

# La terapia della sclerosi sistemica

## *Therapy of systemic sclerosis*

G. Valentini

Unità Operativa di Reumatologia (SUN), Seconda Università di Napoli

### SUMMARY

*The treatment of the patient with Systemic Sclerosis has greatly improved in the last ten years, because of two kinds of achievements.*

*A number of drugs have been demonstrated to be active in some disease manifestations like alveolitis, pulmonary hypertension and complicated Raynaud's phenomenon. Some of these drugs namely cyclophosphamide and iloprost await to be confirmed as disease modifying agents.*

*The methodological approach to be made in clinical trials has been defined allowing to correctly analyze the results of published trials and plan future ones.*

Reumatismo, 2004; 56(1):1-8

### Premessa

Questo editoriale vuole rappresentare la continuazione ideale di quello da me redatto per lo stesso giornale poco più di 10 anni or sono (1). Pertanto, la terapia del paziente sclerodermico non sarà qui presentata in maniera organizzata e sistematica, rimandando per un approccio di questo tipo a quanto già pubblicato. Si cercherà, piuttosto, di focalizzare l'attenzione sui progressi intervenuti nel frattempo, sul piano strettamente terapeutico, per la disponibilità di nuovi farmaci o per la razionalizzazione dell'uso di altri già presenti precedentemente nel nostro armamentario, e sulle acquisizioni metodologiche che ci permettono oggi di valutare in modo adeguato i risultati di trials già pubblicati e, soprattutto, sono indispensabili per la programmazione corretta di trials futuri.

### ACQUISIZIONI METODOLOGICHE

L'iter speculativo che ha portato alle vedute attuali in tema di analisi dell'impatto di qualsivoglia

farmaco o procedura terapeutica sulla storia naturale della malattia (i.e. sulla evoluzione delle manifestazioni registrate alla presentazione, sullo sviluppo di nuove localizzazioni, sulla comparsa di disabilità e sulla morte), riconosce, a mio parere, il proprio punto di partenza nell'editoriale pubblicato da James Seibold, Dan Furst e Phil Clements e sul "The Journal of Rheumatology" nel 1992 (2), il cui titolo "Why everything (or nothing) seems to work in the treatment of scleroderma" lapidariamente definiva la situazione del momento.

Fino a quell'epoca, infatti, un numero enorme di farmaci, in gran maggioranza introdotti per caso (3), era stato utilizzato nella terapia della Sclerosi Sistemica (SSc), con la registrazione pressoché costante di miglioramenti nel fenomeno di Raynaud e nella sclerosi cutanea, parametri entrambi valutati con metodi grossolani (frequenza degli episodi di Raynaud indipendentemente dal periodo dell'anno; valutazione globale dell'indurimento della cute da parte dello sperimentatore e/o del paziente) e non validati. Una tale situazione aveva fatto dire a Gerald Rodnan che nessun farmaco potesse ritenersi inutile fino a quando non fosse stato utilizzato nella "sclerodermia".

Nel decennio trascorso dalla pubblicazione dell'editoriale di Seibold et al., sono state acquisite 2 nozioni fondamentali:

1) L'accertamento definitivo dell'efficacia di farmaci tesi ad interferire sulla storia naturale del-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Gabriele Valentini

Seconda Università di Napoli

Unità Operativa di Reumatologia (SUN), Policlinico,

Via Pansini 5, 80131 Napoli

E-mail: gabriele.valentini@unina2.it

la malattia non può non fondersi su trials, necessariamente controllati, preferibilmente a doppio cieco, in cui siano arruolati solo pazienti di SSc a sclerosi cutanea diffusa (4) in fase precoce di malattia (i.e. entro tre anni dall'esordio) (5). In questa fase, infatti, la malattia è comunemente in fase evolutiva: un'eventuale riduzione dello score di sclerosi cutanea, quale quello che occorre spontaneamente in fase più avanzata di malattia (6), non si realizza in questo periodo, eliminando, quindi, errori statistici di tipo 1.

- 2) La valutazione di farmaci tesi ad interferire sulla storia naturale della malattia e/o a migliorare le manifestazioni espressione dell'impegno di questo o quell'organo (ulcere ischemiche distali, alveolite, crisi renale sclerodermica etc) deve basarsi sulla utilizzazione di misure validate, di parametri, cioè, che abbiano le caratteristiche fondamentali stabilite dall'OMERACT (Outcome Measurement in Rheumatology – inizialmente Rheumatoid Arthritis – Clinical Trials) (Tab. I) (7).

La prima acquisizione ha comportato l'esigenza di sottoporre al vaglio di studi controllati farmaci pressoché universalmente utilizzati, permettendo di dimostrare la sostanziale inefficacia, sulla storia naturale della malattia, della D-penicillamina (8), proposto come terapia “di fondo” della SSc sulla base della dimostrata azione in vitro di inibizione della sintesi di collagene da parte di fibroblasti in coltura, e dei risultati di uno studio retrospettivo della scuola di Pittsburgh (9) e, successivamente, supportato in tale ruolo dai risul-

tati di uno studio prospettico condotto in pazienti “rapidamente evolutivi” (10). La stessa acquisizione ha, inoltre, comportato l'abbandono di altri farmaci quali l'interferone- $\alpha$  e la relaxina, che ad una prima analisi erano apparsi di una qualche efficacia (11, 12). L'insieme di queste evidenze dimostra che l'efficacia di qualsivoglia farmaco, ancorché supportata da validissime basi teoriche e/o da studi prospettici, non può ritenersi acquisita fin quando la sua azione non sia stata saggiata in studi controllati su (solo) pazienti di SSc a sclerosi cutanea diffusa in fase precoce di malattia.

La ricerca e la validazione di misure di risposta alle terapie sono state oggetto di una intensa attività di ricerca clinica negli anni '90, che ha portato, fra l'altro, alla identificazione, nel caso dell'artrite reumatoide, dei criteri di risposta dell'ACR, del Disease Activity Score e di indici radiologici di facile valutazione (13). Per quanto concerne la SSc, lo stato dell'arte sulle misure di outcome da utilizzare in trials clinici è stato valutato nell'Aprile del 2002 a Brisbane nel corso del VI Congresso dell'OMERACT (14). L'analisi condotta in quella sede ha permesso di definire le misure validate per i farmaci tesi a interferire su ciascuna delle localizzazioni della SSc (Tab. II). Dei parametri elencati in tabella lo score di sclerosi cutanea di Rodnan modificato e l'indice di disabilità dello HAQ possono ritenersi misure atte a valutare l'impatto di farmaci modificanti il decorso della malattia. Entrambi questi parametri, infatti, sono risultati in grado di riflettere l'andamento della malattia nel corso del

**Tabella I** - Criteri OMERACT per la definizione del ruolo di qualsivoglia parametro o insieme di parametri come misura di risposta in trials terapeutici.

TRUTH: (verità)	Face validity	(è credibile quale metodo per valutare l'andamento della malattia)
	Construct validity	(riflette ciò che si intende valutare. Ad es: la conta delle articolazioni periferiche come indice di attività di malattia nell'artrite reumatoide)
	Content validity	(riflette il processo che si intende misurare nella sua interezza. Ad es: i criteri di risposta della ACR nella artrite reumatoide)
	Criterion validity	(è una misura prognostica surrogato del processo che si intende misurare. Ad es: lo score di Larsen quale parametro predittivo del deterioramento funzionale in pazienti di artrite reumatoide)
DISCRIMINATION: (differenziazione)	Reliability	(è affidabile cioè correlata ad uno standard aureo)
	Sensitivity to change	(cambia parallelamente al processo)
FEASIBILITY: (fattibilità)		è valutabile correntemente

**Tabella II** - Parametri pronti per l'uso in trials clinici nella sclerosi sistemica.

CUTE:	Modified Rodnan skinscore
SISTEMA VASCOLARE: FR PERIFERICO	Frequenza degli episodi di fenomeno di Raynaud Durata degli episodi di fenomeno di Raynaud Numero ulcere digitali VAS medico VAS paziente RAYNAUD Condition Score
POLMONE:	Capacità vitale forzata Pressione arteriosa polmonare (cateterismo dx) Versamento pericardico
CUORE:	Scompenso cardiaco congestizio
RENE:	Pressione arteriosa Clearance della creatinina
APPARATO GASTROENTERICO:	Biopsia esofagea
APPARATO LOCOMOTORE:	Conta delle articolazioni dolenti VAS paziente CPK

tempo e predittivi della sopravvivenza (15-18). Nel corso dello stesso Congresso dell'OMERACT, Merkel presentò i dati che sarebbero poi apparsi nel Dicembre 2002 su *Arthritis and Rheumatism* (19), sulla ricerca e la validazione di misure atte a valutare l'efficacia di farmaci sul fenomeno di Raynaud e sulle ulcere ischemiche. Sono stati validati in questo aspetto molti parametri comprese le scale analogiche visive di medico e paziente, la conta delle ulcere e un parametro composito denominato score di condizione del fenomeno di Raynaud.

L'analisi della tabella II colpisce per la scarsità di misure validate per la valutazione dell'efficacia di farmaci tesi ad interferire su manifestazioni della malattia quali la cardiopatia, la pneumopatia, l'artropatia etc. Il Comitato dell'OMERACT per la SSc, diretto da Furst, ha programmato studi utili a colmare questo vuoto. Sono, inoltre, in atto tentativi atti a validare l'utilizzazione sia di indici compositi quali la scala di severità di Medsger e l'indice di attività dello European Scleroderma Study Group (20, 21).

## ACQUISIZIONI TERAPEUTICHE

La terapia della SSc è classicamente distinta in 2 parti: 1) farmaci o presidi rivolti ad interferire sulla malattia nel suo complesso (cosiddetta terapia "di fondo"); 2) farmaci o misure di supporto per le singole manifestazioni, intendendo per farmaci modificanti il decorso della malattia singole molecole e/o presidi terapeutici in grado di prolungare la vita del paziente (22). Una tale distinzione, ancorché utile sul piano nosografico, non riflette la realtà. Infatti, nell'accezione sopra citata, gli ACE inibitori, che hanno significativamente migliorato la sopravvivenza globale dei pazienti di SSc per la sola interferenza sulla crisi renale sclerodermica, potrebbero essere considerati una terapia "di fondo".

Inoltre, il miglioramento registrato nella prognosi della SSc negli ultimi 15 anni (indipendentemente dall'andamento della nefropatia) può essere ascritto, almeno in parte, ai progressi nell'approccio terapeutico alle singole manifestazioni della malattia (23).

In questi anni, l'acquisita implicazione del danno / attività endoteliale e della iperaggregabilità piastrinica nella patogenesi della malattia e la definita altissima prevalenza della esofagopatia con conseguente esofagite da reflusso (24) hanno indotto gli esperti ad utilizzare in tutti i pazienti di SSc una terapia di base fondata sulla associazione fra inibitori della pompa protonica, acido acetilsalicilico e calcio-antagonisti. Inoltre, sono stati registrati significativi progressi nella terapia di alcune manifestazioni e sono emersi dati che supportano, anche se non dimostrano in modo definitivo, la validità di alcuni farmaci o procedure nella terapia della malattie nel suo complesso.

### *Terapia delle singole manifestazioni*

Fenomeno di Raynaud complicato.

Nei pazienti nei quali, a dispetto della terapia di base sopracitata, il fenomeno di Raynaud non sia responsivo (i.e. frequenza degli attacchi e sintomatologia connessa inibenti la vita di tutti i giorni o sviluppo di ulcere ischemiche), si utilizzano i prostanoidei. L'iloprost è stato oggetto di studi controllati (25, 26), che ne hanno validato l'efficacia nella indicazione sopra riportata. Un'alternativa all'iloprost è stata offerta recentemente dalla dimostrazione, in uno studio controllato, multicentrico, dell'efficacia per tale complicanza del bosentan, antagonista recettoriale dell'endotelina 1.

In questi anni sono stati oggetto di studi non controllati la nacetilcisteina (28) e l'infliximab, quest'ultimo gravato in alcuni casi da gravi effetti collaterali. Il posto occupato da ciascuno di questi farmaci nelle terapie del fenomeno di Raynaud sclerodermico attende di essere precisato da studi randomizzati controllati.

## INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

Gli studi dell'ultimo decennio (30, 31) hanno assegnato un ruolo definito alla ciclofosfamide in boli mensili nella terapia della alveolite sclerodermica in fase attiva. La ciclofosfamide, da sola o in associazione con cortisonici a dosi decrescenti, è risultata in grado di bloccare l'evoluzione della malattia, di migliorare i volumi respiratori e la sopravvivenza.

## IPERTENSIONE POLMONARE

La terapia della ipertensione polmonare severa (i.e. di quella forma dipendente da vasculopatia delle arterie polmonari di piccolo calibro e caratteristicamente, anche se non esclusivamente, insorgenti in circa il 10% dei pazienti con SSc e sclerosi cutanea limitata a 10-20 anni dall'inizio della malattia) ha visto, in questi anni, un netto ampliamento delle possibilità terapeutiche.

L'infusione continua, di epoprostenolo (prostaciclina) si è dimostrata (32) in grado di migliorare l'emodinamica polmonare e la tolleranza allo sforzo. I problemi legati all'applicazione ed al mantenimento di un catetere permanente relegano questa terapia al posto di ultima scelta farmacologica prima di un eventuale, comunque difficilmente eseguibile, trapianto cuore-polmone.

Alternative terapeutiche fondate sull'uso di farmaci per os sono offerte dal bosentan, antagonista recettoriale della endotelina 1, che è risultato capace di migliorare la tolleranza allo sforzo, la severità della dispnea e la classe funzionale WHO (33) e dal sildenafil (34). Infine, è stata prospettata per questa indicazione la somministrazione per aerosol dell'iloprost (35).

## APPARATO GASTROENTERICO

È stata dimostrata l'efficacia della stimolazione del nervo sacrale nel trattamento della incontinenza fecale (36).

## TERAPIA MODIFICANTE IL DECORSO DELLA MALATTIA

Sono stati pubblicati i risultati iniziali di uno studio multicentrico sul trapianto di cellule staminali (37). L'alta percentuale di effetti collaterali e di decessi correlati a questa pratica terapeutica, richiedono che sia meglio precisato il tipo di pazienti da selezionare i.e. quei pazienti con decorso acuto rapidamente progressivo la cui prognosi sia più severa di quella correlata ai rischi della terapia.

In attesa di una tale definizione, un ruolo nella terapia "di fondo" della malattia appare da riservare alla ciclofosfamide e, forse, all'iloprost. La ciclofosfamide somministrata per os, in associazione con il prednisolone, in 2 studi aperti su pazienti di SSc a sclerosi cutanea diffusa in fase precoce di malattia, si è dimostrata efficace nel diminuire lo score di sclerosi cutanea (38, 39). La terapia con iloprost, in uno studio controllato randomizzato in pazienti di sottogruppi diversi con durata di malattia estremamente variabile, si è associato a riduzione dello skin score e a miglioramento della DLCO (26). Per il primo farmaco si attendono i risultati di uno studio randomizzato controllato; per il secondo quelli di un trial limitato a pazienti di SSc a sclerosi cutanea diffusa in fase precoce di malattia. Sono in corso, infine, tentativi con farmaci il cui uso è fortemente supportato da evidenze sperimentali. È questo il caso dell'alofuginone dell'anticorpo anti-TGF beta 1 e di altri farmaci (40).

## CONCLUSIONI

La "cura" della SSc non è ancora disponibile. Cionondimeno, i progressi conseguiti dalla Ricerca alla Medicina hanno permesso, nell'ultimo decennio, di migliorare le condizioni e la sopravvivenza del paziente sclerodermico.

**Parole chiave** - Sclerosi sistemica, farmaci sintomatici, farmaci modificanti il decorso della malattia, criteri di risposta.  
**Key words** - *Systemic sclerosis, symptomatic drugs, disease modifying drugs, outcome criteria.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Valentini G. Trattamento della Sclerosi Sistemica. *Reumatismo* 1992; 44: 259-64.
2. Seibold JR, Furst DE, Clements PJ. Why everything (or nothing) seems to work in the treatment of Scleroderma. *J Rheumatol* 1992; 19: 673-6.
3. Torres MA, Furst DE. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin Ann* 1990; 16: 217-41.
4. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
5. White B, Bauer EA, Goldsmith LA, Heald PW, Hoeborg MC, Katy LM et al. Guidelines for Clinical trials in Systemic Sclerosis 1. Disease modifying interventions. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 351-60.
6. Medsger TA Jr. Natural history of Systemic Sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status and psychologic well being. *Rheum Dis Clin N Ann* 2003; 29: 255-73.
7. Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P. The OMERACT filter for outcome measures in Rheumatology. *J Rheumatol* 1998; 25: 198-9.
8. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse Systemic Sclerosis. Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-203.
9. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D. Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis. A retrospective analysis. *Ann Int Med* 1982; 97: 652-9.
10. Jimenez SA, Sigal SH. A 15-years prospective study of rapidly progressive Systemic Sclerosis with D-Penicillamine. *J Rheumatol* 1991; 18: 1496-503.
11. Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J et al. Interferon- $\alpha$  does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 399-405.
12. Seibold JR, Clements PS, Korn JH. Phase III trial of relaxin in diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2001; 28: (suppl 63): 55.
13. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-48.
14. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez Almazor ME, Valentini G, Furst DE. Current status of outcome measures development for clinical trials in Systemic Sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol* 2003; 30: 1630-47.
15. Clements PJ, Huwiltz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B et al. Skin thickness score is a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: the high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-54.
16. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in Systemic Sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2828-35.
17. Steen VD, Medsger TA Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient generated scales to demonstrate change in Systemic Sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1984-91.
18. Clements PJ, Wong WK, Huwiltz EL, Furst DE, Mayes M, White B et al. The disability index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in Systemic Sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 653-61.
19. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2410-20.
20. Medsger TA Jr, Silman AJ, Sheen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA et al. A disease severity scale for Systemic Sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2959-67.
21. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman A, D'Angelo S. European multicentre study to define disease activity criteria for Systemic Sclerosis II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.
22. Seibold JR. Clinical trials: types, design and end points. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 512-5.
23. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G et al. Systemic Sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
24. Furst DE. Rational therapy in the treatment of Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 540-4.
25. Wigley FH, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Krujela G, Medsger TA et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to Systemic Sclerosis. A multicentre, placebo controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
26. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berzuti V, Bazzi S, Micalle E et al. Effect of long-term cyclic iloprost therapy in Systemic Sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
27. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of Systemic Sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2003; 42: 191-3.
28. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci Cerinic M, Salsano F, Valentini G et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to Systemic Sclerosis. A pilot study. *J Rheumatol* 2001; 28: 2257-62.
29. Menon Y, Cucurull E, Espinoza LR. Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab. *Rheumatology* 2003; 42: 1273-4.
30. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-54.

31. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Samba P, Conforti ML et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29: 731-6.
32. Badasch DB, Tapson VF, Mc Goon MD, Brundage BH, Hubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
33. Rubin LJ, Badesh DO, Barst RJ, Golià N. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
34. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weihrauch J, Wassermann K, Erdmann E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 2003; 139: 871-3.
35. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Goullard L, Onimus T, Robin S et al. Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2001; 28: 2252-6.
36. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Cohen R, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due Systemic Sclerosis. *Gut* 2002; 51: 881-3.
37. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C et al. Phase I/II trial and antologous stem cell transplantatio in Systemic Sclerosis: procedure related normality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 577-84.
38. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, Celik I. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 289-91.
39. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC et al. Effect of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 63: 171-4.
40. Lin A, TH, Clements PJ, Furst De. Update on disease modifying antistaminic drugs in the treatment of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin N Ann* 2003; 29: 409-26.