

Działanie niepożądane nintedanibu w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej

Adverse effect of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease in the course of systemic sclerosis

Katarzyna Grabańska-Martyńska¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Twardzina układowa (systemic sclerosis – SSc) należy do układowych chorób tkanki łącznej, które cechuje przewlekły proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym. Choroba charakteryzuje się uszkodzeniem naczyń krwionośnych, obecnością autoprzeciwciał oraz włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, w tym płuc. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 67-letniej pacjentki, chorującej od 3 lat na twardzinę układową, u której przeprowadzona diagnostyka potwierdziła zmiany śródmiąższowe płuc, obejmujące około 20% miąższu. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia nintedanibem (inhibitor angiokinaz) w ramach programu lekowego w dawce 300 mg/dobę. Po około 3 tygodniach stosowania u chorej wystąpiła biegunka. **Wyniki.** Zastosowane postępowanie – nawodnienie (suplementacja elektrolitów), leki przeciwbiegunkowe (loperamid) oraz redukcja dawki nintedanibu do 200 mg/dobę – przyniosły poprawę kliniczną. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza, że jednym z najczęstszych działań niepożądanych nintedanibu jest biegunka. *Geriatrics 2023;17:92-96. doi: 10.53139/G.20231713*

Słowa kluczowe: twardzina układowa, nintedanib, działanie niepożądane

Summary

Introduction. Systemic sclerosis (SSc) is a systemic connective tissue disease characterized by a chronic, autoimmune inflammatory process. The disease is characterized by damage to blood vessels, the presence of autoantibodies and fibrosis of the skin and internal organs, including the lungs. **Material and methods.** We present the case of a 67-year-old patient suffering from systemic sclerosis for three years, in whom the diagnostics confirmed interstitial lung changes covering about 20% of the parenchyma. The patient was qualified for treatment with nintedanib (angiokinase inhibitor) within the drug program at a dose of 300 mg/day. After about three weeks of use, the patient developed diarrhea. **Results.** The applied procedures – hydration (electrolyte supplementation), antidiarrheal drugs (loperamide), and reduction of the nintedanib dose to 200 mg/day – resulted in clinical improvement. **Conclusions.** The described case confirms that diarrhea is one of the most common adverse effects of nintedanib. *Geriatrics 2023;17:92-96. doi: 10.53139/G.20231713*

Keywords: systemic sclerosis, nintedanib, adverse effect

Wstęp

Twardzina układowa (systemic sclerosis; SSc) należy do układowych chorób tkanki łącznej, które cechuje przewlekły proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym. Choroba charakteryzuje się uszkodzeniem naczyń krwionośnych, obecnością autoprzeciwciał oraz włóknieniem skóry i narządów

wewnętrznych [1]. Etiologia choroby jest złożona i do końca niewyjaśniona. Choroba rozpoczyna się najczęściej między 30. a 40. rokiem życia, a kobiety chorują częściej niż mężczyźni [2]. W przebiegu twardziny układowej dochodzi do zajęcia skóry, układu sercowo-naczyniowego, płuc, nerek, przewodu pokarmowego, mięśni oraz układu kostno-stawowo. SSc prowadzi do

niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności a tym samym obniżenia jakości życia [3]. Na podstawie zmian skórnych oraz przebiegu klinicznego choroby wyróżnia się dwie główne postacie kliniczne SSc: ograniczoną (limited scleroderma, lSSc) oraz uogólnioną (diffuse scleroderma, dSSc) [4]. W postaci ograniczonej zmiany skórne obejmują dystalne odcinki kończyn i twarzy, przebieg kliniczny jest zwykle dość wolny, a powikłania narządowe występują w późniejszym etapie choroby. Postać uogólniona charakteryzuje się rozległymi zmianami skórnymi, które obejmują nie tylko dystalne odcinki kończyn, lecz także ramiona, uda i/lub tułów. Przebieg kliniczny jest zwykle dynamiczny, zwłaszcza w pierwszych latach trwania choroby, a powikłania narządowe pojawiają się wcześniej. Rokowanie w postaci uogólnionej twardziny układowej jest gorsze niż w postaci ograniczonej. W praktyce klinicznej spotyka się także: zespół CREST (wapnica, objaw Raynauda, zaburzenia perystaltyki przełyku, sklerodaktylia, teleangiektazje), który stanowi szczególną formę postaci ograniczonej twardziny układowej oraz twardzinę układową bez zmian skórnych (scleroderma sine scleroderma) [5,6].

Zróznicowany obraz kliniczny SSc wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Jednym z powikłań SSc jest choroba śródmiąższowa płuc, która jest też najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z twardziną układową [7]. W jej leczeniu wykorzystuje się nintedanib, inhibitor kinaz tyrozynowych.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 67, chorująca na twardzinę układową została przyjęta do oddziału w trybie pilnym z powodu zaostrzenia dolegliwości wielostawowych oraz pogorszenia tolerancji wysiłku celem diagnostyki i ewentualnej modyfikacji leczenia. Choroba rozpoczęła się we wrześniu 2020 roku bólem i obrzękiem „drobnych” stawów rąk i stawów nadgarstkowych. Wstępne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenie stawów było leczone metotreksatem i metyloprednizolonem bez poprawy klinicznej. W wykonanych ambulatoryjnie badaniach laboratoryjnych wykryto w surowicy chorej przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w mianie 1:10000 (typ świecenia jąderkowy) oraz uzyskano wynik silnie dodatni dla przeciwciał przeciw scl-70 i centomerom B w profilu ANA-3. Pacjentka w lutym 2020 była hospitalizowana na Oddziale

Reumatologii gdzie postawiono rozpoznanie twardziny układowej i rozpoczęto leczenie mykofenolanem mofetylu w dawce 2g/dobę. Dodatkowo w wywiadzie choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa, kamica pęcherzyka żółciowego oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono obrzęk podudzi, sklerodaktylię, liczne teleangiektazje, płytkie, wygojone owrzodzenia opuszek palców obu rąk, hiperkifozę odcinka piersiowego kręgosłupa oraz bolesność odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Badania laboratoryjne wykazały niedokrwistość, przesunięcia w rozmazie krwi obwodowej oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Ponadto w badaniu echosonograficznym wykryto zaburzenia relaksacji lewej komory serca oraz znacznie obniżony szczytowy przepływ wydechowy (PEF) w spirometrii. Podczas pobytu w Oddziale wykonano badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) klatki piersiowej – stwierdzono zmiany śródmiąższowe płuc, obejmujące około 20% miąższu. Oznaczono miano ANA (1:1000, typ świecenia jąderkowy, 1:320, typ świecenia ziarnisty, 1:100, typ świecenia cytoplazmatyczny), profil ANA-5 (wynik silnie dodatni dla przeciwciał przeciw Scl-70) i profil twardzinowy autoprzeciwciał (wynik silnie dodatni dla przeciwciał przeciw scl-70). Ponadto uzyskano dodatni wynik dla przeciwciał przeciw centomerom A, graniczny dla przeciwciał przeciw PM-Scl175. Przeprowadzono kwalifikację do leczenia nintedanibem w ramach programu lekowego w dawce 300 mg/dobę. Po około 3 tygodniach stosowania leku u chorej wystąpiła biegunka. Prowadzący reumatolog zalecił nawodnienie (suplementacja elektrolitów), leki przeciwbiegunkowe (loperamid) oraz zmniejszył dawkę nintedanibu do 200 mg/dobę uzyskując poprawę kliniczną.

Dyskusja

Twardzina układowa jest chorobą z grupy kolagenoz. Istotne znaczenie dla jej powstawania i rozwoju mają zaburzenia immunologiczne. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA – *antinuclear antibodies*) wykrywane są u 85 – 97 % chorych na twardzinę układową, z czułością 85% oraz niską swoistością – 54% (przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej) [8]. Rodzaj wykrywanych przeciwciał zwykle wiąże się z postacią kliniczną choroby. W przypadku twardziny typu lSSc stwierdza się przeciwciała przeciwcentromerowe (ACA – *anti-centromere antibodies*). Dla postaci dSSc są charakterystyczne przeciwciała przeciw

topoizomerazie-1 (Scl-70). U pacjentów wykrywa się ponadto przeciwciała przeciw RNA polimerazie III (RNAP-III), które wiążą się z większym występowaniem nowotworów [8].

Rozpoznanie twardziny układowej jest ustalane na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego: typowe zmiany skórne i/lub narządowe, obecność autoprzeciwciał i/lub mikroangiopatii typowej dla SSC. Pomocne w rozpoznawaniu choroby są najnowsze kryteria klasyfikacyjne opracowane przez Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (European Alliance of Associations for Rheumatology; EULAR) i Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology; ACR) z 2013 roku. Kryteria te obejmują objawy kliniczne oraz badania laboratoryjne, którym przyporządkowano określoną liczbę punktów. Rozpoznanie SSC wymaga uzyskania ≥ 9 punktów i braku innej przyczyny która lepiej tłumaczyłaby obserwowane objawy [9].

Wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu SSC może dotyczyć nawet 90% pacjentów, jednak większość rozpoznań ustala się autopsyjnie [10]. Zajęcie płuc w przebiegu SSC może dotyczyć pacjentów zarówno z uogólnioną, jak i ograniczoną postacią choroby, jednakże w postaci uogólnionej może wystąpić wcześniej [11]. W płucach obserwuje się rozsiane włóknienie śródmiąższowe, zwłóknienia wokół oskrzeli oraz opłucnej, pogrubienie błony podstawnej i zmniejszenie ilości pęcherzyków płucnych biorących udział w wymianie gazowej. Pacjenci zgłaszają suchy kaszel oraz postępującą duszność. Z kolei w badaniu przedmiotowym stwierdza się trzeszczenia (głównie u podstawy płuc). Na radiogramach widoczne są zagęszczenia lub zmiany siateczkowate zajmujące dolne pola płucne. W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT – high resolution computed tomography) klatki piersiowej aktywny proces zapalny widoczny jest jako „mleczna szyba”. W testach czynnościowych stwierdza się zmiany o charakterze restrykcji obniżenie FVC- (forced vital capacity- nasilona pojemność życiowa), TLC (total lung capacity – całkowita pojemność płuc) przy prawidłowym wskaźniku FEV1/FVC FEV1 – natężona pierwszosekundowa objętość wydechu). Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO – diffusing capacity of the lungs) ulega obniżeniu proporcjonalnie do zmniejszenia pojemności płuc. W wątpliwych przypadkach konieczne jest badanie histopatologiczne wycinka pobranego drogą biopsji płuca.

Choroba śródmiąższowa płuc o gwałtownym przebiegu zwykle rozwija się w ciągu pierwszych 2-4 lat trwania choroby [11,12]. Zasadniczym postępowaniem w przypadku jej potwierdzenia w przebiegu SSC jest leczenie immunosupresyjne. Zahamowanie zmian śródmiąższowych w płucach jest możliwe we wczesnej i aktywnej fazie choroby. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że u chorych leczonych cyklofosfamidem (CF) przez okres 12 miesięcy obserwuje się wolniejszy spadek FVC w porównaniu z grupą placebo. Porównanie 2-letniego leczenia mykofenolanem mofetylu (MMF) z roczną terapią CF wykazało porównywalną skuteczność działania obu leków, przy lepszej tolerancji MMF[13].

W leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej wykorzystuje się również tocylicumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące receptor dla interleukiny-6) oraz rytuksymab (przeciwciało monoklonalne powodujące deplecję limfocytów B poprzez wiązanie się z przezbłonnym antygenem CD20) [14,15].

W ponad 40 krajach do leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD – Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis) zatwierdzony został nintedanib. To inhibitor angiokinaz, lek o potrójnym mechanizmie działania blokujący – aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Lek wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, niezbędnych dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka i komórek okołonaczyniowych (perycytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Pod wpływem leku hamowane są również: fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src) [16,17].

W 2019 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego SENSICIS przeprowadzonego w 32 krajach, w którym wzięło udział 576 pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 300 mg/dobę lub placebo. 51,9% uczestników badania stanowili pacjenci z uogólnioną twardziną układową a 48,1% pacjenci z ograniczoną postacią twardziny układowej. Prawie połowa uczestników obserwacji (48,4%) otrzymała

MMF na początku badania. Dokonano oceny rocznego tempa spadku FVC (ml/rok), która była niższa w grupie nintedanibu niż w grupie placebo (-52,4 ml rocznie vs. -93,3 ml rocznie). Badano również profil bezpieczeństwa leku. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane, wymagające przerwania przypisanej interwencji, był wyższy w grupie nintedanibu niż w grupie placebo (16,0% vs. 8,7%). Najczęstszym obserwowanym powikłaniem była biegunka, która wystąpiła u 75,7% pacjentów przyjmujących nintedanib i u 31,6% pacjentów w grupie placebo. U 49,5% pacjentów biegunkę sklasyfikowano jako łagodną, a u 45% jako umiarkowaną. Innymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego były nudności (31,6%) oraz wymioty (24,7%). U uczestników badania obserwowano również zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub obu tych wartości co najmniej trzykrotnie powyżej górnej wartości referencyjnej (4,9%) [17].

Podobne wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leku opublikowano w 2021 roku – biegunka, najczęstsze działanie niepożądane, zgłosiło 76% pacjentów w grupie otrzymującej nintedanib. W całym 2 letnim okresie badania zmarło 19 pacjentów (dziesięć w grupie nintedanibu i dziewięciu w grupie placebo). Uznano, że jeden zgon w grupie otrzymującej nintedanib był związany z badanym lekiem [18].

Podsumowanie

Wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań narządowych ma kluczowe znaczenie dla poprawy jakości życia i zmniejszenia śmiertelności u chorych z SSC. Z uwagi na zróżnicowany przebieg kliniczny choroby postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być ustalane w zależności od ryzyka wystąpienia i/lub obecności powikłań narządowych (tzw. terapia narządowo swoista). Stosowanie nintedanibu ma kluczowe znaczenie w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej. Pacjentów stosujących lek należy poinformować, że jego najczęstszym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333,twardzina-ukladowa> (dostęp 24.06.2023).
2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139-53.
3. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
5. Kowal-Bielecka O, Bielecki M. Twardzina układowa. W: Wielka interna. Reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010;127-41.
6. Kowal-Bielecka O, Kuryliszyn-Moskal A. Twardzina układowa. W: Reumatologia praktyczna. Samborski W, Brzosko M (red.). Woters Kluwer, Warszawa 2011;149-62.
7. Lescoat A, Varga J, Matucci-Cerinic M, et al. New promising drugs for the treatment of systemic sclerosis: pathogenic considerations, enhanced classifications, and personalized medicine. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30(6): 635-52.
8. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434-44.
9. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
10. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, et al. Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia* 2019;57(4):221-33.

11. Highland KB, Garin MC, Brown KK: The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:418-29.
12. Gilson M, Zerkak D, Wipff J et al.: Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010;35:112-7.
13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
14. Genentech, Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2010 [Internet]. U.S Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125472s044lbl.pdf.
15. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3(7):e489-97.
16. Richeldi L, du Bois RM, Ganesh R, et al. for the INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med*. 2014;370(22):2071-82.
17. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSISC Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
18. Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. SENSISC trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSISC trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1):96-106.