

LAVORO ORIGINALE

Due anni di terapia con bosentan dell'ipertensione arteriosa polmonare associata a connettiviti sistemiche

Two-years therapy with bosentan of pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases

H. Marotta¹, R. Montisci², F. Tiso¹, S. Pontarollo², M. Rizzo¹, F. Tona², S. Iliceto², F. Cozzi¹

¹Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia;

²Cattedra e Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Università di Padova

SUMMARY

Objective: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare but severe complication of connective tissue diseases (CTD), with a negative impact on patients survival. Bosentan, a receptor antagonist of endothelin, has been proved effective for the treatment of PAH. The aim of this study was to evaluate the effects and the safety of bosentan administered for 2 years in a group of patients with PAH related to CTD.

Methods: Twelve patients with PAH related to systemic sclerosis (8 cases), SLE (2 cases), mixed connective tissue disease (1 case) and polymyositis (1 case) attending the Rheumatology Unit of Padova University were treated with bosentan for two years. Distance walked in 6 minutes, right ventricular systolic pressure and mean pulmonary artery pressure estimated by doppler echocardiography were evaluated at baseline and after 6, 12, 18 and 24 months of treatment. Safety was assessed by laboratory tests performed every two months.

Results: During bosentan treatment, a significant decrease of right ventricular systolic pressure was observed after 6, 12, 18 and 24 months in comparison to baseline, whereas pulmonary artery mean pressure remained unchanged. Distance walked in 6 minutes slightly increased after 6 and 12 months, but significantly decreased after 18 and 24 months, mostly because complications of CTD which compromised the ability to walk arose in 4 patients. Adverse events related to bosentan were observed in 2 cases.

Conclusions: Bosentan has been demonstrated effective in reducing pulmonary arterial pressure in a two-year period of treatment. Exercise capacity improved only in the first year of therapy and worsened thereafter, suggesting the opportunity of a combination therapy for a long-term treatment of PAH related to CTD.

Reumatismo, 2007; 59(4):299-303

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è un processo patologico caratterizzato dall'incremento delle pressioni nel circolo polmonare, dovuto ad un progressivo aumento delle resistenze arteriolari. Può essere idiopatica, familiare o se-

condaria ad altre patologie quali le connettiviti, gli shunt congeniti sistemico-polmonari, l'ipertensione portale e l'infezione da HIV (1). La prevalenza della PAH nelle connettiviti sistemiche è del 10-16% nella sclerosi sistemica, del 10-15% nella connettivite mista, del 3-5% nel lupus eritematoso sistemico (2, 3).

Elemento centrale nell'eziopatogenesi della PAH è la disfunzione delle cellule endoteliali, che, in condizioni fisiologiche, producono prostaciclina, nitrossido, endothelina, trombomodulina, che regolano il flusso e le resistenze vascolari polmonari. Nella PAH le concentrazioni di tali mediatori sono alterate ed in particolare sono ridotte quelle di nitrossido e prostaciclina ed elevate quelle di endothelina (4).

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Franco Cozzi
Cattedra e U.O.C. di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Policlinico Universitario
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: franco.cozzi@unipd.it

In molti pazienti le prime manifestazioni cliniche della PAH (astenia, riduzione della tolleranza all'esercizio, dispnea, sincope da sforzo) appaiono quando il processo patologico è già di grado moderato-severo. La PAH riduce l'aspettativa e la qualità della vita nella forma idiopatica e ancor più in quelle associate alle connettiviti (5).

La terapia convenzionale (calcio-antagonisti ad alte dosi, diuretici, digitale) non è risultata capace di modificare la storia naturale della PAH e di migliorare la sopravvivenza (6). Negli ultimi dieci anni numerosi trials clinici controllati condotti in pazienti con PAH hanno dimostrato l'efficacia di farmaci agenti con meccanismi d'azione diversi. I primi sono stati i prostanoïdi: epoprostenolo in infusione e.v. continua (7, 8), treprostnil somministrato sottocute (9), ilprost per via inalatoria (10). Successivamente è stata documentata l'efficacia del sildenafil, inibitore della fosfodiesterasi-5 (11), e di bosentan e sitaxentan, antagonisti recettoriali dell'endotelina (12, 13).

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e la safety a lungo termine del bosentan in un gruppo di pazienti con PAH secondaria a connettiviti sistemiche.

PAZIENTI E METODI

Tra i 30 pazienti affetti da connettiviti sistemiche complicate da PAH afferenti alla Cattedra e U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Padova, sottoposti a terapia con bosentan negli ultimi tre anni, 12 hanno raggiunto i due anni di trattamento. Si tratta di 9 femmine e 3 maschi, affetti da sclerosi sistemica in 8 casi, LES in 2 casi, connettivite mista in 1, polimiosite in 1. All'inizio dello studio

l'età media era di $55,7 \pm 11,4$ anni, la durata media della connettivite di $11,2 \pm 4,1$ anni.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riassunte nella tabella I.

La diagnosi di ipertensione polmonare è stata posta tramite misurazione indiretta, mediante ecocolordoppler cardiaco, della pressione sistolica in ventricolo destro (PSVD) e di quella media in arteria polmonare (mPAP), assumendo rispettivamente come valori cut-off 45 mmHg per la PSVD e 30 mmHg per la mPAP. L'esame ultrasonografico, bidimensionale, M-mode e doppler, è stato eseguito presso la Cattedra di Cardiologia utilizzando apparecchi Sonos HP 5500 (Hewlett Packard, Palo Alto, USA) o Acuson Sequoia (Acuson, Mountain View, USA). La PSVD è stata misurata aggiungendo al valore della pressione in atrio destro il gradiente transtricuspidalico (derivato dalla massima velocità di rigurgito della tricuspide al colordoppler). La pressione atriale destra è stata posta pari a 5 mmHg se il rigurgito tricuspido era modesto, 8-10 mmHg se moderato con collasso della vena cava inferiore >50% durante l'inspirio e 12-15 mmHg se grave e per collasso <50% della vena cava inferiore. La PSVD veniva stimata uguale alla pressione sistolica dell'arteria polmonare in assenza di stenosi della polmonare o di ostruzione al flusso del ventricolo destro.

Il bosentan è stato somministrato alla dose di 125 mg/die per il primo mese e successivamente di 250 mg/die; in tre pazienti la dose è stata ridotta a 125 mg/die per segni di epatotossicità in due casi e per preesistente insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico in uno.

I pazienti sono stati seguiti con controlli clinici e bioumorali mensili nei primi sei mesi e successi-

Tabella I - Caratteristiche demografiche dei pazienti.

Paziente	Sesso	Età (anni)	Durata connettivite (anni)	Connettivite	ANA specifici
n. 1	F	62	15	sclerosi sistemica	anti-centromero
n. 2	F	45	12	connettivite mista	anti-U1-RNP
n. 3	F	70	7	sclerosi sistemica	anti-centromero
n. 4	M	65	13	sclerosi sistemica	anti-centromero
n. 5	F	69	12	sclerosi sistemica	anti-centromero
n. 6	M	63	5	polimiosite	ANA aspecifico
n. 7	F	61	7	sclerosi sistemica	anti-Sc170
n. 8	M	43	9	LES	anti-DNA
n. 9	F	54	12	sclerosi sistemica	anti-Sc170
n. 10	F	58	13	sclerosi sistemica	anti-centromero
n. 11	F	44	20	sclerosi sistemica	nucleolare
n. 12	F	35	9	LES	anti-DNA

vamente bimensili, per verificare l'andamento della sintomatologia e cogliere la comparsa di eventuali effetti collaterali dovuti al bosentan. Sono stati inoltre sottoposti a valutazione della classe funzionale WHO e a monitoraggio mediante ecocardiocolordoppler e six-minutes walking test (6 m-WT) dopo 6, 12, 18 e 24 mesi di terapia.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il t test per dati appaiati; è stata assunta come significativa una $p < 0,05$.

RISULTATI

Fra i 12 pazienti affetti da PAH secondaria a connettiviti sistemiche che hanno raggiunto due anni di trattamento con bosentan, al baseline 6 erano in III classe funzionale WHO e 6 erano borderline tra II e III classe.

La PSVD è diminuita significativamente dopo 6 mesi ($p < 0,001$) di terapia, e si è mantenuta ridotta rispetto al basale dopo 12 mesi ($p = 0,018$), dopo 18 mesi ($p = 0,048$) e dopo 24 mesi ($p = 0,038$). La mPAP non ha mostrato variazioni significative rispetto al basale nei due anni di trattamento con bosentan.

La distanza percorsa al 6m-WT è aumentata in maniera non significativa dopo 6 e 12 mesi, mentre si è ridotta significativamente dopo 18 e 24 mesi ($p < 0,001$).

I suddetti dati sono riassunti nella tabella II.

Dopo un anno di trattamento con bosentan, 2 pazienti erano in III e 10 in II classe funzionale WHO; dopo due anni, 4 erano in III e 8 mantenevano la II classe funzionale.

Effetti collaterali dovuti alla terapia sono stati rilevati in due pazienti che hanno presentato un rialzo significativo delle transaminasi nei primi mesi di

trattamento; peraltro riducendo la dose del bosentan a 125 mg/die i segni di epatotossicità sono regrediti.

DISCUSSIONE

Il bosentan, antagonista recettoriale dell'endotelina-1, è emerso negli ultimi anni come terapia efficace della PAH idiopatica e secondaria alle connettiviti sistemiche. Dopo i due studi pilota randomizzati in doppio-cieco che ne hanno mostrato la capacità di migliorare la performance funzionale e di ridurre i valori della pressione polmonare (14, 15), altri lavori ne hanno confermato l'efficacia a breve e a lungo termine (16, 17). Sono stati inoltre pubblicati lavori sulla sopravvivenza che hanno mostrato percentuali molto superiori rispetto alle casistiche storiche.

Secondo McLaughlin et al. (18), la sopravvivenza in 169 pazienti affetti da ipertensione polmonare idiopatica in monoterapia con bosentan era del 85% a 12 mesi e del 70% a 24 mesi, mentre quella predittiva secondo il National Institute of Health Registry era rispettivamente del 69% e del 57%. Nei pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica, la sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni risultava rispettivamente del 82%, 67% e 64%, contro il 45%, 35% e 28% dei pazienti che avevano assunto solo terapia convenzionale (19). Tali dati sono stati confermati anche da Williams et al. (20), secondo i quali la sopravvivenza ad 1 e 2 anni dalla diagnosi di PAH era del 81% e 71% nei pazienti trattati con bosentan, contro rispettivamente il 68% e il 47% nel gruppo storico.

I risultati del nostro studio confermano che il bosentan è in grado di migliorare significativamente i valori della pressione polmonare, mantenendoli ri-

Tabella II - Andamento dei parametri di valutazione della PAH.

	Basale	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
6M-WT (metri)					
media \pm ds	484,1 \pm 121,7	489,8 \pm 127,2	492,0 \pm 148,9	376,0 \pm 107,1	395,1 \pm 113,8
p		n.s.	n.s.	<0,001	<0,001
mPAP (mmHg)					
media \pm ds	37,3 \pm 7,2	38,7 \pm 11,4	37,5 \pm 10,2	39,7 \pm 7,5	35,2 \pm 5,0
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PSVD (mmHg)					
media \pm ds	66,9 \pm 15,9	54,4 \pm 19,5	60,6 \pm 17,4	61,6 \pm 20,5	60,1 \pm 22,4
p		<0,001	0,018	0,048	0,038

dotti rispetto al baseline anche a lungo termine. Inoltre 4 pazienti sono passati dalla III alla II classe funzionale nel primo anno di terapia, mantenendola in due casi anche nel secondo anno.

Nei nostri pazienti la capacità funzionale è aumentata, pur se in maniera non significativa, nel primo anno di terapia. Successivamente alcune complicanze delle connettiviti a carico degli arti inferiori (trombosi venosa, tendinite, artrite) insorte in 3 casi o il peggioramento della concomitante fibrosi polmonare in un altro paziente hanno determinato una riduzione della distanza percorsa in 6 minuti, in media di 108 metri. Peraltro anche negli altri 8 pazienti la capacità funzionale si è ridotta e la distanza percorsa è diminuita in media di 79 metri.

Questi dati suggeriscono due considerazioni. La prima è che il 6 m-WT non rappresenta un adeguato test di valutazione della capacità di esercizio nei pazienti con PAH secondaria a connettiviti (21). La seconda è che la risposta al bosentan tende mediamente a ridursi nel tempo, e ciò suggerisce

l'opportunità di potenziarne l'effetto associandovi un secondo farmaco, che agisca con un meccanismo d'azione diverso sulla PAH. In effetti i trattamenti di combinazione sembrano costituire oggi il gold standard nella terapia di questa temibile complicanza delle connettiviti sistemiche (22). Al bosentan si associa un altro farmaco qualora vi sia un peggioramento clinico o un mancato miglioramento della classe funzionale. Il farmaco aggiunto può essere il sildenafil, l'iloprost per via inalatoria o l'epoprostenolo in infusione e.v. (23-25). Quest'ultimo farmaco è l'unico dimostratosi efficace nel migliorare la sopravvivenza nei pazienti in IV classe funzionale (26).

In conclusione il nostro studio, pur con i limiti di una casistica non molto numerosa, dimostra come il bosentan mantenga la sua efficacia nel controllare i valori della pressione polmonare anche dopo due anni di trattamento nei pazienti con PAH secondaria a connettiviti sistemiche. Conferma inoltre che si tratta di un farmaco ben tollerato anche a lungo termine.

RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa polmonare è una rara ma severa complicanza delle connettiviti sistemiche. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del bosentan, antagonista del recettore dell'endotelina, somministrato per due anni in un gruppo di 12 pazienti affetti da tale complicanza.

Sono stati valutati prima del trattamento e dopo 6, 12, 18 e 24 mesi la pressione sistolica ventricolare dx e la pressione media polmonare, mediante ecocardi Doppler, e la capacità funzionale, mediante il test del cammino in 6 minuti.

È stata osservata una riduzione significativa della pressione sistolica ventricolare dx che si è mantenuta stabile nei due anni di terapia. La distanza percorsa in 6 minuti è aumentata nel primo anno, mentre si è ridotta nel secondo, sia per l'insorgenza di complicanze delle connettiviti che interferivano con il cammino, sia per una minore risposta al trattamento con bosentan. Ciò suggerisce l'opportunità di una terapia di combinazione nel trattamento a lungo termine della pressione arteriosa polmonare associata alle connettiviti sistemiche.

Parole chiave - Ipertensione arteriosa polmonare, bosentan, terapia a lungo termine.

Key words - Pulmonary arterial hypertension, bosentan, long term treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.
2. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 355-49.
3. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338-42.
4. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 14: 1655-65.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
6. Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.

8. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
9. Simmoneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
10. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70.
11. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.
12. 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.
13. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
14. Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
15. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 364: 896-903.
16. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1336-40.
17. Cozzi F, Montisci R, Marotta H, Bobbo F, Durigon N, Ruscazio M, Sfriso P, et al. Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 49-53.
18. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
19. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 10-5.
20. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926-32.
21. ATS Statement: Guidelines for the Six-minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 116: 111-117.
22. Hoeper MM, Markeyvych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
23. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houstenharris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 469-75.
24. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simmoneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35-62.
25. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simmoneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81-8.
26. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.