



Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem

D.M.W. Balak¹, L.F.M. Ariëns², D.S. Bakker², J.L. Thijs³, J. van der Schaft³, M.L.A. Schuttelaar⁴, M. Kamsteeg⁵, M.R. van Dijk⁶, C. van Luijk⁷, M.S. de Bruin-Weller¹

Sinds januari 2018 is dupilumab (Dupixent®) in Nederland beschikbaar gekomen als eerste geregistreerde biological voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). Dupilumab is een humaan monokonaal anti-lichaam gericht tegen de gemeenschappelijke interleukine (IL)-4-receptor-alphasubketen van de IL-4- en IL-13-receptoren en remt de signaaltransductie van beide cytokines. [1] Zowel IL-4 als IL-13 zijn pro-inflammatoire T-helpercel 2-cytokinen die een belangrijke onderhoudende rol hebben in de pathogenese van CE. [2] Sinds januari 2018 kan dupilumab in Nederland onder strikte voorwaarden worden voorgeschreven aan volwassen patiënten met matig tot ernstig CE die onvoldoende reageerden op lokale therapie met adequate instructie en begeleiding, en die tevens ineffectiviteit of bijwerkingen ondervonden op ten minste één oraal immunosuppressivum dat gedurende minimaal vier maanden in een adequate dosering was voorgeschreven. De aanbevolen dosering van dupilumab is 300 mg per subcutane injectie eenmaal per twee weken.

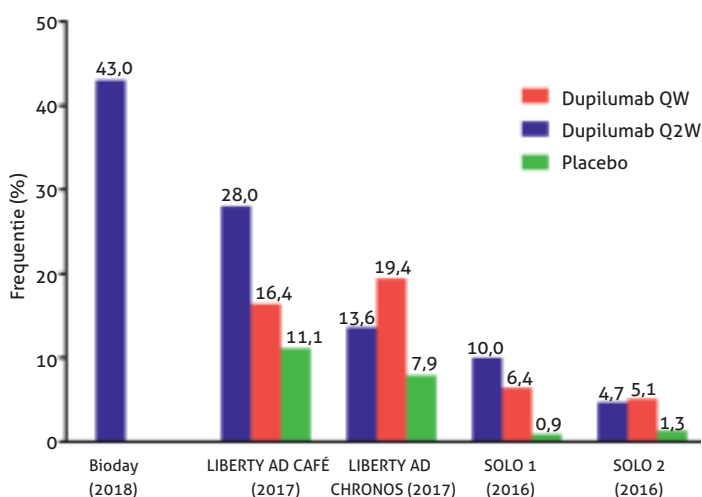
De komst van dupilumab heeft geleid tot een grote doorbraak in de zorg voor CE-patiënten. Voor de introductie van dupilumab was de systemische behandeling van CE grotendeels beperkt tot off-labelgebruik van breedwerkende immunosuppressiva met wisselende effectiviteit en risico's op cumulatieve toxiciteit. [3] Het eenjaarseffectiviteitsprofiel van dupilumab is gunstig; de registratietrials van dupilumab demonstreerden bij een groot deel van de patiënten een snelle afname van het

eczeem, vermindering van jeukklachten en een sterke verbetering van de kwaliteit van leven. [4-6] De behandeling met dupilumab werd over het algemeen goed verdragen. Conjunctivitis werd wel vaker gemeld bij de met dupilumab behandelde patiënten in vergelijking met placebo. [4-6] De meeste gevallen van conjunctivitis in de trials waren echter mild van ernst en gaven geen aanleiding tot voortijdig staken van dupilumab.

Onze eerste ervaringen met dupilumab in de dagelijkse praktijk tonen dat conjunctivitis een relatief vaak voorkomende en klinisch relevante bijwerking is. Hier bespreken wij de kliniek en het beleid bij conjunctivitis optredend bij CE-patiënten tijdens de behandeling met dupilumab.

CONJUNCTIVITIS BIJ DUPILUMABBEHANDELING

In de fase 3-trials naar dupilumab in patiënten met CE was conjunctivitis een relatief vaak gerapporteerde bijwerking. De incidentie van conjunctivitis in de registratietrials varieerde van 5 tot 28% van de totale studiepopulatie vergeleken met 1 tot 11% in de placebogroep (figuur 1). [4-6] In een recente meta-analyse was behandeling met dupilumab ten opzichte van placebo geassocieerd met een hoger risico op conjunctivitis (relatief risico 2,6, 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,8-3,9). [7] Er was geen duidelijk verschil in frequentie van het optreden van conjunctivitis tussen de verschillende doseerfrequenties van dupilumab (bijvoorbeeld 300 mg per één of twee weken).



Figuur 1. Frequentie van conjunctivitis gerapporteerd in de fase 3-registratietrials van dupilumab in constitutioneel eczeem.

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ³ Aios/Postdoc, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, RadboudUMC, Nijmegen
- ⁶ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht
- ⁷ Oogarts/Corneespecialist, afdeling Oogheelkunde, UMC Utrecht

Het is wel opvallend dat conjunctivitis vaker gerapporteerd wordt in de recentere trials (figuur 1); de hoogste frequentie (28%) werd gerapporteerd in de laatst gepubliceerde trial (LIBERTY AD CAFÉ-trial) waarin patiënten met onvoldoende respons op of contra-indicaties voor ciclosporine werden geïncludeerd. [6] De toenemende incidentie van conjunctivitis in de loop der tijd zou verklaard kunnen worden door een verhoogde awareness onder artsen en patiënten voor deze bijwerking. Een belangrijke limitatie van de gegevens vanuit de klinische trials is dat de conjunctivitis niet altijd door een oogarts was geobserveerd. [8] In de meeste gevallen werd het type conjunctivitis ook niet nader gespecificeerd. In de LIBERTY AD CAFÉ-trial werd wel onderscheid gemaakt tussen een infectieuze oorzaak en allergische conjunctivitis. Een allergische conjunctivitis werd het vaakst (54% van alle conjunctivitis-gevallen) gerapporteerd. [6]

De onderliggende mechanismen van conjunctivitis gerelateerd aan dupilumab zijn nog onopgehelderd. Opvallend is dat conjunctivitis vooralsnog niet gerapporteerd is in klinische studies naar dupilumab voor andere indicaties, zoals allergische astma en chronische sinusitis met nasale poliepen. [8,9] Mogelijk spelen CE-specifieke factoren een belangrijke rol bij

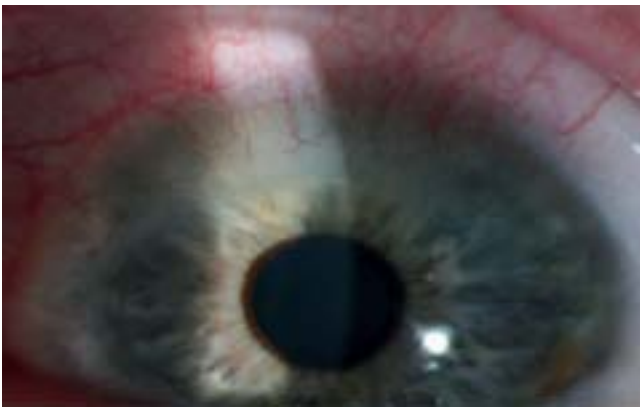
het ontstaan van conjunctivitis tijdens dupilumabbehandeling. In de klinische trials werd gerapporteerd dat conjunctivitis vaker gezien werd bij patiënten met een ernstiger CE voorafgaand aan de start van dupilumab en bij patiënten met pre-existente allergische conjunctivitis. CE is geassocieerd met diverse oogaandoeningen, waaronder allergische conjunctivitis en keratoconus, maar waarom en hoe dupilumab het risico op conjunctivitis mogelijk kan vergroten bij patiënten met CE is nog niet duidelijk. [8,10]

KLINISCHE KENMERKEN VAN CONJUNCTIVITIS

Recent beschreven wij samen met collega's uit München een case series van dertien CE-patiënten met een matige tot ernstige conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab (tabel 1). [11] Het merendeel (69%) had geen voorgeschiedenis van conjunctivitis; bij vier (31%) patiënten was sprake van een exacerbatie van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab. Er was een grote spreiding in de duur tot ontwikkeling van conjunctivitis (variërend van 20 tot 389 dagen). Gerapporteerde klachten van patiënten waren jeuk, branderigheid, tranende ogen en een zandkorrelgevoel. Enkele patiënten hadden tevens visusklachten en fotofobie. Het meest opvallende

Tabel 1. Klinische kenmerken van dertien patiënten met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis.

Pat. no.	Leeftijd, geslacht	Voorgeschiedenis van conjunctivitis	Tijd tot ontstaan (dagen)	Conjunctivitis-ernst en typering	Blefaritis-ernst	Limbaal oedeem	Corneale vascularisatie	Effectieve behandeling van conjunctivitis	Uitkomst
1	61, V	–	27	Mild palpebraal	–	–	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Verbetering
2	28, M	–	181	Mild bulbair Matig palpebraal	Matig	–	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Volledige verbetering
3	53, M	–	25	Ernstig bulbair en palpebraal	Ernstig	Ja	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Verbetering
4	52, V	–	30	Ernstig bulbair	Mild	Ja	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Volledige verbetering
5	39, M	Ja	110	Mild palpebraal	Mild	–	–	N.v.t.	Nog gaande
6	44, M	–	20	Mild bulbair en matig palpebraal	Mild	–	–	Oxytetracycline en hydrocortison oogdruppels	Verbetering
7	35, M	Ja	42	Matig palpebraal	Mild	–	Diepe vascularisatie (linkeroog)	Dexamethason oogdruppels	Verbetering
8	33, M	–	34	Mild bulbair	Ernstig	–	–	N.v.t.	N.v.t.
9	42, M	–	150	Matig palpebraal	Mild	–	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
10	41, V	–	150	Ernstig palpebraal	Matig	Ja	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Volledige verbetering
11	34, M	Ja	389	Matig palpebraal	Mild	Ja	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
12	48, V	–	163	Matig palpebraal	–	Ja	–	Dexamethason en fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
13	59, M	Ja	210	Mild bulbair	–	–	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Volledige verbetering



Figuur 2. Hyperemie limbus en limbale vascularisatie bij conjunctivitis optredend tijdens dupilumabbehandeling in een CE-patiënt.

kenmerk bij oogheelkundig onderzoek was een hyperemie van de limbus bij alle patiënten. Bij vijf (38%) patiënten werd tevens oedeem van de limbus vastgesteld – dit betrof patiënten met de meest ernstige dupilumabgerelateerde conjunctivitis (figuur 2). Bij elf (85%) patiënten was anti-inflammatoire behandeling nodig. De meeste patiënten werden effectief behandeld met tacrolimus 0,03% in steriele oogzalfbasis of met fluormetholon 0,1% oogdruppels onderhoudsbehandeling. Drie patiënten werden langdurig behandeld met hydrocortison of dexamethason oogdruppels, maar langetermijnbehandeling met oculaire corticosteroiden is gezien het risico op een steroidgeïnduceerd glaucoom of cataract niet wenselijk. Vroege herkenning van klachten en aandacht voor limbale pathologie bij het oogheelkundig onderzoek zijn van groot belang. De limbus bevat limbale stamcellen en heeft een barrièrefunctie en een belangrijke functie in het behoud van het epitheel van de cornea. Inadequate behandeling van een dupilumabgerelateerde conjunctivitis waarbij er sprake is van betrokkenheid van de limbus kan potentieel leiden tot een limbale stamceldeficiëntie die ernstige complicaties kan opleveren als gevolg van een abnormale wondgenezing van het cornea-epitheel.

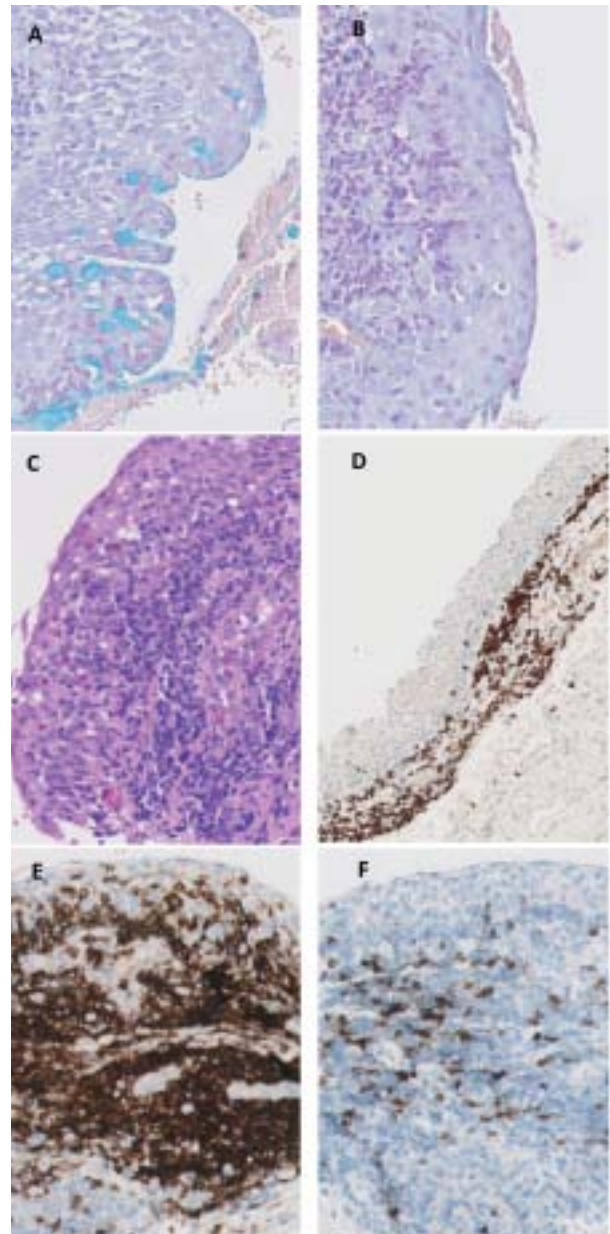
GEGEVENS UIT DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Inmiddels is er nu ruim zes maanden ervaring met het voorschrijven van dupilumab in de dagelijkse praktijk in Nederlandse centra. Onze eerste ervaringen bevestigen de gunstige behandeluitkomsten van dupilumab, maar conjunctivitis lijkt opvallend vaker voor te komen dan eerder in de registratietrials werd gerapporteerd.

In Nederland worden gegevens van dupilumabbehandelingen door een aantal academische en perifere ziekenhuizen verzameld in een prospectieve multicenterregistratie (BioDay).

In een interimanalyse d.d. mei 2018 werden 53 patiënten geïncludeerd (3 centra) die op moment van analyse 16 weken waren behandeld met dupilumab. 23 (43%) patiënten ontwikkelden een conjunctivitis, waarvan 15 (65%) matige tot ernstige klachten hadden waarbij behandeling met oculaire anti-inflammatoire therapie nodig was. Een meerderheid van de patiënten (70%) die een conjunctivitis ontwikkelde tijdens dupilumabbehandeling had een voorgeschiedenis van een allergische conjunctivitis.

Bij vijf patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende dupilumabbehandeling in het UMCU werden diagnostische conjunctivabiopten genomen om meer inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme (manuscript *submitted*). Het meest opvallende kenmerk in alle conjunctivabiopten was



Figuur 3. Histopathologische kenmerken van dupilumabgerelateerde conjunctivitis. A. Normaal aantal gobletcellen in conjunctiva-epitheel aangekleurd met alcian blue kleuring. B. Afwezigheid van gobletcellen aangekleurd met een alcian- bluekleuring in het conjunctiva-epitheel van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. C. Gemengdcellig ontstekingsinfiltraat overgrijpend op het epitheel bestaande uit voornamelijk lymfocyten en eosinofiele granulocyten in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. D. Bandvormig T-celinfilaat aangekleurd met een CD3-kleuring in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. E en F. T-celinfilaat bestaande uit voornamelijk CD4⁺-T-cellen en een laag aantal CD8⁺-T-cellen aangekleurd met een CD4- (E) en CD8-kleuring (F) in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis.

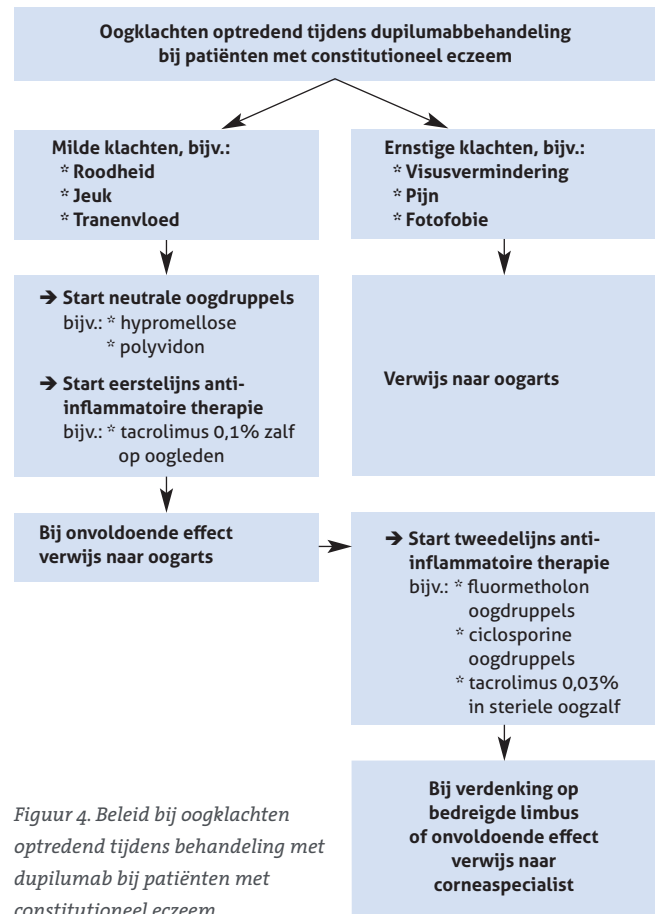
een significante afname van het aantal slijmproducerende cellen (gobletcellen) en de aanwezigheid van een superficiael bandvormig gemengdcellig ontstekingsinfiltraat in het stroma, soms overgrijpend op het epitheel. Het ontstekingsinfiltraat

bestond voornamelijk uit CD4+-T-cellen en eosinofiele granulocyten (figuur 3). Het ontbreken van een neutrofiel ontstekingsinfiltraat pleit tegen een infectieuze oorzaak van de conjunctivitis. Ondanks de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten past het histopathologische beeld niet bij een allergische conjunctivitis of een atopische keratoconjunctivitis. Bij deze typen conjunctivitis wordt namelijk juist een toename van het aantal gobletcellen gezien. Ook oculaire rosacea, waarvan de histopathologie deels overeen komt met die van een dupilumabgerelateerde conjunctivitis, kenmerkt zich door een toegenomen aantal gobletcellen. Daarnaast wordt de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten in het histopathologische beeld niet beschreven bij oculaire rosacea. [12] Gobletcellen zijn kleine talgklieren (slijmbekercellen) die aanwezig zijn tussen de epitheelcellen van de conjunctiva en zorgen voor productie van de slijmlaag van de traanfilm (mucine). De traanfilm houdt het oog vochtig en beschermt het oog tegen infecties en irritatie. IL-13 stimuleert gobletcellen tot de productie van mucine en factoren die belangrijk zijn voor het behoud van de epitheliale barrière en regulatie van inflammatie. [13] In de darmen en longen wordt een toename van IL-13 geassocieerd met gobletcelhyperplasie en hypersecretie van mucine. [14] Er is echter nog weinig bekend over het effect van IL-13 op conjunctivale gobletcellen. Muisstudies laten een significante afname zien van het aantal gobletcellen in de conjunctiva van IL-13-knock-outmuizen. [13,15] Mogelijk leidt behandeling met dupilumab door het blokkeren van IL-13 tot een afname van het aantal gobletcellen in de conjunctiva. Een vermindering van gobletcellen zou vervolgens kunnen leiden tot verminderde kwaliteit van de conjunctivale barrièrefunctie en secundair kunnen resulteren in een irritatieve conjunctivitis gepaard gaand met conjunctivale inflammatie. Echter blijft het exacte mechanisme achter deze dupilumabgerelateerde conjunctivitis onduidelijk. Momenteel is de onderliggende pathogenese onderwerp van vervolgonderzoek in het UMCU.

HANDVATTEN VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Het ligt in de lijn der verwachting dat voorschrijvers van dupilumab toenemend geconfronteerd gaan worden met conjunctivitis. Vroegtijdige herkenning en adequate anti-inflammatoire behandeling zijn belangrijk om complicaties als limbitis/limbale stamceldeficiëntie te voorkomen. Om herkenning van conjunctivitis optredend tijdens behandeling met dupilumab te faciliteren, hebben wij een registratieformulier ontwikkeld dat gebruikt kan worden in de praktijk (zie appendix op de volgende pagina). Het registratieformulier biedt handvatten voor het oogheilkundig onderzoek. Gezien de recente registratie van dupilumab en de huidige restrictieve voorschrijfmogelijkheden hebben niet alle oogartsen ervaring met dupilumabgerelateerde conjunctivitis. Wij adviseren daarom dit formulier mee te geven aan de patiënten wanneer die worden verwezen naar de oogarts. Het oogformulier wordt op dit moment in de grootste dupilumabcentra (UMCU en UMCG) gebruikt en zal komend najaar door de corneawerkgroep Nederland worden beoordeeld en naar verwachting worden goedgekeurd.

Er zijn momenteel geen harde oogheilkundige contra-indica-



Figuur 4. Beleid bij oogklachten optredend tijdens behandeling met dupilumab bij patiënten met constitutioneel eczeem.

ties voor behandeling met dupilumab. Wel adviseren wij om bij patiënten met pre-existente oogklachten vooraf en gedurende de behandeling met dupilumab laagdrempelig te overleggen met de oogarts.

Voor de aanpak van conjunctivitis die optreedt gedurende behandeling met dupilumab zijn een stapsgewijze behandelalgoritme en indicaties voor doorverwijzing naar een oogarts en corneaspecialist opgesteld (figuur 4).

CONCLUSIE

Met de komst van dupilumab als eerste geregistreerde biological voor constitutioneel eczeem zijn de behandelmogelijkheden voor matig tot ernstig constitutioneel eczeem sterk verbeterd. De verwachting is dat dupilumab in toenemende mate voorgeschreven zal worden. Derhalve zullen de dermatoloog, oogarts en andere zorgprofessionals steeds vaker geconfronteerd worden met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. Vroegtijdige herkenning en adequate anti-inflammatoire behandeling zijn van belang om het risico op complicaties te minimaliseren.

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl

Appendix. Registratieformulier bij oogklachten tijdens dupilumabbehandeling versie 03/07/2018*.

Klachten

roodheid	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
tranenvloed	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
jeuk	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
pijn	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
fotofobie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Oogheelkundig onderzoek

Bulbaire conjunctivitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
Palpebrale conjunctivitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent conjunctivitis:

Ooglid; blepharitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent blepharitis:

Ooglid; meibomklierdysfunctie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent meibomklierdysfunctie:

Limbus; Limbaal oedeem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog	
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig		
Limbitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog	
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig		
Limbale stamceldeficiëntie		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
Hurricane flu patroon		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Overige relevante informatie omtrent limbus:

Cornea; cornea punctata	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
superficiële vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
stromale (diepe) vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent cornea:

Overige relevante klinische informatie:

Verwijzen naar corneaspecialist bij onduidelijkheid over bedreigde limbus

Ingevuld door oogarts

Datum

* Dit registratieformulier wordt momenteel in het UMCU en UMCG gebruikt en zal komend najaar 2018 door de corneawerkgroep Nederland worden beoordeeld.