

## DERMATITIS ATÒPICA: COM LA TRACTEM?

Roser Vives Vilagut,<sup>1</sup> Montserrat Gasol Boncompte,<sup>2</sup> Manuel Carrascosa Carrillo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacòloga. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica, Gerència del Medicament, Servei Català de la Salut

<sup>2</sup> Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica, Gerència del Medicament, Servei Català de la Salut

<sup>3</sup> Dermatòleg. Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

### Resum

*La dermatitis atòpica (DA) és una dermatosi inflamatòria, pruriginosa, d'evolució crònica o recurrent. La major part de les vegades debuta poc després del naixement o durant la primera infància, i pot persistir o començar en l'edat adulta. Es caracteritza per la presència de pruija, lesions eczematoses amb una distribució característica, xerosi i liquenificació. El seu diagnòstic es basa principalment en aspectes clínics de la malaltia, i per determinar-ne la gravetat es poden utilitzar diverses escales.*

*La base del tractament de la DA en les formes lleus i moderades és l'ús d'emol·lients per combatre la xerosi, mesures higienicodietètiques i l'aplicació d'antiinflamatoris tòpics per tractar l'èczema. Els antiinflamatoris de primera elecció són els corticoides tòpics. Per a la DA lleu i en infants, s'usen els corticoides de potència baixa a moderada, mentre que els de potència alta s'utilitzen per a la DA moderada i greu, en aquest darrer cas, com a complement de tractaments sistèmics. Malgrat això, en l'elecció de la potència s'ha de tenir en compte també l'edat del pacient i la localització de les lesions. Els inhibidors de la calcineurina tòpics (tacrolimús i pimecrolimús) són una alternativa als corticoides tòpics, amb una eficàcia comparable als de potència baixa a moderada, però sense potencial atrofògic local, i se solen reservar per a zones sensibles com la cara. En els casos de DA en què no s'aconsegueix controlar la malaltia amb tractaments tòpics i/o fototeràpia, i en general en casos greus, cal emprar immunosupressors sistèmics. Tot i que es fan servir diversos immunosupressors convencionals, la ciclosporina és l'únic aprovat per a la DA greu. Presenta bones propietats antiinflamatòries a curt termini, però el seu perfil de seguretat en condició l'ús a llarg termini. Per als casos més greus que no responen als immunosupressors sistèmics o en pacients que no els poden rebre, hi ha disponible dupilumab, un fàrmac biològic que inhibeix la senyalització d'IL-4/IL-13.*

**Paraules clau:** dermatitis atòpica, corticoides tòpics, immunosupressors, dupilumab.

### Introducció

La dermatitis atòpica (DA) és una dermatosi inflamatòria crònica o recurrent. Tot i que la seva presentació és heterogènia, es caracteritza principalment per la presència de pell seca, èczema amb una distribució característica i pruija intensa que porta a rascar-se les lesions, cosa que les empitjora (cicle picor-rascat) i afavoreix la infecció per estafilococs. Tot això fa que hi hagi una interferència en el son i en la capacitat de concentració a l'escola o la feina, i per tant, l'impacte en la qualitat de vida dels pacients i de les seves famílies és substancial.<sup>1</sup>

Als països industrialitzats, la prevalença de la DA és d'aproximadament el 20 % dels infants fins als 6 anys i, tot i que els símptomes milloren amb els anys, en un percentatge de pacients persisteixen en l'edat adulta, en què la prevalença de la DA és del 2-5 %.<sup>2</sup>

La fisiopatologia de la malaltia és complexa, i diferents factors genètics i ambientals contribueixen al seu desenvolupament.<sup>3</sup> Es caracteritza per alteracions autoimmunes que porten a un desequilibri de la via Th2 per increment de la producció d'IgE i de mediadors d'inflamació. D'altra banda, hi ha una alteració

de la funció de la barrera epidèrmica deguda a una alteració del metabolisme lipídic i a deficiències en la proteïna filagrina en un percentatge de pacients que fa que les substàncies irritants i els al·lèrgens puguin penetrar l'epidermis i perpetuar la inflamació. L'alteració del sistema immunològic innat afavorit per la disfunció Th2, així com l'alteració de la funció barrera, afavoreix la colonització per *Staphylococcus aureus*, que a la vegada potencia la inflamació cutània.<sup>2</sup> Aquesta disfunció del sistema immunològic afavoreix la coexistència de comorbiditats Th2 (al·lèrgia alimentària, rinitis, conjuntivitis, asma extrínsec), així com la presència d'un increment d'IgE en molts pacients, tot i que aquestes no són imprescindibles per al diagnòstic de la DA.

El diagnòstic de la malaltia es basa en criteris clínics, principalment en els criteris de Hanifin i Rajka.<sup>1</sup> La gravetat de la malaltia s'estableix mitjançant sistemes de puntuació validats basats en la intensitat dels diferents símptomes i signes i en l'extensió de la malaltia, com l'SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) i l'EASI (Eczema Area and Severity Score), i en valoracions del metge, com la PGA (Physician Global Assessment).

La majoria de pacients pateixen DA d'intensitat baixa o moderada, i només aproximadament en el 10 % dels casos les lesions eczematoses es consideren greus. A més, la proporció de pacients amb formes greus és més gran en adults.<sup>4</sup>

## Tractament de la DA

Els objectius del tractament de la DA són restablir la barrera epidèrmica i controlar la inflamació crònica i la pruija.

## Mesures generals

Les mesures bàsiques del maneig de la DA tenen com a objectius evitar factors desencadenants i mantenir i restaurar la funció de la barrera epidèrmica.

Entre els factors desencadenants dels brots d'eczema, s'han de considerar els de naturalesa física (alguns tipus de tèxtils com la llana), química (sabons) o biològica (al·lèrgens o microorganismes). El coneixement de quins d'aquests factors poden desencadenar o empitjorar la dermatitis és crucial en el maneig de la malaltia, així com l'educació del pacient en els hàbits d'higiene i de vestir per tal d'evitar-los.<sup>4</sup>

Tanmateix, també s'han d'evitar al·lèrgens específics com els àcars o el pol·len en pacients sensibilitzats.

Quant a les intervencions sobre la dieta, es recomana l'eliminació d'aliments específics només en pacients amb al·lèrgies alimentàries. En canvi, no hi ha prou evidència per recomanar les dietes amb probiòtics.

1 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl 1980; 92:44-47.

Per al diagnòstic, s'han de complir tres o més criteris majors (pruija, morfologia i distribució característiques, caràcter crònic i recidivant, i història personal o familiar d'atòpia) i tres o més criteris menors (xerosi, edat d'inici precoç o elevació dels valors sèrics d'IgE, entre d'altres).

## Emol·lients

La pèrdua de la barrera epidèrmica és un factor clau en la patogènia de la malaltia i, per tant, mantenir aquesta barrera constitueix una de les bases del tractament. Es recomana l'aplicació dues vegades al dia d'emol·lients formulats amb una base hidrofílica (per exemple, urea 5 %), tot i que també poden ser útils amb bases lipofíliques. La seva aplicació diària proporciona una millora en la gravetat de la DA, a més de potenciar l'acció dels tractaments antiinflamatoris tòpics i reduir la freqüència dels brots i de l'ús de corticoides.<sup>2</sup>

## Tractaments tòpics

Un altre pilar del tractament són els antiinflamatoris tòpics. L'aplicació tòpica de corticoesteroides (CS) i d'inhibidors de la calcineurina permet reduir la inflamació i la pruija. Aquests s'han d'utilitzar per al tractament dels brots de forma complementària a l'ús d'emol·lients. L'antiinflamatori tòpic i l'emol·lient s'han d'aplicar en temps diferents. Després de la remissió del brot i en funció de la gravetat, es pot considerar el tractament de manteniment amb l'aplicació d'antiinflamatoris tòpics (per exemple, dues vegades a la setmana) a les àrees prèviament afectades, amb la finalitat d'intentar reduir les recaigudes i millorar la qualitat de vida dels pacients.<sup>5</sup> La durada d'aquest tractament de manteniment s'hauria de limitar a 20 setmanes en el cas dels CS tòpics, ja que és la durada màxima dels assaigs clínics, mentre que, per als inhibidors de la calcineurina, es disposa de resultats d'assaigs clínics d'una durada de fins a 52 setmanes amb tacrolimús. Tot i així, la durada d'aquest tractament de manteniment s'ha d'adaptar a la intensitat i la persistència de la malaltia.<sup>4</sup>

El tractament s'hauria d'iniciar amb CS tòpics, mentre que els inhibidors de la calcineurina s'haurien de reservar per als casos en què el tractament amb corticoides tòpics no ha estat eficaç, estigui contraindicat o presenti problemes de seguretat. No es recomana l'aplicació conjunta de CS i inhibidors de la calcineurina tòpics, tot i que pot ser útil tractar zones sensibles com la cara amb inhibidors de la calcineurina, i lesions de la resta del cos amb CS.

No es recomana la utilització d'antihistamítics tòpics o anestèsics per tractar la picor per manca d'evidència i per potencials efectes adversos.

## Corticoides tòpics

Els diferents CS tòpics disponibles per al tractament de la DA es presenten a la taula 1.

Es disposa de diferents principis actius amb diferents formulacions i presentacions. L'elecció d'un o altre ve determinada per la potència del CS, la formulació galènica, l'edat del pacient i la zona on s'ha d'aplicar. En general, la formulació en crema es fa servir per a àrees de pell fina i per a les lesions més inflamatòries i exsudatives, i les pomades, per a les àrees més liquenificades i cròniques.

Els CS es classifiquen, segons la potència, de dèbils (grup I) a molt potents (grup IV). Per al tractament de les lesions de la cara i, especialment, de les parpelles, només s'han d'utilitzar CS de potència dèbil. L'aplicació s'ha de fer un cop al dia i, quan el

**Taula 1. Corticoesteroides tòpics per al tractament de la dermatitis atòpica**

	Marques comercials	Formes farmacèutiques
<b>Dèbils</b>		
Hidrocortisona	Calmiox® Dermosa hidrocortisona® Hodrocisdin® Lactisona®  <i>Combinacions amb antimicrobians</i> Brentan® (+miconazol) Cortison chemicetina® (+cloranfenicol) Dermo Hubber® (+neomicina+bacitracina) Fucidine H® (+àcid fusídic) Tisuderma® (+neomicina) Terracortril® (+oxitetraciclina)  <i>Combinacions amb anestèsic local</i> Detramax® (+propanocaïna)	Crema, pomada, emulsió cutània, escuma cutània
<b>Potència moderada</b>		
Clobetasona	Emovate®	Crema
Hidrocortisona butirat	Nutrasona®	Crema
Triamcinolona	Aldoderma® (+framicitina) Cemalyt® (+centella asiàtica) Interderm® (+gentamicina+nistatina) Positon® (+nistatina+neomicina)	Crema, pomada
<b>Potents</b>		
Beclometasona	Menaderm simple®  <i>Combinacions amb antimicrobians</i> Menaderm neomicina® (+neomicina) Menaderm clio® (+clioquinol)	Crema, ungüent, emulsió cutània
Betametasona	Betnovate® Celecrem® Diproderm®  <i>Combinacions amb antimicrobià</i> Celestoderma® (+gentamicina) Cuatrocrem® (+gentamicina+tolnaftat, clioquinol) Diprogenta® (+gentamicina) Fucibet® (+àcid fusídic)  <i>Combinacions amb altres corticoides</i> Alergical® (+fluocinolona)	Crema, pomada solució cutània
Diflorasona	Murode®	Gel
Diflucortolona	Claral®	Crema
Fluocinolona acetamid	Fluocid forte® Gelidina® Synalar® Synalar forte® Synalar gamma®  <i>Combinacions amb antimicrobians</i> Midacina® (+gramicidina+neomicina)  <i>Combinacions amb altres corticoides</i> Alergical® (+betametasona)	Crema, pomada, escuma cutània
Fluocinonida	Novoter®  <i>Combinacions amb antimicrobians</i> Novoter gentamicina® (+gentamicina)	Crema
Fluocortolona	Ultralam®	Crema
Fluticasona	Flunutrac® Fluticrem®	Crema
Hidrocortisona aceponat	Suniderma®	Crema, pomada
Metilprednisolona aceponat	Adventan® Lexxema®	Crema, pomada, ungüent, solució cutània
Mometasona	Elocom® Konex® Monovo® Mometasona viso farmacèutica Mometasona abamed Mometasona Kern Pharma Mometasona korhispana Mometasona mede Mometasona tarbis	Crema, pomada, solució cutània, emulsió cutània
Prednicarbat	Batmen® Peitel®	Crema, pomada, ungüent, solució cutània
<b>Molt potents</b>		
Clobetasol	Clobisdin® Clovate® Decloban®	Crema, pomada, solució cutània

Listat elaborat a partir de les dades disponibles al Centre d'Informació de Medicaments de l'AEMPS (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>); consultat al març del 2020. Aquesta taula pot requerir actualització.

brot comenci a remetre, es poden fer estratègies de reducció de dosis, ja sigui passant a un CS menys potent o espaiant les aplicacions.

Els CS molt potents no es recomanen per al tractament de la DA i estan contraindicats en infants.

Un dels principals riscos dels CS són els efectes sistèmics, en forma de supressió adrenal. Aquesta s'ha de tenir en compte en pacients amb DA a causa de l'alteració de la barrera epidèrmica que en potencia l'absorció. Els CS potents o molt potents són els que presenten més risc de supressió adrenal, tot i que, per la seva potència, també restitueixen abans la barrera i, per tant, queda limitada la seva absorció sistèmica.

A més del risc d'efectes sistèmics, els CS tòpics produeixen alteracions de la morfologia de la pell en forma d'aprimament, aparició de telangièctasi, pseudocicatrisis, equimosi, estries i hipertricosi, entre d'altres. La intensitat d'aquests efectes depèn de la potència del CS i de l'edat del pacient (la pell dels ancians és més susceptible a l'aparició de telangièctasi, púrpura i atròfia, mentre que infants i adolescents presenten més freqüentment estries). La pell fina (plecs, cara i genitals) també és més susceptible de patir aquestes alteracions. En tractaments de llarga durada, s'ha de monitorar el pacient per tal de detectar l'aparició d'aquestes alteracions de la pell.

## Inhibidors de la calcineurina tòpics

Els inhibidors de la calcineurina tòpics disponibles per al tractament de la DA són tacrolimús i pimecrolimús (vegeu la taula 2). S'han d'aplicar dos cops al dia a les àrees afectades. No s'han d'administrar a infants menors de 2 anys i, en el cas del tacrolimús, la concentració de 0,1 % només s'ha d'utilitzar en majors de 16 anys. Estan indicats per al tractament dels brots. Un cop el brot ha remès o ha disminuït d'intensitat, es pot fer un tractament de manteniment espaiant les administracions o aplicant

dosis més baixes (en el cas del tacrolimús, la concentració del 0,03 %). Tots dos medicaments han demostrat una eficàcia similar als CS tòpics de potència baixa i moderada.

La reacció adversa més freqüent d'aquests fàrmacs és la sensació de cremor i formigueig que apareix al cap de pocs minuts de l'aplicació i que pot durar fins a una hora, i que en la major part dels casos desapareix al cap de pocs dies. A més, alguns pacients poden experimentar un empitjorament transitori de les lesions.

## Tractament sistèmic

En pacients amb DA de moderada a greu, les mesures generals i els tractaments tòpics poden no ser suficients per assolir un control adequat de la malaltia. Abans de passar a altres esglans del tractament, però, cal assegurar-se que el pacient segueix correctament els tractaments tant amb emol·lients com amb els fàrmacs tòpics.

La fototeràpia —particularment amb llum ultraviolada B de banda estreta— es considera una opció terapèutica adequada per a pacients amb formes moderades de DA que no responen al tractament tòpic.

Si la fototeràpia no funciona, no es considera adient o no està disponible, es pot iniciar el tractament amb immunosupressors com la ciclosporina, el metotrexat, l'azatioprina o el micofenolat de mofetil. Només l'ús de la ciclosporina està aprovat per al tractament de la DA, i es considera el tractament sistèmic de primera elecció. Pel seu perfil de seguretat, l'administració d'aquests fàrmacs queda limitada a uns pacients determinats i amb un monitoratge estret.

L'ús d'antihistamínics orals per tractar la picor no es recomana per manca d'evidència, tot i que els antihistamínics de primera generació poden ser útils pel seu efecte sedant en alguns pacients.

**Taula 2. Inhibidors de la calcineurina tòpics per al tractament de la dermatitis atòpica**

	Marques comercials	Formes farmacèutiques
Tacrolimús	Cellmune 1 mg/g Protopic 0,03 % Protopic 0,1 % Takrozem 1 mg/g	Pomada
Pimecrolimús	Elidel 10 mg/g	Crema

Listat elaborat a partir de les dades disponibles al Centre d'Informació de Medicaments de l'AEMPS (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>); consultat al març del 2020. Aquesta taula pot requerir actualització.

## Ciclosporina A

La ciclosporina es considera actualment el tractament de primera línia per a pacients que requereixen un tractament immunosupressor sistèmic, tant en adults com en infants.<sup>6</sup> Ha demostrat ser més eficaç que el placebo, malgrat que la seva eficàcia desapareix ràpidament quan s'interromp el tractament. Es recomanen dosis inicials de 5 mg/kg/dia i anar reduint les dosis una vegada s'hagi assolit la resposta (reducció de 0,5-1 mg/kg/dia cada dues setmanes).

A causa dels seus efectes adversos (nefrotoxicitat, hipertensió), es recomanen tandes de tractament curtes, de tres a sis mesos, i el tractament continu no hauria de superar els dos anys. Tot i així, tant les dosis com la durada del tractament s'han d'individualitzar considerant l'eficàcia assolida i la tolerabilitat.

## Noves teràpies

Durant els últims anys, el coneixement de la fisiopatologia immunitària de la DA ha permès la cerca i el desenvolupament de teràpies que actuen directament sobre les citocines o mediadors implicats en la patogènica de la malaltia. Recentment s'ha comercialitzat dupilumab, el primer fàrmac biològic per al tractament de la DA de moderada a greu. Així mateix, crisaborole, un nou fàrmac d'administració tòpica, ha obtingut l'opinió positiva de l'Agència Europea del Medicament per al tractament de la DA de lleu a moderada (actualment no es comercialitza a Espanya).

## Dupilumab

Dupilumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix a la subunitat alfa del receptor de la interleucina 4 (IL-4R $\alpha$ ). Com a conseqüència, s'inhibeix la senyalització d'IL-4 a través del receptor tipus I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C), present en cèl·lules hematopoètiques com els limfòcits T, i la senyalització d'IL-4 i IL-13 a través del receptor de tipus II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ), que s'expressa majoritàriament en cèl·lules com els queratinòcits. Ambdues citocines estan implicades en les respostes immunes de tipus 2, de manera que, en bloquejar la ruta IL-4/IL-13, produiran una disminució de citocines proinflamatòries, quimiocines i IgE.<sup>7,8</sup> Dupilumab està indicat en el tractament de la DA de moderada a greu en pacients adults i adolescents ( $\geq 12$  anys) que són candidats a tractament sistèmic. S'administra per via subcutània en una dosi de 300 mg cada dues setmanes (amb una dosi d'inducció de 600 mg).<sup>7</sup>

Les dades d'eficàcia i seguretat de dupilumab provenen principalment de quatre assaigs clínics, tres de pivots (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS)<sup>9,10</sup> i un altre considerat de suport (CAFE).<sup>11</sup> Tots els estudis són aleatoritzats, fase 3, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels i comparatius amb placebo, i van incloure pacients amb DA de moderada a greu que no responien adequadament al tractament tòpic. Addicionalment, a l'estudi CAFE, els pacients inclosos havien de presentar resposta inadequada o intolerància a la ciclosporina, o no ser-hi candidats. Als estudis SOLO 1 i SOLO 2, dupilumab es va administrar en monoteràpia, mentre que als estudis CHRONOS i CAFE es va administrar combinat amb tractament tòpic (CS tòpics de potència mit-

jana o baixa, o inhibidors de calcineurina en zones sensibles). Dupilumab no s'ha comparat amb altres tractaments sistèmics utilitzats en la DA.

Els estudis pivot SOLO 1 i 2 tenen una durada de 16 setmanes, mentre que el CHRONOS té una durada de 52 setmanes, tot i que el seu objectiu primari es va avaluar a la setmana 16. La variable principal dels estudis pivot és una variable coprimària de gravetat que inclou la proporció de pacients amb un IGA de 0 (blanquejament total) o 1 (blanquejament quasi total) i una reducció  $\geq 2$  punts respecte al basal, i la proporció de pacients amb una reducció almenys del 75 % en l'EASI (EASI-75) en la setmana 16. Les variables secundàries inclouen la intensitat de la pruija, la gravetat mesurada en la setmana 52, els símptomes i la qualitat de vida, entre d'altres.<sup>9,10</sup>

Dupilumab ha demostrat reduir la gravetat de la malaltia en la setmana 16 comparat amb placebo, amb diferències que s'observen també fins a la setmana 52. Addicionalment, ha demostrat alleujar la pruija i millorar els símptomes i la qualitat de vida d'una manera estadísticament i clínicament rellevant.<sup>9,10</sup> Els resultats de l'estudi de suport CAFE en la setmana 16, en què tots els pacients inclosos havien rebut ciclosporina o no n'eren candidats, van ser consistents amb els dels estudis pivot<sup>11</sup> (vegeu la taula 3).

Les reaccions adverses més freqüents són les relacionades amb el lloc de la injecció, seguides de l'herpes oral, l'eosinofília, la cefalea, la conjuntivitis, la conjuntivitis al·lèrgica, la pruija ocular i la blefaritis. La major part de les conjuntivitis es van considerar de gravetat lleu a moderada i es van resoldre amb tractament tòpic durant l'estudi. La incidència d'infeccions oportunistes i d'exacerbacions de la DA va ser més gran amb placebo que amb dupilumab.<sup>12,13</sup> Les infeccions mucocutànies pel virus de l'herpes van ser més grans en el grup dupilumab. No obstant això, les formes més greus d'infecció pel virus de l'herpes, com ara l'èczema herpètic, es van produir amb més incidència en el grup placebo.<sup>12,14</sup> En general, dupilumab va ser molt ben tolerat en els estudis, i menys del 2 % dels pacients van suspendre el tractament per esdeveniments adversos.<sup>7,9,10,11</sup> La incidència d'efectes adversos greus va ser inferior en el grup dupilumab comparat amb el grup placebo.<sup>12</sup> Se'n desconeix la seguretat a llarg termini, atès que només es disposen de dades limitades provinents d'algunes de les extensions obertes i de sèries clíniques.

Fins ara, no s'han observat problemes d'eficàcia o de seguretat derivats del desenvolupament d'anticossos antidupilumab en els estudis. El potencial immunogènic es considera baix, però caldrà que es confirmi en estudis de durada més llarga.

Tot i el benefici demostrat per dupilumab en la millora de la gravetat de la DA, la pruija, els símptomes i la qualitat de vida, i el seu perfil favorable a curt i mitjà termini, la manca de dades comparades amb altres tractaments sistèmics i d'informació de seguretat a llarg termini, així com el seu elevat cost, condicionen que la seva prescripció es reservi per als pacients més greus i amb poques alternatives de tractament. Aquests pacients serien els que presenten una DA greu, definida com un EASI  $> 21$  i una PGA  $\geq 3$ , i es prioritzarien aquells amb intensitat elevada de la pruija, baixa qualitat de vida i que hagin estat prèviament tractats amb fàrmacs sistèmics convencionals o que no siguin candidats a rebre'ls (en particular, ciclosporina).



**Taula 3. Resultats principals dels assaigs clínics de dupilumab a dosi de 300 mg/2 setmanes enfront placebo<sup>9-11</sup>**

Estudi	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS		CAFE	
Disseny	ACA, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO, en monoteràpia Durada 16 setmanes		ACA, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO, en monoteràpia Durada 16 setmanes		ACA, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO, en combinació amb CT Durada 52 setmanes		ACA, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO, en combinació amb CT. Pacients no responders o no candidats a CSA Durada 16 setmanes	
Variàbles	DUPI N=224	PBO N=224	DUPI N=233	PBO N=236	DUPI+CT N=106	PBO+CT N=315	DUPI+CT N=107	PBO+CT N=108
IGA 0 o 1 i reducció $\geq 2$ punts respecte el basal (set. 16), n (%)	85 (37,9)	23 (10,3)	84 (36,1)	20(8,5)	41 (38,7)	39 (12,4)	43 (40,2)	15 (13,9)
Diferència (IC 95 %)	27,7 (20,2 a 35,2)*		27,6 (20,5 a 34,7)*		26,3 (16,3 a 36,3)*		26,3(nd)*	
EASI-75 (set. 16), n (%)	115 (51,3)	33 (14,7)	103 (44,2)	28 (11,9)	73 (68,9)	73 (23,3)	67 (62,6)	32 (29,6)
Diferència (IC 95 %)	36,6 (28,6 a 44,6)*		32,3 (24,8 a 39,9)*		45,7 (35,7 a 55,7)*		33 (nd)*	
Reducció $\geq 4$ en l'escala numèrica de la prujja (set. 16), n (%)	87 (40,8)	26 (12,3)	81 (36)	21 (9,5)	60 (58,8)	59 (19,7)	43 (45,7)	13 (14,3)
Diferència (IC 95 %)	28,5 (nd)*		26,5 (nd)*		39,1 (28,5 a 49,7)*		31,4 (nd)*	
IGA 0 o 1 i reducció $\geq 2$ punts respecte el basal (set. 52), n (%)	nd	nd	nd	nd	37 (34,9)	39 (12,4)	nd	nd
Diferència (IC 95 %)	-		-		22,5 (12,8 a 32,3)*		-	
EASI-75 (set. 52), n (%)	nd	nd	nd	nd	66 (62,3)	69 (21,9)	nd	nd
Diferència (IC 95 %)	-		-		40,4 (30,1 a 50,7)*		-	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DUPI: dupilumab; CD: cegament doble; CSA: ciclosporina A; CT: corticoides tòpics; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: interval de confiança; IGA: Investigator's Global Assessment; nd: no disponible; set.: setmana; PBO: placebo

\* p<0,0001

La resposta al tractament s'ha de valorar cada 16 setmanes, i aturar-lo en cas de no resposta. Tenint en compte que el dupilumab pot interferir en la resposta immunitària contra les infeccions helmíntiques, abans d'iniciar-lo aquestes s'han de tractar, i també s'han de tractar les persones que s'infectin durant l'administració de dupilumab. En cas de símptomes oculars que no responguin al tractament estàndard, es recomana derivar els pacients a oftalmologia. D'altra banda, atès que el tractament amb dupilumab pot conduir a una ràpida millora dels símptomes de la DA, s'ha de vigilar de no interrompre els tractaments amb CS tòpics de manera sobtada pel risc d'insuficiència adrenal secundària, com a resultat d'una supressió de l'eix hipotàlem-hipofisari adrenal especialment per l'ús perllongat de CS potents.<sup>7</sup>

Dupilumab està comercialitzat des del febrer del 2020. Per finançar-lo a l'Estat espanyol, s'ha establert un esquema de pagament per resultats i se n'ha restringit l'ús a pacients adults amb DA greu no candidats a ciclosporina. (*Informe de posicionamiento terapéutico*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x3799>)

## Crisaborole

Crisaborole és un fàrmac d'administració tòpica no corticoide que inhibeix la fosfodiesterasa 4 (PDE4) i produeix una supressió de la síntesi de certes citocines inflamatòries. S'administra dos cops al dia en forma d'ungüent al 2 %. Està indicat en el tractament de la DA de lleu a moderada en pacients adults i pediàtrics a partir de 2 anys, amb una superfície corporal afectada  $\leq 40$  %. L'evidència disponible de crisaborole prové de dos assaigs clínics idèntics, aleatoritzats, de cegament doble i comparats amb el vehicle (ungüent sense crisaborole), en pacients amb DA de lleu a moderada de 28 dies de durada.<sup>15</sup> Els estudis han mostrat una eficàcia més gran de crisaborole enfront de l'ungüent, que es considera modesta. Les reaccions adverses més freqüents van ser sensació de cremor i formigueig a la zona d'aplicació. Crisaborole no ha estat comparat amb el tractament estàndard (CS tòpics o inhibidors de calcineurina), i la durada de l'assaig és molt curta en una patologia recurrent o crònica. Calen més dades per establir el seu lloc en la terapèutica.

En el moment de l'elaboració d'aquest document, crisaborole està pendent d'autorització definitiva a Europa, i també de decisió pel que fa al preu i al finançament a l'Estat espanyol.

## Noves dianes en el tractament de la dermatitis atòpica

S'estan investigant altres teràpies dirigides, ja siguin fàrmacs biològics o molècules de síntesi, d'administració sistèmica o tòpica, davant diverses dianes com l'IL-13, l'IL-31 i inhibidors de la cinasa Janus (JAK), entre d'altres.<sup>8</sup>

## Tractament de la dermatitis atòpica durant l'embaràs i la lactància

Durant l'embaràs, més del 50 % de les dones pateixen un empitjorament de la DA, que es pot donar en qualsevol moment de l'embaràs.<sup>16</sup> És especialment important continuar amb les mesures generals, com ara evitar irritants i al·lèrgens i mantenir la cura de la pell, atès que les opcions terapèutiques es redueixen durant aquest període i no es disposa d'estudis específics en aquesta població.

Els emol·lients i l'aplicació de CS tòpics de potència baixa, moderada o alta són el tractament de referència de la DA de lleu a moderada en les dones embarassades. Exceptuant els CS tòpics de potència molt alta, la resta es poden administrar de forma relativament segura.<sup>4,16,17</sup> Tanmateix, se n'haurien d'evitar usos molt perllongats en el temps. L'ús d'anticalcineurínics tòpics ha de quedar reservat per als casos en què no es disposi de cap altre tractament, i sempre aplicat en àrees petites i en poca quantitat, per tal de limitar l'absorció sistèmica.<sup>4,16,17</sup>

Si es requereix tractament sistèmic, l'opció més segura és la ciclosporina, tot i que caldria utilitzar-la durant el temps més breu possible, i s'haurien de fer controls regulars d'hemograma, funció renal i pressió arterial. No es recomana l'ús de l'azatioprina, ja que les dades, procedents del seu ús en altres patologies, no són conclouents. Tot i que no s'ha relacionat amb malformacions congènites, en algunes sèries s'han descrit casos d'avortament, part prematur i alteracions hematològiques neonatals. El metotrexat i el micofenolat de mofetil estan contraindicats durant l'embaràs, ja que són teratogènics.<sup>6,16</sup> Pel que fa a dupilumab, no hi ha dades suficients en dones embarassades. Malgrat que l'exposició del fetus al fàrmac és esperable, atès que és una immunoglobulina humanitzada, es desconeix si pot tenir efectes deleteris.<sup>7</sup>

Pel que fa a la lactància, es mantenen les mateixes recomanacions que durant l'embaràs en els estadis de lleus a moderats de la DA. Es recomana aplicar CS tòpics a la zona del mugró, si hi ha dermatitis en aquesta àrea, després de la presa, i netejar la zona abans de la següent. Per a la DA de moderada a greu, la ciclosporina es pot usar en condicions estrictes. No es recomanen els altres tractaments sistèmics, tot i que hi ha informació controvertida respecte de l'ús de l'azatioprina.<sup>17</sup> Dupilumab és una molècula amb un pes molecular gran, i la quantitat que se n'excreti en la llet materna és presumiblement molt baixa. Tanmateix, es desconeix si pot tenir efectes deleteris en el lactant, i fins que no es disposi de més informació sobre el tema, dupilumab hauria de ser usat amb precaució durant la lactància.<sup>4,6,7</sup>

### Punts clau

- Les mesures bàsiques del maneig de la DA tenen com a objectius evitar factors desencadenants i mantenir i restaurar la barrera epidèrmica.
- Es recomana l'aplicació d'emol·lients almenys dues vegades al dia. La seva aplicació diària proporciona una millora de la DA i redueix la freqüència dels brots, a més de potenciar l'acció dels tractaments antiinflamatoris tòpics i de reduir-ne l'ús.
- L'aplicació tòpica de corticoesteroides (CS) i d'inhibidors de la calcineurina millora la inflamació i la pruíja. Aquests s'han d'utilitzar per al tractament dels brots en les àrees afectades.
- Es disposa de diferents CS tòpics amb diverses formulacions i presentacions. La seva elecció dependrà de la potència del CS, la formulació galènica, l'edat del pacient i la zona on s'ha d'aplicar.
- El tractament s'hauria d'iniciar amb CS tòpics, mentre que els inhibidors de la calcineurina s'haurien de reservar per als casos en què el tractament amb CS tòpics no ha estat eficaç o presenta problemes de seguretat, i per al tractament de les zones sensibles.
- En els pacients amb DA de moderada a greu, en els quals les mesures generals i els tractaments tòpics no són suficients per assolir un control adequat de la malaltia, es pot iniciar el tractament amb immunosupressors i/o fototeràpia. Ciclosporina és l'únic immunosupressor sistèmic aprovat per al tractament de la DA.
- Dupilumab és un anticòs monoclonal humà anti-IL-4 i anti-IL-13 indicat per a la DA que, a causa de la manca d'informació a llarg termini i el seu elevat preu en relació amb altres tractaments, es reserva per al tractament dels pacients amb DA més greu i amb poques alternatives de tractament.
- Els emol·lients i l'aplicació de CS tòpics de potència baixa, moderada o alta són el tractament de referència de la DA de lleu a moderada en l'embaràs i la lactància.

# Bibliografia

1. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137:26-30.
2. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178:207-18.
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84-92.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:657-82.
5. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24:253-60.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:850-78.
7. Fitxa tècnica de Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA).
8. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75:54-62.
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yasky E, Beck L, Blauvelt A, Cork MJ. Two phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48.
10. 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.
11. 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. *Br J Dermatol.* 2018;178:1083-101.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab). EMA/512262/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). Vol. 44. 2017.
13. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp PK. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:528-36.
14. Fleming P, Drucker A. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2017;78:62-9.
15. Paller AS, Tom WL, Leibold MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:494-503.e6.
16. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *Br Med J.* 2007;335:152-4.
17. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1644-59.

Data de redacció: **Febrer 2020**

En el pròxim número: **Cistitis no complicada en dones: 5 estratègies per millorar la prescripció Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** CedimCat

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

**Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

