



FORO DE RESIDENTES

FR-Espaciamiento de la dosis de dupilumab en dermatitis atópica: ¿optimización o fracaso terapéutico?

RF-Longer Dupilumab Dosing Intervals in Atopic Dermatitis: Optimization or Therapeutic Failure?

M.A. Lasheras-Pérez*, F. Navarro-Blanco y M. Rodríguez-Serna

Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Dupilumab;
Dermatitis atópica;
Reducción dosis;
Optimización terapéutica;
Adulto;
Eficiencia

KEYWORDS

Dupilumab;
Atopic dermatitis;
Dose reduction;
Therapeutic optimization;
Adult;
Efficiency

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 dirigido contra el receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α), que produce una inhibición de la IL-4 y la IL-13. Se encuentra aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave, el asma moderado-grave, la rinosinu-

itis crónica con poliposis nasal, la esofagitis eosinofílica y el prurigo nodular. En el caso de la DA, el régimen en los adultos es una dosis de carga de 600 mg, seguido de 300 mg cada dos semanas (Q2W).

La optimización terapéutica de los fármacos biológico consiste en la reducción de la dosis en aquellos pacientes con una buena respuesta mantenida, sin que conlleve una pérdida de su eficacia. Esta práctica se encuentra instaurada en la psoriasis y algunas enfermedades reumatólogicas, buscando evitar un sobretreatmento innecesario, una reducción de los efectos secundarios y una eficiencia económica^{1,2}. A continuación, discutimos los resultados de cinco estudios de pacientes con una DA controlada con dupilumab en los que se decidió espaciar la dosis más allá de dos semanas.

El primer estudio que exploró esta idea es el ensayo clínico aleatorizado LIBERTY AD SOLO-CONTINUE, que es una continuación de los ensayos que permitieron la aprobación del dupilumab en la DA. Se evaluaron 422 pacientes que se distribuyeron en cuatro grupos según el intervalo de administración del fármaco: Q1W/Q2W, Q4W y Q8W. A las 36 semanas de la reducción de la dosis, no se observaron diferencias significativas en el cambio porcentual del *Eczema Area and Severity Index* (EASI) o en la proporción de pacientes con *Investigator Global Assessment* (IGA) 0-1 entre los grupos Q1W/Q2W y Q4W. Por el contrario, sí que se perdió una proporción de pacientes con EASI-75 ($p=0,045$) y se incrementó la proporción de pacientes con al menos una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drmalp97@gmail.com
(M.A. Lasheras-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.043>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M.A. Lasheras-Pérez, F. Navarro-Blanco and M. Rodríguez-Serna, FR-Espaciamiento de la dosis de dupilumab en dermatitis atópica: ¿optimización o fracaso terapéutico? ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.043>

Tabla 1 Estudios donde se decidió espaciar la dosis de dupilumab por una buena respuesta mantenida

Tipo de estudio	Criterio inclusión	Medición principal ^a	Régimen	Núm.	Elemento para la comparación estadística	Resultado	Referencias
Ensayo clínico aleatorizado	>18 años, 16 semanas Q1W/Q2W DUPI 300, EASI-75 IGA 0-1	Cambio % EASI Proporción pacientes EASI-75 tras 36 semanas	Q1/2W Q4W Q8W Placebo	169 86 84 83 n = 442	%EASI-0,06, EASI-75 71,6% %EASI y EASI-75 del régimen Q1/2W	%EASI-0,06, EASI-75 71,6% %EASI-3,84 (NS), EASI-75 58,3% (p=0,04) %EASI-6,84 (p=0,02), EASI-75 54.9(p=0,01) %EASI-21,6 (p<0,001), EASI-75 30,4 (p<0,001)	3
Cohortes prospectivo	>18 años, 52 semanas Q2W con DUPI 300, EASI < 7 por 6 meses	EASI y P-NRS tras 6 meses	Q2W Q4W Q8W	30 30 30 n = 90	EASI 6,4, P-NRS 4,0 EASI 1,7, P-NRS 2,0 EASI 2,3, P-NRS 2,0 EASI Y P-NRS alcanzado por cada grupo antes de la reducción de la dosis	EASI 5,4 (NS), P-NRS 4,0 (NS) EASI 1,5 (NS), P-NRS 2,0 (NS) EASI 2,9 (NS), P-NRS 3,0 (p<0,01)	1
Serie de casos	>18 años, SCORAD50, reducción dosis	Persistencia respuesta (no se especifica escala), tras 6,3 meses	Q2W Q4W	n = 55 ^b	Los datos no fueron suministrados por el autor en el artículo original	A los 6,3 meses de seguimiento medio, 35 individuos mantuvieron/incrementaron el espaciamiento. Los datos no fueron suministrados por el autor en el artículo original	4
Serie de casos	>18 años, 52 semanas Q2W con DUPI 300, EASI ≤ 7 y DLQI ≤ 5 por 6 meses	EASI, P-NRS, DLQI tras 32 semanas	Q3W Q4W	35 9 n = 44 ^b	EASI 0,39, P-NRS 1,04, DLQI 3,28 EASI 0,18, P-NRS 1,05, DLQI 3,55 EASI, P-NRS y DLQI alcanzado por cada grupo antes de la reducción de la dosis	EASI 0,45 (NS), P-NRS 0,94 (NS), DLQI 3,2 (NS), EASI 0,22 (NS), P-NRS 1,14 (NS), DLQI 2,8 (NS)	2
Serie de casos	>18 años, 52 semanas Q2W con DUPI 300, IGA 0-1	EASI e IGA tras 12 meses	Q3W Q4W Q2W ^c	n = 17	IGA 1,00, EASI -16,05 IGA y EASI alcanzados antes de la reducción de la dosis,	IGA 1,42 (NS), EASI-20,10 (NS) Los datos no se encuentran desglosados por grupos,	5

Todas las alteraciones significativas fueron por pérdida de eficacia en alguna escala.

^a En caso de varias mediciones, se optó por la última realizada, excepto en⁴ donde solo se encontraban disponibles los datos descritos.

^b No se han incluido en esta tabla los pacientes en los que se aumentó el intervalo de dosis por efectos secundaria.

^c Se redujo la dosis a 200 mg de dupilumab cada dos semanas.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; DUPI: dupilumab; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: Investigator Global Assessment; NS: no significativo; P-NRS: escala numérica del prurito; QXW: cada x semanas.

subida de 3 puntos en la escala numérica del prurito (P-NRS) ($p=0,02$). El grupo Q8W redujo la eficacia de manera significativa en las escalas mencionadas³.

Posteriormente, una cohorte holandesa de 90 pacientes comparó el EASI del régimen Q2W vs. Q4W y Q6W/Q8W. El descenso fue gradual, primero a Q3W y, en aquellos que mantuvieron respuesta, las dosis se espaciaron más. Tras al menos seis meses de seguimiento, no se observaron incrementos del EASI significativos ni en QW4 ni en Q6W/Q8W. El P-NRS se mantuvo estable en el grupo Q4W, mientras que en el Q6W/Q8W se incrementó ($p=0,01$). A pesar de la reducción de los niveles de fármaco, los biomarcadores de gravedad de PARC/CCL18 y TARC/CCL17 permanecieron bajos¹.

Una serie francesa de 88 pacientes identificó tres factores predictores de la persistencia de la respuesta tras la reducción: el espaciamiento realizado por haber conseguido una buena respuesta mantenida y no debido a efectos secundarios ($p=0,034$), una edad mayor ($p=0,006$) y una menor dosis mensual de corticoides tópicos ($0,016$). Los datos de los estudios consultados se recogen en la [tabla 14](#).

En conclusión, diversos autores proponen un descenso consensuado y gradual de la dosis del dupilumab en los pacientes bien controlados. Se hipotetiza que el mantenimiento de la respuesta sería por la selección de súper respondedores, en los que un menor nivel del fármaco satura la diana farmacológica^{1,2,4,5}. La realización de

estudios controlados persigue evitar la iatrogenia y promover la eficiencia ante la llegada de nuevos fármacos.

Bibliografía

1. Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy*. 2022;77:3398–407, <http://dx.doi.org/10.1111/all.15439>.
2. Patrino C, Potestio L, Fabbrocini G, Napolitano M. Dupilumab dose spacing after initial successful treatment or adverse events in adult patients with atopic dermatitis: A retrospective analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15933>.
3. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;56:131–43, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3617>.
4. Jendoubi F, Shourik J, Seneschal J, Giordano-Labadie F, Raison-Peyron N, Du-Thanh A, et al. Longer dupilumab dosing intervals in adult patients with atopic dermatitis: experience from a French multicentre retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2022;187:602–3, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.21628>.
5. Arden-Jones MR, Buchanan EE, Njunku S, O'Driscoll D. Successful Dose Reduction of Dupilumab in Atopic Dermatitis. *Br J Dermatol*. 2023;188:678–9, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljad011>.