

## Análisis de seguridad de dupilumab en práctica clínica real. Experiencia a 52 semanas de cinco centros de referencia en Andalucía



### The Safety of Dupilumab in Clinical Practice: 52 Weeks of Experience at 5 Referral Hospitals in Andalusia

Sr. Director:

Dupilumab es un fármaco biológico que bloquea el receptor de las interleucinas IL-4 e IL-13, y que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) grave<sup>1-3</sup>. Si bien los resultados de dupilumab en la práctica clínica real son limitados, nuestra propia experiencia ha demostrado un comportamiento semejante al obtenido en los ensayos clínicos previos<sup>4,5</sup>. Por el contrario, otros investigadores han observado una incidencia mayor de efectos adversos (EA), principalmente alteraciones oculares y una eosinofilia transitoria<sup>6</sup>. Debido a esta discordancia y al tratarse de un mecanismo de acción totalmente novedoso, creemos conveniente profundizar en el perfil de seguridad resultante del bloqueo de esta vía inmunológica.

En los ensayos clínicos, los EA más frecuentes fueron las infecciones e infestaciones, los trastornos oculares, las reacciones en el sitio de la inyección, la cefalea y las infecciones cutáneas (no herpéticas y herpéticas), aunque la incidencia de estos fue, en general, baja. De hecho, la aparición de EA graves que conducen a la suspensión del fármaco fue inferior al brazo tratado con placebo<sup>1,2</sup>, lo cual indica que este mecanismo de acción presenta un perfil de seguridad favorable. Dupilumab parece asociarse con una disminución en la incidencia de infecciones cutáneas y de eccema herpético en adultos con DA moderada a grave. El mecanismo subyacente a esta asociación es incierto, pero parece probable que esté relacionado con la mejora de la DA<sup>6</sup>.

Entre los EA novedosos observados en el tratamiento con dupilumab, ha resultado llamativa una mayor incidencia de EA oculares, principalmente conjuntivitis alérgica, en los grupos de tratamiento. La mayoría de los casos fueron leves-moderados y autolimitados, sin haberse registrado casos graves. Parece observarse en los ensayos una tendencia a una mayor gravedad de estos trastornos oculares en los pacientes de mayor edad, con una mayor duración de DA, que tenían una enfermedad de base más activa y, sobre todo, una historia previa de enfermedades oculares<sup>1-3</sup>.

Algunos autores proponen que los casos de conjuntivitis alérgica podrían ser en realidad casos de queratoconjuntivitis, frecuentemente relacionados con la propia DA, en los que el bloqueo de la señalización de IL-4 y IL-13 pudiese incrementar la actividad de ligandos específicos involucrados en la queratoconjuntivitis atópica en el ojo, lo que sugeriría un mecanismo dependiente de la DA y no necesariamente relacionado con dupilumab. Además, no todos los casos han sido diagnosticados por oftalmólogos, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica real<sup>7-10</sup>. El tratamiento de la conjuntivitis debe incluir agentes que puedan ser administrados por largos periodos de tiempo y que tengan un perfil de seguridad favorable. Parece que las gotas oculares de fluorometolona son una opción segura a corto plazo y el uso de colirio o ungüento ocular de tacrolimus 0,03% lo sería a largo plazo.

Analizamos una serie de 30 pacientes de cinco hospitales andaluces, incluidos en el uso extendido español de dupilumab para pacientes adultos con DA de moderada a grave, durante 52 semanas. La población incluida presentó una carga significativa de enfermedad, con un promedio de 28,5 años de evolución de la DA. Las comorbilidades más frecuentes en la visita basal eran rinitis alérgica (50%), conjuntivitis (38,8%) y asma extrínseco (22,2%). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con corticoides orales y el 94,4% había sido tratado con ciclosporina.

El perfil de seguridad de dupilumab se evaluó en las semanas cuatro, 12, 24 y 52. El EA más frecuente fue la conjuntivitis, con cinco (16%) casos informados. Otros EA observados fueron queratitis, brote leve de EA, ginecomastia unilateral y aftas orales. Todos los EA fueron transitorios y se manejaron con éxito sin necesidad de retirada del fármaco.

Con respecto a la efectividad del tratamiento con dupilumab, en la visita basal, el SCORAD medio fue de 59,4, el EVA del prurito fue de 8,3 y el DLQI fue de 19. En la semana 52 de seguimiento, el SCORAD fue de 10,5 (una disminución del 82,3% respecto al basal), el EVA del prurito se redujo a 2,1 (una disminución del 74,7% vs. basal) y el DLQI a 2 (una reducción del 89,5% vs. el basal). Los resultados en los distintos puntos de corte pueden verse en la [tabla 1](#).

La seguridad clínica y la eficacia de dupilumab en nuestra serie fueron acordes con las observadas en los ensayos clínicos. La conjuntivitis se consideró como el EA más frecuente, pero fue tratada por los dermatólogos que participaron en este estudio con colirios de corticoides oftálmicos y no obligó a la suspensión del tratamiento. Se requieren estudios más amplios y con un mayor seguimiento sobre la relación entre conjuntivitis y dupilumab para aclarar su posible, pero ambigua, causalidad, ya que este evento adverso no se observó en estudios de dupilumab para otras indicacio-

**Tabla 1** Evaluación de las distintas escalas de efectividad y calidad de vida

	Basal (n = 30)	Sem 4 (n = 30)	Sem 12 (n = 22)	Sem 24 (n = 14)	Sem 52 (n = 6)
SCORAD	62,46	17,34	17,32	12,48	10,5
EVA Prurito	8,28	3,68	2,72	2,86	1,83
DLQI	19	7,32	5,77	4,07	2,3

nes, y ¿puede ser exclusivo de la población con DA y, por lo tanto, relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48.
2. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with Dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287–303.
3. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178:1083–101.
4. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita J, Martínez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodríguez JJ. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice – A retrospective multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33:e21–2.
5. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita J, Martínez-Pilar J, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodríguez JJ, et al. 52 Week Follow-Up Safety and Effectiveness Results of Dupilumab Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis From A Retrospective, Multicentric Series. *Dermatol Ther.* 2019;13:e12931.
6. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018:62–9.
7. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019:5–7, pii: S0190-9622(19)30345-7.
8. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1090.
9. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. A. Conjunctivitis in Dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019.
10. Aszodi N, Thurau S, Seegräber M, de Bruin-Weller M, Wollenberg A. Management of Dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019.

R. Ruiz-Villaverde<sup>a,\*</sup>, J.C. Armario-Hita<sup>b</sup>,  
J. Dominguez-Cruz<sup>c</sup> y J.J. Pereyra-Rodríguez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios@hotmail.com

(R. Ruiz-Villaverde).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.007>

0001-7310/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Fototerapia ultravioleta B de banda estrecha en pacientes con dermatitis atópica: estudio en un hospital de tercer nivel: estudio retrospectivo y observacional

### Narrowband UV-B Phototherapy in Patients With Atopic Dermatitis: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Hospital

Sr. Director:

La fototerapia es una de las principales opciones terapéuticas en la dermatitis atópica (DA), siendo la radiación ultravioleta de banda estrecha (UVBBE: 311 ± 2 nm) una de las modalidades más efectivas<sup>1-3</sup>. Se describen los resultados de un estudio observacional retrospectivo, realizado



durante un periodo de un año, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de este tratamiento mediante escalas de gravedad y calidad de vida.

Se incluyeron los pacientes con DA remitidos desde consultas de dermatología a la unidad de fototerapia para ser tratados con UVBBE. El criterio de exclusión, además de los inherentes a la fototerapia, fue la edad menor de 18 años.

Se utilizó la cabina modelo UV-7002® (Waldmann, Schwenningen, Alemania) con 21 tubos F79/120W-TL01 (311 nm) y 21 de UVA. Los pacientes entraron con gafas oscuras de protección ultravioleta y los varones con protección genital.

Se recogieron variables sociodemográficas, fototipo y dosis eritematogénica mínima (DEM) en J/cm<sup>2</sup> para el cálculo de la dosis inicial. Se administró el tratamiento 3 días a la semana con revisiones dermatológicas semanales.

Se recopilaron los tratamientos previos y asociados al ciclo de fototerapia, así como las características del tratamiento con UVBBE (número de sesiones, dosis de inicio, final y total en J/cm<sup>2</sup>).