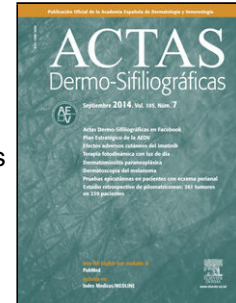


# Journal Pre-proof

Four-case Report of Upadacitinib as an Alternative Treatment for Patients With Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum

FJ Melgosa Ramos R García-Ruiz A Aguado Vázquez P Mercader-García



PII: S0001-7310(24)00811-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.037>

Reference: AD 4128

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 11 February 2023

Accepted Date: 30 May 2023

Please cite this article as: Melgosa Ramos F, García-Ruiz R, Aguado Vázquez A, Mercader-García P, Four-case Report of Upadacitinib as an Alternative Treatment for Patients With Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.037>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD\_4033

## Cartas científico-clínicas

Four-case Report of Upadacitinib as an Alternative Treatment for Patients With Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum

[[Artículo traducido]]Upadacitinib como alternativa terapéutica en pacientes con pioderma gangrenoso recalcitrante: reporte de cuatro casos

Melgosa Ramos FJ,<sup>1</sup>García-Ruíz R,<sup>1</sup> Aguado Vázquez A,<sup>1</sup> and Mercader-García P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia (Valencia), Spain

<sup>2</sup>Department of dermatology, University hospital Morales Meseguer, Murcia (Murcia), Spain

### Authors and Institutions:

- F. J. Melgosa Ramos, Department of dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia, Spain.
- R. García-Ruíz, Department of dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia, Spain.
- Á. Aguado Vázquez, Department of dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia, Spain.
- P. Mercader García, Department of dermatology, University Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain.

**Contact details**

Francisco Javier Melgosa Ramos

E-mail address: javimelgo2017@gmail.com

*Sr. Director:*

El pioderma gangrenoso (PG) es un trastorno cutáneo inflamatorio infrecuente caracterizado por úlceras ampollosas o necróticas crónicas y recurrentes, e infiltrado predominantemente neutrofílico en su histopatología<sup>1</sup>. Existen diversos subtipos de PG tales como ulcerativo, bulloso, pustuloso, periestomal y superficial granulomatoso, pero la variante ulcerativa representa cerca del 85% de los casos<sup>1,2</sup>. La etiología de esta enfermedad debilitante no se comprende plenamente. El PG puede ser idiopático, o estar asociado al consumo de drogas (cocaína/levamisol)<sup>3</sup>, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), artritis reumatoide (AR), trastornos hematológicos, o formar parte de un síndrome inflamatorio hereditario<sup>2</sup>. La patogénesis del PG no ha sido completamente definida aún, no habiéndose aprobado actualmente ningún fármaco para el manejo de esta enfermedad. En muchos casos, su manejo se basa en inmunosupresores clásicos y agentes biológicos fuera de indicación<sup>4</sup>. Los estudios recientes han demostrado que la vía de Jano cinasa (JAK) puede estar implicada en la progresión del PG<sup>4,5</sup>. Se ha propuesto el tratamiento fuera de indicación de los inhibidores de JAK por parte de algunos autores<sup>6-10</sup> como estrategia terapéutica óptima para el manejo del PG refractario en pacientes en que han fracasado otras terapias sistémicas. La experiencia con tofacitinib<sup>5-9</sup> ha sido la más ampliamente reportada hasta la fecha. Sin embargo, el uso de inhibidores de JAK más selectivos, tales como Upadacitinib, podría ser efectivo con un mejor perfil de seguridad y, de hecho, se han publicado hasta el momento pocos casos<sup>10</sup>.

Realizamos una serie de casos retrospectiva bicéntrica que evaluó la seguridad a corto plazo y el perfil de eficacia de 15 mg/diarios o 30 mg/diarios de upadacitinib para el manejo del PG refractario. La respuesta clínica fue evaluada mediante PGA (Physician Global Assessment) durante el periodo evaluado. Se consideró respuesta óptima al lograrse una PGA  $\leq 2$ . Se incluyeron cuatro casos de PG recalcitrante. Dos pacientes fueron hombres y dos mujeres, de 26 a 62 años de edad. El valor de la PGA media basal fue de 4 (fluctuando de 0 a 4). El curso medio del PG previo al tratamiento con upadacitinib fue de 4,3 años (rango 1–10). Se identificaron un desencadenante bien conocido o comorbilidad en todos los pacientes. Un paciente tuvo enfermedad inflamatoria intestinal mal controlada, y otro participante artritis reumatoide bien controlada. En los dos últimos pacientes el inicio de PG estuvo asociado al uso

de cocaína adulterada con levamisol en un caso, y cirugía de mama en el otro. Dos pacientes tuvieron PG ulcerativa limitada a los miembros inferiores, un paciente tuvo PG pustuloso generalizado, y el otro el subtipo vegetativo generalizado. Previamente al tratamiento con upadacitinib, había fallado una media de 5 (rango 4–6) terapias sistémicas en todos los pacientes. Tres pacientes siguieron tratamientos sistémicos concomitantes durante la iniciación de upadacitinib; sin embargo, habían recibido estos fármacos adicionales durante un periodo de tiempo significativo sin mejora, antes del inicio del tratamiento con upadacitinib. La administración de corticosteroides sistémicos pudo reducirse o retirarse completamente tras la introducción de upadacitinib en la cohorte completa. Todos los pacientes lograron una PGA  $\leq 2$  tras un seguimiento medio de 17,5 semanas (rango 12–26), controlando el dolor y sin desarrollar episodios adversos graves secundarios al fármaco ni comorbilidades descontroladas relacionadas con PG. Las características y comorbilidades basales y las terapias previas y concomitantes se reflejan en la Tabla 1 Tabla 1. La respuesta clínica a upadacitinib en los pacientes #2 y #3 puede observarse en la Fig. 1 Fig. 1.

A pesar de ser una serie de casos pequeña, con seguimiento corto y basada en nuestras propias observaciones, de acuerdo con Kooybaran et al.<sup>10</sup> upadacitinib parece ser una alternativa terapéutica prometedora y posible, además de economizadora de corticosteroides para los pacientes con PG pustuloso, vegetativo o clásico con fracaso de las terapias sistémicas múltiples (combinadas o en monoterapia) según lo previamente reportado para tofacitinib. Sin embargo, el perfil de seguridad del fármaco podría ser mejor<sup>10</sup>. Actualmente, no se han aprobado terapias por parte de la EMA o la FDA para el manejo del PG. Por tanto, upadacitinib y otros inhibidores de JAK<sup>5–10</sup> podrían ser considerados una alternativa razonable (combinada o en monoterapia) especialmente para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide. Sin embargo, serán necesarios ensayos clínicos futuros y series del mundo real a largo plazo para evaluar el perfil de eficacia de upadacitinib y otros inhibidores de JAK en el manejo del PG refractario.

## **Financiación**

Esta investigación no recibió subvenciones específicas de ninguna entidad financiera de los sectores público o privado.

## **Consentimiento informado**

Se dispone de todos los consentimientos informados.

## **Conflicto de intereses**

Pedro Mercader-García declaró haber recibido honorarios por conferencias y pagos compensatorios por pertenecer a los comités de asesoramiento de Sanofi, Leo Pharma, Lilly y Abbvie, fuera del trabajo presentado. Los autores restantes declararon la ausencia de conflicto de intereses.

## **Disponibilidad de los datos**

Todos los datos están disponibles, previa solicitud a los autores.

## **Agradecimientos**

Nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a Almudena Mateu Puchades y M<sup>a</sup> del Carmen Hidalgo Boronat por su respaldo en la recopilación de datos.

## **Referencias**

<BIBL>

<BIB>

1

S George F C.

S Deroide F F.

S Rustin F M.

AT Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management

JT Clin Med (Lond)

V 19

D 2019

P 224-L 228

</BIB>

<BIB>

2

S Ahn F C.

S Negus F D.

S Huang F W.

AT Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment

JT Expert Rev Clin Immunol

V 14

D 2018

P 225-L 233

</BIB>

<BIB>

3

S Martínez-Gómez F M.

S Ramírez-Ospina F J.A.

S Ruiz-Restrepo F J.D.

S Velásquez-Lopera F M.M.

AT Pyoderma gangrenosum associated to the use of cocaine/levamisole. Series of three cases and literature review

JT An Bras Dermatol

V 96

D 2021

P 188-L 195

</BIB>

<BIB>

4

S Maronese F C.A.

S Pimentel F M.A.

S Li F M.M.

S Genovese F G.

S Ortega-Loayza F A.G.

S Marzano F A.V.

AT Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments

JT Am J Clin Dermatol

V 23

D 2022

P 615-L 634

</BIB>

<BIB>

5

S Orfaly F V.E.

S Kovalenko F I.

S Tolkachjov F S.N.

S Ortega-Loayza F A.G.

S Nunley F J.R.

AT Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum

JT Clin Exp Dermatol

V 46

D 2021

P 1082-L 1085

</BIB>

<BIB>

6

S Scheinberg F M.

S Machado F L.A.M.

S Castro F L.G.

S Ferreira F S.B.

S Michalany F N.

AT Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor

JT J Transl Autoimmun

V 4

D 2021

P 100099

</BIB>

<BIB>

7

S Gregory F M.H.

S Ciorba F M.A.

S Deepak F P.

S Christophi F G.P.

AT Successful treatment of pyoderma gangrenosum with concomitant tofacitinib and infliximab

JT Inflamm Bowel Dis

V 25

D 2019

P e87-L e88

</BIB>

<BIB>

8



S Choi F A.W.

S Abuav F R.

S Rabizadeh F S.M.

S Ansari F R.

S Marsch F A.F.

AT Recalcitrant and severe pyoderma gangrenosum attributable to levamisole-adulterated cocaine and treated successfully with oral tofacitinib

JT JAAD Case Rep

V 6

D 2020

P 939-L 941

</BIB>

<BIB>

9

S Lee F S.D.

S Singla F A.

S Harper F J.

S Barahimi F M.

S Jacobs F J.

S Kamp F K.J.<ET-AL>

AT Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease

JT Inflamm Bowel Dis

V 28

D 2022

P 309-L 313

</BIB>

<BIB>

10

S Kooybaran F N.R.

S Korsten F P.

S Schön F M.P.

S Mössner F R.

AT Response of rheumatoid arthritis-associated pyoderma gangrenous to the JAK1 inhibitor upadacitinib

JT J Dtsch Dermatol Ges

V 20

D 2022

P 522-L 524

</BIB>

</BIBL>

Journal Pre-proof

Figura 1 Pioderma gangrenoso tratado con upadacitinib: (a) caso #2 antes de la terapia con upadacitinib; (b) caso #2, transcurridas 10 semanas del inicio de upadacitinib; (c) caso #3 previamente a upadacitinib; (d) caso #3, 4 semanas después de iniciar upadacitinib. gr1.

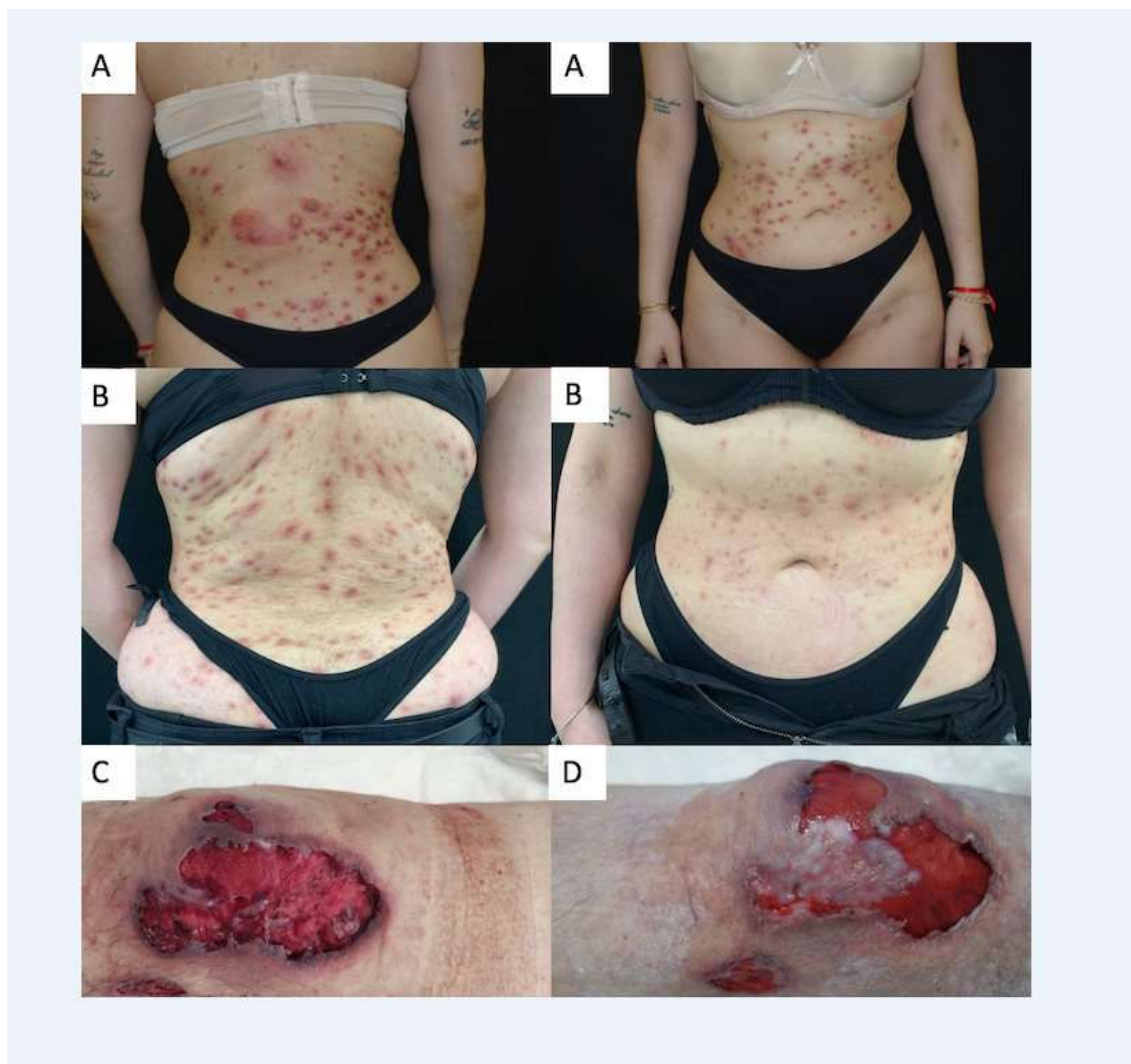


Tabla 1 Resumen de nuestros casos de PG tratados con upadacitinib (incluyendo regímenes terapéuticos).

Edad (año)	Edad de riesgo	Factores de riesgo	Fumador	Comorbilidades o factores	Tratamientos	Dosis de	Concomitant	Basal P	Weeks of follow	Final
------------	----------------	--------------------	---------	---------------------------	--------------	----------	-------------	---------	-----------------	-------

	os)	l	cardiov	desenca	sistémi	upadac	therapi	G	w-	P	
	y	P	ascular	denante	cos	itinib	es	A <sup>b</sup>	up	G	
	sex	G <sup>a</sup>		s	previo			(0	(nu	A	
	o			asociado	s			–	mbe	(0	
				a PG				4)	r)	–	
										4)	
Caso 1	45, var	1 año	No	No	Enfermedad inflamatoria intestinal	Cs <sup>c</sup> Metotrexato Ciclosporina Adalimumab	15 mg/día	Adalimumab 40 mg/weekly Scs 20 mg/daily	4	26	1
Vegetativo											
Caso 2	26, mu	1 año	No	No	Mamoplastia	Cs Metotrexato Ciclosporina Adalimumab	15 mg/día el primer mes, y seguidamente	Adalimumab 40 mg/weekly Scs 20 mg/daily	4	16	2
Pustuloso	jer	o					30 mg/día				
Caso 3	62, mu	5 años	Dislipidemia, diabetes	Sí	Artritis reumatoide	Cs Metotrexato Ciclosporina Adalimumab Golimumab	30 mg/día	Scs 75 mg/daily	4	16	2
Ulcerativo	jer	os									
Caso 4	50, var	10 años	Hipertensión arterial	Sí	Abuso de cocaína	Cs Metotrexato Azatioprina Ciclosporina	30 mg/día	No	4	12	1
Ulcerativo	ón	os									

---

Adalim  
umab

Certoli  
zumab

Inflixi  
mab

---

<sup>a</sup> Pioderma gangrenoso.

<sup>b</sup> Physician Global Assessment.

<sup>c</sup> Corticosteroides sistémicos.

Journal Pre-proof