

University of Groningen

Oogklachten door dupilumab bij constitutioneel eczeem

Voorberg, Angelique N; Oosterhaven, Jart A F; Wijdh, Robert H J; de Bruin-Weller, Marjolein S; Schuttelaar, Marie L A

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Voorberg, A. N., Oosterhaven, J. A. F., Wijdh, R. H. J., de Bruin-Weller, M. S., & Schuttelaar, M. L. A. (2019). Oogklachten door dupilumab bij constitutioneel eczeem. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 163. <https://www.ntvg.nl/artikelen/oogklachten-door-dupilumab-bij-constitutioneel-eczeem>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Oogklachten door dupilumab bij constitutioneel eczeem

Angelique N. Voorberg, Jart A.F. Oosterhaven, Robert H.J. Wijdh, Marjolein S. de Bruin-Weller en Marie L.A. Schuttelaar

Samenvatting

Achtergrond

Dupilumab, de eerste biological die geregistreerd is voor de behandeling van constitutioneel eczeem, geeft vaak oogklachten. Dit betreft met name niet-ernstige oogklachten, zoals conjunctivitis of blefaroconjunctivitis, maar er zijn ook ernstigere oogklachten gemeld, waaronder limbale-stamceldeficiëntie.

Casus

Een 56-jarige man werd met dupilumab behandeld vanwege ernstig constitutioneel eczeem. Hierdoor verbeterde het eczeem goed, maar ontwikkelde patiënt beiderzijds conjunctivitis met limbale-stamceldeficiëntie rechts. Nadat de behandeling werd gestopt, verdwenen de oogklachten geleidelijk. Na 3 maanden was er bij oogheelkundige controle geen sprake meer van conjunctivitis of limbale-stamceldeficiëntie.

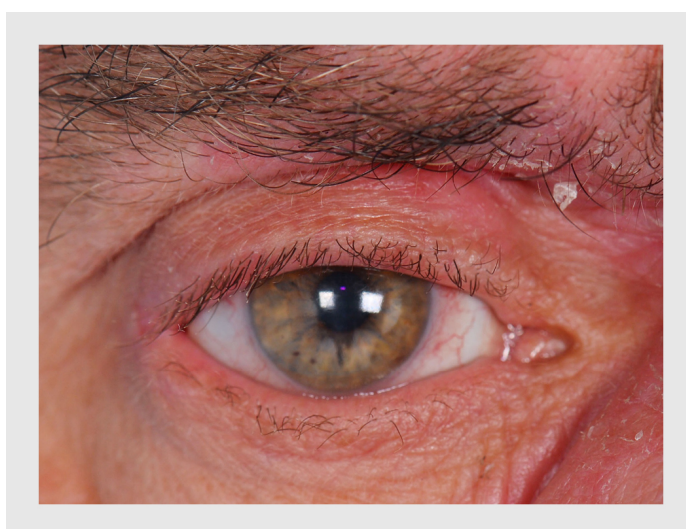
Conclusie

Ooggerelateerde bijwerkingen worden frequent gezien bij het gebruik van dupilumab vanwege constitutioneel eczeem. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze bijwerkingen ernstig zijn. Het is belangrijk om het achterliggende pathofysiologische mechanisme van deze bijwerkingen te achterhalen.

Dupilumab is de eerste biological die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen van dit medicijn zijn oogklachten, met name niet-ernstige conjunctivitis of blefaroconjunctivitis.¹ Er zijn echter ook ernstigere oogklachten gemeld. In dit artikel beschrijven wij een casus van een patiënt met constitutioneel eczeem bij wie limbale-stamceldeficiëntie optrad door behandeling met dupilumab.

Ziektegeschiedenis

Patiënt, een 56-jarige man, werd ter controle van zijn ernstig constitutioneel eczeem gezien op de polikliniek Dermatologie van het UMC Groningen. Hij werd sinds 12 weken behandeld met dupilumab, wat had geleid tot een goede verbetering van het eczeem. Patiënt gaf echter aan sinds enkele dagen een geïrriteerd gevoel van het rechter oog te hebben. Patiënt was bekend met amblyopie van het linker oog (visus 1/60) en 'pellucid marginal degeneration' (PMD) in beide ogen. PMD is een degeneratieve aandoening van de cornea, waarbij meestal bilateraal verdunning in de onderste kwadranten van het perifere deel van de cornea optreedt. Bij oogheelkundig onderzoek werd beiderzijds conjunctivitis geconstateerd en een toename van de corneadegeneratie met beginnende limbale-stamceldeficiëntie in het rechter oog (zie uitleg; figuur 1).



Figuur 1

Foto van het rechter oog van een 56-jarige man die dupilumab gebruikte vanwege constitutioneel eczeem. Er is sprake van conjunctivale hyperemie en limbale vaatinjectie (afgedrukt met toestemming van belanghebbende).

Vanwege de oogklachten werd de behandeling met dupilumab gestopt. 2 weken later ondervond patiënt evident minder last van zijn

ogen. 3 maanden na het stoppen van de behandeling constateerde de oogarts dat er geen sprake meer was van zowel conjunctivitis als limbale-stamceldeficiëntie. Het eczeem kwam echter 4 weken na het stoppen van de behandeling in alle hevigheid terug. Patiënt kreeg hiervoor topicale glucocorticoïden voorgeschreven. Gezien de ernst van de oogklachten werd het hervatten van de behandeling met dupilumab – al dan niet in een lagere dosering – niet veilig geacht.

Beschouwing

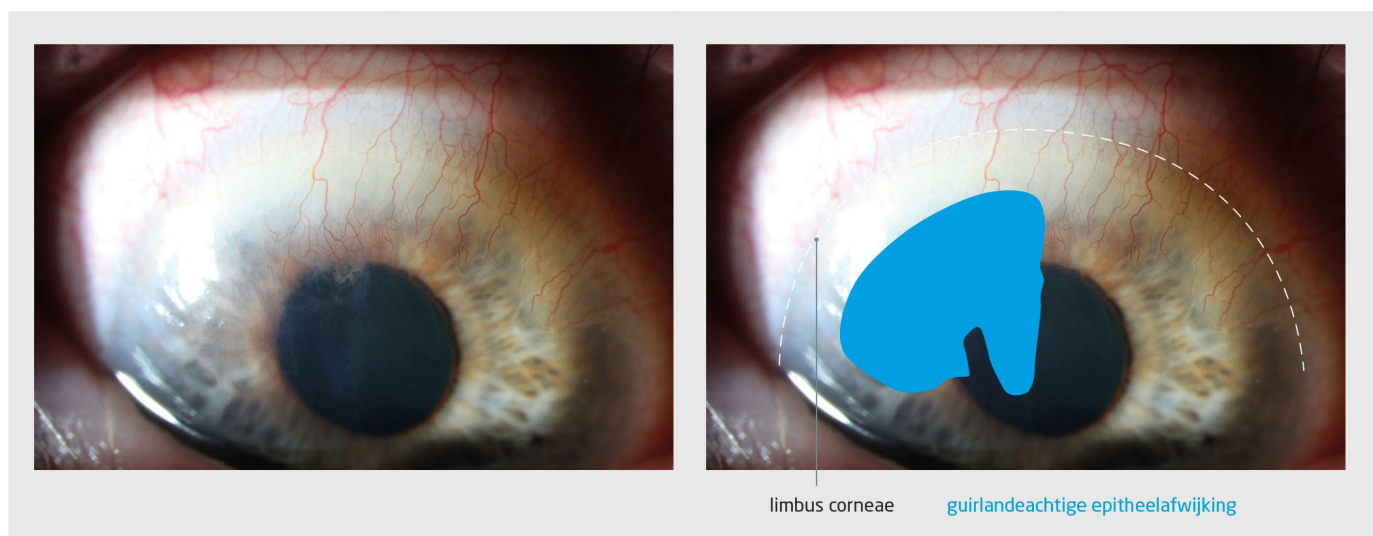
Omdat er vaker ooggerelateerde bijwerkingen van dupilumab zijn gemeld, rees bij ons de vraag of bij onze patiënt dupilumab limbale-stamceldeficiëntie had veroorzaakt.¹

Dupilumab en constitutioneel eczeem

Dupilumab is een humaan monoklonaal antilichaam tegen de α -keten van de interleukine(IL)-4-receptor, wat resulteert in blokkade van IL-4 en IL-13. Beide cytokines worden geproduceerd door T-helpercellen type 2 en zijn karakteristiek voor de pathogenese van constitutioneel eczeem.¹ Dupilumab is als eerste biological geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem.

Gemelde oogklachten bij dupilumab

In verscheidene grote studies naar de effectiviteit van dupilumab bij constitutioneel eczeem werden wat betreft bijwerkingen met name oogklachten gemeld. Conjunctivitis en blefaroconjunctivitis zijn de meest voorkomende bijwerkingen, met een prevalentie tot 28%.²⁻⁵ Naast conjunctivitis en blefaroconjunctivitis zijn in de literatuur onder andere progressie naar een bilateraal cicatricieel ectropion, limbitis en limbale-stamceldegeneratie (zoals in onze casus) gemeld.^{4,6} Het is essentieel om met name een bedreigde limbus corneae zo spoedig mogelijk te herkennen, aangezien dit kan leiden tot blijvende visuele schade. Een bedreigde limbus is onder andere te herkennen aan limbitis, wat eventueel gepaard gaat met nodaal limbusoedeem, limbale vascularisatie en een epitheelafwijking, met name epitheelafwijkingen die in een guirlandeachtig patroon verlopen (figuur 2).⁴



Figuur 2

Detailfoto van een oog met limbale-stamceldeficiëntie (niet van de patiënt uit de casus). De conjunctivale vaten lopen door over de limbus. Het corneaoppervlak toont een epitheelafwijking in de vorm van guirlandes, met de punt naar het midden van de cornea (afgedrukt met toestemming van belanghebbende).

Pathogenese

Ooggerelateerde bijwerkingen worden niet gemeld in studies naar het effect van dupilumab bij astma, chronische sinusitis of nasale poliepen.⁷ Dit suggereert een ziektespecifieke interactie tussen constitutioneel eczeem en het werkingsmechanisme van dupilumab. Het feit dat patiënten met ernstiger constitutioneel eczeem of een langere ziekteduur een hoger risico lijken te hebben op het ontwikkelen van oogklachten, ondersteunt deze hypothese. Verder lijkt het optreden van oogklachten niet dosisafhankelijk te zijn en lijken een hogere leeftijd en pre-existente allergische conjunctivitis predisponerende factoren.³⁻⁵

Uit onderzoek blijkt dat IL-13 een homeostatische rol heeft door het bevorderen van slijmbekerceldifferentiatie in het oog.⁸ Ook blijkt dat onderdrukking van IL-13 resulteert in squameuze metaplasie en apoptose van het oppervlakte-epitheel. Droge ogen zijn hiervan een gevolg, die ook tot andere oogklachten kunnen leiden. Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat de blokkade van IL-13

invloed heeft op de kwaliteit van de traanfilm en de conjunctivale barrièrefunctie en hierdoor leidt tot oogklachten. Deze hypothese wordt ondersteund door de resultaten van onderzoek in het UMC Utrecht: in alle conjunctivabiopten van patiënten met conjunctivitis die dupilumab gebruikten werd een statistisch significante afname van het aantal slijmbekercellen gezien, waarbij het aanwezige ontstekingsinfiltraat geen infectieuze oorzaak suggereerde.⁹ Het exacte pathofysiologische mechanisme blijft echter nog onduidelijk.

Behandeling

Zolang het achterliggende pathofysiologische mechanisme niet is opgehelderd, is het lastig om gerichte behandeladviezen te geven voor de dupilumab-gerelateerde oogklachten. In de literatuur worden al wel enkele adviezen gegeven voor symptoombehandeling.⁴ Bij de eerste tekenen van niet-ernstige conjunctivitis kan de dermatoloog kunsttranen, indifferente oogzalf of antihistamine-oogdruppels voorschrijven. Indien er tevens sprake is van eczeem van de oogleden of blefaroconjunctivitis, kunnen de oogleden ingesmeerd worden met tacrolimus-zalf 0,03% of 0,1%.⁴ Dit kan ook een positief effect op de conjunctivitis hebben, aangezien de zalf deels op de conjunctivae terecht komt. Bij onvoldoende effect moet de patiënt verwezen worden naar de oogarts.

De behandeling van conjunctivitis kan dan bestaan uit fluorometholon-oogdruppels 0,1%. Fluorometholon geeft een lager risico op complicaties, zoals cataract of glaucoom, dan andere glucocorticoïde oogdruppels door een slechte penetratie tot in de voorste oogkamer. Alternatieven zijn het direct op de conjunctivae aanbrengen van tacrolimus-oogdruppels 0,03% of tacrolimus-oogzalf 0,03% (tacrolimus-zalf 0,1% gemengd met oculentum simplex).⁴ Deze bereidingen worden echter niet altijd vergoed door de zorgverzekeraar. Tacrolimus mag niet gebruikt worden door patiënten die eerder keratitis als gevolg van een herpes-simplexvirusinfectie hebben gehad, in verband met het risico op een recidief.

Patiënten met moeilijk behandelbare conjunctivitis moeten bij voorkeur verwezen worden naar een corneaspecialist,^{9,10} aangezien deze meer ervaring heeft met het tijdig herkennen van een bedreigde limbus.

Conclusie

Patiënten die vanwege constitutioneel eczeem behandeld worden met dupilumab rapporteren frequent ooggerelateerde bijwerkingen. Het achterliggende pathofysiologische mechanisme is tot op heden onbekend. Het is van belang om ooggerelateerde bijwerkingen van dupilumab tijdig te herkennen om blijvende schade te voorkomen.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D3227
- UMC Groningen. Afd. Dermatologie: drs. A.N. Voorberg, arts-onderzoeker; drs. J.A.F. Oosterhaven, arts-onderzoeker; dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog. Afd. Oogheelkunde: drs. R.H.J. Wijdh, oogarts. UMC Utrecht, afd. Dermatologie: dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog.
- Contact: A.N. Voorberg (a.n.voorberg@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 23 november 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D3227

Literatuur

1. Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77:1115-21. [doi:10.1007/s40265-017-0768-3](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3). [Medline](#)
2. 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;389:2287-303. [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1). [Medline](#)
3. De Bruin-Weller M, Thaçi 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 CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101. [doi:10.1111/bjd.16156](https://doi.org/10.1111/bjd.16156). [Medline](#)
4. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1778-80. [doi:10.1016/j.jaip.2018.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.034) [Medline](#)
5. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48. [doi:10.1056/NEJMoa1610020](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020). [Medline](#)
6. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:120-2. [doi:10.1016/j.ajoc.2017.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2017.06.017). [Medline](#)

7. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2017;376:1090-1. [doi:10.1056/NEJMc1700366](https://doi.org/10.1056/NEJMc1700366). [Medline](#)
8. Zeytun E, Tilki E, Doğan S, Mumcuoğlu KY. The effect of skin moisture, pH, and temperature on the density of demodex folliculorum and demodex brevis (acari: demodicidae) in students and staff of the Erzincan University, Turkey. Int J Dermatol. 2017;56:762-6. [doi:10.1111/ijd.13600](https://doi.org/10.1111/ijd.13600). [Medline](#)
9. Balak DMW, Ariëns LFM, Bakker DS, et al. [Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem](#). Ned Tijdschr Dermatol Venereol. 2018;28:14-8.
10. Sanofi-aventis groupe. [Dupixent summary of product characteristics](#). Parijs: EMA; 2017.

Kernpunten

- Dupilumab is de eerste biological die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem.
- Ooggerelateerde bijwerkingen van dupilumab komen alleen voor bij gebruik vanwege constitutioneel eczeem, met een prevalentie tot 28%.
- De meeste bijwerkingen van dupilumab zijn niet-ernstig en goed behandelbaar, maar er kan ook progressie plaatsvinden naar ernstigere bijwerkingen, zoals limbale-stamceldeficiëntie.
- Het achterliggende pathofysiologische mechanisme is onbekend, maar het lijkt gerelateerd te zijn aan een afname van het aantal slijmbekercellen.
- Patiënten met moeilijk behandelbare conjunctivitis moeten bij voorkeur verwezen worden naar een corneaspecialist.

Uitleg

Limbale-stamceldeficiëntie

De limbus corneae is de overgang van de sclera naar de cornea, waar de stamcellen van het cornea-epitheel zich bevinden. Bij limbale-stamceldeficiëntie treedt abnormale wondgenezing op van het cornea-epitheel, waardoor er overgroei plaatsvindt van conjunctivale epitheelcellen en conjunctivale vaten. Daarnaast ontstaat er een chronische ontsteking van de cornea, wat leidt tot vertroebeling van het corneaweefsel.