

LAVORO ORIGINALE

Effetti a lungo termine della terapia ciclica con ilprost nella sclerosi sistemica*

Long-term effects of cyclic therapy with ilprost in systemic sclerosis

M. Scarsi¹, M. Rossi², E. Danieli¹, A. Frigè¹, A. Grotto², A. Zambruni², P. Airò¹

¹Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica;

²Unità di Malattie Sistemiche Autoimmuni, Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

Objective: To assess the long-term effects of cyclic infusion of ilprost, a derivative of prostacyclin, on Raynaud's phenomenon-related symptoms and ischemic ulcers in patients with Systemic Sclerosis (SSc).

Methods: A retrospective analysis of prospectively collected parameters in 59 consecutive SSc patients, followed at one institution, who were treated for a median time of 52 months with ilprost for severe Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers.

Results: Among the 50 patients with ischemic ulcers at the start of therapy, 35 (70%) did not show lesions at the last observation. Despite therapy, four patients underwent amputations (two of forefoot, two of finger distal phalanges). Compared to the pre-treatment point, we observed: decrease of the Raynaud's phenomenon VAS ($p < 0.001$), and, in patients with diffuse cutaneous involvement, of the modified Rodnan skin thickness score ($p = 0.002$). The Health Assessment Questionnaire was not significantly improved.

Conclusion: Treatment with cyclic ilprost can control Raynaud's phenomenon-related symptoms and ischemic ulcers in the large majority of patients with SSc. However, a disease-modifying effect of this therapy could not be demonstrated.

Reumatismo, 2008; 60(2):114-119

INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una grave malattia multisistemica, la cui patogenesi è complessa e solo in parte conosciuta. Essa risulta tuttavia contraddistinta da fenomeni autoimmuni e da una vasculopatia che si esprime clinicamente con il fenomeno di Raynaud (fR), sintomo d'esordio della malattia nella stragrande maggioranza dei pazienti. Tra i meccanismi fisiopatologici responsabili del fR secondario alla SSc, oltre al vasospasmo, giocano un ruolo rilevante il danno dell'endotelio

vascolare e l'aumentata attivazione delle piastrine; questi processi sono responsabili dell'iperplasia fibrotica dell'intima e, infine, della restrizione del lume nelle arterie digitali (1). Alterazioni del microcircolo analoghe sono alla base di altre manifestazioni della malattia, quali l'ipertensione arteriosa polmonare e la crisi renale, e potrebbero contribuire alla sequenza di processi che conduce infine alla aumentata sintesi di collagene e di altre sostanze della matrice extracellulare, e quindi alla fibrosi della cute e degli organi viscerali.

Il tono vascolare ed il rimodellamento del microcircolo sono soggetti a complessi meccanismi di regolazione; tra i fattori che svolgono un ruolo principale in questo processo vi sono i prostanoidei, la cui azione può essere sfruttata nella terapia di alcune manifestazioni della SSc.

In particolare, ilprost è un derivato della prostaciclina, più stabile chimicamente, le cui azioni farmacologiche includono: vasodilatazione, inibizio-

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Mirko Scarsi

Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica

Spedali Civili, Piazzale Spedali Civili

25123 Brescia

E-mail: scarsi@bresciareumatologia.it

ne dell'aggregazione piastrinica, della chemotassi e dell'adesione dei leucociti all'endotelio, aumentata attività fibrinolitica, e soppressione della produzione di citochine profibrotiche (2-7).

In studi controllati a breve termine, il farmaco si è dimostrato efficace nella terapia del fR e delle ulcere ischemiche in pazienti affetti da SSc (8-9). Le informazioni sugli effetti di una terapia ciclica di lunga durata con ilprost derivano da un piccolo studio controllato (10) e da una serie di studi osservazionali (11-17), i quali suggeriscono che essa possa ridurre i sintomi correlati al fR ed il recidivare delle ulcere ischemiche, migliorando la qualità di vita dei pazienti. In un recente studio controllato abbiamo valutato la possibile azione di ilprost quale farmaco "di fondo", in grado di modificare il decorso naturale della malattia (18). Presentiamo in questa sede l'aggiornamento della nostra esperienza su 59 pazienti consecutivi, affetti da SSc, trattati per un periodo mediano di 52 mesi.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo rivalutato le cartelle di 59 pazienti consecutivi affetti da SSc trattati con ilprost presso il nostro Ospedale dal 1995. I pazienti sono stati seguiti con procedure standard simili a quelle raccomandate da una consensus conference all'uopo dedicata (19). Nessun paziente è stato perso al follow-up. I dati sono stati aggiornati al 31.12.2007. Questa coorte è stata oggetto di due precedenti pubblicazioni, aggiornate rispettivamente al 31.12.1999 (14) e al 30.6.2006 (18). Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei 59 pazienti sono descritte nella tabella I.

Sono stati valutati retrospettivamente i seguenti parametri, raccolti in modo prospettico: lo score cutaneo di Rodnan modificato (20); una scala visuo-analogica (VAS) 0-10, con cui i pazienti valutavano la gravità del fR, considerandone il numero e la durata degli episodi; l'indice di disabilità desunto dall'Health Assessment Questionnaire (HAQ) (21); gli indici spirometrici della Capacità Vitale Forzata (FVC) e della diffusione del monossido di carbonio (DLCO); la comparsa di gravi complicazioni di malattia quali: interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e crisi renale, definite secondo le procedure standard (19). La causa di morte è stata classificata come correlata alla SSc se causata direttamente o indirettamente da manifestazioni della malattia.

Tabella I - Principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati con ilprost.

	Casi (Iloprost)
Sesso (F/M)	50 / 9
Età (anni)	55 (32-72)
Durata di malattia (anni)	7 (1-24)
SSc Diffusa, "early" (%)	15 (25%)
SSc Diffusa, "late" (%)	17 (29%)
SSc Limitata, "early" (%)	6 (10%)
SSc Limitata, "late" (%)	21 (36%)
Anticorpi anti Scl-70	26 (44%)
Anticorpi anti-centromero	17 (29%)
FVC basale	104 % (76-126%)
DLCO basale	68% (47-89%)
Interstiziopatia polmonare attiva al basale	8 (13%)
Ipertensione arteriosa polmonare al basale	1 (2%)
Crisi renale al basale	0
Follow-up (mesi)	52 (37-119)

I dati sono espressi come mediana (10°-90° percentile), se non diversamente indicato

Lo studio controllato (18) è stato condotto creando un gruppo di controllo, appaiando ad ogni caso trattato con ilprost un altro paziente selezionato per: sesso, età (per decade), subset di malattia (limitata o diffusa, ISSc or dSSc, secondo la definizione di LeRoy) (22), e durata di malattia (early o late, secondo i criteri di Medsger e Steen) (23), scegliendo da un database comprendente 398 pazienti con SSc.

Terapia

I pazienti trattati con ilprost ricevevano il farmaco per infusione endovenosa della durata di 6 ore, alla dose massima tollerata (media \pm DS 1,25 \pm 0,45 ng/kg/min), per 5 giorni consecutivi come induzione e poi, un giorno ogni 3 settimane come mantenimento. La maggior parte dei pazienti era trattata anche con corticosteroidi a basse dosi, Calcio-antagonisti o altri vasodilatatori ed antiaggreganti. I pazienti con interstiziopatia polmonare attiva erano trattati con ciclofosfamide per via endovenosa (24, 25). Un piccolo numero di pazienti ha ricevuto metotrexate, o, negli anni '90, D-penicillamina o ciclosporina A per trattare sintomi cutanei ed articolari. Bosentan è stato usato per curare l'ipertensione arteriosa polmonare comparsa in 2 pazienti di controllo durante il periodo di osservazione.

Analisi Statistica

I dati sono espressi come mediana (10°-90° percentile), se non indicato altrimenti. Il confronto dei

parametri prima e dopo trattamento è stato eseguito con il test dei ranghi di Wilcoxon.

RISULTATI

A partire dal 1995, 59 pazienti affetti da SSc sono stati trattati con iloprost per infusione ciclica presso il nostro Ospedale. Al momento in cui è stata effettuata questa analisi (31 dicembre 2007), 30 di essi ricevevano ancora il farmaco. La durata mediana della terapia è stata di 52 mesi (10°-90° percentile: 19-118). Le indicazioni al trattamento e le cause della sua interruzione sono espone nella tabella II. Non abbiamo osservato reazioni gravi all'infusione, ma effetti collaterali lievi quali cefalea, nausea, vomito, lieve ipotensione, flushing erano relativa-

mente frequenti. Segnaliamo che la terapia è stata interrotta in 4 casi per eventi ischemici cardiaci avvenuti a distanza dell'infusione (in due donne di 77 e 65 anni trattate con Iloprost rispettivamente da 19 e 7 mesi, e in due uomini di 47 e 78 anni, in terapia rispettivamente da 130 e 30 mesi). L'efficacia della terapia è stata valutata in 56 pazienti che hanno ricevuto almeno 2 mesi di terapia: tra i 50 pazienti con ulcere ischemiche presenti all'avvio della terapia, 35 (70%) non manifestavano lesioni al momento dell'ultima valutazione (Tab. III).

Nonostante la terapia con Iloprost, in due pazienti con comorbidità (1 con diabete mellito, 1 con crioglobulinemia HCV-associata) è stata necessaria l'amputazione dell'avampiede. Inoltre, due pazienti hanno subito l'amputazione delle falangi distali di un dito della mano. In queste 2 pazienti, ed in un'altra giovane donna con gravi ulcere resistenti all'iloprost, abbiamo avviato terapia con bosentan (26). Tra queste tre pazienti trattate con bosentan, due hanno avuto un miglioramento clinico (27), con progressiva guarigione delle ulcere e riduzione del numero di nuove lesioni, ed assumono tuttora il trattamento, in associazione ad iloprost, rispettivamente da 45 e 20 mesi. Nel primo caso, tuttavia, la riduzione della posologia del bosentan, si è accompagnata ad una ripresa delle manifestazioni ischemiche dopo 32 mesi, ed il riavvio della terapia a pieno dosaggio si è rivelato meno efficace. La terza paziente ha sospeso la terapia con bosentan per effetti collaterali.

Come si osserva nella tabella IV, la VAS del fR e, nei pazienti con interessamento cutaneo diffuso, lo Score Cutaneo di Rodnan hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa durante terapia ciclica con Iloprost; viceversa l'HAQ non ha mostrato variazioni nel tempo.

Tabella II - Indicazioni a terapia ciclica con Iloprost e cause della sua interruzione.

INDICAZIONE A TERAPIA CON ILOPROST IN 59 PAZIENTI CON SSc	
Ulcere ischemiche	50
Fenomeno di Raynaud severo	8
Ipertensione polmonare isolata (dispnea classe II NYHA)	1
CAUSE DI INTERRUZIONE DELLA TERAPIA	
Miglioramento	6 (10%)
Scarsa compliance	4 (7%)
Gravidanza	1 (2%)
Crisi renale	2 (3%)
Ischemia miocardica	4 (7%)
Neoplasia	5 (8%)
Decesso	7 (12%)
Totale	29 (49%)

Tabella III - Decorso delle ulcere durante il trattamento ciclico con Iloprost.

Condizioni di partenza	Risoluzione delle ulcere al termine del ciclo infusivo	Persistenza di ulcere attive al termine del trattamento	
Ulcere digitali mani 44 pz	32 pz	Mani	6 pz
		Piedi	5 pz
		Entrambi	1 pz
Ulcere digitali piedi 4 pz	1 pz	Mani	0 pz
		Piedi	3 pz
		Entrambi	0 pz
Ulcere mani e piedi 2 pz	2 pz	Mani	0 pz
		Piedi	0 pz
		Entrambi	0 pz
Totale 50 pz	35 pz (70%)	15 pz (30%)	

Tabella IV - Modificazione del fenomeno di Raynaud, dell'HAQ e dello Score Cutaneo di Rodnan in corso di terapia ciclica con Iloprost.

	Prima del trattamento con Iloprost	Dopo trattamento con Iloprost	P
VAS del Fenomeno di Raynaud (0-10)	10 (5-10)	5 (2-9)	P<0.001
Health Assessment Questionare (HAQ, 0-3)	0.9 (0.3-2.2)	1.1 (0.2-2.7)	Ns
Rodnan Skin Score* (0-51)	23 (9-40)	18 (10-30)	P=0.002
I dati sono espressi come mediana (10°-90° percentile). *in 30 pazienti con interessamento cutaneo diffuso; Ns: non significativo			

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo valutato una coorte di pazienti con SSc trattati a lungo termine con infusioni cicliche di ilprost. I nostri risultati confermano che questa terapia è in grado di migliorare i sintomi direttamente correlati al fR (8-17), e che il numero di pazienti con gravi complicazioni ischemiche è relativamente modesto nei pazienti trattati in questo modo. Nei pazienti poco responsivi all'azione dei prostanoidi può essere proposto l'uso di antagonisti dei recettori per Endotelina-1 (26). Le proprietà farmacologiche di ilprost hanno indotto ad ipotizzarne una possibile azione favorevole "di fondo", ma sono disponibili solo pochi dati valutabili in questo senso. Per tale motivo in un recente studio (18) abbiamo voluto confrontare un gruppo di pazienti trattati con ilprost con un gruppo di pazienti strettamente appaiati ad essi per sesso, età, subset di malattia e durata di malattia. Il gruppo di controllo così costituito non era significativamente diverso dal gruppo dei pazienti trattati con ilprost neppure per altri parametri rilevanti, quali la presenza di autoanticorpi e di complicazioni gravi della malattia all'inizio dell'osservazione (fatta eccezione, ovviamente, per la presenza di ulcere ischemiche). Non c'era inoltre alcuna differenza nel numero di pazienti trattati, durante il follow-up, con altri farmaci che potessero avere un'azione "di fondo".

L'ipotesi di una possibile azione "di fondo" di ilprost era fondata anche su alcuni risultati, apparsi in letteratura, apparentemente favorevoli su alcuni parametri di malattia. In particolare, in uno studio controllato (10) la DLCO rimaneva stabile in un piccolo gruppo di pazienti con SSc di insorgenza recente trattati con ilprost (da $53,2 \pm 4,8\%$ prima del trattamento a $56 \pm 4,6\%$ dopo 1 anno), mentre calava in modo significativo in pazienti di controllo trattati con nifedipina (da $69,6 \pm 7,4\%$ a $61,5 \pm 6,5\%$). Tuttavia, la validità di questa osservazione risulta limitata dalla disomogeneità dei dati basali della

DLCO e dal numero molto piccolo dei pazienti analizzati (n: 5 nel gruppo ilprost e n: 3 nel gruppo nifedipina). Viceversa, in alcuni studi osservazionali a lungo-termine (14, 15) è stato rilevato un progressivo peggioramento della DLCO malgrado la terapia con ilprost. Abbiamo posto quindi particolare attenzione nella valutazione dell'evoluzione dei test spirometrici, che erano eseguiti con cadenza annuale, o più frequentemente, se clinicamente indicato: confrontando i dati di 232 test del gruppo ilprost con quelli di 299 test del gruppo di controllo, la nostra analisi ha dimostrato che il declino della FVC e della DLCO nel gruppo trattato con ilprost è paragonabile a quello di soggetti con le medesime caratteristiche di malattia non trattati in questo modo (18). I pazienti con dispnea ingravescente, o riduzione di FVC e/o DLCO, o alterazioni alla radiografia del torace sono stati sottoposti a tomografia computerizzata ad alta risoluzione, e, nella grande maggioranza dei casi, ad analisi del lavaggio bronco-alveolare. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata riscontrata neppure confrontando il numero di pazienti che hanno manifestato nel corso del follow-up la comparsa di interstiziopatia polmonare clinicamente rilevante (18).

Un altro aspetto che può essere evocato a sostegno dell'ipotesi di una possibile azione "di fondo" di ilprost deriva dalle descrizioni di un lieve, ma statisticamente significativo, miglioramento dello score cutaneo nei pazienti trattati col farmaco (10, 12, 14). Tale osservazione si è ripetuta, per quanto riguarda i pazienti con interessamento cutaneo diffuso, anche nella coorte qui descritta. Va tuttavia sottolineato che è difficile attribuire questi risultati all'azione del farmaco, poiché gli studi longitudinali documentano che in questo tipo di pazienti lo score cutaneo aumenta rapidamente nei primi anni per poi stabilizzarsi o decrescere.

Per quanto concerne le manifestazioni cliniche che sono conseguenza diretta del danno microvascolare, il numero di pazienti trattati con ilprost che manifestava la comparsa di ipertensione arteriosa

polmonare "isolata", o di crisi renale sclerodermica non era statisticamente diverso da quello rilevato nel gruppo di controllo (18). In particolare, nella nostra coorte due pazienti sono stati colpiti da crisi renale durante il periodo in cui ricevevano ilproprost. Poiché altri casi simili sono stati descritti (10), si può concludere che l'infusione ciclica di ilproprost non è in grado di prevenire lo sviluppo di questa complicazione.

Viceversa, nessuno dei pazienti trattati con ilproprost, ma due pazienti del gruppo di controllo hanno sviluppato un'ipertensione polmonare "isolata" durante il periodo di follow-up. Questa osservazione è in accordo con quella di Caramaschi et al. (17), che non hanno riscontrato alcun caso di ipertensione polmonare "isolata" in una coorte di 81 pazienti con SSc trattati con ilproprost ciclico per almeno 15 mesi (media: 61 mesi).

Nell'interpretazione di questi risultati va considerato che le ulcere ischemiche sono più gravi nei pazienti con SSc che sviluppano ipertensione polmonare che negli altri pazienti (28) e che gli individui trattati con ilproprost potrebbero perciò essere particolarmente a rischio di questa manifestazione di malattia. Non è possibile però determinare in base ai nostri dati se l'ilproprost sia in grado di prevenire questa complicazione, poichè la sua rarità non ha permesso al nostro studio di avere un potere statistico adeguato per riconoscere differenze tra i due gruppi oggetto dell'analisi. Questo particolare argomento merita quindi ulteriori studi.

Infine, il nostro studio (18) è stato il primo a valutare l'effetto della terapia con ilproprost sulla sopravvivenza dei pazienti con SSc. Se fosse stata osservata una differenza rispetto al gruppo di controllo, questa sarebbe dovuta essere stata attribuita all'azione della terapia o alla presenza delle manifestazioni cliniche che costituivano l'indicazione all'uso del farmaco (la presenza di ulcere ischemiche). Tuttavia, questa manifestazione clinica non è considerata un fattore prognostico negativo indipendente sulla sopravvivenza dei pazienti con SSc. La nostra esperienza, in cui la sopravvivenza dei pazienti trattati con ilproprost non era diversa da quella del gruppo di controllo (18), suggerisce quindi che un'azione favorevole del trattamento sia improbabile, almeno nei primi anni di cura.

In conclusione, la terapia ciclica con ilproprost si conferma molto efficace nella terapia delle ulcere ischemiche, una complicazione della SSc particolarmente rilevante per la sua frequenza (29) e l'impatto che essa ha sulla qualità di vita del paziente (16, 30). Tuttavia, nella nostra esperienza, non è stato possibile documentare un effetto significativo sull'evoluzione della malattia di base. Infatti, l'evoluzione dei test spirometrici, la frequenza delle principali complicazioni della malattia, e la sopravvivenza dei pazienti con SSc trattati con infusioni cicliche di ilproprost non erano significativamente diverse da quelle osservate in un gruppo di pazienti appaiati ad essi per sesso, età, subset di malattia e durata di malattia (18).

RIASSUNTO

La rivalutazione della nostra esperienza in 59 pazienti consecutivi con Sclerosi Sistemica trattati con infusioni cicliche di ilproprost conferma l'efficacia di questo approccio nella terapia delle ulcere ischemiche.

Tuttavia non è stato possibile documentare un effetto significativo sull'evoluzione della malattia di base. Infatti, l'evoluzione dei test spirometrici, la frequenza delle principali complicazioni della malattia, e la sopravvivenza dei pazienti così trattati (per un periodo mediano di tempo di 4 anni) non erano significativamente diverse da quelle osservate in un gruppo di pazienti appaiati ad essi per sesso, età, subset di malattia e durata di malattia.

Parole chiave - Sclerosi sistemica, ilproprost, ulcere ischemiche, fenomeno di Raynaud.

Key words - *Systemic sclerosis, ilproprost, ischemic ulcers, Raynaud's phenomenon.*

BIBLIOGRAFIA

1. Rodnan RP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980; 39: 393-408.
2. Krause W, Kraus TH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue ilproprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 61-8.
3. Nicolini FA, Mehta P, Lawson D, Mehta JL. Reduction in human neutrophil chemotaxis by prostacyclin analogue ilproprost. *Thrombosis Res* 1990; 59: 669-74.
4. Riva CM, Morganroth ML, Marks RM, Todd RF, Ward PA. Ilproprost inhibits activated human neutrophil (PMN) adherence to endothelial cells via increased cyclic AMP. *Clin Res* 1989; 37: 949A-54A.

5. Della Bella S, Molteni M, Mocellin C, Fumagalli S, Bonara P, Scorza R. Novel mode of action of ilprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins* 2001; 65: 73-83.
6. Bertele V, Mussoni L, DelRosso G. Detective fibrinolytic response in atherosclerotic patients - effect of ilprost and its possible mechanism of action. *Thromb Haemost* 1988; 60: 141-4.
7. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberberger T, et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblast and skin of the scleroderma patients. *J Clin Invest* 2001; 108: 241-50.
8. McHugh NJ, Csuka M, Watson H, Belcher G, Amadi A, Ring E F J, et al. Infusion of ilprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 43-7.
9. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous ilprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to Systemic Sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
10. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic ilprost therapy in Systemic Sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
11. Della Bella S, Molteni M, Mascagni B, Zulian C, Compasso S, Scorza R. Cytokine production in scleroderma patients: effects of therapy with either ilprost or nifedipine. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 135-41.
12. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Zeminian S, Pacor ML, Corrocher R, et al. Iloprost as cyclic five-days infusions in the treatment of scleroderma. An open pilot study in 20 patients treated for one year. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1998; 65: 745-50.
13. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, et al. Cyclosporin and ilprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology* 1999; 38: 992-6.
14. Bettoni L, Geri A, Airò P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, et al. Systemic sclerosis therapy with ilprost. A prospective observational study of 30 patients treated for a median time of 3 years. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 244-50.
15. Caramaschi P, Biasi D, Ferrari M, Volpe A, Martinelli N, Carletto A, et al. Long-term evaluation of lung function in patients affected by scleroderma treated with cyclic ilprost infusions. *Rheumatol Int* 2005; 25: 250-4.
16. Milio G, Corrado E, Genova C, Amato C, Raimondi F, Almasio PL, et al. Iloprost treatment in patients with Raynaud phenomenon secondary to Systemic Sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology* 2006; 45: 999-1004.
17. Caramaschi P, Volpe A, Tinazzi I, Bambara LM, Carletto A, Biasi D. Does cyclically ilprost infusion prevent isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis? Preliminary results. *Rheumatol Int* 2006; 27: 203-5.
18. Airò P, Rossi M, Scarsi M, Danieli E, Grotto A, Zambruni A. Disease-modifying effects of long-term cyclic ilprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 7227.
19. Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, Bombardieri S (editors). The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; (suppl 29): S1-S56.
20. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1277-80.
21. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
22. LeRoy EC, Black C, Fleischmayer R, Jablonska S, Krieg T, Mesdger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-8.
23. Medsger TA Jr, Steen VD. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE (editors): *Systemic sclerosis*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996; 51-79.
24. Airò P, Danieli E, Parrinello G, Antonioli CM, Cavazzana I, Toniati P, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 573-8.
25. Airò P, Danieli E, Rossi M, Frassi M, Cavazzana I, Scarsi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 293-6.
26. Korn JH, 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: 3985-93.
27. Danieli E, Grotto A, Rossi M, Zambruni A, Airò P. Successful therapy of Systemic Sclerosis-associated, ilprost-refractory, ischaemic digital ulcers with bosentan (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24, S-102.
28. Steen VD, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
29. Tiso F, Favaro M, Ciprian L, Cardarelli S, Rizzo M, Tonello M, et al. Digital ulcers in a cohort of 333 scleroderma patients. *Reumatismo* 2007; 59: 215-20. (Italian)
30. Danieli E, Airò P, Bettoni L, Cinquini M, Antonioli CM, Cavazzana I, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 48-54.