



Efectos y seguridad del rituximab en esclerosis sistémica: un análisis del EUSTAR Group (Grupo Europeo de Investigaciones en Esclerodermia)

Comenta:

Lisandro Churin¹, Javier Abdala²

1. Fundación Sanatorio Güemes (Buenos Aires). 2. Hospital Central de Mendoza, Argentina

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group

Suzana Jordan,¹ Jörg H W Distler,² Britta Maurer,¹ Dörte Huscher,³ Jacob M van Laar,⁴ Yannick Allanore,⁵ Oliver Distler,¹ on behalf of the EUSTAR Rituximab study group

Objetivo

El objetivo es evaluar el efecto del rituximab (RTX) sobre la piel y la fibrosis pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica (Ssc) que pertenecen al grupo europeo de investigaciones en esclerodermia (EUSTAR) usando el diseño caso-control.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron según la clasificación para esclerodermia del Colegio Americano de Reumatología, el tratamiento con RTX y los datos de seguimiento. Los pacientes tratados con RXT fueron comparados con pacientes control no tratados con RXT de la base de datos EUSTAR. Los parámetros a comparar para la piel/fibrosis pulmonar fueron el *score* de piel de Rodman modificada (mRSS, por sus siglas en inglés), la capacidad vital forzada (CVF), la duración del seguimiento, el subtipo de esclerodermia, la duración de la enfermedad y el co-tratamiento inmunosupresor. El objetivo primario fueron los cambios en el *score* de piel de Rodman desde el inicio y durante el seguimiento en los pacientes del grupo de RXT con respecto al grupo control. El *outcome* secundario incluye cambios en la CVF y las medidas de seguridad.

Resultados

63 pacientes tratados con RXT fueron incluidos en el análisis. El análisis de casos-controles en pacientes con esclerodermia difusa severa

mostró que los cambios en el *score* de piel de Rodman fueron mayores en el grupo de RXT frente a los controles (N=25; $-24.0 \pm 5.2\%$ vs $-7.7 \pm 4.3\%$; $p=0.03$). Por otra parte, en pacientes tratados con RTX, la mRSS media se redujo significativamente durante el seguimiento en comparación con el valor inicial (26.6 ± 1.4 vs 20.3 ± 1.8 ; $p=0.0001$). Además, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, el RXT previno significativamente la futura declinación de la CVF comparada con controles (N=9; $0.4 \pm 4.4\%$ vs $-7.7 \pm 3.6\%$; $p=0.02$). Las medidas de seguridad mostraron un buen perfil, consistente con estudios previos en enfermedades reumáticas autoinmunes.

Conclusión

La comparación de pacientes con esclerodermia tratados con RXT *versus* los no tratados del estudio EUSTAR, demostró mejoría de la fibrosis de la piel y prevención del empeoramiento de la fibrosis pulmonar, soportando el concepto terapéutico de inhibición de las células B en la esclerodermia.

Comentario

La afectación pulmonar en la esclerosis sistémica (ES) comprende principalmente la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En los últimos 40 años la tasa de mortalidad por esclerosis

sistémica no ha cambiado significativamente. Sin embargo, mientras la frecuencia de muertes por falla renal ha disminuido significativamente del 42% al 6%, la proporción de muerte debido a EIP y HAP se ha incrementado.

De hecho, EIP y HAP son las dos causas principales de muerte en ES, representando el 33% y 28%, respectivamente⁽¹⁾.

Después de dos estudios doble–ciego⁽²⁾⁽³⁾ y un ensayo aleatorio controlado, en el que los pacientes tratados con ciclofosfamida (CYC) mostraron un aumento significativo o una tendencia en el aumento de la FVC, la CYC es el fármaco más usado como inducción.

Los resultados del *Scleroderma Lung Study I* mostraron que los efectos beneficiosos de la CYC oral persisten o aumentan por varios meses luego de suspender el tratamiento aunque no más allá de 12 meses; lo que sugiere que el tratamiento de mantenimiento luego de la terapia con CYC es necesario. Cuando se utiliza CYC, la toxicidad es un problema; en el corto plazo incluye leucopenia e infecciones, mientras que los efectos a largo plazo incluyen infertilidad, toxicidad de médula ósea y carcinogénesis.

Recientemente, el uso de mofetil micofenolato (MMF) en el tratamiento de EIP–ES ha producido un gran interés. Hasta el año anterior, solo se habían realizado estudios observacionales sobre la eficacia del MMF. Un reciente meta–análisis que incluyó un estudio prospectivo y cuatro retrospectivos evaluó la eficacia y seguridad del MMF y micofenolato sódico⁽⁴⁾. El resultado de este meta–análisis mostró que el micofenolato es un agente seguro y que su administración se ha relacionado con la estabilización de los parámetros de función pulmonar. Los resultados preliminares de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado “*the Scleroderma Lung Study II*” mostraron que el efecto de MMF comparado con la administración oral de CYC en pacientes con EIP–ES, fue igualmente efectivo como terapia de inducción.

Dada la eficacia demostrada en casos–reporte de enfermedad intersticial asociada a diversas enfermedades del tejido conectivo, el rituximab (RTX) ha generado gran interés. Hace algunos años, un estudio piloto randomizó 14 pacientes con ES cutánea difusa a recibir tanto RTX asociado a terapia estándar versus terapia estándar solamente⁽⁵⁾. Dos ciclos de RTX fueron administrados (al inicio y durante 24 semanas). Cada ciclo consistió en la infusión de RTX cada 4 semanas (375 mg · m⁻² · semana⁻¹). Después de un año de seguimiento, los pacientes tratados con RTX mostraron una mejoría significativa en la FVC, DLCO y *Rodnan skin score* modificado (mRss). Dos ciclos adicionales de RTX fueron administrados al grupo RTX, con un intervalo de 6 meses. Después de 2 años de seguimiento, se observó una mejoría significativa en la función

pulmonar (FVC: +9%, p<0.0001; DLCO: +10.88%, p<0.001) y afectación cutánea.

El presente estudio del grupo EUSTAR es el primer estudio multicéntrico de casos y controles–anidado con RTX en ES. A pesar de que hay un importante sesgo de selección en este estudio, el tratamiento con RTX mejoró la fibrosis cutánea y estabilizó los parámetros de función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar asociado a ES. Es para destacar que los efectos de RTX podrían evidenciarse tanto en piel como en fibrosis pulmonar. Estos efectos en dos órganos diferentes manifestados con fibrosis, evidencia el potencial de RTX como agente antifibrótico en la ES. La ventaja más importante sobre estudios previos de RTX en ES fue la inclusión de un gran grupo control usando un diseño de casos y controles anidado.

Por eso, los efectos de RTX previamente reportados en estudios no controlados podrían deberse a la historia natural de la enfermedad y no al efecto de RTX. Por otra parte, hasta el momento es el estudio reportado más grande sobre el uso de RTX en ES. También refleja la práctica clínica más que situaciones clínicas artificiales ya que los casos y los controles fueron obtenidos del registro EUSTAR y tratados por decisiones del médico local.

A pesar de que la eficacia de RTX se encuentra a la espera de validez en un RCT, los resultados son alentadores y consideramos al RTX como una opción de tratamiento válida en pacientes que no toleran la CYC o en quienes tienen contraindicaciones para la misma. RTX también puede ser usado después de CYC, en lugar de comenzar mantenimiento con MMF o AZA particularmente si el paciente no responde a CYC.

Bibliografía

- 1 Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754–763.
- 2 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1–year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 76: 1026–1034.
- 3 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double–blind, placebo–controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–3970.
- 4 Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis–associated interstitial lung disease: a meta–analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637.
- 5 Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1–year, proof–of–principle study. *Rheumatology* 2010; 49: 271–280.