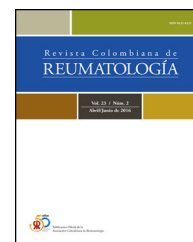




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Efectos del belimumab en pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico, un estudio prospectivo observacional



Alex Echeverri^a, Iván Posso-Osorio^a, Christian Figueroa^{a,b}, Juan-Pablo Suso^a, Andrés Hormaza^a, Fabio Bonilla-Abadía^a, Andrés Agualimpia^a, Carlos A. Cañas^a y Gabriel J. Tobón^{a,c,*}

^a GIRAT (Grupo de investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina traslacional), Fundación Valle del Lili y Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b Departamento de urgencias, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^c Laboratorio de Inmunología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2017

Aceptado el 26 de mayo de 2017

On-line el 18 de julio de 2017

Palabras clave:

Belimumab

Lupus eritematoso sistémico
Colombia

R E S U M E N

Introducción: El belimumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une e inhibe la forma soluble de Blys (estimulador de linfocitos B) y ha mostrado efectividad en el manejo del lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, se desconoce su efectividad en una población tan variable étnicamente como la colombiana.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional entre febrero de 2015 y febrero de 2016, en pacientes con LES, con enfermedad activa a pesar del tratamiento estándar, quienes fueron tratados con belimumab.

Resultados: El uso de belimumab se relacionó con una mejoría significativa en los compromisos articular, cutáneo y hematológico, con aumento de los niveles de complemento, disminución de las exacerbaciones por LES y de las hospitalizaciones, además de una menor actividad calculada por SLEDAI después de 3 meses de utilización y con una estabilidad mantenida hasta los 9 meses.

Conclusiones: Se observó que el belimumab es útil en pacientes colombianos con LES que son refractarios a la terapia estándar, especialmente en manifestaciones articulares, hematológicas y cutáneas, en un entorno de pacientes de la vida real.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.05.007>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effects of belimumab in Colombian patients with systemic lupus erythematosus; a prospective observational study

A B S T R A C T

Keywords:

Belimumab

Systemic lupus erythematosus

Colombian patients

Introduction: Belimumab, a monoclonal type Ig G1 antibody that binds and inhibits the soluble form of the Blys (B lymphocyte stimulator) has shown to be effective in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). However, its effectiveness is unknown in an ethnically variable population, such as in Colombia.

Methods: A prospective observational study was conducted between February 2015 and February 2016 on patients with active SLE disease despite being on standard treatment and who were treated with Belimumab.

Results: Belimumab showed a significant improvement in joint, cutaneous and haematological involvement, with an increase in complement levels, a decrease in lupus crises and hospital admissions. After 3 months there was lower activity, calculated by SLEDAI, with stability for 9 months.

Conclusions: In a real-life patient setting, it was observed that belimumab was useful in Colombian patients with SLE and refractory to standard therapy, especially in the joint, haematological, and cutaneous manifestations.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, de origen autoinmune y de etiología desconocida. Dentro de los principales mecanismos patogénicos se encuentra la producción de autoanticuerpos, la activación del complemento, la producción de citocinas y moléculas de coestimulación, la activación de células B y el depósito de complejos inmunes.

El medicamento belimumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une e inhibe la forma soluble de Blys (estimulador de linfocitos B, también conocido como BAFF) que ha mostrado efectividad en el manejo del LES^{1,2}. La seguridad y la utilidad del belimumab se han demostrado en estudios de fase II y III (BLISS-52 y BLISS-76)^{3,4}. Varios beneficios en el grupo tratado con belimumab se demostraron en estos estudios aleatorizados, como un menor uso de esteroides, una menor actividad de la enfermedad (en varios puntajes de evaluación incluyendo la PGA, SF-36 y Selena-SLEDAI), y una mayor respuesta en pacientes con mayor actividad de la enfermedad (autoanticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos y aquellos con SELENA-SLEDAI > 8). Estos hallazgos se mantuvieron en el estudio de seguimiento (BLISS-76), durante 7 años en 1.746 pacientes de todo el mundo⁴. Teniendo en cuenta el corto tiempo que se ha utilizado belimumab en pacientes con LES y los pocos estudios realizados en el contexto clínico real en diferentes poblaciones étnicas, describimos el efecto del belimumab en pacientes colombianos tratados durante 9 meses.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional entre febrero de 2015 y febrero de 2016 en pacientes con LES, con

enfermedad activa, a pesar del tratamiento estándar, quienes fueron tratados con belimumab (10 mg/kg/dosis, 0-2-4 y luego cada 4 semanas). Todos los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación del LES⁵ y fueron evaluados en el Centro de Referencia de Enfermedades Autoinmunes de la Fundación Valle del Lili, Cali; se contó con autorización del comité de ética institucional y los pacientes que fueron incluidos firmaron el consentimiento informado. Se recogió información clínica e inmunológica al inicio y cada 3 meses. Las variables principales incluyeron dosis de prednisolona o equivalente, la presencia de exacerbaciones, necesidad de hospitalización, niveles de reactantes de fase aguda, niveles de complemento, títulos anti-ADN de doble cadena y niveles de actividad de la enfermedad determinados por Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLEDAI). Los resultados se compararon entre la línea de base y cada 3 meses utilizando la prueba de Wilcoxon para datos no apareados y la prueba T para datos apareados según la distribución de los datos (tabla 1).

Resultados

Después de un número medio de 7 ciclos, se evidenciaron resultados positivos. Ocho pacientes fueron incluidos en la línea de base, todas mujeres. La edad media de inclusión fue de $32,2 \pm 3,2$ años y la duración media de la enfermedad fue de 11,25 años. Dos pacientes tenían una asociación con síndrome antifosfolípido. La dosis media de base de prednisolona fue de 15,31 mg/día y el SLEDAI inicial fue alto (7,37). El tratamiento con belimumab fue indicado por la presencia de un compromiso articular refractario (n = 8), cutáneo (n = 7) y hematológico (n = 3) dado por anemia hemolítica (un paciente) y leucocitos < 4.000/ μ L (2 pacientes) a pesar de la terapia estándar incluyendo esteroides, antimaláricos, metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina o rituximab. La tabla 2 muestra los

Tabla 1 – Seguimiento de los pacientes

Tiempo 0 vs. 3 meses			
	Tiempo 0	3 meses	Valor p
Número de pacientes	8	8	
C3 ^{a,c} (mg/dL)	82,5 ± 25,14	89,02 ± 22,07	0,4038
C4 ^{a,c} (mg/dL)	13,54 ± 14,92	17,67 ± 14,21	0,072
VSG ^{a,c} (mm/h)	35 ± 35,7	24,71 ± 19,86	0,4301
PCR ^{a,c} (mg/dL)	0,69 ± 0,96	0,52 ± 0,39	0,5503
Anti-ADN ^{b,d}	180 (40-320)	30 (0-320)	0,159
SLEDAI ^{a,c}	7,37 ± 2,87	4,12 ± 2,74	0,0019
Necesidad de hospitalización por cada periodo, número ^{a,c}	3,62 ± 2,32	1 ± 1,06	0,0031
Dosis prednisona ^{a,c} (mg/día)	15,31 ± 15,37	9,21 ± 6,15	0,265
Tiempo 0 vs. 6 meses			
	Tiempo 0	6 meses	Valor p
Número de pacientes	8	7	
C3 ^{b,d} (mg/dL)	79,5 (67,8-85)	90 (84-127)	0,625
C4 ^{a,c} (mg/dL)	15,19 ± 15,31	23,67 ± 17,54	0,0199
VSG ^{a,c} (mm/h)	48,6 ± 34,28	22,2 ± 10,89	0,114
PCR ^{b,d} (mg/dL)	0,58 (0,11-1,06)	1,1 (0,029-1,4)	0,1763
Anti-ADN ^{a,c}	250 ± 140	125 ± 148,21	0,1912
SLEDAI ^{a,c}	7,85 ± 2,73	2,71 ± 1,70	0,002
Necesidad de hospitalización por cada periodo, número ^{a,c}	3,57 ± 2,50	0,71 ± 0,75	0,0117
Dosis prednisona ^{b,d} (mg/día)	10 (7,5-25)	10 (5-12,5)	0,1677
Tiempo 0 vs. 9 meses			
	Tiempo 0	9 meses	Valor p
Número de pacientes	8	5	
C3 ^{a,c} (mg/dL)	72,52 ± 13,17	94,99 ± 32,2	0,164
C4 ^{b,d} (mg/dL)	10,3 (30,1,8-12)	12,1 (8,7-14)	0,568
VSG ^{a,c} (mm/h)	33,8 ± 10,18	17,2 ± 10,18	0,3293
PCR ^{b,d} (mg/dL)	0,11 (00,01-00,58)	0,24 (0,024-0,45)	0,6858
Anti-ADN ^{b,d}	320 (40-320)	160 (20-320)	0,5862
SLEDAI ^{a,c}	8,2 ± 3,19	2,2 ± 1,78	0,0414
Necesidad de hospitalización por cada periodo, número ^{a,c}	4 ± 2,91	0,6 ± 0,54	0,0388
Dosis prednisona ^{b,d} (mg/día)	18,5 ± 19,49	18,5 ± 19,49	0,2511
^a Promedio ± DE. ^b Mediana (RIC). ^c Prueba T. ^d Prueba Wilcoxon.			

medicamentos inmunosupresores recibidos previamente y el tiempo de tratamiento de estos. Durante el tratamiento con belimumab, no se demostraron eventos adversos relacionados con la infusión. Dos pacientes presentaron complicaciones infecciosas (un caso de infección del tracto urinario y un caso de sinusitis). Tres pacientes suspendieron el belimumab, un caso debido a eventos adversos (paciente con cefalea durante 12 semanas que duró el tratamiento sin respuesta al manejo convencional de cefalea y mejoría completa al suspender el belimumab) y otros 2 casos por falta de efectividad (un paciente a las 24 semanas de tratamiento debido a presencia de nefritis lúpica y falla renal, y otro paciente a las 21 semanas debido a compromiso cutáneo que no mejoró con el medicamento).

En los 5 casos restantes, el belimumab mostró una mejoría significativa en los compromisos articular (esta mejoría

se evaluó clínicamente y con el puntaje SLEDAI), cutáneo y hematológico, con aumento de los niveles de complemento, disminución de las exacerbaciones lúpicas y de las hospitalizaciones, además de una menor actividad calculada por SLEDAI (tabla 1) después de 3 meses y estable luego de 9 meses. Los títulos anti-ADN permanecieron estables durante el tratamiento con belimumab.

Discusión

Este estudio muestra los efectos del belimumab en un grupo étnicamente muy variable como lo es la población colombiana. Los resultados son consistentes con lo reportado en otras series de pacientes de la vida real. Un estudio brasileño de una cohorte de 48 pacientes con LES, que recibieron

Tabla 2 – Medicamentos previos y concomitantes junto con la terapia con belimumab

	PRED	MTX	CQ	LFN	TCZ	MMF	CFM	AZA	HCQ	CsA	RTX
Paciente 1	(60) ^c	(6) ^a	(2) ^a	(25) ^a					(12) ^a		(3 C) ^a
Paciente 2	(130) ^c	(27) ^b	(120) ^c		(48) ^b			(14) ^a			
Paciente 3	(165) ^c		(10) ^b			(14) ^b	(3 g) ^a	(45) ^b	(5) ^a		(4 C) ^a
Paciente 4	(234) ^c		(8) ^b			(7) ^a		(40) ^c	(35) ^c		(2 C) ^a
Paciente 5	(58) ^c		(40) ^b				(0,5 g) ^a	(14) ^b			(6 C) ^b
Paciente 6	(48) ^c		(48) ^c			(6) ^a	(3,5 g) ^c	(7) ^a		(24) ^c	
Paciente 7	(150) ^c					(72) ^c	(3,75 g) ^b	(12) ^b			(4 C) ^a
Paciente 8	(36) ^c		(36) ^c				(3 g) ^c	(30) ^c			

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CQ: cloroquina; CsA: ciclosporina; HCQ: hidroxiclolorquina; LFN: leflunomida; MMF: micofenolato; MTX: metotrexato; PRED: prednisolona; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab.

El paciente recibió el tratamiento antes del belimumab, el número indica los meses durante los que recibió el manejo.

RTX: En rituximab el valor en el paréntesis indica el número de ciclos (C).

CFM: En ciclofosfamida el valor en el paréntesis indica la dosis acumulada en gramos (g) del medicamento.

^a El medicamento fue suspendido debido a reacción adversa.

^b El medicamento fue suspendido debido a refractariedad al manejo.

^c El medicamento se continuó durante el manejo con belimumab.

manejo con belimumab, evidenció una mejoría del SLEDAI de 12 ± 3 a $2,5 \pm 2,5$ con una disminución de la dosis de esteroides de $30 \pm 12,5$ a $7,5 \pm 5$ mg/día, con valores de p significativos⁶. Nuestro estudio evidenció una disminución del SLEDAI de $8,2 \pm 3,19$ a $2,2 \pm 1,78$ con un valor de $p < 0,05$ a los 9 meses de seguimiento, sin embargo, la disminución en la dosis de esteroide no fue estadísticamente significativa en nuestra cohorte, esto debido probablemente al número reducido de pacientes, dado que, como se evidencia en la [tabla 1](#), sí hubo una tendencia a la disminución de los esteroides especialmente entre el tiempo cero y la evaluación a los 3 meses. En el 2014 se publicó una cohorte italiana con 18 pacientes que fueron tratados con belimumab por 9 meses y, al igual que en la serie anteriormente reportada, los resultados fueron concordantes con nuestros hallazgos. Estos pacientes presentaron una reducción del SLEDAI de 9 a 6 con valor $p < 0,05$ y una reducción del uso de esteroides de 66,3 a 46,9 mg/semana con valor de $p < 0,05$ ⁷.

Nuestro estudio no evidenció aumento del complemento o disminución de la VSG, PCR, anti-ADN de manera significativa. Esto es concordante con lo reportado en ambas series, italiana y brasilera, donde no se encontraron cambios significativos en los reactantes de fase aguda. En nuestro estudio se evidenció, adicionalmente, una disminución estadísticamente significativa del número de hospitalizaciones, entre el tiempo cero comparado con los 9 meses, de $4 \pm 2,91$ a $0,6 \pm 0,54$, siendo un resultado interesante y no reportado en las otras series, el cual puede tener un impacto significativo desde el punto de vista de utilización de recursos de salud. Un punto adicional de discusión tiene relación con el tiempo para alcanzar los cambios significativos. Los estudios anteriores mencionan que la mejoría de los parámetros SLEDAI y la disminución de dosis de esteroide se hicieron notorias a partir de los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, en nuestra serie, estos hallazgos se presentaron desde el primer control realizado a los 3 meses y se mantuvieron hasta los 9 meses.

En cuanto a la falta de efectividad, en 2 de nuestros pacientes se tuvo que suspender el medicamento, esto representa el 25% de los pacientes, pero dado que la muestra es pequeña,

no podemos concluir que esto se presentará en muestras más grandes.

Conclusiones

Se observó que el belimumab es útil en pacientes colombianos con LES que son refractarios a la terapia estándar, especialmente en manifestaciones articulares, hematológicas y cutáneas, en un entorno de pacientes de la vida real. Estos resultados no pueden ser ampliamente generalizables dado que la muestra de pacientes es pequeña y esa es la limitación mayor de nuestro estudio, pero son resultados valiosos, dado que muestra el comportamiento del medicamento en un contexto real, principalmente respecto al número de hospitalizaciones y son resultados similares a los observados en las otras series publicadas. Se requiere un estudio más grande para poder evaluar el efecto del medicamento a largo plazo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000118.
2. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Belimumab decreases flare rate and hinders the expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;1:115-23.
3. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-31.
4. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-30.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
6. Scheinberg M, de Melo FFN, Bueno AN, Costa CM, de Azevedo Bahr MLA, Reis ER. Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: From clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1719-23.
7. Andreoli L, Reggia R, Pea L, Frassi M, Zanola A, Cartella S, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16:651-3.