–11]. Eksperti EULAR rekomendują stosowanie inhibitorów PDE-5 w terapii owrzodzeń paliczek rąk (sildenafil 2×50 mg do 100–200 mg/dobę *p.o.*) [1]. Nie potwierdzono skuteczności antagonisty receptora endoteliny ETA (bozentanu) w terapii aktywnych owrzodzeń paliczek rąk u chorych na SSc. W dwóch dużych badaniach klinicznych stwierdzono jego skuteczność w zapobieganiu tworzeniu się nowych owrzodzeń. Bozentan w dawce 62,5 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie 125 mg 2 razy dziennie przez 12 tygodni zmniejszał o 48% liczbę nowych owrzodzeń paliczek u chorych na SSc [12, 13]. Ze względu na wyniki randomizowanych badań klinicznych eksperci EULAR rekomendują stosowanie bozentanu u chorych z mnogimi owrzodzeniami paliczek, u których leczenie wazodylacyjne antagonistami kanałów wapniowych, inhibitorami PDE-5 i iloprostem nie zatrzymało pojawiania się nowych owrzodzeń paliczek. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych, takich jak uszkodzenie wątroby, teratogenność czy interakcje z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450 [1, 14].

NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Terapia chorych powinna odbywać się w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu nadciśnienia płucnego (*pulmonary arterial hypertension* – PAH). Na podstawie wyników badań klinicznych w leczeniu PAH u chorych na SSc rekomenduje się stosowanie antagonistów receptora endoteliny ETA (ambrisentan, bozentan i macytentan), inhibitorów PDE-5 oraz riociguatu. W badaniach klinicznych wykazano, że terapia antagonistami receptora endoteliny znacząco poprawiała wydolność wysiłkową, czas przeżycia i niektóre parametry hemodynamiczne u chorych z PAH [15–17]. Warto pamiętać o objawach niepożądanych, ponieważ oprócz działania hepatotoksycznego i teratogennego leki te mogą powodować obrzęki obwodowe, kołatania serca, ból głowy,

fil and tadalafil) also improve exercise capacity and prevent disease progression in patients with PAH [16, 17]. Possible side effects associated with PDE-5 inhibitor therapy include facial flushing, dyspepsia, diarrhoea, headaches and myalgia. Clinical trials have demonstrated that riociguat (soluble guanylate cyclase stimulator), similarly to the drugs discussed above, improves exercise capacity and haemodynamic parameters, and prevents disease progression in patients with SSc [18]. Riociguat-related adverse effects include syncope, increased hepatic enzyme levels, dizziness, acute renal failure and hypotension. In refractory or rapidly progressive cases of PAH, combination therapy may be necessary. Clinical trials involving patients with severe (class III or IV) PAH have shown intravenous epoprostenol to significantly reduce pulmonary vascular resistance and improve exercise capacity and haemodynamic parameters [19]. Similarly, other prostacyclin analogues (iloprost, treprostinil) are approved for and effective in the therapy of PAH associated with SSc [16, 17]. Possible side effects to consider include headaches, mandibular pain, abdominal pain, arthralgia, diarrhoea, vomiting, anorexia, photosensitivity and cutaneous erythemas [17]. The above mentioned medications are also contained in recommendations for the therapy of PAH [16, 17, 20]. Add-on therapies include diuretics, anticoagulants and oxygen therapy.

SKIN INVOLVEMENT

Severe or rapidly progressive cutaneous lesions at an early disease stage are usually associated with organ involvement and increased mortality rates [21]. Severe skin lesions typically develop in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. The peak of skin involvement tends to occur 12–18 months after the onset of the disease, and cutaneous lesions usually improve over the course of the disease [2]. Skin involvement is accompanied by intense pruritus, hyper-/hypopigmentation, muscular weakness and sensation of fatigue [1–3]. EULAR experts recommend MTX as first-line therapy of skin induration. If adverse reactions arise or the treatment fails, MMF, CYC (*i.v.*), low-dose glucocorticosteroids or rituximab can be introduced. In two randomized clinical trials MTX used at a dose of 15 mg/week for 24 weeks significantly reduced skin induration in patients with early dcSSc [1, 22, 23]. There have been no clinical trials on the isolated use of CYC in the therapy of skin induration. An analysis of results obtained in Scleroderma Lung Study-I, including 85 patients with dcSSc who were treated with CYC for 12 months, has shown a significant improvement and differences in modified Rodnan Skin Score (mRSS) compared to placebo [24]. There have been no randomized

ból w klatce piersiowej, obrzęk śluzówek nosa oraz niedokrwistość [17]. Wyniki badań klinicznych wykazały, że inhibitory PDE-5 (sildenafil i tadalafil) także poprawiają wydolność fizyczną i zapobiegają progresji choroby u pacjentów z PAH [16, 17]. Podczas terapii może pojawić się napadowy rumień twarzy, dyspepsja, biegunka, bóle głowy i bóle mięśni. W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowany w terapii PAH riociguat (rozpuszczalny stymulator cykazy guanylowej), podobnie jak wcześniej omawiane leki, poprawiał wydolność fizyczną, parametry hemodynamiczne i zapobiegał progresji choroby u pacjentów z SSc [18]. Wśród objawów niepożądanych mogą się pojawić: omdlenie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zawroty głowy, ostra niewydolność nerek i spadek ciśnienia. W opornych lub szybko postępujących przypadkach PAH może być konieczne stosowanie terapii skojarzonej. W badaniach klinicznych chorych z ciężkim PAH (klasa III lub IV) stwierdzono, że epoprostenol stosowany dożylnie znacząco zmniejszał opór naczyń płucnych, skutecznie poprawiał wydolność ćwiczeniową i parametry hemodynamiczne [19]. Podobnie inne analogi prostacyklin (iloprost, treprostinil) są zarejestrowane i skuteczne w terapii PAH u chorych na SSc [16, 17]. Możliwe objawy uboczne obejmują bóle głowy, żuchwy, brzucha, stawów, biegunki, wymioty, anoreksję, nadwrażliwość na słońce oraz rumienie na skórze [17]. Powyższe leki znajdują się także w rekomendacjach dotyczących terapii PAH [16, 17, 20]. Leczenie dodatkowe obejmuje stosowanie leków moczopędnych, przeciwkrzepliwych i tlenoterapii.

ZAJĘCIE SKÓRY

Nasilone lub szybko postępujące zmiany skórne obecne we wczesnym etapie choroby wiążą się często z występowaniem zmian narządowych i zwiększoną śmiertelnością [21]. Zwykle nasilone zmiany skórne stwierdza się we wczesnej twardzinie z uogólnionymi stwardnieniami skóry. Szczyt zajęcia procesem chorobowym skóry przypada na 12.–18. miesiąc od początku zachorowania i najczęściej zmiany skórne ulegają poprawie w trakcie trwania choroby [2]. Zajęciu skóry towarzyszy nasilony świąd, obecność hiperpigmentacji lub hipopigmentacji, osłabienie siły mięśniowej i uczucie zmęczenia [1–3]. Zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie MTX. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować MMF, CYC *i.v.*, glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab. Dwa randomizowane badania kliniczne wykazały, że MTX w dawce 15 mg tygodniowo stosowany przez 24 tygodnie znacząco zmniejszył stwardnienie skóry u chorych z wczesną postacią dcSSc [1, 22, 23]. Nie ma badań klinicznych dotyczących izo-

clinical trials on the efficacy of MMF in reducing the severity of skin lesions assessed by mRSS, however open-label and retrospective trials have shown MMF to reduce skin induration secondary to dcSSc [25].

INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Interstitial lung disease (ILD) develops in approximately 80% of SSc patients. In a large proportion of cases ILD may have a mild or stable course which does not require aggressive treatment. However, immunosuppressive therapy is needed in 25–30% of patients with ILD particularly during the early aggressive disease period, progression of pulmonary lesions and advanced stage of the disease [26]. Cyclophosphamide administered in *i.v.* pulses (600 mg/m²) for 6–12 months is recommended in first-line therapy. A therapeutic alternative is MMF at a dose of 2–3.0 g/day *p.o.* The results of randomized placebo-controlled clinical trials show that CYC used in the therapy of patients with ILD for several months has enhanced the quality of life of patients, reduced dyspnoea, increased lung function assessed in forced vital capacity and total lung capacity function tests, and improved high-resolution computed tomography changes [27–30]. The results of the recently published Scleroderma Lung Study-II have confirmed a beneficial outcome of ILD treatment with CYC for 1 year and with MMF for 2 years [30]. On account of better tolerability and lower toxicity of MMF at 3 g/day, MMF is the preferred option for first-line treatment [30]. Indications for introducing oral or intravenous CYC therapy for 6–12 months include ILD cases with severe progressive course, not responding to MMF treatment [30]. Other options to consider in such patients are rituximab in monotherapy or in combination with CYC, or autologous stem cell transplantation [31, 32]. There have not been any clinical studies determining the required duration of immunosuppressive therapy in patients with ILD. Experts recommend that the therapy should continue for 4–5 years after achieving stable results of pulmonary function tests [33]. In order to assess the efficacy of treatment, function tests (FVC, TLC, DLCO) should be performed every 3–6 months. There is no need for frequent follow-up HRCT examinations. Pulmonary symptoms or functional disorders of unclear aetiology are indications for repeating this method [34].

SCLERODERMA RENAL CRISIS

Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are an effective and recommended form of therapy in patients with scleroderma renal crisis (SRC). A pro-

lowanego stosowania CYC w terapii stwardnień skóry. Przeprowadzona analiza wyników badania 85 chorych z dcSSc *Scleroderma Lung Study-I*, którzy otrzymywali CYC przez 12 miesięcy, wykazała znaczącą poprawę i różnice w *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) w porównaniu z placebo [24]. Nie ma randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność MMF w zakresie redukcji nasilenia zmian skórnych ocenianych za pomocą mRSS, ale badania otwarte i retrospektywne wskazują, że MMF zmniejszał stwardnienia skóry w przebiegu dcSSc [25].

CHOROBA ŚRÓDMIAŻSZOWA PŁUC

Choroba śródmiąższowa płuc (*interstitial lung disease* – ILD) występuje u ok. 80% chorych na SSc. U wielu z nich może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych z ILD, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby [26]. W terapii pierwszego wyboru rekomenduje się stosowanie CYC w pulsach *i.v.* (600 mg/m²) w czasie 6–12 miesięcy. Alternatywą jest stosowanie MMF w dawce 2–3 g/dobę *p.o.* Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo wskazują, że wielomiesięczna terapia CYC pacjentów z ILD powodowała poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności i poprawę funkcji płuc ocenianą badaniami czynnościowymi w zakresie natężonej pojemności życiowej i całkowitej pojemności płuc, a także poprawę w zakresie zmian w tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości (*high-resolution computed tomography* – HRCT) [27–30]. Wyniki ostatnio opublikowanego badania *Scleroderma Lung Study-II* potwierdziły korzystny efekt leczenia ILD przy zastosowaniu CYC przez 1 rok oraz MMF przez 2 lata [30]. Ze względu na lepszą tolerancję i mniejszą toksyczność MMF w dawce 3 g/dobę preferuje się MMF jako leczenie pierwszego wyboru [30]. Wskazaniem do wdrożenia CYC w terapii doustnej lub dożylniej przez 6–12 miesięcy są przypadki ILD o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujące na leczenie MMF [30]. U tych chorych można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z CYC albo autologiczny przeszczep komórek macierzystych [31, 32]. Nie ma badań klinicznych, które określałyby konieczny czas stosowania terapii immunosupresyjnej u pacjentów z ILD. Eksperti rekomendują stosowanie takiej terapii przez 4–5 lat po uzyskaniu stabilnych wyników badań czynnościowych płuc [33]. W celu oceny skuteczności leczenia zaleca się wykonanie badań czynnościowych (FVC, TLC, DLCO) co 3–6 miesięcy bez konieczności częstych kontrolnych badań HRCT. Wskazaniem do powtórzenia tego badania mogą być objawy lub zaburzenia czynnościowe ze strony układu oddechowego o nieznannej etiologii [34].

spective analysis has shown that the survival rates in patients with SRC who were given treatment with ACE inhibitors immediately after diagnosis were significantly higher than in patients who did not receive the treatment (76%, 90% and 85% during 1, 5 and 8 years, respectively) [35, 36]. It is important to note that 3 out of 7 patients who were not treated with ACE died within the first months after SRC onset [36]. EULAR experts are of the view that an immediate start of therapy with high doses of ACE inhibitors in patients with SRC greatly improves their chances of survival. A note to be made is that a number of retrospective studies have identified a clear link between SRC and glucocorticosteroid (GCS) treatment [36–39]. An analysis including 220 SSc patients with SRC showed that 36% of them had received prednisone at a dose of 15 mg/day or more within 6 months preceding the onset of SRC. DeMarco *et al.* found that the incidence of SRC was twice as high in patients with severe skin lesions and joint contractures treated with prednisone than in patients who received no GCS treatment [40]. An analysis of over 900 patients with SScs showed that every mg of prednisone per day increased the risk of SRC by 1.5% [39]. Importantly, patients treated with prednisone at ≥ 30 mg/day had a considerably higher incidence of SRC with normal blood pressure and much poorer prognosis (normotensive) [1]. Consequently, crucial importance is attached to the careful monitoring of SSc patients treated with GCS with respect to the development of SRC.

JOINT AND MUSCLE INVOLVEMENT

Patients with SSc who develop joint and muscle symptoms should be given individually adjusted immunomodulatory therapy, similarly to patients with severe skin lesions. Methotrexate is most commonly used as first-line treatment, followed by GCS and hydroxychloroquine [1, 26, 41].

GASTROINTESTINAL TRACT

An essential element of treatment in SSc patients with oesophageal involvement is lifestyle modification. Such patients should avoid coffee, alcohol, give up smoking and fat-rich foods. Frequent small meals are recommended, together with preventing constipation and avoiding specific medications (nonsteroidal antiinflammatory drugs). Proton pump inhibitors (PPIs) are used in the pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease and prevention of oesophageal ulcers and strictures [1, 42]. Even though there are no large randomized controlled clinical trials in patients with SSc, the efficacy of PPIs in the therapy of reflux in the general population is

TWARDZINOWY PRZEŁOM NERKOWY

Inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme* – ACE) są skuteczną i rekomendowaną formą terapii u chorych z twardzinowym przełomem nerkowym (*scleroderma renal crisis* – SRC). Prospektywna analiza wykazała, że współczynnik przeżywalności chorych z SRC, u których natychmiast po rozpoznaniu włączono inhibitory ACE, był znacząco wyższy niż u tych, którzy takiego leczenia nie otrzymali (odpowiednio 76% w czasie roku i 90% w czasie 5 lat, 85% w czasie 8 lat) [35, 36]. Warto zwrócić uwagę, że 3 z 7 chorych, którzy nie otrzymali inhibitorów ACE, zmarło w ciągu pierwszych miesięcy od rozpoczęcia SRC [36]. Zespół ekspertów EULAR uważa, że natychmiastowe włączenie dużych dawek inhibitorów ACE daje chorym na SRC ogromną szansę przeżycia. Należy zaznaczyć, że w wielu badaniach retrospektywnych stwierdzono wyraźny związek wystąpienia SRC z leczeniem glikokortykosteroidami (GKS) [36–39]. Analiza 220 chorych na SSc z SRC wykazała, że u 36% z nich 6 miesięcy przed wystąpieniem SRC stosowano terapię prednizonem w dawce 15 mg/dobę lub większej. DeMarco i wsp. zauważyli, że SRC dwukrotnie częściej występował u chorych z nasilonymi zmianami skórnyimi i przykurczami stawów leczonych prednizonem niż u tych, u których nie stosowano GKS [40]. Analiza dotycząca ponad 900 pacjentów z SSc wykazała, że każdy miligram prednizonu dziennie zwiększał o 1,5% ryzyko wystąpienia SRC [39]. Należy podkreślić, że u chorych leczonych prednizonem w dawce ≥ 30 mg/dobę znacznie częściej występował SRC z obecnością prawidłowego ciśnienia krwi i o znacznie gorszym rokowaniu (normotensyjny) [1]. Ponadto ogromne znaczenie ma uważne monitorowanie chorych na SSc stosujących GKS pod kątem wystąpienia SRC.

ZMIANY STAWOWO-MIĘŚNIOWE

W przypadku obecności dolegliwości stawowo-mięśniowych u chorych na SSc zaleca się stosowanie indywidualnie dobranej terapii immunomodulującej, podobnie jak w przypadku obecności nasilonych zmian skórnych. W pierwszej linii najczęściej stosuje się MTX, a w dalszej kolejności GKS i hydroksychlorochinę [1, 26, 41].

PRZEWÓD POKARMOWY

U chorych na SSc z zajęciem przełyku bardzo ważną jest modyfikacja stylu życia, w tym rezygnacja z picia kawy, alkoholu, palenia tytoniu, spożywania tłustych potraw, częste posiłki o małej objętości, zwalczanie zaparć, unikanie niektórych leków (niesteroidowe leki przeciwzapalne). W leczeniu farmakologicznym refluku żołądkowo-przełykowego i zapobieganiu po-

well documented [42]. EULAR experts advise that PPIs should be used with caution in patients with SSc without symptoms of oesophageal involvement, since long-term therapy with PPIs might lead to nutritional deficiencies, possibly due to reduced intestinal absorption or increased risk of bacterial overgrowth [42]. Prokinetic drugs are recommended for the management of symptomatic gastrointestinal motility disturbances (dysphagia, gastrointestinal reflux, early satiety after meals, bloating and pseudoobstruction). The most commonly used drug in this group is metoclopramide. As a dopaminergic antagonist and cholinergic agonist, metoclopramide improves tension in the lower esophageal sphincter and gastric emptying in SSc [43]. Another drug – cisapride – shows beneficial effects in terms of improving gastric emptying and tension in the lower esophageal sphincter, however the drug has either been withdrawn or has limited availability in a number of countries because of QT interval prolongation seen on ECG [42]. EULAR experts stress that since randomized clinical trials on long-term efficacy of other prokinetic agents are lacking, all available prokinetic drugs can be used in patients with SSc associated with gastrointestinal involvement on an individual basis, in consideration of potential benefits and risks to the patient [42]. Intermittent or rotating antibiotics should be used to treat symptomatic small intestine bacterial overgrowth in patients with SSc [1, 42]. There are no available randomized controlled clinical trials regarding the efficacy of antibiotics in the treatment of SSc-related intestinal bacterial overgrowth or malabsorption syndrome. Antibiotic therapy is empirical in nature, based on one or more broad-spectrum antibiotics with activity against both aerobic and anaerobic enterobacteria colonizing the gastrointestinal tract. Recommended medications include quinolones, amoxicillin with clavulanic acid, metronidazole and doxycycline [1, 42].

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

The main goal of autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with aggressive SSc is reorganization of the immune system. The procedure involves intravenous administration of high doses of chemotherapy and lymphoablative antibodies, followed by subcutaneous injection of growth factor to mobilize bone marrow stem cells which are separated from blood by leukapheresis, frozen, and administered intravenously to patients in the final stage. Autologous stem cell transplantation may be indicated in early and rapidly progressive dcSSc without significant coexisting organ involvement. A retrospective analysis of patients with dcSSc treated with ASCT showed a significant improvement in cutaneous and

wstawania owrzodzeń przełyku oraz zwężeń stosuje się inhibitory pompy protonowej (IPP) [1, 42]. Skuteczność IPP w terapii refluksu w populacji ogólnej jest dobrze potwierdzona, ale nie istnieją duże randomizowane kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z SSc [42]. Według grupy ekspertów EULAR u chorych na SSc bez objawów zajęcia przełyku IPP powinny być stosowane ostrożnie, ponieważ długotrwała terapia może prowadzić do niedoborów żywieniowych, prawdopodobnie z powodu zmniejszonej absorpcji jelitowej lub zwiększonego ryzyka przerostu bakterii [42]. W leczeniu objawowych zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego, takich jak dysfagia, refluks żołądkowo-jelitowy, uczucie wczesnej sytości po posiłku, wzdęcia, niedrożność rzekoma, rekomenduje się leki prokinetyczne. Spośród tej grupy leków najczęściej stosuje się metoklopramid. Ten antagonist dopaminergiczny i agonista cholinergiczny poprawia napięcie dolnego zwieracza przełyku i opróżnianie żołądka w SSc [43]. Inny lek – cisapryd – korzystnie wpływa na poprawę opróżniania żołądka i napięcie dolnego zwieracza przełyku, jednak w wielu krajach jest wycofany lub jego dostępność jest ograniczona z powodu wydłużania odcinka QT w badaniu EKG [42]. Grupa ekspertów EULAR podkreśla, że z powodu braku randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących długoterminowej skuteczności innych leków prokinetycznych, wszystkie dostępne leki prokinetyczne mogą być stosowane u chorych na SSc z zajęciem przewodu pokarmowego na podstawie indywidualnej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla pacjenta [42]. Antybiotyki powinny być stosowane w sposób przerywany lub rotacyjny w leczeniu objawowego nadmiernego rozrostu bakterii w jelicie cienkim [1, 42]. Nie ma randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących skuteczności antybiotyków w nadmiernym rozwoju bakterii jelitowych lub zespole złego wchłaniania w przebiegu SSc. Zastosowanie antybiotyku ma charakter empiryczny, dotyczy jednego lub więcej antybiotyków o szerokim spektrum wykazujących aktywność przeciw bakteriom tlenowym i beztlenowym kolonizującym przewód pokarmowy. Zaleca się chinolony, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, metronidazol i doksycyklinę [1, 42].

AUTOLOGICZNY PRZESZCZEP KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Zasadniczym celem zastosowania autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation* – ASCT) u chorych z agresywną postacią SSc jest reorganizacja układu immunologicznego. Procedura obejmuje podawanie wysokich dawek chemioterapii i przeciwciał limfoablacyjnych dożylnie, a następnie czynnika wzrostu podskórnym w celu mobilizacji komórek macierzystych ze szpiku, które

pulmonary lesions (increase in FVC and TLC, no effect on DLCO, improvement in HRCT), however the procedure was associated with high mortality rates (6–17%) [44, 45]. Consequently, the method can be considered after other therapeutic possibilities have been exhausted.

CONCLUSIONS

The recommendations are based on up-to-date literature data and take into account aspects included in current recommendations compiled by other scientific societies including the European Dermatology Forum guidelines [3, 46] co-created by Polish dermatologists, recommendations issued by EULAR Scleroderma Trial and Research Group [1], co-created by Polish rheumatologists, as well as recommendations released in the UK [26], USA and Canada [41], and Australia and New Zealand [47].

However, the diagnostic and therapeutic management is always chosen by the physician in charge, individually for each patient, following in-depth analysis of the patient's history, clinical features and results of additional tests.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

metodą leukaferozy są izolowane z krwi i zamrażane, a w ostatnim etapie podawane chorym dożylnie. Wskazaniem do stosowania tej procedury może być wczesna i szybko postępująca dcSSc, w której nie wystąpiły jeszcze istotne zmiany narządowe. Retrospektywna analiza pacjentów z dcSSc poddanych ASCT wykazała znaczącą poprawę zmian skórnych oraz płucnych (wzrost FVC i TLC, bez wpływu na DLCO, poprawa w HRCT), jednak procedura była obciążona wysoką śmiertelnością (6–17%) [44, 45]. W związku z tym zastosowanie tej metody może być rozważane po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych.

PODSUMOWANIE

Niniejsze rekomendacje są oparte na współczesnych danych z piśmiennictwa i uwzględniają elementy aktualnych rekomendacji innych towarzystw naukowych, w tym współtworzonych przez polskich dermatologów rekomendacji *European Dermatology Forum* [3, 46], współtworzonych przez polskich reumatologów zaleceń EULAR *Scleroderma Trial and Research Group* [1], zaleceń brytyjskich [26], amerykańskich i kanadyjskich [41], australijskich i nowozelandzkich [47].

W każdym przypadku o postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym decyduje jednak lekarz prowadzący, indywidualnie dla każdego pacjenta, po szczegółowej analizie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., Becker M., Kulak A., Allanore Y., et al.: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 1327-1339.
2. Denton C.P., Khanna D.: Systemic sclerosis. *Lancet* 2017, 390, 1685-1699.
3. Knobler R., Moizadeh P., Hunzelmann N., Kreuter A., Cozzio A., Mouthon L., et al.: European Dermatology Forum S1 – guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1401-1424.
4. Ennis H., Hughes M., Anderson M.E., Wilkinson J., Herrick A.L.: Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2, CD002069.
5. Herrick A.L.: Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28, 577-585.
6. Herrick A.L.: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013, 15, 303.
7. Scorza R., Caronni M., Mascagni B., Berruti V., Bazzi S., Micallef E., 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, 503-508.
8. Khouri C., Gailland T., Lepelley M., Roustit M., Cracowski J.L.: Fluoxetine and Raynaud's phenomenon: friend or foe? *Br J Clin Pharmacol* 2017, 83, 2307-2309.
9. Fries R., Shariat K., von Wilmowsky H., Böhm M.: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005, 112, 2980-2985.
10. Shenoy P.D., Kumar S., Jha L.K., Choudhary S.K., Singh U., Misra R., 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, 2420-2428.
11. 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, 1460-1471.

12. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M., Rainisio M., Pope J., Hachulla E., et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 3985-3993.
13. Matucci-Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E., Mayes M.D., Hsu V.M., Carpentier P., 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.
14. van Giersbergen P.L., Halabi A., Dingemans J.: Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006, 44, 113-118.
15. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., Delcroix M., Galiè N., Ghofrani H.A., et al.: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369, 809-818.
16. Ghofrani H.A., Distler O., Gerhardt F., Gorenflo M., Grünig E., Haefeli W.E., et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011, 154 (Suppl 1), S20-S33.
17. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L., Klinger J.R., Lewis S., Mandel J., et al.: Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014, 146, 449-475.
18. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z.C., et al.: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369, 330-340.
19. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D., Brundage B.H., Rubin L.J., Wigley F.M., et al.: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132, 425-434.
20. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016, 37, 67-119.
21. Shand L., Lunt M., Nihtyanova S., Hoseini M., Silman A., Black C.M., et al.: Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 2422-2431.
22. van den Hoogen F.H., Boerbooms A.M., Swaak A.J., Rasker J.J., van Lier H.J., van de Putte L.B., et al.: 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, 364-372.
23. Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R., Baron M., Ellman M., Currence S., et al.: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1351-1358.
24. Nagaraja V., Denton C.P., Khanna D.: Old medications and new targeted therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54, 1944-1953.
25. Le E.N., Wigley F.M., Shah A.A., Boin F., Hummers L.K.: Longterm experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1104-1107.
26. Denton C.P., Hughes M., Gak N., Vila J., Buch M.H., Chakravarty K., et al.: BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55, 1906-1910.
27. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., Goldin J., Roth M.D., Furst D.E., et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006, 354, 2655-2666.
28. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., Lees B., Newlands P., Goh N.S., 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, 3962-3970.
29. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J., Yan X., Lynch D., Strollo D., et al.: Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009, 136, 1333-1340.
30. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J., Furst D.E., Khanna D., Kleerup E.C., et al.: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016, 4, 708-719.
31. Jordan S., Distler J.H., Maurer B., Huscher D., van Laar J.M., Allanore Y., et al.: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 1188-1194.
32. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., Naraghi K., Marjanovic Z., Larghero J., et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 311, 2490-2498.
33. Khanna D., Albera C., Fischer A., Khalidi N., Raghu G., Chung L., et al.: An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016, 43, 1672-1679.
34. Wallace B., Vummidi D., Khanna D.: Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28, 236-245.
35. Steen V.D., Medsger T.A. Jr.: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000, 133, 600-603.
36. Guillevin L., Bérezné A., Seror R., Teixeira L., Pourrat J., Mahr A., et al.: Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51, 460-467.
37. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A., Bérezné A., Agard C., Mehrenberger M., et al.: Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 110-116.
38. Guillevin L., Bérezné A., Seror R., Teixeira L., Pourrat J., Mahr A., et al.: Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51, 460-467.
39. Montanelli G., Beretta L., Santaniello A., Scorza R.: Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31 (Suppl 76), 135-139.

40. DeMarco P.J., Weisman M.H., Seibold J.R., Furst D.E., Wong W.K., Hurwitz E.L., et al.: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2983-2989.
41. Walker K.M., Pope J., participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC); Canadian Scleroderma Research Group (CSRG): Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails: a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012, 42, 42-55.
42. Gyger G., Baron M.: Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012, 14, 22-29.
43. Ebert E.: Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40, 769-775.
44. van Laar J.M., Sullivan K.: Stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25, 719-725.
45. Sullivan K.M., Wigley F.M., Denton C.P., van Laar J.M., Furst D.E.: Haemopoietic stem-cell transplantation for systemic sclerosis. *Lancet* 2012, 379, 219.
46. Knobler R., Moinzadeh P., Hunzelmann N., Kreuter A., Cozzio A., Mouthon L., et al.: European Dermatology Forum S1 – guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1581-1594.
47. Wells A.U., Hirani N., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K., et al.: Interstitial lung disease guideline, the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008, 63 (Suppl 5), v1-v58.

Received: 29.09.2017

Accepted: 9.10.2017

Otrzymano: 29.09.2017 r.

Zaakceptowano: 9.10.2017 r.

How to cite this article

Krasowska D., Rudnicka L., Dańczak-Pazdrowska A., Chodorowska G., Woźniacka A., Lis-Święty A., Czuwara J., Maj J., Majewski S., Sysa-Jędrzejowska A., Wojas-Pelc A.: Systemic sclerosis - diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 583-596. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71831>.