

Beleid van oculaire manifestaties bij atopische dermatitis en dupilumab-geassocieerde conjunctivitis

Jan Gutermuth¹,
Heleen Delbeke²,
Tom Hillary³,
Elke O. Kreps⁴,
Julie Leysen⁵,
Pierre-Paul Roquet-Gravy⁶,
Dominique Tennstedt⁷,
Zsuzsanna Valyi⁸

1. Dermatologie, UZ Brussel

2. Oftalmologie, UZ Leuven

3. Dermatologie, UZ Leuven

4. Oftalmologie, UZ Gent

5. Dermatologie, UZ Antwerpen

6. Dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi

7. Dermatologie, UCL, Brussel

8. Oftalmologie, CHU Saint-Pierre, Brussel

Atopische dermatitis (AD) is een chronische recidiverende inflammatoire huidaandoening, die 10% van de volwassen populatie en 30% van de kinderen treft. Dupilumab is aangewezen als behandeling bij matig tot ernstige AD. Het is een humaan monoklonaal IgG4-antilichaam, meer bepaald een antagonist tegen de α -keten van de IL-4/IL-13-receptor. Geassocieerde oculaire manifestaties van AD zijn conjunctivitis, blefaritis, cataract en keratoconus, die door o.a. veelvuldige wrijving worden uitgelokt. Klinische ervaring toont aan dat bij ongeveer 30% van de patiënten behandeld met dupilumab oculaire manifestaties optreden. Wereldwijde data laat zien dat er grote variabiliteit bestaat in de incidentie van deze oculaire neveneffecten. Er werd een proportionele associatie gezien tussen de ernst van de symptomen van AD en oculaire betrokkenheid. De intensiteit van oculaire roodheid/hyperemie komt overeen met de ernst van aantasting aan de ogen. De klinische symptomen die het meest aanwezig zijn bij de oogaantasting zijn jeuk, roodheid/hyperemie, tranen en gezwollen oogleden (blefaritis). Een multidisciplinaire aanpak voor deze oculaire aandoeningen is van aanzienlijk belang.

INTRODUCTIE

Eind 2019 kwamen vijf dermatologen en drie oftalmologen in Brussel (België) samen om de aanpak omtrent de oculaire aantasting in atopische dermatitis (AD) en dupilumab-geassocieerde conjunctivitis te bespreken. Deze vergadering werd gesponsord door Sanofi België.

De specialisten werden gevraagd om tot een consensus te komen betreffende volgende onderwerpen:

- het reëel klinisch voorkomen van oculaire neveneffecten bij het gebruik van dupilumab, meer bepaald conjunctivitis;
- de identificatie van de klinische tekens die herkend moeten worden door dermatologen;

- de preventie van conjunctivitis / het behandelingsalgoritme;
- de alarmtekens die een urgente oftalmologische raadpleging vereisen.

Dit manuscript heeft als doel de visies van de experts betreffende deze vier vragen gedetailleerd weer te geven.

ACHTERGRONDINFORMATIE

AD is een chronische recidiverende inflammatoire huidaandoening, die veroorzaakt wordt door een Th2-cel-gemedieerde immuunrespons gericht tegen

onschuldige antigenen, in samenspel met een defect ter hoogte van de epitheliale barrière (bv. filaggrine-deficiëntie). De diagnose wordt gesteld op basis van typische symptomen zoals pruritus en karakteristieke huidaantastingen. De prevalentie van AD bedraagt 2-10% bij de volwassen populatie en 15-30% bij kinderen (1).

De behandelopties bestaan eerst en vooral uit het vermijden van triggers en allergenen, lokale therapieën (emollientia, corticosteroïden en calcineurine-inhibitoren) en UV-therapie, gevolgd door systemische therapie (cyclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, azathioprine).

Dupilumab is onlangs goedgekeurd als behandeling voor matige tot ernstige AD in Europa (een humaan monoklonaal IgG4-antilichaam, meer bepaald een antagonist tegen de α -keten van de IL-4/IL-13-receptor; subcutane injectie) (1, 2).

Bovendien is dupilumab in Europa niet alleen goedgekeurd als behandeling voor AD, maar ook als 'add-on'-therapie voor astma en chronische rinosinuitis met nasale polyposis. Daarenboven wordt er momenteel onderzoek verricht naar het mogelijke effect van dupilumab bij eosinofiele oesofagitis (3-5).

AD-geassocieerde oculaire aandoeningen zijn conjunctivitis (vastgesteld als belangrijkste bevinding in 31-56% bij AD-patiënten), blefaritis en cataract. Een verhoogde incidentie van keratoconus werd waargenomen, vermoedelijk ten gevolge van frequente wrijving in de ogen. Conjunctivitis presenteert zich als een inflammatie van de conjunctivae (zowel palpebraal als bulbaire) met rode, waterige ogen, zwelling van de conjunctivae, jeuk, irritatie en een normaal visueel vermogen (3, 6, 7). Atopische keratoconjunctivitis (AKC), een potentiële bedreiging voor het gezichtsvermogen, is de meest uitgesproken vorm van oculaire allergie, die soms op jongere leeftijd wordt voorafgegaan door keratoconjunctivitis in het voorjaar (8). AD komt bij 95% van de gevallen getroffen door AKC voor en 20-60% van patiënten met AD ontwikkelen AKC. AKC wordt gekenmerkt door veelvuldig tranen, gevoel van een vreemd voorwerp in het oog en fotofobie. Typische klinische kenmerken zijn anterieure en posterieure blefaritis met een verdikking van de ooglidranden, conjunctivale hyperemie, ingedikte en mucoïde afscheiding.

Chronische inflammatie kan aanleiding geven tot subconjunctivale fibrose met als gevolg rotatie van de ooglidranden en in meer gevorderde stadia trichiasis. Wanneer de cornea chronisch blootgesteld wordt aan inflammatoire cytokine afkomstig uit tranen, evenals droogheid en aanhoudende erosie veroorzaakt door ooglid-malpositie, kan dit aanleiding geven tot limbale stamceldeficiëntie, littekenvorming en neovascularisatie met als eindstadium een volledige opacificatie en ernstig verminderde visus (9).

Er zijn reeds verschillende klinische studies uitgevoerd met dupilumab om de werkzaamheid en veiligheid van deze behandeling in AD aan te tonen.

In een reeks van monotherapiestudies (fase IIb, SOLO 1 & 2) met een behandelingsperiode van 16 weken was de frequentie van conjunctivitis 2,7% in de placebogroep (n = 517) en 10,9% in de

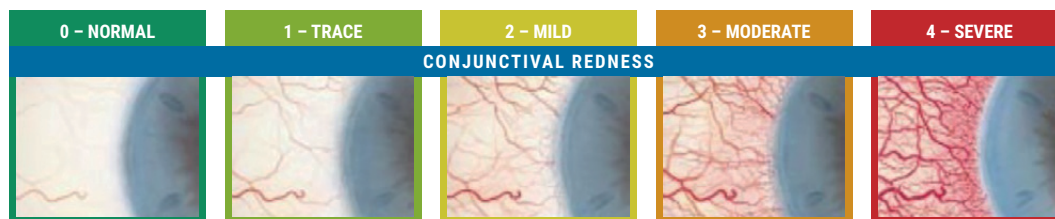
groep behandeld met dupilumab (n = 1.047) (10-12). De LIBERTY AD CHRONOS-studie behandelde patiënten (n = 740) met matige tot ernstige AD gedurende 52 weken, met een combinatie van dupilumab (elke week of om de 2 weken) of placebo, en topische corticosteroïden aangebracht op de huid. De frequentie van conjunctivitis bedroeg 8% in de placebogroep, 14% in de groep behandeld met 300mg Q2W dupilumab en 19% in de groep behandeld met 300mg QW dupilumab. De overgrote meerderheid van de patiënten met conjunctivitis hadden een milde tot matige vorm en bij meer dan de helft van deze patiënten werd de conjunctivitis geassocieerd met de allergische variant (12-14). In de bovenvermelde CHRONOS-trial was de meerderheid van de behandelde oculaire manifestaties (80%) opgeklaard aan het einde van de studieperiode, 6% ondervond beterschap en in 15% van de gevallen bleef het probleem onopgelost (13, 15).

In de LIBERTY AD CAFÉ-studie werden AD-patiënten die onvoldoende onder controle waren met of intolerant waren aan ciclosporine A of waarbij het gebruik van ciclosporine werd afgeraden (n = 325), behandeld met dupilumab. De gebruikte frequentie van toediening was wekelijks of om de 2 weken gedurende 16 weken (placebo-gecontroleerd). In deze trial was gelijktijdige behandeling met topische corticosteroïden mogelijk. De frequentie van conjunctivitis was 11,1% in de placebogroep en 28,0% in de groep behandeld met dupilumab. De verhoogde frequentie van conjunctivitis in de laatste twee studies vergeleken met de monotherapiestudies is mogelijk te wijten aan de verhoogde aandacht voor het optreden van oculaire manifestaties bij behandeling met dupilumab (12, 16).

Recent zijn gegevens bekend uit drie Europese landen, waarin de 'real world'-incidentie van conjunctivitis onder therapie met dupilumab werd weergegeven. De incidentie bedroeg 16,6% in Spanje (17), 38,2% in Frankrijk (18) en 43% in Nederland (19). Zowel symptomen (*jeuk, prikken, irritatie, branderig gevoel, tranen en een vreemd-lichaamgevoel*) als klinische tekens (*conjunctivale roodheid, limbitis, blefaritis, madarose, droogte, afscheiding en ectropion/entropion ten gevolge van langdurige ontsteking*) bij patiënten behandeld met dupilumab zijn zeer overeenkomstig aan die beschreven over AKC. Unilaterale presentatie is een uitzondering die in acht moet worden genomen (15, 20, 21).

Een post-hocanalyse (fase IIb, SOLO 1 & 2) bracht volgende risicofactoren van conjunctivitis aan het licht: (i) hogere ziektegraad aangetoond door een hoge *Eczema Area Severity Index*-score (*Investigator's Global Assessment of 4*), (ii) eerdere behandeling met systemische immunosuppressiva als therapie voor AD, (iii) voorgeschiedenis van comorbiditeiten geassocieerd met atopie (hogere frequentie aan patiënten met een voorgeschiedenis van allergische rhinitis, voedingsallergieën, astma en/of neuspoliepen), en (iv) een medische voorgeschiedenis van conjunctivitis (20, 22).

De mogelijke etiologische mechanismen die heden ten dage besproken worden zijn een gebrek aan slijmbekercellen, verhoogde Th1-celrespons



Figuur 1:

Efron Grading Scale voor conjunctivitis-gecorrleerde roodheid: 0-2 = opstarten van een preventieve behandeling; 3 = doorverwijzing naar een oftalmoloog; 4 = urgente oftalmologische verwijzing.

Naar Efron, Nathan (2000). Efron Grading Scales for Contact Lens Complications (Millennium Edition), Butterworth-Heinemann.

met IFN- γ -expressie, verhoogde signalering van OX40-liganden, *Demodex*-mijkolonisatie, IL-13-versus IL-4-inhibitie en eosinofiel-gemedieerde respons (21, 23, 24).

CONSENSUS TUSSEN DE BELANGRIJKSTE BELGISCHE OPINIELEIDERS

VOORKOMEN VAN OCULAIRE BIJWERKINGEN BIJ GEBRUIK VAN DUPILUMAB

De experts schatten het voorkomen van oculaire aandoeningen bij patiënten getroffen door ernstige AD behandeld met dupilumab ca. rond 30%. Dit percentage omvat de algemene klachten van 'rode, geïrriteerd ogen', welke niet louter een conjunctivitis, maar ook droge ogen kunnen impliceren. Bijgevolg is 'oculaire aantasting' een betere term dan 'conjunctivitis'. Zowel in klinisch onderzoek als in de dagelijkse praktijk werd de diagnose van de oogaandoening niet altijd door een oftalmoloog bevestigd. De experts bevestigden dat het hoger optreden van oculaire aantastingen in de CHRONOS- en LIBERTY-proeven in overeenstemming was met de verhoogde aandacht voor deze problematiek, en dat de overgrote meerderheid van de gevallen mild tot matig is.

Ze bevestigden bovendien dat oculaire aantasting frequenter voorkomt naargelang de ernst van de AD-verschijnselen. De experts gaven aan dat een verbetering van de AD-symptomen onder behandeling met dupilumab de aandacht van de patiënt kan verschuiven naar zijn/haar oogproblematiek. Een multidisciplinaire aanpak van deze oculaire betrokkenheid is daarom van groot belang voor zowel dermatologen als oftalmologen.

KERNBOODSCHAP

Oculaire manifestaties treden bij behandeling met dupilumab voor ernstige AD bij ongeveer 30% van de patiënten op.

IDENTIFICATIE VAN KLINISCHE TEKENS BIJ OCULAIRE MANIFESTATIES

De intensiteit van oculaire roodheid is gecorreleerd aan de ernst van oculaire betrokkenheid. Op basis van dit gegeven adviseren de experts om afbeeldingen van de verschillende graden van roodheid in het behandelingschema ter beschikking te stellen. Afbeeldingen van de *Efron Grading Scale* voor conjunctivitis-gecorrleerde roodheid worden weergegeven in **figuur 1** (25).

KERNBOODSCHAP

De voornaamste klinische tekens van oculaire manifestaties zijn jeuk, roodheid/hyperemie, tranen en gezwollen oogleden (blefaritis).

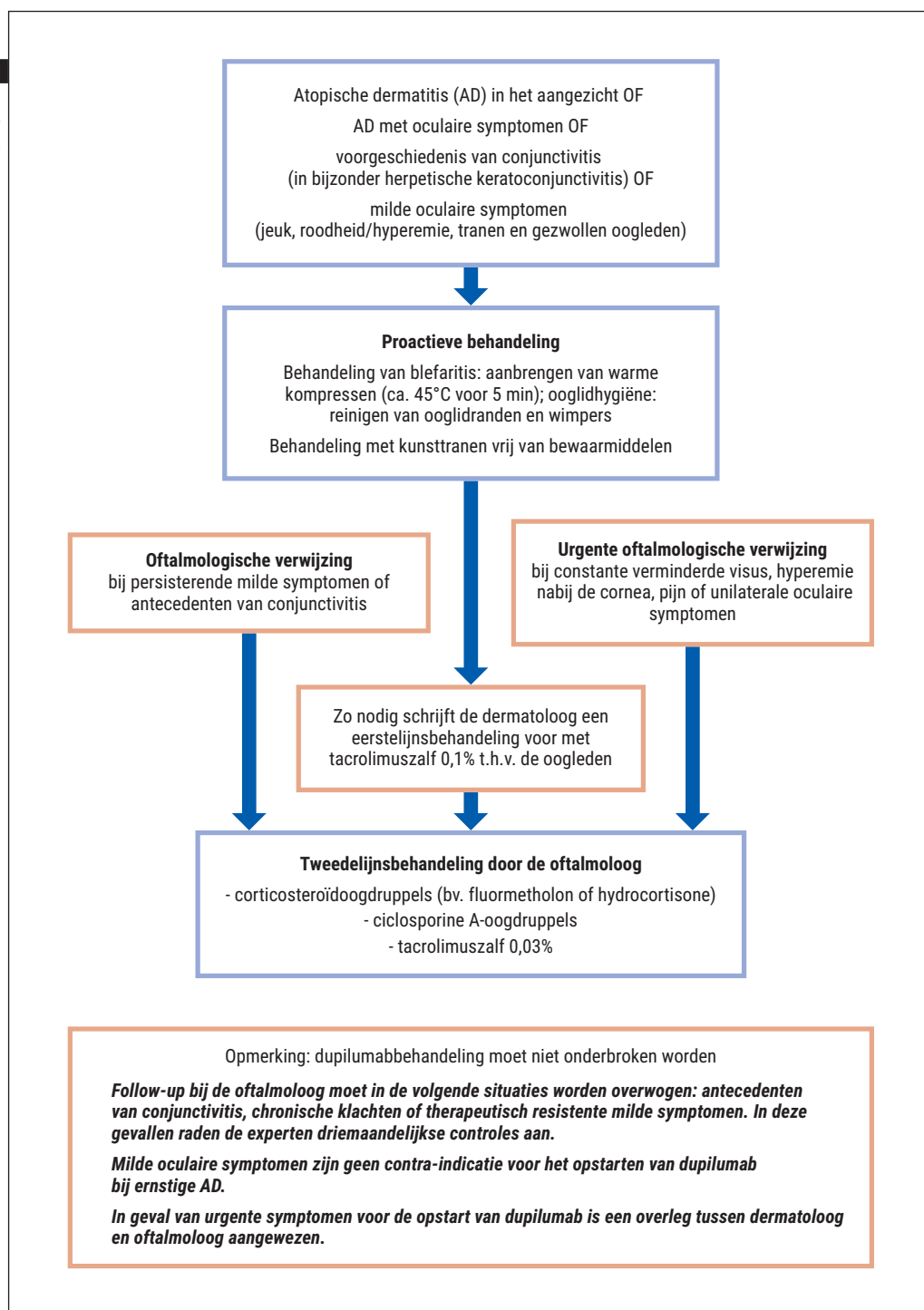
AANPAK VAN OCULAIRE BETROKKENHEID GERELATEERD AAN DUPILUMAB

De experts adviseren een identificatie van de verschillende klinische situaties alvorens het juiste behandelingsalgoritme te bepalen (**Figuur 2**).

Wanneer AD zich in het gelaat en/of de ogen voordoet, wordt de dermatoloog geacht proactief een behandeling voor blefaritis op te starten. Deze behandeling omvat het aanbrengen van warme kompressen op de oogleden (dagelijks circa 45°C gedurende 5 minuten) en goede ooglidhygiëne. Oftalmologen beklemtonen het belang van goede ooglidhygiëne met als advies 3 tot 7 keer per week doekjes te gebruiken. Zo wordt ook korstvorming aan de randen van de oogleden voorkomen en de kolonisatie met *Staphylococcus* ingeperkt. De geadviseerde opties voor ooglidverwarming zijn warme gebundelde handdoeken, verwarmbare oogmaskers (met als bijkomend voordeel dat ze vochtige warmte afleveren). Ooglidmassages worden afgeraden aangezien wrijven een extra risicofactor kan vormen voor het ontwikkelen van keratoconus.

Daarbovenop worden kunstmatige tranen vrij van bewaarmiddelen aangeraden. Bewaarmiddelen moeten te allen tijde vermeden worden gezien zij een verergering van de ontsteking kunnen veroorzaken. Indien de patiënt de voorkeur aan contactlenzen geeft, is het regelmatig aanbrengen van kunstmatige tranen van nog groter belang (minstens 6 keer per dag). Bij het opstarten van dupilumab bij patiënten met een voorgeschiedenis van conjunctivitis (in het bijzonder wanneer de voorgeschiedenis een herpetische keratoconjunctivitis bevat), wordt een oppuntstelling bij de oftalmoloog tijdens de behandeling aanbevolen, indien mogelijk voor het opstarten van de behandeling. Andere situaties waarbij oftalmologische oppuntstelling noodzakelijk is, zijn chroniciteit en therapeutische resistentie bij milde symptomen. Wanneer deze situatie zich voordoet, wordt een driemaandelijke controle aanbevolen. Daarenboven kwamen de experts tot een akkoord dat aanwezigheid van milde oculaire symptomen geen contra-indicatie is voor een behandeling met dupilumab voor ernstige AD. Indien de klachten persisteren, is een oftalmologische verwijzing noodzakelijk.

Figuur 2:
Interdisciplinaire aanbevelingen
voor management van dupilumab-
gerelateerde conjunctivitis.



Bij het optreden van ernstige oculaire symptomen wordt aan de dermatoloog aangeraden een behandeling met tacrolimus 0,03% tot 0,1% op de oogleden op te starten in afwachting van een oftalmologisch advies. Tacrolimus heeft de voorkeur boven corticosteroïddruppels (bv. fluormetholon) of -zalf aangezien deze een hoger risico vormen voor het ontstaan van ernstige bijwerkingen (bv. verergering van herpes keratitis, glaucoom). Oftalmologen schrijven gebruikelijk

een tacrolimuszalf of ciclosporinedruppels voor, in combinatie met topische corticosteroïden. Vanaf het moment dat het effect van tacrolimus of ciclosporine optreedt, worden de corticosteroïden stapsgewijs afgebouwd. **Urgente doorverwijzing naar een oftalmoloog is noodzakelijk in volgende situaties:** niet-fluctuerende/constante visusafname, roodheid dichtbij de cornea, pijn, fotofobie of unilaterale betrokkenheid. Indien deze oculaire manifestaties zich voor de start van

dupilumab voordoen, is multidisciplinair overleg tussen dermatologen en oftalmologen noodzakelijk alvorens opstart van dit medicijn.

De experts kwamen tot de consensus dat dermatologen de patiënt moeten inlichten over de mogelijke oculaire bijwerkingen voorafgaand aan opstart met dupilumab. Zo kan de patiënt de symptomen tijdig herkennen en de vereiste medische hulp zoeken. ■

Dankwoord

De auteurs zijn Sanofi Belgium dankbaar voor de sponsoring van deze consensusvergadering, alsook Jacques Bruhwyler (PhD, Medical Writer, Lambda-Plus sa/nv) voor de hulp bij de voorbereiding van dit manuscript.

Belangenconflicten

Sommige auteurs (in alfabetische volgorde) hebben de volgende belangenconflicten gemeld: dr. Heleen Delbeke is consultant voor Sanofi, DC Medical en Théa Pharma. Prof. Jan Gutermuth is spreker en adviseur voor Sanofi, Abbvie, Eli Lilly, L'Oréal, Leo-Pharma en Pfizer. Dr. Tom Hillary is een spreker en adviseur voor Sanofi. Dr. Julie Leysen is gesponsord door Sanofi voor haar inschrijving voor een congres.

Referenties

1. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019;99(4):375-8.
2. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(4):356-64.
3. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Comorbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(6):807-15.
4. Thaci D, Simpson L, Deleuran M et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci* 2019;94(2):266-75.
5. Dupilumab - Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf.
6. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, Cene S, Tramier B, Milazzo S, Lok C. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):515-7.
7. Gooderham M, McDonald J, Papp K. Diagnosis and Management of Conjunctivitis for the Dermatologist. *J Cutan Med Surg* 2018;22(2):200-6.
8. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(4):405-14.
9. Patel N, Venkateswaran N, Wang Z, Galor A. Ocular involvement in atopic disease: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(6):576-81.
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
11. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(2):243-8.
12. Sastre J, Davila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28(3):139-50.
13. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M 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(10086):2287-303.
14. Thomson J, Wernham AGH, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018;178(4):897-902.
15. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181(3):459-73.

TIEN KERNBODSCHAPPEN

- 1) Indien AD het gelaat of de ogen aantast, is het de taak van de dermatoloog om proactief een behandeling op te starten tegen blefaritis. Deze betreft warme kompressen en goede hygiëne van de oogleden.
- 2) Bij het aanhouden van milde symptomen is een oftalmologisch consult aangewezen.
- 3) De aanwezigheid van milde oculaire symptomen is geen contra-indicatie voor het opstarten van dupilumab bij ernstige vormen van AD.
- 4) Massage van de oogleden wordt afgeraden!
- 5) Preventieve therapie met kunstmatige tranen vrij van bewaarmiddelen wordt sterk aangeraden.
- 6) Bewaarmiddelen zijn te vermijden aangezien zij een opstoot kunnen uitlokken.
- 7) Bij opstart van dupilumab voor patiënten met een voorgeschiedenis van conjunctivitis wordt een oftalmologische opinstelling aangeraden.
- 8) In geval van ernstig ongemak van de ogen kan de dermatoloog tacrolimus 0,03% tot 0,1% opstarten ter hoogte van de oogleden in afwachting van een oftalmologisch advies.
- 9) Tacrolimus wordt verkozen boven corticosteroïddruppels of -zalf, aangezien corticosteroïden een groot risico vormen voor de ontwikkeling van ernstige neveneffecten.
- 10) Bij volgende situaties is een dringend oftalmologisch consult noodzakelijk: constante/niet-fluctuerende visusafname, roodheid nabij de cornea, pijn, fotofobie of unilaterale betrekking.

16. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083-101.
17. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther* 2019;32(4):e12931.
18. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):143-51.
19. Balak DMW, Ariens LFM, Bakker DS et al. Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2018;28(8):14-18.
20. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, van LC, Seeger M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1778-80.
21. Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther* 2019;8(3):485-90.
22. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154(10):1208-11.
23. Yamane MLM, Belsito DV, Glass LRD. Two differing presentations of periocular dermatitis as a side effect of dupilumab for atopic dermatitis. *Orbit* 2019;38(5):390-4.
24. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27(8):1339-41.
25. Efron, Nathan. Efron Grading Scales for Contact Lens Complications. Millenium Edition, Butterworth-Heinemann ed. 2000.