

Tratamientos Biológicos para Nefropatía Lúpica

LEONIDAS LLANOS,¹ LORETO MASSARDO²

Biological Treatment and Lupus Nephritis

Summary

Renal involvement in patients with Systemic Lupus Erythematosus is frequent causing considerable morbidity and mortality. Conventional therapy consists of immunosuppressive medications administered in two stages, induction followed by a maintenance phase. Different drugs result in similar outcomes although with adverse events and relapses. Here we present a brief review of the published literature regarding new approaches in therapy with emphasis on biological treatment and lupus nephritis.

Keywords: *Biological treatment, lupus nephritis*

Resumen

La afectación renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico es frecuente, causando un aumento tanto de la morbilidad como la mortalidad. El tratamiento convencional incluye inmunosupresores en una fase de inducción y otra de mantención, con una eficacia similar entre ellos, sin embargo pueden presentar efectos adversos graves y recaídas de la enfermedad. A continuación se presenta una breve revisión de la literatura publicada respecto a los nuevos tratamientos biológicos y nefritis lúpica.

Palabras clave: *Tratamientos biológicos, nefropatía lúpica*

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta en especial a mujeres en etapa reproductiva. El LES presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Entre ellas, el compromiso renal afecta a cerca de 2/3 de los pacientes dentro de la evolución de su enfermedad y se asocia con una mayor morbilidad y menor sobrevida.⁽¹⁾ El tratamiento convencional de la Nefropatía Lúpica (NL) tiene una fase de inducción de remisión de la NL con medicamentos que incluye los corticosteroides y Ciclofosfamida, Ciclosporina o Micofenolato, que es seguida por una fase de mantención que considera los medicamentos anteriores o también a la Azatioprina.⁽²⁾ Estos esquemas de terapia de la NL poseen una eficacia similar en términos generales, que es de alrededor de un

75% de los casos, con recaídas de la NL en aproximadamente 1/3 de los casos. Sin embargo, luego de 10 años, un porcentaje de 30% de las NL presenta deterioro de la función renal, que puede conducir a insuficiencia renal terminal o diálisis crónica o trasplante renal.⁽³⁾ Además, son frecuentes los efectos adversos, muchas veces dependientes de la droga o de las dosis utilizadas, o idiosincráticos. Por esto se hace muy necesaria la búsqueda de otras opciones de tratamiento en la NL. Así hay reportes del uso de otros inmunosupresores como Tacrolimus en NL en pacientes asiáticos⁽⁴⁾ y la introducción de anticuerpos monoclonales contra objetivos específicos de la respuesta inmunitaria involucrados en la patogenia de la enfermedad, llamados tratamientos biológicos. A continuación ofrecemos una revisión de

¹Servicio de Medicina Hospital de Los Ángeles, Servicio de Salud Biobío. ²Profesor Titular, Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

los tratamientos biológicos que se han usado para NL hasta el año 2014.

RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 presente en el linfocito B maduro. En LES se encuentran numerosos reportes de casos de su uso con éxito en manifestaciones graves de la enfermedad en estudios observacionales. Interesantemente esto no se pudo demostrar en estudios controlados en pacientes con LES. En casos que presentan compromiso renal, el estudio aleatorio y controlado “LUNAR” no mostró beneficio cuando se agregó Rituximab al esquema de Micofenolato/corticosteroides en la inducción de remisión de NL.⁽⁵⁾ Sin embargo, dado lo atractivo de su mecanismo de acción, como es el bloqueo del linfocito B con la consiguiente disminución de la formación de anticuerpos eventualmente patogénicos, se ha insistido en su uso, por ejemplo, en el estudio observacional “RITUXILUP”, en el que se administró Rituximab seguido por Micofenolato sin corticosteroides orales con resultados similares a los obtenidos históricamente por otros esquemas clásicos.⁽⁶⁾ Lo interesante es que hubo menos efectos adversos por uso de dosis altas de corticosteroides al menos durante los primeros seis meses de seguimiento.

ATACICEPT

Es una molécula que contiene el dominio extracelular de TACI (que se une a BAFF/APRIL en la superficie de la célula B) unido a IgG1. Se usó en un estudio Fase II en NL junto a Micofenolato, siendo discontinuado por aumento en la tasa de infecciones.⁽⁷⁾

BELIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra BAFF, el cual es un factor activador de células B. Es el primer medicamento biológico aprobado para el tratamiento LES no grave sin NL según los estudios BLISS-52 y BLISS-76.⁽⁸⁾ Actualmente está en curso el estudio para NL (BLISS-NL).

OCRELIZUMAB

Es un anticuerpo humanizado contra CD20. El estudio fase III “BELONG” usó Ocrelizumab junto con la terapia estándar (Ciclofosfamida o Micofenolato)

más corticosteroides orales para NL.⁽⁹⁾ Sin embargo, el estudio fue discontinuado por efectos adversos, como infecciones graves por gérmenes oportunistas.

ABATACEPT

Ésta es una molécula que inhibe la coestimulación del linfocito B bloqueando a B7 (CD80/86) mediante CTLA4 unido a IgG. Fue evaluado para NL en un estudio Fase III, en el que se utilizó Micofenolato junto a Abatacept vía e.v. o placebo. No se encontraron diferencias en el desenlace primario: respuesta renal completa al año.⁽¹⁰⁾ El estudio “ACCESS” empleó un esquema de dosis reducidas de Ciclofosfamida de inducción más placebo o Abatacept, y tampoco mostró diferencias en la respuesta renal completa a seis meses.⁽¹¹⁾

ANTICUERPO ANTI-LIGANDO CD40 (BG9588)

Este anticuerpo se une al CD40L, que es una molécula que participa en la coestimulación del linfocito T con células B, macrófagos y en la activación de células endoteliales, epiteliales y plaquetas, entre otros. Se usó en un estudio Fase II en pacientes con NL no grave junto con corticosteroides orales, no encontrándose reducción de la proteinuria al 50% (desenlace primario). Se observó una disminución de los títulos de anticuerpos anti-dsDNA y aumento de C3.⁽¹²⁾ Hubo dos infartos durante el periodo de estudio, sugiriendo alguna interacción con CD40L de plaquetas activadas.

Cabe mencionar las limitaciones en la comparación entre los distintos estudios, ya sea por las características de los pacientes (grupo étnico), tipo de Nefropatía (tipo histológico de la NL, tratamientos previos), diseño (observacional, retrospectivo, aleatorio y controlado), así como por las distintas definiciones en los estudios de lo que se entiende por Remisión Completa o Parcial de la enfermedad.

Con todo, Rovin⁽¹³⁾ propone que se pudiera utilizar la terapia biológica según el estadio patológico de la enfermedad usando bloqueadores del IFN- α , células B o células T en las etapas iniciales de desarrollo de autoinmunidad; anti-citoquinas, anti-inflamatorios y bloqueadores del complemento en la etapa de daño renal agudo; y terapia anti-fibrótica en la etapa de fibrosis, lo cual probablemente será evaluado en el futuro. Éste es un tópico en permanente cambio. Son muchas las pre-

guntas: cuáles drogas, por cuánto tiempo, cuáles combinaciones de medicamentos, si usar los biológicos a la partida de la terapia de NL o si fracasan los esquemas con Ciclofosfamida o con Micofenolato. Las guías de

terapia de NL son necesarias, pero cada enfermo debe enfrentarse individualmente, discutiendo en equipo con reumatólogos, nefrólogos y patólogos y tomando en cuenta la opinión informada del paciente.

En la tabla se muestran otros tratamientos biológicos en estudio para NL, publicados en la página clinicaltrials.gov: acceso en enero 2015

| Droga | Nombre | Tipo | Blanco | Identificador Clinicaltrials.gov |
|-----------------------|--|-----------------------|---------------|---|
| Rituximab | RING - Rituximab for Lupus Nephritis with Remission as a Goal | Anticuerpo Monoclonal | CD20 | NCT01673295 |
| Abatacept | Efficacy and Safety Study of Abatacept to Treat Lupus Nephritis | Ig-CTLA4 | B7 (CD80/86) | NCT01714817 |
| Rituximab / Belimumab | Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis | Anticuerpo Monoclonal | CD20/BLyS | NCT02260934 |
| Anti-TWEAK | BIIB023 Long-Term Extension Study in Subjects with Lupus Nephritis | Anticuerpo Monoclonal | TWEAK | NCT01930890 |
| Belimumab | Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis (BLISS-LN) | Anticuerpo Monoclonal | BlyS | NCT011639339 |
| Anti-TWEAK | BIIB023 Proof-of-Concept Study in Participants with Lupus Nephritis (ATLAS) | Anticuerpo Monoclonal | TWEAK | NCT01499355 |
| Rituximab | Comparison of the Efficacy of two Rituximab Treatment Regimens in Patients with Lupus Nephropathy (RI-TULUP) | Anticuerpo Monoclonal | CD20 | NCT01765842 |

| Druga | Nombre | Tipo | Blanco | Identificador Clinicaltrials.gov |
|---|--|-----------------------|--|----------------------------------|
| Anti-macrophage migration inhibitory factor | Safety Study of Anti-Macrophage Migration Inhibitory Factor (Anti-MIF) Antibody in Lupus Nephritis | Anticuerpo Monoclonal | Factor Inhibitory Migración Macrófagos | NCT01541670 |
| Milatumzumab | Phase Ib Study of SC Milatumzumab in SLE | Anticuerpo Monoclonal | CD74 | NCT01845740 |
| Rituximab / Blimumab | Synerg etic B-cell Immodulation in SLE (SYNBlose) | Anticuerpo Monoclonal | CD20/BLyS | NCT02284984 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-Term Mortality and Renal Outcome in a Cohort of 100 Patients with Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(6):873-880.
- Hahn BH, MacMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Filtzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazday J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(6):797-808.
- Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of Proliferative Lupus Nephritis. A Critical Approach. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:224-237.
- Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, Liao Y, Yang Z, Zhang J, Chen J, Lou T, Fu J, Kong Y, Liu Z, Fan A, Rao S, Li Z, Yu X. Short-Term Outcomes of Induction Therapy With Tacrolimus Versus Cyclophosphamide for Active Lupus Nephritis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(2):235-244.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64(4):1215-1226.
- Condon, Ashby, Pepper, Cook, Levy, Griffith, Cairns, Lightstone. 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; 72:1280-1286.
- Ginzler, Wax, Rajeswaran, Copt, Hillson, Ramos, Singer. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(1):R33.
- Manzi, Sánchez-Guerrero, Merrill, Furie, Gladman, Navarra, Ginzler, D'Cruz, Doria, Cooper, Zhong, Hough, Freimuth, Petri. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1833-1838.
- Mysler, Spindler, Guzman, Bijl, Jayne, Furie, Houssiau, Drappa, Close, Maciuca, Rao, Shahdad, Brunetta. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65(9); 2368-2379.
- Furie, Nicholls, Cheng, Houssiau, Burgos-Vargas, Chen, Hillson, Meadows-Shropshire, Kinaszczuk, Merrill. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66(2):379-389.
- The ACCESS Trial Group (2014). Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66(11):3096-3104.
- Boumpas, Furie, Manzi, Illei, Wallace, Balow, Vaishnav. A Short Course of BG9588 (Anti-CD40 Ligand Antibody) Improves Serologic Activity and Decreases Hematuria in Patients With Proliferative Lupus Glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(3):719-727.
- Rovin, Parikh. Lupus Nephritis: The Evolving Role of Novel Therapeutics. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4):677-690.

Correspondencia:

Dra. María Loreto Massardo
 Marcoleta 350 P1
 Santiago-Chile
 Fono: +56 2 26397750
 Email: massardo@med.puc.cl