

Eficacia de guselkumab en hidradenitis supurativa refractaria a otras dianas terapéuticas

MARTINEZ ITURRIAGA S

Servicio de Farmacia. Hospital Garcia Orcoyen (Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea). Estella. Navarra (España)

Fecha de recepción: 29/06/2022 - Fecha de aceptación: 14/07/2022

RESUMEN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica de la piel que cursa con abscesos y dolor en las lesiones, y es conocida como una de las enfermedades más restrictivas en dermatología con importantes efectos de calidad de vida para los pacientes que la sufren. El abordaje terapéutico convencional consiste en antibióticos, dapsona, o corticoides intralesionales que en muchos casos no responden de manera adecuada teniendo que recurrir a adalimumab de administración quincenal, único tratamiento biológico actualmente autorizado por la Agencia Española de Medicamento para esta indicación. No obstante, existen nuevas dianas molecu-

lares comercializadas para otras patologías dermatológicas en las que la bibliografía, aunque de manera escasa, reporta casos de éxito en HS refractaria a tratamientos convencionales o adalimumab. Las vías moleculares son IL-17 e IL-23. Se describe la óptima eficacia conseguida con guselkumab (anti IL-23) en paciente joven con importante repercusión en calidad de vida tras 18 meses de tratamiento. Se concluye con la necesidad de seguir investigando el papel de IL-17 e IL-23 en el desarrollo de HS de carácter refractario, definir las pautas posológicas más eficaces desde el inicio y facilitar el acceso a los pacientes candidatos por parte de las agencias reguladoras.

Palabras clave: **Hidradenitis supurativa, refractaria, guselkumab.**

Efficacy of guselkumab in hidradenitis suppurativa refractory to other therapeutic targets

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic skin disease that causes abscesses and pain in the lesions, and is known as one of the most restrictive diseases in dermatology with significant effects on quality of life for patients who suffer from it. The conventional therapeutic approach consists of antibiotics, dapsona, or intralesional corticosteroids

that in many cases do not respond adequately, having to resort to biweekly administration of adalimumab, the only biological treatment currently authorized by the Spanish Medicines Agency for this indication. However, there are new molecular targets marketed for other dermatological pathologies in which the literature, reports successful cases in HS refractory to conventional

treatments or adalimumab. The molecular pathways are IL-17 and IL-23. The efficacy achieved with guselkumab (anti IL-23) in a young patient with significant impact on quality of life after 18 months of treatment is described. It concludes with the need to continue investigating the role of IL-17 and IL-23 in the development of refractory SH, define the most effective dosage regimens from the beginning and facilitate access to candidate patients by regulatory agencies.

Key words: **Hidradenitis suppurativa, refractory, guselkumab.**

INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por autoinflamación que produce abscesos, nódulos, fistulas y cicatrización en las áreas afectadas. Es conocida como una de las enfermedades más restrictivas de la vida en dermatología con efectos altamente negativos con respecto al Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)¹.

El tratamiento con la terapia convencional (antibióticos, dapsona, o corticoides intralesionales) puede no ser efectivo en las formas más graves que recurren a adalimumab sub-

cutáneo, único anticuerpo monoclonal autorizado en España y con tasa de respuesta que no supera el 52-57%². Parece que podrían existir otras vías patogénicas involucradas en la HS además del TNF como el eje IL-23/IL-17, que han demostrado eficacia en el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, pitiriasis rubra pilaris, pénfigo y esclerosis sistémica³⁻⁴.

Es necesario estudiar la eficacia de estas nuevas vías que aún no cuentan con la autorización de la Agencia Española del Medicamento para las formas graves de HS.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 35 años en seguimiento por Dermatología desde 2009 por hidrosadenitis inguinal, glútea, axilar y acné inverso facial.

Desde el diagnóstico a la actualidad ha recibido tratamiento convencional con doxicilina, combinación de rifamicina y clindamicina, isotretinoína, acompañada de exeresis lesionales, y otros antibióticos como amoxicilina/clavulanico y ciprofloxacino, y corticoides tanto orales (prednisona) como inyectables (betametasona y triamcinolona).

En 2016 inicia terapia anti-TNF con adalimumab según ficha técnica (inducción 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg semana 4, y mantenimiento de 40 mg cada 15 días) hasta enero 2019, momento en el que se decide intensificar la dosis a 80 mg cada 15 días.

En 2019, ante la aparición de brotes continuados durante el tratamiento con adalimumab intensificado, se decide cambio de diana a ustekinumab 90 mg cada 12 semanas sin manifiesta mejoría pese a la intensificación a cada 8 semanas. (uso fuera de indicación)

En 2020, tras un año de tratamiento con ustekinumab se plantea el cambio de diana y se evalúan tanto anti IL-17 como anti IL-23 comercializadas en psoriasis refractaria con tasas de éxito, pero sin indicación aprobada para HS.

Se propone desde el Servicio de Farmacia el inicio con guselkumab en pauta de 100 mg semana 0 y 4, y continuación cada 8 semanas (misma posología que psoriasis). Se tramita el uso fuera de indicación. La farmacéutica evalúa periódicamente la eficacia según resultado del cuestionario

DLQI y tasa de brotes/año desde el inicio de tratamiento a la actualidad (diciembre 2020 – junio 2022). En las entrevistas clínicas mantenidas, la paciente refiere una gran mejoría respecto a los tratamientos previos, tanto en tasa de brotes/año como en reducción del DLQI.

Se muestra en la tabla 1 la evolución y abordaje de la enfermedad desde 2017 (tras un año con adalimumab) hasta la actualidad. En la figura 1 se manifiesta la eficacia medida en reducción de brotes/año y del DLQI. No se detecta ninguna reacción adversa al tratamiento y la adherencia es completa, pasando de administración quincenal con adalimumab a bimensual con guselkumab.

DISCUSIÓN

Aunque existe más experiencia en el empleo de ustekinumab (anti IL12-23) o secukinumab (anti-IL17) para formas refractarias a anti-TNF donde hay ensayos clínicos en marcha investigando diferentes pautas posológicas⁵, a raíz de la aparición de moléculas anti IL-23 para psoriasis surge la necesidad de conocer la eficacia de estas en los casos más graves de HS en los que las terapias anteriores también fallan.

En la bibliografía reportada se obtienen resultados de series de casos, sobre todo para el uso de guselkumab, que resulta muy ventajoso en el caso de enfermedades concomitantes como Crohn y psoriasis donde la vía IL-23 parece tener mayor influencia⁶. Asimismo, estudios reportan tasas del 63% de mejoría y un 20% de inactivación de la HS⁷. Los datos de eficacia se evalúan mediante el sistema de puntuación internacional de hidradenitis supurativa (IHS4), escala

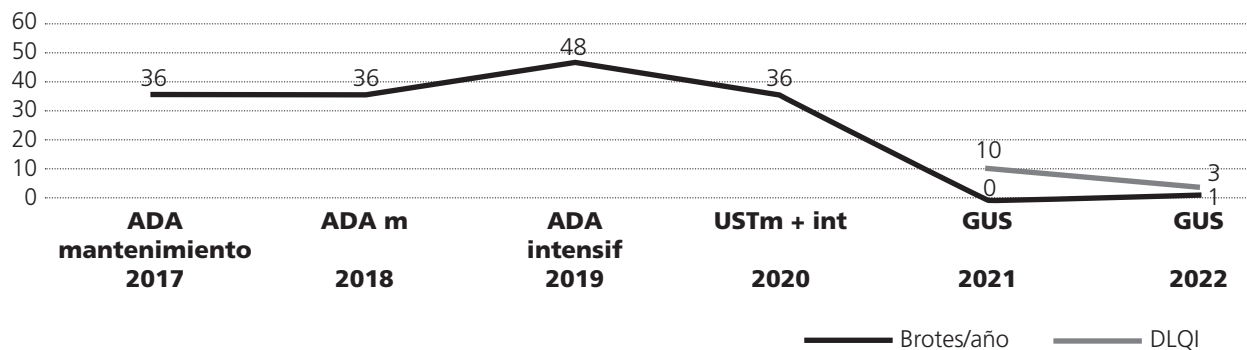
Tabla 1. Evolución del abordaje terapéutico de HS refractaria

Año	Tratamiento/pauta	Tasa brotes/año **	Síntomas	DLQI * (puntuación)
2017	Adalimumab según ficha técnica (mantenimiento 40 mg/15 días)	36	Acné muy doloroso y quilon en cara	
2018	Adalimumab mantenimiento 40 mg/15 días	36	Aparición de nuevas lesiones en labio e ingles (requiere administración de corticoides vía oral y parenteral)	
2019	Adalimumab intensificado 80 mg/15días	48	Lesiones nuevas en muslos y nalgas (requiere tratamiento antibiótico y corticoides orales y parenterales)	
2020	Ustekinumab semanas 0,4 y c/12 semanas	36	No mejoría subjetiva frente a adalimumab, nuevos brotes y manifiesto dolor	
	Ustekinumab intensificado 90mg/8semana		No mejoría subjetiva	
2021	Inicio guselkumab 100 mg semana 0, 4 y cada 8 semanas	1	Mejoría subjetiva respecto a tratamientos previos. Menos dolor	13 (4/12/2020) 7 (5/12/2021)
2022	Guselkumab mantenimiento 100 mg cada 8 semanas	1	Mejoría subjetiva respecto a tratamientos previos. Menos dolor	3 (27/6/2022)

*significado de la puntuación DLQI:

0-1 sin efecto en la vida del paciente; 2-5 afecta discretamente la vida del paciente; 6-10 efecto moderado en la vida del paciente; 11-20 gran repercusión en la vida del paciente; 21-30 repercusión extrema en la vida del paciente.

**la tasa de brotes/año se calcula según manifestación de la paciente, considerando una media de 3-4 brotes/mes previo al tratamiento con guselkumab.

Figura 1. Eficacia terapéutica en HS refractaria (medidas como reducción brotes/año y disminución puntuación DLQI)

analógica visual (EVA) para el dolor y las puntuaciones del DLQI antes del tratamiento y 2-3 meses después de la inducción⁸. Las dosis empleadas son las mismas que en psoriasis. Podría sugerirse que, de la misma manera, que adalimumab en HS se emplea en pautas semanales, guselkumab podría resultar más ventajoso acortando las administraciones (mantenimiento cada 4 semanas)⁹.

Tildrakizumab y risankizumab, de más reciente comercialización que guselkumab, reportan casos aislados en la bibliografía. Para tildrakizumab la bibliografía reporta posologías de 100 mg en semana 0 y 4, seguidos de 200 mg cada 4 semanas. Todos los pacientes presentaron mejoría en los nódulos a las 8 semanas desde el inicio, con reducción en el DLQI y escala EVA en la semana 8 y 20. No se describieron efectos adversos. No existieron factores de riesgo modificados que pudieran suponer mejoría¹⁰.

Risankizumab manifiesta eficacia en la semana 16 con posologías idénticas a las empleadas en psoriasis (150 mg en la semana 0, 4 y mantenimiento cada 12 semanas) mediante la reducción del DLQI, escala EVA, de los nódulos y también de parámetros bioquímicos como la PCR, sin manifestar ningún efecto adverso¹¹.

Por tanto, pese a que parece eficaz y seguro el empleo de anti IL-23 en estos casos de HS, existen limitaciones aun por los casos aislados reportados, poca muestra y corta duración de las terapias. No se conoce con exactitud las posologías necesarias para poder tratar HS de manera eficaz, aunque parece probable que las pautas de mantenimiento deban ser más cortas en el tiempo que las empleadas en psoriasis¹⁰.

Nuestra experiencia en una HS refractaria tratada con guselkumab permite conseguir la reducción DLQI y tasa de brotes/año, así como mejoría subjetiva prácticamente a las primeras semanas del inicio. Tras 18 meses desde la inducción inicial, la paciente considera una mejora subjetiva en la mayoría de los ítems del cuestionario DLQI: picor, dolor, escozor, incomodidad, molestias en la piel referidas a la realización de actividades cotidianas y ejercicio físico, actividades sociales, trabajo y vida sexual. No han aparecido nuevas lesiones y el dolor de las presentes va en descenso. La terapia ha resultado eficaz y segura en el caso reportado sin haber coexistido factores de riesgo que puedan haber contribuido. Todavía no se ha necesitado intensificar la pauta a cada 4 semanas, pero podría ser el siguiente escalón en caso de fallo en la respuesta.

No obstante, es necesario dilucidar la función potencial de los anticuerpos anti IL-23 para esta enfermedad. De la misma manera, sería fundamental realizar comparaciones

entre IL-17 e IL-23 ya que al igual que en psoriasis, parecen ser ambas vías implicadas en la patogénesis de la hidradenitis suppurativa, así como en otras muchas enfermedades dermatológicas.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Kovacs M, Podda M. Guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Mar;33(3):e140-e141. doi: 10.1111/jdv.15368. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30480844.
- Arenbergerova M, Arenberger P, Marques E, Gkalpakiotis S. Successful treatment of recalcitrant gluteal hidradenitis suppurativa with brodalumab after anti-TNF failure. *Int J Dermatol.* 2020;59:733-5-
- Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, et al Expresión de la vía IL-23 / Th17 en lesiones de hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:790-798.
- Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, Qiao J, Fang H. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2020 Nov 17;11:594735. doi: 10.3389/fimmu.2020.594735. PMID: 33281823; PMCID: PMC7705238.
- Estudio de eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de secukinumab en sujetos con hidradenitis suppurativa (HS) de moderada a grave. (SOL) ; 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619> ? Cond =% 28% 22hidradenitis + suppurativa% 22 + OR +% 22acne + inversa% 22% 29 & rank = 9. (acceso el 3 de enero de 2021).
- Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatolog Treat.* 2019 Aug 25:1-3. doi: 10.1080/09546634.2019.1654067. Epub ahead of print. PMID: 31389737.
- Kearney N, Byrne N, Kirby B, Hughes R. Successful use of guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Jul;45(5):618-619. doi: 10.1111/ced.14199. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32068912.
- Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul;81(1):265-267. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.017. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562567.
- Montero-Vilchez T, Martínez-López A, Salvador-Rodríguez L, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. The use of guselkumab 100 mg every 4 weeks on patients with hidradenitis suppurativa and a literature review. *Dermatol Ther.* 2020 May;33(3):e13456. doi: 10.1111/dth.13456. Epub 2020 May 3. PMID: 32319172.
- Kok Y, Nicolopoulos J, Howard A, Varigos G, Kern J, Dolianitis C. Tildrakizumab in the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Australas J Dermatol.* 2020 Nov;61(4):e488-e490. doi: 10.1111/ajd.13377. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32627843.
- Marques E, Arenberger P, Smetanová A, Gkalpakiotis S, Zimová D, Arenbergerova M. Successful treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with risankizumab after anti-TNF failure. *Br J Dermatol.* 2020 Dec 10. doi: 10.1111/bjd.19716. Epub ahead of print. PMID: 333016.

