

# Uso de rituximab en lupus eritematoso sistémico

C. Funes Soaje<sup>1</sup>, P. Alba<sup>2</sup>, C. Gobbi<sup>3</sup>, R. Ferreyra Dillon<sup>3</sup>, A. Babini<sup>1</sup>, E. Albiero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología Hospital Italiano. <sup>2</sup>Hospital Córdoba. Cátedra de Medicina I UNC, Córdoba. <sup>3</sup>Sanatorio Allende.

## Resumen

**Objetivos:** Evaluar la evolución en el transcurso de dos años en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) refractarios al tratamiento inmunosupresor convencional, que recibieron Rituximab (RTX).

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 14 pacientes con diagnóstico de LES que recibieron tratamiento con RTX, atendidos en los servicios de Reumatología del Hospital Córdoba, Sanatorio Allende y Hospital Italiano de la ciudad de Córdoba, desde el año 2006. Se recabaron datos demográficos, diagnósticos, motivos de indicación de RTX, tasas de respuestas y eventos adversos. La dosis del mismo fue de 1 gramo día 1 y 15, luego cada 6 meses. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con inmunosupresores: 12 ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil y esteroides y 2 azatioprina y micofenolato mofetil. La actividad de la enfermedad fue medida por SELNA SLEDAI basalmente, a los 6, 12 y 24 meses postratamiento. El daño acumulado fue medido por SLICC solo basalmente. En los pacientes con nefropatía según clasificación ISN/RPS 2003, se analizó la proteinuria basal, a los 6, 12 y 24 meses, sedimento urinario y función renal medida por clearance de creatinina. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerada significativa.

**Resultados:** El número total de pacientes incluidos con diagnóstico de LES fue de 14, de los cuales 12 eran de sexo femenino (85,7%) y 2 de sexo masculino (14,3%). La edad promedio fue de  $33,64 \pm 10,33$  años. Del total de pacientes, 9 presentaban compromiso renal, 3 compromiso hematológico (anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, trombocitopenia), 1 compromiso pulmonar (neumonitis lúpica aguda) y 1 artritis refractaria. De los pacientes con nefropatía, la clase histológica más frecuente fue la clase IV (proliferativa difusa) 77,8% (IC 95% 44,4-100%). El SLEDAI promedio al inicio fue de  $15,93 \pm 9,05$ , a los 6 meses  $5,86 \pm 5,57$  y a los 24 meses  $2,8 \pm 3,29$ . El SLEDAI promedio fue significativamente menor en comparación al de inicio con SLEDAI promedio a los 6 meses, a los 12 meses y a los 24 meses ( $p < 0,001$ ). Se compararon los promedios de proteinuria a los 6, 12 y 24 meses contra el promedio de proteinuria inicial. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la proteinuria inicial y la proteinuria a los 6 meses ( $p=0,011$ ), a los 12 meses ( $p=0,028$ ) y a los 24 meses ( $p=0,018$ ). En el caso del clearance de creatinina, no se encontraron modificaciones estadísticamente significativas entre el clearance inicial y el clearance a los 6, 12 y 24 meses. Los eventos adversos que se registraron durante el seguimiento en 24 meses fueron: infecciones en 3 pacientes (1 infección cutánea asociada a catéter, 1 candidiasis orofaríngea y 1 neumonía); y en 2 casos durante la infu-

## Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical response of RTX in refractory to other immunosuppressive drugs SLE patients.

**Patients and Methods:** We retrospectively studied SLE patients who were treated with rituximab (RTX) at Rheumatology Units of Córdoba Hospital, Italiano Hospital and Sanatorium Allende in Córdoba city, since 2006. We studied demographic data, indication to RTX therapy, response, and adverse events. The disease activity was measured by SLEDAI and ECLAM and organ damage by SLICC at baseline and at 6, 12 and 24 months post-treatment. Patients with SLE and renal disease were analyzed baseline proteinuria, urinary sediment, renal function was measured by creatinine clearance.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The number of patients was 14, 85.7% female with mean age of  $33.64 \pm 10.33$  years old. 9 patients had renal involvement, 3 haematological, 1 lung involvement and severe arthritis. The basal SLEDAI was  $15.93 \pm 9.05$ , and  $5.86 \pm 5.57$  and  $2.8 \pm 3.29$  at 6 and 24 months respectively ( $p < 0.001$ ). The level of proteinuria decreased from the baseline to 6, 12, 24 months ( $p=0.011$ ), ( $p=0.028$ ), ( $p=0.018$ ). The main adverse reactions were infections in 3 patients (cutaneous infection, oral candidiasis, and pneumonia) and infusions reactions in 2 cases.

**Conclusion:** RTX could be a therapeutic option in SLE patients refractory to other immunosuppressive treatment.

**Key words:** Rituximab, systemic lupus erythematosus, SLE treatment.

## Correspondencia

E-mail: paulaalba@yahoo.com

sión de RTX (1 rash cutáneo y 1 broncoespasmo) que no requirieron suspensión del mismo.

**Conclusión:** RTX es una opción terapéutica inmunosupresora frente a pacientes con LES refractarios, que no responden a inmunosupresión de primera línea.

**Palabras clave:** Rituximab, lupus eritematoso sistémico, LES tratamiento.

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una compleja enfermedad autoinmune multisistémica, con presentaciones heterogéneas y de severidad variable<sup>1</sup>. Se define por la presencia casi invariable de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes celulares, en donde algunas de las características clínicas están asociadas con determinados anticuerpos antinucleares y marcadores genéticos<sup>2</sup>. Los pacientes con LES tienen un 1,5 a 5 veces mayor riesgo de mortalidad y casi el 10% de los pacientes muere dentro de los 10 años del diagnóstico<sup>3</sup>.

La complejidad en el enfoque terapéutico en LES ha aumentado por el gran número de pacientes que no responden a las primeras líneas de terapias y a las recaídas después de la remisión clínica inicial. En estos pacientes, hay menos evidencia científica disponible para el uso de fármacos de segunda línea, que a menudo se prescriben de acuerdo a las distintas decisiones clínicas.

Aunque la patogenia del LES aún no está totalmente entendida, se conoce que los linfocitos B juegan un papel central en la patogénesis, a través de la producción de autoanticuerpos debido a la pérdida de tolerancia frente a los antígenos propios mediante una activación policlonal de células B.

En pacientes con LES, el recuento de sangre periférica de células B se encuentra reducido, y su fenotipo (caracterizado por un aumento del número de las células B naïve y plasmocitos) sugiere no sólo una activación anormal sino también una maduración anormal de las mismas<sup>4</sup>.

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD 20 (antígeno expresado en la superficie de células B). Fue aprobado en el año 1997 para el tratamiento de Linfoma No Hodgkin y en el año 2006 para el tratamiento en Artritis Reumatoidea; el uso "off-label" en LES se reportó en el año 2001<sup>5</sup>; desde entonces, se ha ido incrementando su uso.

RTX puede producir depleción de células B mediante citotoxicidad mediada por el complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, y la inducción de la apoptosis<sup>6</sup>. Si bien se ha demostrado

su efectividad de depleción a nivel periférico aún existen otros sitios como nódulos linfoides o tejidos linfoides terciarios con efectividad variable<sup>7,8</sup>.

Anolik y cols.<sup>9</sup> encontró que la terapia específica de depleción de células B con RTX mejoraba dramáticamente las anormalidades de la homeostasis de células B, reduciendo sustancialmente los niveles en sangre periférica en días a semanas y ese efecto es sostenido durante 6 meses. Esto sugiere que el uso de Rituximab podría alterar el curso de la enfermedad después de la repleción de células B.

## Objetivos

Evaluar la respuesta terapéutica en el transcurso de dos años, en pacientes con LES refractarios al tratamiento inmunosupresor convencional, que recibieron RTX.

## Materiales y métodos

Se estudiaron retrospectivamente 14 pacientes con diagnóstico de LES que recibieron tratamiento con RTX, atendidos en los servicios de Reumatología del Hospital Córdoba, Sanatorio Allende y Hospital Italiano de la ciudad de Córdoba, desde el año 2006. Se recabaron datos demográficos, diagnósticos, motivos de indicación de RTX, tasas de respuestas y eventos adversos. La dosis del mismo fue de 1 g día 1 y 15, luego cada 6 meses. La actividad de la enfermedad fue medida por SELENA SLEDAI basalmente, a los 6, 12 y 24 meses postratamiento. El daño acumulado fue medido por SLICC basalmente. En los pacientes con nefropatía según clasificación ISN/RPS 2003, se analizó la proteinuria basal, a los 6, 12 y 24 meses, sedimento urinario y función renal medida por clearance de creatinina.

Las variables categóricas se describen como proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, mientras que las variables continuas normales se describen con su media  $\pm$  desvío estándar y las no normales como medianas y rangos.

Para cada uno de los parámetros se calcularon los pro-

medios mediante el uso de test T de Student para datos apareados, considerando un error alfa bilateral de 0,05. En los contrastes de variables con distribución no normal, se utilizó la prueba de los rangos de Wilcoxon para un nivel de error alfa de 0,05.

Los datos se analizaron con Microsoft Excel y SPSS 15.0.

## Resultados

El número total de pacientes incluidos con diagnóstico de LES fue de 14, de los cuales 12 eran de sexo femenino (85,7%, IC 95% 64,3 a 100%) y 2 de sexo masculino (14,3%, IC 95% 0,0 a 35,7%). La edad promedio fue de  $33,64 \pm 10,33$  años.

Del total de pacientes con LES, 9 presentaban compromiso renal, 3 compromiso hematológico (anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, trombocitopenia), 1 compromiso pulmonar (neumonitis lúpica aguda) y 1 artritis refractaria. De los pacientes con nefropatía, la clase histológica más frecuente fue la clase IV (proliferativa difusa) 77,8% (IC 95% 44,4-100%).

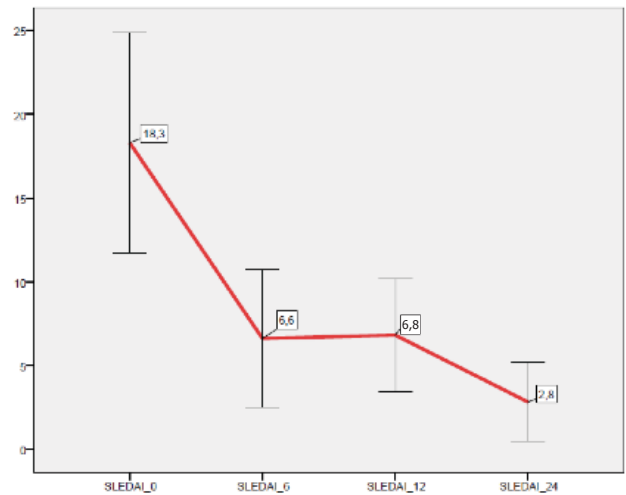
Todos los pacientes habían recibido tratamiento con inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil y esteroides. Los datos basales se resumen en Tabla 1.

N=14	
Edad	$33,64 \pm 10,33$
Sexo (F/M)	12/2
Tratamiento previo	12 (CF; MMF, AZA) 2 (MMF, AZA)
SLEDAI Basal	$15,93 \pm 9,05$
SLICC Basal	$2,14 \pm 1,35$
Proteinuria Basal	$5,99 \pm 6,09$ g/24 hs
Cl Creatinina	76,22 ml/min
CF: ciclofosfamida iv, MMF: micofenolato mofetil, AZA: azatioprina.	

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes previos a RTX.

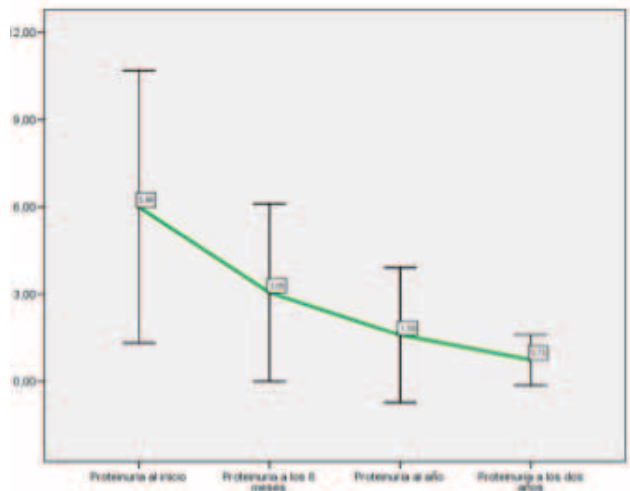
El SLICC promedio de todos los pacientes fue de  $2,14 \pm 1,35$ .

El SLEDAI promedio al inicio fue de  $15,93 \pm 9,05$ , a los 6 meses  $5,86 \pm 5,57$  y a los 24 meses  $2,8 \pm 3,29$ . El SLEDAI promedio fue significativamente menor en comparación al de inicio con SLEDAI promedio a los 6 meses ( $t=4,379$ ;  $p=0,001$ ), a los 12 meses ( $t=4,369$ ;  $p=0,001$ ) y a los 24 ( $t=5,197$ ;  $p=0,001$ ). En la comparación del SLEDAI promedio entre los meses 6, 12 y 24 no hubo diferencias estadísticamente significativas (ver Figura 1).



**Figura 1.** Promedio e IC 95% de SLEDAI al inicio y a los 6, 12 y 24 meses.

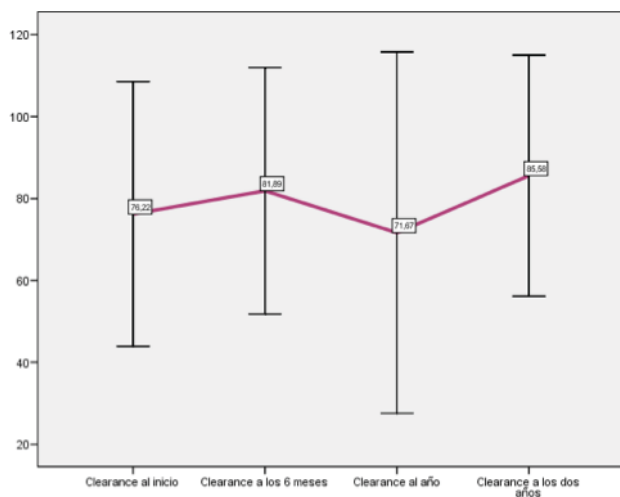
La proteinuria promedio al inicio, a los 6, 12, y 24 meses fue, respectivamente de:  $5,99 \pm 6,09$  g/24 hs,  $3,05 \pm 3,98$  g/24 hs,  $1,59 \pm 2,47$  g/24 hs y  $0,73 \pm 0,99$  g/24 hs (ver Figura 2).



**Figura 2.** Promedio e IC 95% de la proteinuria al inicio y a los 6, 12 y 24 meses.

Se compararon los promedios de proteinuria a los 6, 12 y 24 meses contra el promedio de proteinuria inicial. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la proteinuria inicial y la proteinuria a los 6 meses ( $p=0,011$ ), a los 12 meses ( $p=0,028$ ) y a los 24 meses ( $p=0,018$ ), mediante el test de rangos de Wilcoxon.

En el caso del clearance de creatinina, no se encontraron modificaciones estadísticamente significativas entre el clearance inicial y el clearance a los 6, 12 y 24 meses (ver Figura 3).



**Figura 3.** Promedio e IC 95% del clearance de creatinina al inicio y a los 6, 12 y 24 meses.

Los eventos adversos que se registraron durante el seguimiento en 24 meses fueron: infecciones en 3 pacientes (1 infección cutánea asociada a catéter, 1 candidiasis orofaríngea y 1 neumonía); y, 2 durante la infusión de RTX (1 rash cutáneo y 1 broncoespasmo) que no requirieron suspensión del mismo.

## Discusión

La sobrevida en los pacientes con LES ha mejorado dramáticamente en los últimos 50 años, principalmente por el uso juicioso de dosis de esteroides y drogas inmunosupresoras; y también con la introducción de la diálisis renal y el trasplante<sup>10</sup>. Desafortunadamente la mayoría de las causas de morbilidad se ve reflejado por el daño acumulado ocurrido ya sea por la propia enfermedad o la dosis acumulativa de esteroides en el tiempo<sup>11</sup>.

A pesar de que los estudios LUNAR y EXPLORER fallaron en demostrar superioridad del tratamiento con RTX en LES, muchos estudios abiertos han demostrado una buena respuesta frente a su uso<sup>10</sup>; si bien, dichos estudios no son estudios órgano-específico cuya ventaja sería obtener posibles mejores resultados debido a una menor heterogeneidad de la enfermedad.

Lu y cols.<sup>12</sup> publicaron una revisión del uso de RTX en 50 pacientes con LES severo refractario al tratamiento con inmunosupresores convencionales. Seis meses después de

iniciado el tratamiento, el 42 y 47% de los pacientes mostraron remisión completa y parcial respectivamente. De los pacientes seguidos durante 7,5 años solo uno permaneció con depleción de células B durante 7 años, el 53% experimentó brotes de la enfermedad y tres cuarta parte durante el año de inicio al tratamiento.

Karpouzas G. y cols.<sup>13</sup> reportaron la experiencia con RTX en 35 pacientes hispanos y afroamericanos con LES refractario, observaron una respuesta clínica e inmunológica significativa, con particular beneficio en artritis y nefritis.

Ramos-Casals y cols., en una revisión sistemática de 188 casos<sup>14</sup>, observaron una eficacia de más del 90% y un aceptable índice de eventos adversos (20%), no mucho mayor que lo observado en el uso de otros agentes biológicos inmunosupresores. También se objetivó una mejor respuesta en aquellos pacientes que habían recibido previamente ciclofosfamida. Si bien dicho estudio no definió recomendaciones para el uso “off-label” de RTX en LES, el análisis global de los datos de los casos reportados sugiere que el uso de RTX es efectivo, relativamente seguro y debería ser considerado como tratamiento de segunda línea en pacientes con LES refractario. Posteriormente el grupo BIOGEAS actualizó estos datos en 196 pacientes con iguales resultados<sup>15</sup>.

Más recientemente Díaz Lagares y cols.<sup>16</sup> en un estudio de cohorte evaluaron 164 pacientes con nefritis lúpica a quienes administraron RTX en combinación con corticoesteroides e inmunosupresores (micofenolato y ciclofosfamida). Se evaluaron los índices de respuesta a los 6 y 12 meses. Ellos concluyeron que RTX sería una opción efectiva para el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica refractaria al tratamiento estándar.

Jonsdottir y cols.<sup>17</sup> evaluaron pacientes con nefritis lúpica refractaria, en quienes la terapia con RTX obtuvo una mejoría significativa no sólo en los parámetros clínicos sino también histológicos. En este estudio, el paso de una respuesta parcial a una respuesta completa se evidenció a los 2 años del seguimiento.

Recientemente Condon y cols.<sup>18</sup> estudiaron prospectivamente en su cohorte la efectividad de un esquema de inducción con RTX más micofenolato mofetil sin tratamiento con esteroides orales con un porcentaje de respuesta completa en el 76% de los pacientes. Los mismos autores sugieren que el tratamiento con RTX podría ser una opción de tratamiento que permita la disminución en la dosis de esteroides y por consiguiente el daño acumulado en el tiempo<sup>19</sup>.

A pesar de las limitaciones de este estudio, como la naturaleza retrospectiva del mismo así como el bajo número

de pacientes incluidos, se observó cómo los parámetros de actividad de la enfermedad, así como los parámetros funcionales del compromiso renal fueron modificados de forma significativa.

Sin embargo, es importante destacar que no fue diseñado para demostrar la eficacia de RTX en tratamiento de lupus.

## Conclusión

RTX podría ser una opción terapéutica inmunosupresora frente a pacientes con LES refractarios a otras terapias, aunque su eficacia deberá ser confirmada en estudios prospectivos.

## Bibliografía

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929-939.
2. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:217-230.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299-308.
4. Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic, Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. *J Immunol* 1999; 163:3592-3596.
5. Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräff A, Uhl M, Peter HH. Catastrophic systemic lupus erythematosus" with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001 Sep 14;126(37):998-1001.
6. Maloney DG, Snith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 Suppl 2):2-9.
7. Mamani-Mastuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood* 2008; 111 (9):4653-9.
8. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the sinovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(3):772-8.
9. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3580-35-90.
10. Favas C, Isenberg DA. B-cell-depletion therapy in SLE—what are the current prospects for its acceptance? *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:711-6.
11. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39:238-44.
12. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61(4):482-7.
13. Karpouzas G, Gogia M, Moran R, et al. Rituximab therapy induces durable remissions in Hispanic and African American patients with refractory systemic lupus erythematosus (SLE) *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl 10):274.
14. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in Systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18(9):767-76.
15. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, Bertolaccini L, Khamashta MA Rituximab therapy in lupus nephritis: Current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Jun;40(3):159-69.
16. Díaz Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012 Mar; 11(5):357-64.
17. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab -clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):847-55.
18. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug; 72(8):1280-6.
19. Lightstone L. Minimising steroids in lupus nephritis--will B cell depletion pave the way? *Lupus* 2013 Apr; 22(4):390-9.