



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica



S. Ferreira^a y T. Torres^{a,b,*}

^a Unidad de Dermatología, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Oporto, Portugal

^b Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Oporto, Portugal

Recibido el 2 de agosto de 2017; aceptado el 25 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Dupilumab;
Dermatitis atópica;
Eccema atópico;
Interleucina-4;
Interleucina-13;
Terapia biológica

KEYWORDS

Dupilumab;
Atopic dermatitis;
Atopic eczema;
Interleukin-4;
Interleukin-13;
Biologic therapy

Resumen La dermatitis atópica (DA) es una frecuente enfermedad crónica e inflamatoria de la piel que acarrea una fuerte carga física y emocional. La DA suele comenzar a edades tempranas y tiene un curso heterogéneo. Las últimas evidencias a este respecto sugieren que las interleucinas IL-4 e IL-13 son citoquinas claves en la inmunopatogénesis de la DA. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor alfa de la IL-4 que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13. Datos extraídos de estudios fase I-III revelan que administrado como monoterapia o acompañado de corticosteroides tópicos, el dupilumab se tolera bien y resulta efectivo en el tratamiento de pacientes adultos con DA de carácter entre moderado y grave. Un gran número de pacientes que recibieron dupilumab experimentaron mejorías notables en varios índices de eficacia, incluidos el Índice de gravedad y área de eccema, la Escala de evaluación global del investigador y la Escala de dermatitis atópica. Estos resultados abren una nueva era a tratamientos dirigidos en el manejo de la DA.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis

Abstract Atopic dermatitis (AD) is a common, chronic, inflammatory skin disorder with high physical and emotional burden. AD usually starts in early childhood and has a heterogeneous course. Emerging evidence suggests that IL-4 and IL-13 are key cytokines in the immunopathogenesis of AD. Dupilumab is a monoclonal antibody directed against IL-4 receptor α subunit, that blocks both IL-4 and IL-13 signaling. Data from Phase I-III studies revealed that dupilumab, administered as monotherapy or with topical corticosteroids, is effective and well tolerated in the treatment of adult patients with moderate-to-severe AD. A large proportion of patients receiving dupilumab had significant improvements in multiple efficacy indexes, including Eczema

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: torres.tiago@outlook.com (T. Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>

0001-7310/© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Area and Severity Index, Investigator's Global Assessment and SCORing Atopic Dermatitis scores. These results introduce a new era of targeted therapies in the management of AD.
© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una frecuente enfermedad crónica, inflamatoria e incurable de la piel cuya prevalencia mundial es de hasta el 25% en niños y del 5% en adultos¹⁻⁵. La DA suele comenzar a edades tempranas, si bien hasta el 10% de los casos se da en adultos^{4,6,7}. Casi el 20% de los pacientes padece la enfermedad en grado entre moderado y grave². El curso de la DA es heterogéneo y suele presentarse con brotes intermitentes, algunos pacientes llegan, incluso, a desarrollar recaídas persistentes o crónicas de la enfermedad, mientras en otros grupos de pacientes todos los síntomas no se resuelven del todo hasta llegada la adolescencia^{8,9}. La DA se asocia a otras comorbilidades alérgicas tales como el asma, la rinosinusitis, las alergias alimentarias^{10,11} y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades psicológicas como, por ejemplo, depresión, ansiedad e ideas suicidas^{8,12-15} debido a los problemas de sueño que genera la intensa comezón que ocasiona. Recientemente, la DA se ha asociado a otras comorbilidades tales como la obesidad y la enfermedad cardiovascular, lo cual pone de manifiesto la posibilidad de que la DA sea un trastorno sistémico¹⁶. Además, la DA se asocia a un alto coste socioeconómico y en asistencia sanitaria debido a la pérdida de trabajo y resultados negativos que ocasiona al empresario, tanto a nivel de productividad como de rentabilidad¹⁷.

Patogénesis de la dermatitis atópica

La DA es un trastorno multifactorial que incluye factores genéticos y medioambientales. La mutación de la proteína epidérmica filagrina es un riesgo genético de desarrollar DA, si bien dicha mutación no se da en todos los pacientes con DA¹⁸. La DA se caracteriza por una disrupción de la barrera epidérmica que acarrea inflamación crónica acompañada de hiperplasia epidérmica e infiltrados celulares, incluidas linfocitos T, células dendríticas, eosinófilos y linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2)¹⁹⁻²¹. Las vías de respuesta inmunológica que se observan en una epidermis con DA son Th2 dominantes y secretan interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-25 e IL-31, con algunas células colaboradoras Th1, Th17 y Th22^{19,22-24}.

Las interleucinas IL-4 y IL-13 son citoquinas claves que conducen la actividad de los linfocitos Th2 y algunas de sus acciones son: 1) una mayor producción de inmunoglobulina E; 2) una mayor expresión de quimioquinas como, por ejemplo, quimioquinas reguladas por el timo y por activación y eotaxina-3; 3) la atracción de células inflamatorias tales como eosinófilos y células Th2; y 4) la inhibición de la diferenciación de queratinocitos, la expresión de proteínas barrera como las filagrinas y la síntesis de lípidos y péptidos

antimicrobianos que resulta, todo ello, en una disfunción de la barrera epidérmica²⁵⁻³³. El defecto de la barrera epidérmica de pacientes con DA ocasiona sequedad cutánea y una mayor cantidad de *Staphylococcus aureus* en piel lesional, así como un mayor riesgo de infecciones^{34,35}.

Necesidades no cubiertas en el tratamiento de la dermatitis atópica

El tratamiento de la DA sigue siendo un desafío y es limitado³⁶. La mayoría de pacientes presentan esta enfermedad de carácter leve, si bien la quinta parte la sufre de forma entre moderada y grave^{2,37,38}. En las formas leves de la enfermedad los emolientes y los agentes tópicos (glucocorticoides tópicos [GCT]) e inhibidores tópicos de la calcineurina suelen bastar para controlar los síntomas de la enfermedad, si bien el tratamiento de la enfermedad de carácter moderado y grave plantea más retos. El tratamiento tópico no suele ser satisfactorio y el uso de agentes inmunosupresores sistémicos, tales como ciclosporinas (el único agente sistémico aprobado para el tratamiento de la DA), metotrexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo se ve limitado por sus posibles toxicidades y efectos secundarios³⁹⁻⁴⁴. Por eso necesitamos nuevas opciones terapéuticas sistémicas seguras y efectivas que nos ayuden a tratar la DA de carácter entre moderado y grave.

Dupilumab

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano (mAb) dirigido contra la subunidad del receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α) que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13⁴⁵. Las interleucinas IL-4 e IL-13 están altamente expresadas en lesiones epidérmicas agudas y crónicas de pacientes con DA^{19,46}, y su inhibición ha resultado enormemente efectiva en pacientes adultos con DA de carácter moderado y grave⁴⁵⁻⁵⁰ (fig. 1). El dupilumab es el único fármaco biológico que ha pasado a la fase III de un ensayo clínico para el tratamiento de la DA de carácter entre moderado y grave, y está también en fase de investigación para el tratamiento del asma, la sinusitis crónica, la poliposis nasal y la esofagitis eosinofílica⁴⁹.

Eficacia clínica del dupilumab

Fase I

Se llevaron a cabo los estudios M4A y M4B fase I, doble ciegos, aleatorizados y controlados por placebo, con aumento de dosis, de 4 semanas de duración, con monoterapia con dupilumab en pacientes adultos con DA de carácter entre

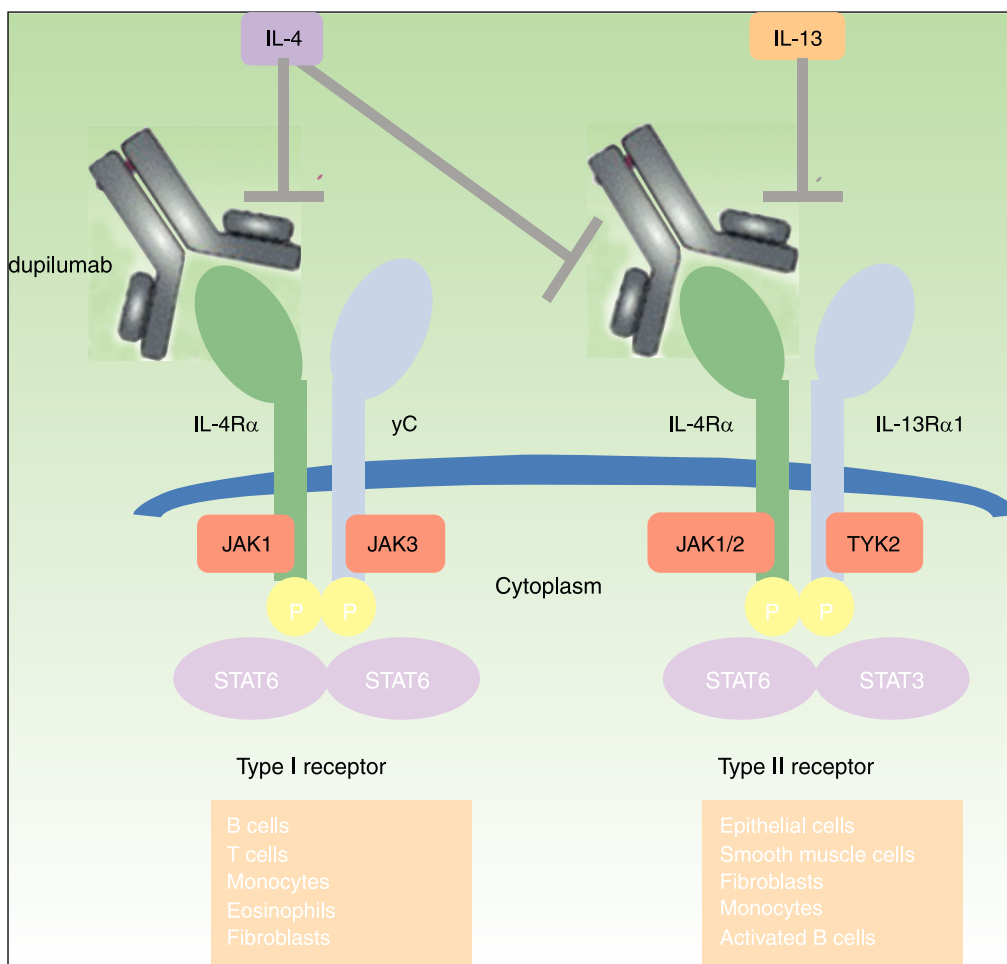


Figura 1 Mecanismo de acción de dupilumab: Dupilumab actúa sobre la subunidad α del receptor de la interleucina 4 ($IL-4R\alpha$). El $IL-4R\alpha$ es parte tanto de los receptores de la IL-4 tipos I y II como del receptor de la IL-13, de ahí que dupilumab inhiba la señalización en cascada de las interleucinas IL-4 and IL-13.

moderado y grave, a fin de evaluar los perfiles de seguridad y eficacia⁵¹. En el estudio M4A 30 pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos que recibieron placebo (n = 6) o dupilumab en dosis de 75 mg (n = 8), 150 mg (n = 8) o 300 mg (n = 8) una vez por semana. En el M4B 37 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos que recibieron placebo (n = 10) o dupilumab 150 mg una vez por semana (n = 14) o 300 mg una vez por semana (n = 13). En ambos estudios el tratamiento con dupilumab generó una rápida eficacia dependiente de la dosis en todos los resultados clínicos⁵¹. El hecho de alcanzar un descenso del 50% en el Índice de gravedad y área de eccema (EASI-50) el día 29 fue mucho más significativo con todas las dosis de dupilumab que cuando los pacientes recibieron placebo (del 59% vs 19%, respectivamente; $p < 0,05$). El día 29 se observaron, también, mejoras notables en otros puntos finales clínicos en grupos de tratamiento combinado frente al placebo, incluidas la Escala de evaluación global del investigador (IGA), el porcentaje de Área de superficie corporal (ASC) y la Escala de gradación numérica (NRS) de prurito.

También se observaron importantes y rápidos cambios dependientes de la dosis en el perfil de expresión del ARN en la piel lesional tras 4 semanas de tratamiento con dupilumab, alcanzándose perfiles de expresión no lesional y mejoras en el índice EASI. Se observaron mejorías del 24%

y 49% en el transcriptoma lesional de pacientes tratados con 150 y 300 mg de dupilumab, respectivamente, comparado con un cambio del 21% a fenotipo molecular lesional en el grupo que recibió placebo ($p < 0,0001$ para todos los grupos)⁴⁹. También se observó la supresión de la expresión de K16, marcador de la proliferación de queratinocitos y regulador de la inmunidad innata, sugestivo de que el dupilumab reduce la hiperplasia epidérmica⁴⁷.

Fase IIb

El ensayo fase IIb fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, con aumento de dosis, de 16 semanas de duración, de individuos adultos con AD de carácter entre moderado y grave que fueron aleatorizados a recibir placebo (n = 61) o dupilumab en dosis de 100 mg cada 4 semanas (n = 65), 200 mg cada 2 semanas (n = 61) o 300 mg/una vez por semana (n = 63), cada 2 semanas (n = 64) o cada 4 semanas (n = 65)^{52,53}. En líneas generales el dupilumab demostró una mayor eficacia que el placebo en todos los niveles de dosis. En la semana 16 las puntuaciones obtenidas en el índice EASI mejoraron notablemente en los grupos en tratamiento con dupilumab, comparado con los grupos que

recibieron placebo. El cambio porcentual medio ajustado por mínimos cuadrados en las puntuaciones obtenidas en el índice EASI fue del -74% (300 mg/una vez por semana), -68% (300 mg/cada 2 semanas), -65% (200 mg/cada 2 semanas), -64% (300 mg/cada 4 semanas) y -45% (100 mg/cada 4 semanas) frente a un -18% para el placebo ($p < 0,0001$ para todas las comparativas). Además, muchos más pacientes de los grupos en tratamiento con dupilumab alcanzaron puntuaciones de 0/1 en la escala IGA. También se observaron mejoras notables, tanto en las puntuaciones obtenidas en la Escala de dermatitis atópica (SCORAD) (de hasta el -56,9% con dosis de dupilumab de 300 mg/una vez por semana vs un -13,8% para el placebo; $p < 0,0001$ vs placebo) como en las puntuaciones obtenidas en la escala ASC (de hasta el -65,6% para dosis de dupilumab de 300 mg/una vez por semana, vs un -7,7% para el placebo; $p < 0,0001$ vs placebo)^{49,52}. Además, dupilumab se asoció a una mejora del prurito en la primera semana. Salvo por la dosis de 100 mg/cada 4 semanas, todas las dosis de dupilumab redujeron el cambio porcentual medio ajustado por mínimos cuadrados entre un 32,63% y un 46,9% a la semana 16 ($p < 0,0001$ para cada comparativa)⁵². Dupilumab también mejoró la calidad de vida de los pacientes con DA, observándose mejoras dependientes de la dosis en el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), desde que se inició el tratamiento hasta transcurridas 16 semanas, para todos los regímenes de dosis ($p < 0,0001$), incluida la dosis de 100 mg/cada 4 semanas⁵² (tabla 1).

Fase III

Dos estudios fase III, doble ciegos, aleatorizados, controlados por placebo, de idéntico diseño y de 16 semanas de duración evaluaron los perfiles de seguridad y eficacia del dupilumab.

En el estudio SOLO 1 671 individuos fueron aleatorizados para recibir placebo ($n = 224$), una dosis de dupilumab de 300 mg/una vez por semana ($n = 224$) o la misma dosis de dupilumab cada 2 semanas alternando con placebo ($n = 223$)⁵⁴. Las puntuaciones de 0/1 en la escala IGA en la semana 16 se alcanzaron en el 38% y 37% de los pacientes que recibieron dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente, frente al 10% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). Las mejoras medias observadas en la escala EASI fueron de, aproximadamente, el 70% en ambos grupos en tratamiento con dupilumab, alcanzando el 51% y 52% de los pacientes en tratamiento con dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente ($p < 0,001$ vs placebo), un EASI-75 en la semana 16⁵⁴. Asimismo, en la semana 16 el cambio porcentual medio ajustado por mínimos cuadrados con respecto al inicio del tratamiento fue del -51,0% y -48,9% en la escala NRS de máximo prurito y del -57,7% y -57,0% en la escala SCORAD, también en la semana 16, en los grupos que recibieron dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente ($p < 0,001$ vs placebo)⁵⁴.

En el estudio SOLO 2 un total de 708 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos que recibieron placebo ($n = 236$), una dosis de dupilumab de 300 mg/una vez por semana ($n = 239$), o la misma dosis de dupilumab cada 2 semanas alternando con placebo ($n = 233$)⁵⁴. En la semana 16 el punto final de obtener una puntuación de 0/1 en la escala IGA lo alcanzaron el 36% de los pacientes en ambos

regímenes de dosis de dupilumab, frente al 20% de los pacientes del grupo que recibió placebo ($p < 0,001$). En la semana 16 pudo confirmarse un EASI-75 en el 44% y 48% de los pacientes que recibieron dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente ($p < 0,001$ vs placebo). El cambio porcentual medio por mínimos cuadrados con respecto al inicio del tratamiento fue del -44,3% y -48,3% en la escala NRS de máximo prurito y del -51,1% y -53,5% en la escala SCORAD, en la semana 16, en los grupos que recibieron dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente ($p < 0,001$ vs placebo). Además, en ambos estudios, las puntuaciones obtenidas en las escalas ASC y DLQI experimentaron, también, mejoras importantes en la semana 16 con todos los regímenes de dosis de dupilumab.

En ambos ensayos SOLO se observó un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, confirmándose remisiones importantes de los síntomas de ansiedad y depresión en la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria⁵⁴ (tabla 1).

Ensayo clínico LIBERTY AD CHRONOS

Se llevó a cabo un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, en pacientes adultos con DA de carácter moderado-grave a fin de evaluar los perfiles de seguridad y eficacia del dupilumab más GCT. Setecientos cuarenta pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos que recibieron placebo ($n = 315$) o dupilumab 300 mg/una vez por semana ($n = 319$) o una vez cada 2 semanas ($n = 106$), más GCT. Se obtuvo una puntuación de 0/1 en la escala IGA en la semana 16 en el 39% de los pacientes de ambos grupos en tratamiento con dupilumab, frente al 12% de los pacientes del grupo que recibió placebo ($p < 0,0001$ vs placebo); el 64% de los pacientes que recibieron dupilumab una vez por semana y el 69% de los que lo recibió una vez cada 2 semanas alcanzó un EASI-75 en la semana 16, frente al 23% de los pacientes del grupo de control ($p < 0,0001$ vs placebo)⁵⁵; más de la mitad de los pacientes en tratamiento, en ambos grupos, con dupilumab alcanzó una mejoría en la escala NRS de máximo prurito de 4 o más puntos en la semana 16, frente al 20% de los pacientes que recibió placebo ($p < 0,0001$ vs placebo). Se observó una eficacia idéntica en la semana 52 para estos 3 puntos finales clínicos. Dupilumab también mejoró todos los demás índices en las semanas 16 y 52, incluidas las escalas SCORAD, ASC y DLQI (tabla 2). Comparado con el placebo, el dupilumab también se asoció con más días sin GCT, con índices más bajos de uso de fármacos de rescate y a un descenso de los brotes de DA en un período de tratamiento de 52 semanas de duración⁵⁵.

El perfil de seguridad del dupilumab

El dupilumab se toleró bien y presenta un perfil favorable de seguridad en todos los estudios, clasificándose la mayoría de episodios adversos (EA) como episodios de carácter leve o moderado y transitorios en su duración. Los EA de carácter grave fueron, por regla general, poco comunes en todos los estudios^{51,52,54} (tablas 3 y 4).

En los estudios fase I-III los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, reacciones en el punto de inyección, cefalea, exacerbación de la DA e infecciones de la piel. En todos

Tabla 1 Resultados de eficacia en estudios fase IIb y III (SOLO-1 y -2) del dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica en la semana 16

Resultado	Estudio fase IIb ^a , (sem 52)					
	Dupilumab 300 mg 1 vez/semana (n = 63)	Dupilumab 300 mg cada 2 semanas (n = 64)	Dupilumab 200 mg cada 2 semanas (n = 61)	Dupilumab 300 mg cada 4 semanas (n = 65)	Dupilumab 100 mg cada 4 semanas (n = 65)	Placebo 1 vez/semana (n = 61)
IGA 0/1	21 (33%)	19 (30%)	17 (28%)	14 (22%)	8 (12%)*	1 (2%)
Puntuación en la escala EASI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-73,7% (5,2)	-68,2% (5,1)	-65,4% (5,2)	-63,5% (4,9)	-44,8% (5,0)	-18,1% (5,2)
Puntuaciones de máximo prurito en la escala NRS, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-46,90% (4,61)	-40,06% (4,54)	-34,12% (4,72)	-32,63% (4,52)	-15,67% (4,49)	5,15% (4,77)
Puntuación en la escala SCORAD, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-56,9% (4,1)	-51,2% (4,1)	-46,0% (4,1)	-48,8% (4,0)	-26,6% (4,0)*	-13,8% (4,1)
Puntuación en la escala ASC, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-65,6% (6,7)	-52,1% (6,6)	-54,5% (6,7)	-48,8% (6,4)	-26,2% (6,4)*	-7,7% (6,7)
Puntuación en la escala DLQI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-59,0% (7,14)	-39,6% (7,01)	-43,3% (7,18)	-37,4% (6,88)	-11,9% (6,88)**	2,6% (7,34)

Tabla 1 (Continued)

Resultado	SOLO 1 ^a , (sem 54)			SOLO 2 ^a , (sem 54)		
	Dupilumab 300 mg 1 vez cada 2 semanas (n = 224)	Dupilumab 300 mg todas las semanas (n = 223)	Placebo (n = 224)	Dupilumab 300 mg 1 vez cada 2 semanas (n = 233)	Dupilumab 300 mg todas las semanas (n = 239)	Placebo (n = 236)
IGA 0/1	85 (38%)	83 (38%)	23 (10%)	84 (36%)	87 (36%)	20 (8%)
Puntuación en la escala EASI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-72,3% (2,6)	-72,0% (2,6)	-37,6% (3,3)	-67,1% (2,5)	-69,1% (2,5)	-30,9% (3,0)
Puntuaciones de máximo prurito en la escala NRS, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-51,0% (2,5)	-48,9% (2,6)	-26,1% (3,0)	-44,3% (2,3)	-48,3% (2,4)	-15,4% (3,0)
Puntuación en la escala SCORAD, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-57,7% (2,1)	-57,0% (2,1)	-29,0% (3,2)	-51,1% (2,0)	-53,5% (2,0)	-19,7% (2,5)
Puntuación en la escala ASC, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-33,4 (1,4)	-34,3 (1,4)	-15,4 (1,9)	-30,6 (1,3)	-32,1 (1,3)	-12,6 (1,6)
Puntuación en la escala DLQI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-9,3 (0,4)	-9,0 (0,4)	-5,3 (0,5)	-9,3 (0,4)	-9,5 (0,4)	-3,6 (0,5)
Puntuación en la escala HADS, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-5,2 (0,5)	-5,2 (0,5)	-3,0 (0,7)	-5,1 (0,4)	-5,8 (0,4)	-0,8 (0,4)

Los datos se presentan en porcentajes (n), cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento (EE) o cambio medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento (EE).

ASC: Área de superficie corporal; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología; EASI: Índice de severidad y área de eccema; EE: error estándar; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; IGA: Escala de evaluación global del investigador; MC: mínimos cuadrados; NRS: Escala de gradación numérica; SCORAD: Escala de dermatitis atópica.

^a Salvo que se indique lo contrario, $p < 0,001$ para la comparativa entre cada régimen de dupilumab.

* $p < 0,05$ vs placebo.

** $p = 0,120$ vs placebo.

(sem 52) Datos recopilados en la semana 52.

(sem 54) Datos recopilados en la semana 54.

Tabla 2 Resultados de eficacia en un estudio fase III de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica, LIBERTY AD CHRONOS, en las semanas 16 y 52

Resultado	LIBERTY AD CHRONOS ^a , (sem 55)					
	Semana 16			Semana 52		
	Dupilumab 300 mg cada 2 semanas + GCT (n = 106)	Dupilumab 300 mg 1 vez/semana + GCT (n = 319)	Placebo 1 vez/semana + GCT (n = 315)	Dupilumab 300 mg cada 2 semanas + GCT (n = 89)	Dupilumab 300 mg 1 vez/semana + GCT (n = 270)	Placebo 1 vez/semana + GCT (n = 264)
IGA 0/1	39% (41)	39% (125)	12% (39)	36% (32)	40% (108)	13% (33)
EASI-75	69% (73)	64% (204)	23% (73)	65% (58)	64% (173)	22% (57)
Puntuación en la escala EASI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-76,7% (3,77)	-77,3% (2,22)	-43,2% (2,26)	-78,3% (4,44)	-80,3% (82,64)	-45,8% (2,70)
Puntuaciones de máximo prurito en la escala NRS, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-56,2% (3,38)	-54,8% (1,99)	-28,6% (2,03)	-56,2% (4,38)* p=0,0001	-54,4% (2,60)	-27,1% (2,66)
Puntuación en la escala SCORAD, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-62,1% (2,61)	-63,35 (1,53)	-31,8% (1,55)	-66,2% (3,14)	-66,1% (1,85)	-34,1% (1,88)
Puntuación en la escala ASC, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-38,6 (1,88)	-37,4 (1,11)	-18,6 (1,13)	-41,5 (2,19)	-39,9 (1,30)	-20,3 (1,33)
Puntuación en la escala DLQI, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-9,7 (0,51)	-10,5 (0,30)	-5,3 (0,31)	-10,9 (0,59)	-10,7 (0,36)	-5,6 (0,36)
Puntuación en la escala HADS, cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento	-4,9 (0,56)** p=0,03	-5,2 (0,33)* p=0,0004	-3,6 (0,34)	-5,3 (0,65)* p=0,0109	-5,5 (0,39)	-3,4 (0,40)

Los datos se presentan en tantos porcentajes (n), cambio porcentual medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento (EE) o cambio medio ajustado por MC con respecto al inicio del tratamiento (EE).

ASC: área de superficie corporal; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología; EASI: Índice de severidad y área de eccema; EE: error estándar; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; IGA: Escala de evaluación global del investigador; MC: mínimos cuadrados; NRS: Escala de gradación numérica; SCORAD: Escala de dermatitis atópica.

^a Salvo que se indique lo contrario, p < 0,001 para la comparativa entre cada régimen de dupilumab y placebo.

* Valor de p estadísticamente relevante a nivel nominal.

** Valor de p irrelevante a nivel estadístico.

(sem 55). Datos recopilados en la semana 55.

Tabla 3 Episodios adversos en las fases I (M4A y M4B) y IIa (M12 y C4) de los estudios de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica

EA	Ambos estudios M4 A y M4B ^(sem 49) (sem 51)		M12 ^(sem 49) (sem 51)		C4 ^(sem 49) (sem 51)	
	Dupilumab (n = 51)	Placebo (n = 16)	Dupilumab (n = 55)	Placebo (n = 54)	Dupilumab + GCT (n = 21)	Placebo + GCT (n = 10)
Cualquier EA	44 (86%)	14 (88%)	42 (76%)	43 (80%)	12 (57%)	7 (70%)
EA graves	1 (2%)	1 (6%)	1 (2%)	7 (13%)	0	1 (10%)
EA que obligaron a interrumpir el estudio	0	1 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	0	1 (10%)
Infecciones de la piel	2 (4%)	2 (13%)	3 (5%)	13 (24%)	1 (5%)	1 (10%)

Estos resultados se expresan en número de pacientes (porcentaje).

EA: episodios adversos.

^(sem 49) Datos recopilados en la semana 49.

^(sem 51) Datos recopilados en la semana 51.

Tabla 4 Episodios adversos en las fases IIb y III (SOLO 1 y 2 y LIBERTY AD CHRONOS) de los estudios de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica

EA	Fase IIb ^(sem 52)		SOLO 1 y SOLO 2 ^(sem 54)		LIBERTY AD CHRONOS ^(sem 55)	
	Dupilumab (todos los grupos de dosis incluidos) (n = 318)	Placebo (n = 61)	Dupilumab (todos los grupos de dosis incluidos) (n = 920)	Placebo (n = 460)	Dupilumab (todos los grupos de dosis incluidos) (n = 415)	Placebo (n = 315)
Al menos un EA	258 (81%)	49 (80%)	628 (68%)	313 (69%)	358 (86%)	266 (84%)
Al menos un EA grave	12 (4%)	4 (7%)	21 (2%)	24 (5%)	13 (3%)	16 (5%)
EA que obligaron a interrumpir el estudio	21 (7%)	3 (5%)	13 (1%)	7 (2%)	11 (3%)	24 (8%)
Reacciones en el punto de inyección	22 (7%)	2 (3%)	123 (13%)	28 (6%)	66 (16%)	24 (8%)
Nasofaringitis	89 (28%)	16 (26%)	87 (9%)	39 (9%)	85 (20%)	61 (19%)
Infección de vías respiratorias altas	23 (7%)	11 (18%)	33 (4%)	10 (2%)	54 (13%)	32 (10%)
Infecciones herpéticas	26 (8%)	1 (2%)	46 (5%)	17 (4%)	30 (7%)	25 (8%)
Infecciones de la piel	21 (7%)	5 (8%)	55 (6%)	44 (10%)	38 (9%)	56 (18%)
Conjuntivitis ^a	21 (7%)	2 (3%)	60 (7%)	7 (2%)	76 (18%)	25 (8%)
Exacerbación de la DA	54 (17%)	11 (18%)	121 (13%)	148 (32%)	72 (17%)	144 (46%)
Cefalea	34 (11%)	2 (3%)	73 (8%)	24 (5%)	29 (7%)	19 (6%)

DA: dermatitis atópica; EA: episodios adversos.

Estos resultados se expresan en número de pacientes (porcentaje). Los EA descritos aquí sobrevinieron en el 5% de los pacientes de cualquier grupo de estudio.

^a Incluidas la conjuntivitis de origen inespecífico y la conjuntivitis alérgica.

^(sem 52) Datos recopilados en la semana 52.

^(sem 54) Datos recopilados en la semana 54.

^(sem 55) Datos recopilados en la semana 55.

estos ensayos la incidencia de la nasofaringitis estuvo equilibrada entre el grupo que recibió dupilumab y el que recibió placebo, mientras que las exacerbaciones de la DA y las infecciones de la piel fueron más comunes en los pacientes que recibieron placebo⁵⁴.

Los efectos adversos de carácter grave fueron más habituales con el placebo que con el dupilumab en todos los estudios, así como los efectos adversos de carácter grave de infecciones de la piel, arrojando una incidencia, en todos

los estudios fase I y IIa, 4 veces más alta que la incidencia descrita en los grupos a tratamiento con dupilumab (0,20 vs 0,05, respectivamente)⁵¹. En un estudio fase IIb tanto las exacerbaciones de la DA de carácter grave (del 2% en ambos grupos) como las infecciones serias (< 1% con dupilumab vs 0% con placebo) fueron similares y raras en los 2 grupos⁵². En los ensayos SOLO-1 y -2 las infecciones de la piel sobrevinieron en, aproximadamente, el 6% de los pacientes que recibieron dupilumab, y en el 8-11% de los pacientes que

recibieron placebo, si bien el dupilumab no se asoció a un mayor riesgo total de infecciones en el ensayo CHRONOS^{54,55}.

Las infecciones herpéticas fueron más habituales en los sujetos que recibieron dupilumab que en los que recibieron placebo en un estudio fase IIb (del 8% vs 2%, respectivamente), en los estudios SOLO-1 y -2 (del 5% en ambos estudios vs 4% y 3%, respectivamente), así como en el estudio CHRONOS (del 7% vs 8%, respectivamente). Hallazgo que no se reportó en ensayos fase I y IIa.

Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis en los grupos a tratamiento que en los que recibieron placebo en un estudio fase IIb (del 7% vs 3%, respectivamente) en los estudios SOLO-1 y -2 (del 8% y 5% vs 2% y 1%, respectivamente), siendo la mayoría de los casos de carácter entre leve y moderado^{52,55}. Solo 2 pacientes en tratamiento con dupilumab interrumpieron el tratamiento del estudio por presentar cuadros de conjuntivitis⁵⁶.

No sobrevino ninguna muerte en los estudios fase I y II, pero sí 3 muertes en los estudios fase III, aunque parece que ninguna asociada al tratamiento con dupilumab.

Los episodios adversos de carácter grave que hicieron que se abandonara el fármaco y el estudio fueron pocos en todos los estudios, sobreviniendo la mayoría de ellos con el placebo, salvo en un estudio fase IIb (del 7% con dupilumab vs 5% con placebo). En el estudio CHRONOS la mitad de los pacientes abandonó el estudio por presentar brotes de DA en el grupo en tratamiento con placebo, por uno que presentó conjuntivitis en el grupo que recibió dupilumab una vez por semana.

Discusión

Los datos de los ensayos sobre el dupilumab de más de 2.000 pacientes vienen a confirmar su eficacia clínica en pacientes adultos con DA de carácter entre moderado y grave. La solidez de estos hallazgos viene avalada por importantes mejoras en varios índices de eficacia, incluidos las escalas EASI, IGA, ASC, la escala de gradación numérica NRS de máximo prurito y la escala DLQI⁵². Se obtuvo una respuesta EASI-75 en más de la mitad de los pacientes inscritos en todos los ensayos, alcanzándose una puntuación de 0/1 en la escala IGA con mayor frecuencia en todos los grupos del estudio en tratamiento con dupilumab. También se observó un importante y significativo descenso del cuadro de prurito con el tratamiento con dupilumab y marcados descensos en los síntomas de ansiedad y depresión. Como el prurito es un importante factor que contribuye al impacto negativo que tiene la DA en la calidad de vida de los pacientes, el dupilumab podría tener beneficios que cambiarían tanto la calidad de vida como la salud mental de muchos de estos pacientes.

En líneas generales, el dupilumab se toleró bien y tuvo un perfil de seguridad favorable en todos los estudios, clasificándose la mayoría de EA como episodios de carácter entre leve o moderado, con un índice similar en los pacientes que recibieron placebo y sin efectos tóxicos limitados por la dosis. Las infecciones herpéticas sobrevinieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con dupilumab, si bien, hasta la fecha, el bloqueo de la señalización de las interleucinas IL-4 y IL-13 no se ha considerado como un posible factor de riesgo para estas infecciones^{52,54}. Además, los pacientes

con DA corren un mayor riesgo de desarrollar infecciones cutáneas que la población general, presumiblemente debido a una disrupción de la barrera epidérmica. Resulta interesante que se observaran infecciones cutáneas con mayor frecuencia en los grupos en tratamiento con placebo, porque las perturbaciones cutáneas no se trataron²⁶. Dupilumab podría no ser inmunosupresor ni asociarse a un mayor riesgo de infecciones, aunque sí que sería capaz de restaurar tanto la barrera epidérmica como la función inmunológica⁵⁵. Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis alérgica y no alérgica en todos los estudios, aunque la causa no termina de estar clara. La conjuntivitis sobrevino con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave o conjuntivitis alérgica coexistente, siendo la inmensa mayoría de carácter entre leve y moderado, y resolviéndose durante el tratamiento del estudio^{55,56}; se trata de un EA que no aumentó con el dupilumab en estudios con pacientes asmáticos ni con poliposis nasal, lo cual sugiere que existe un mecanismo específico asociado a la DA y no un efecto inherente al dupilumab⁵⁴⁻⁵⁷. Parece existir una relación inversa entre las concentraciones en suero de dupilumab y la conjuntivitis, sugestivo de que un tratamiento insuficiente local podría desempeñar un papel en todo esto⁵⁶.

Resulta difícil extrapolar los datos del dupilumab a niños, la población más vulnerable, si bien ahora mismo hay en marcha sendos estudios fase IIa y III con niños (los estudios NCT02407756 y NCT02612454) cuyos resultados ayudarán a determinar cuál es la eficacia del dupilumab en este grupo de edad. Además, se necesitan datos de seguimiento a largo plazo procedentes de estudios y registros de extensión para excluir la presencia de EA raros y poder evaluar los perfiles de eficacia, tolerabilidad y seguridad de un tratamiento a largo plazo con dupilumab.

Otros fármacos en fase de prueba en pacientes con DA son: 1) nemolizumab (anti-IL-31), con resultados de un estudio fase II que revelan un importante descenso de los indicadores de prurito frente al placebo, con ciertos descensos en otros parámetros clínicos asociados a la DA⁵⁸; 2) tralokinumab y lebrikizumab (anti-IL-13), que hasta la fecha han demostrado buenos perfiles de seguridad; 3) tezepelumab (anti-TSLP), un antagonista del ligando OX40, ILV-094 (anti-IL-22), secukinumab (anti-IL-17), omalizumab (receptor de la inmunoglobulina E anti-Fc), apremilast (anti-PDE4) e inhibidores de la JAK tofacitinib y baricitinib, en estudios en curso de los que todavía no hay resultados; y 4) tocilizumab (receptor de la IL-6/antagonista de la IL-6R). Todos estos fármacos vienen a confirmar mejoras notables en los índices clínicos de la DA, aunque se han descrito índices de infección más altos⁵⁹. Estos agentes son prometedores para el tratamiento de la DA, aunque necesitamos estudios más extensos que nos ayuden a evaluar qué papel pueden desempeñar en el tratamiento de esta enfermedad cutánea.

El dupilumab puede llegar a revolucionar el manejo de la DA durante los próximos años, posibilitando un abordaje terapéutico dirigido en la práctica clínica, algo parecido a lo ocurrido con la psoriasis hace varios años. Dupilumab podría llegar a ser para la DA lo que los inhibidores del TNF- α fueron para la psoriasis: tratamientos seguros y efectivos que podrían ser un salto cualitativo en la capacidad de los médicos de mejorar las vidas de sus pacientes⁶⁰. Los próximos años puede que la carga económica de los sistemas sanitarios se vea aliviada con el uso del dupilumab como fármaco

sistémico para el manejo de la DA, si bien este probablemente se reserve para casos graves de DA que no responden a los tratamientos tradicionales, aunque se muestre superior en los ensayos clínicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener.* 1980;60:44-7.
- Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis.* 2007;18:82-91.
- Odhambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1251-8.
- Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1132-8.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional studies. *Lancet.* 2006;368:733-43.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7:e39803.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
- Lauffer F, Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21:81-9.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy.* 2013;68:498-506.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:99-106.
- Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:476-86.
- Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venerol.* 2000;80:430-4.
- Maksimović N, Janković S, Marinković J, Sekulović LK, Zivković Z, Spirić VT. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2012;39:42-7.
- Chernyshov PV, Ho RC, Monti F, Jirakova A, Velitchko SS, Hercogova J, et al. An international multicenter study on quality of life and family quality of life in children with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:52-8.
- Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36:120-4.
- Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Councilors of the International Eczema Council. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137:18-25.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2197-223.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344-54.
- Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:305-12.
- Kim BS, Wang K, Siracusa MC, Saenz SA, Brestoff JR, Monticelli LA, et al. Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *J Immunol.* 2014;193:3717-25.
- Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis show similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:361-70.
- Nogales KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22 producing "T22" T cells account for up-regulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17 producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244-52.
- Suárez-Fariñas M, Ungar B, Correa da Rosa J, Ewald DA, Rozenblit M, Gonzalez J, et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications. *J. Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1218-27.
- Kakinuma T, Nakamura K, Wakaguwa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535-41.
- Hijnen D, de Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, de Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease specific markers for atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol.* 2004;113:334-40.
- Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Nakamura K, et al. Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis: serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2003;134:309-13.
- Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Tsunemi Y, Nakamura K, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line HaCaT cells. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:459-66.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:150-5.
- Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126:332-7.
- Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, et al. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:92-9.
- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipid in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1941-50.

33. Bernard FX, Morel F, Camus M, Pedretti N, Barrault C, Garnier J, et al. Keratinocytes under fire of proinflammatory cytokines: Bona fide innate immune cells involved in the physiopathology of chronic atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:718–25.
34. Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin*. 2010;30:309–21.
35. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2013;25:410–6.
36. D'Erme AM. The beginning of biological treatment era in the atopic dermatitis management. *Dermatol Ther*. 2016;29:208–9.
37. Gooderham M, Lynde CH, Papp K, Bourcier M, Guenther L, Gulliver W, et al. Review of systemic treatment options for adult atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:31–9.
38. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: A review. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:227–34.
39. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1045–60.
40. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:116–32.
41. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1176–93.
42. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:327–49.
43. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:429–38.
44. Luger T, de Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: From medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23:758–66.
45. D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: Design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;15:1473–80.
46. Harskamp CT, Armstrong AW. Immunology of atopic dermatitis: Novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32:132–9.
47. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1293–300.
48. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, Bin L, Boguniewicz M, Redzic JS, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2248–58.
49. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: Dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*. 2015;7:1043–58.
50. Kimura T, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Miyamoto A, Kai H, et al. Variations in serum TARC and I-TAC levels reflect minor changes in disease activity and prurito in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:331–2.
51. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130–9.
52. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387:40–52.
53. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;75:506–15.
54. 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 Eng J Med*. 2016;375:2335–48.
55. 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.
56. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Eng J Med*. 2017;376:1090–1.
57. Sy H, Bielory L. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:33–41.
58. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376:826–35.
59. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. *Clin Dermatol*. 2017;35:387–97.
60. Strowd LC, Feldman SR. Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet*. 2017;389:2265–6.