

Eingereicht: 3.8.2018
Angenommen: 19.10.2018

DOI: 10.1111/ddg.13809
English online version on Wiley Online Library

Management der Dupilumab-assozierten Konjunktivitis beim atopischen Ekzem

Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis

Nora Aszodi¹, Stephan Thureau², Marlene Seegräber^{1,3}, Marjolein de Bruin-Weller⁴, Andreas Wollenberg^{1,3}

(1) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

(2) Augenklinik Mathildenstraße, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

(3) Städtisches Klinikum München, Thalkirchner Straße, München, Deutschland

(4) Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht Niederlande

Zusammenfassung

Der monoklonale Antikörper Dupilumab (Dupixent[®]) ist seit September 2017 in der EU als neue systemische Therapie bei mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zugelassen. Eine Unterdrückung der IL-4- und IL-13-Signalwege durch die Anwendung von Dupilumab führt zu einer Verbesserung objektiver und subjektiver Komponenten der Erkrankung. Die Blockade der IL-4R α -Untereinheit führt zu einer Reduktion der Th2-vermittelten Entzündung und zu einer Verbesserung der Hautbarriere. Die Nebenwirkungsrate unter Dupilumab ist gering. Allerdings entwickelten bis zu 28 % der Patienten unter Behandlung mit Dupilumab (gegenüber bis zu 11 % unter Placebo) eine bilaterale, milde bis moderate Konjunktivitis mit Rötung, Brennen und Fremdkörpergefühl der Augen. Mit topischen Steroiden und topischen Calcineurininhibitoren stehen verschiedene Therapieoptionen der Dupilumab-assozierten Konjunktivitis zur Verfügung. Dieser Artikel berichtet über die klinische Präsentation sowie die medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen der klinisch hochrelevanten Dupilumab-assozierten Konjunktivitis.

Summary

Since September 2017, the monoclonal antibody dupilumab (Dupixent[®]) has been approved in the EU for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. By blocking IL-4 and IL-13 signaling pathways, dupilumab improves both objective signs and subjective symptoms of the disease. Blocking of the IL-4R α subunit leads to improvement of the skin's barrier function and reduction in Th2-mediated inflammation. While the rate of adverse events on dupilumab is generally low, mild-to-moderate conjunctivitis associated with redness as well as a burning and foreign body sensation has been reported in up to 28 % of patients. Treatment options include topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors. The present review highlights the clinical presentation of dupilumab-associated conjunctivitis and addresses pharmacological and non-pharmacological options available for the treatment of this clinically highly relevant condition.

Einleitung

Das atopische Ekzem ist eine häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die bis zu 20 % der Kinder und 2–5 % der Erwachsenen Bevölkerung betrifft [1]. Während bei einem Großteil der Patienten eine topische Therapie zur Krank-

heitskontrolle ausreicht, sind einige Patienten aufgrund des Schweregrades ihrer Erkrankung auf eine systemische Therapie angewiesen. Mehrere systemische Therapien in Form monoklonaler Antikörper werden zurzeit im Rahmen von klinischen Studien geprüft. Dupilumab ist derzeit der einzige in den USA und der EU zugelassene monoklonale Antikörper

zur Therapie des atopischen Ekzems [2]. Durch eine Bindung an die gemeinsame α -Kette des IL-4/IL-13-Rezeptors wird eine Hemmung der IL-4- und IL-13-Signalwege erreicht. Über diesen Signalweg erfolgt eine B-Zell-Differenzierung und IgE-Produktion, eine Aktivierung der Th2-dominanten Immunantwort sowie eine Herabregulierung des Filaggrin-Proteins mit nachfolgender Barrierefunktionsstörung der Haut [3].

Zur Prüfung des Therapieerfolges kann der *Eczema Area and Severity Index* (EASI) herangezogen werden, der die Krankheitsaktivität anhand der betroffenen Körperoberfläche und des Schweregrades des atopischen Ekzems erfasst. In klinischen Studien zum atopischen Ekzem wird als Maß für das Therapieansprechen häufig der EASI-75 verwendet. Der für den EASI-75 angegebene Wert entspricht dabei dem Prozentsatz der Patienten, die bis zu einem definierten Endpunkt eine Reduktion des EASI-Ausgangswertes um 75 % aufweisen.

Die Phase-III-Studien SOLO 1 und SOLO 2 zeigten nach 16 Wochen Monotherapie mit subkutan verabreichtem Dupilumab ein EASI-75-Ansprechen von 44–51 % gegenüber 12–15 % bei Placebo [4]. Die Wirksamkeit von Dupilumab bestätigte sich in der LIBERTY AD CHRONOS Phase-III-Studie nach 16 bzw. 52 Wochen Kombinationstherapie mit Steroidexterna (TCS): Das EASI-75-Ansprechen in Woche 16 lag bei 69 % gegenüber 23 % unter Placebo und TCS sowie in Woche 52 bei 65 % vs. 22 % unter Placebo und TCS. Bei Patienten der LIBERTY AD CAFÉ-Studie, die auf Ciclosporin A nicht ausreichend angesprochen hatten oder dafür aus medizinischen Gründen nicht in Frage kamen, lag das EASI-75-Ansprechen auf Dupilumab und TCS bei 62,6 % vs. Placebo und TCS mit 29,6 %.

Die Nebenwirkungsrate unter Dupilumab und Placebo war insgesamt ähnlich, jedoch zeigte sich in allen Studien eine erhöhte Rate von Konjunktividen gegenüber der Pla-

cebogruppe [4, 5]. Mit einem Anteil von 5–28 % der Patienten unter Dupilumab je nach Studie und Dosierung und 1–8 % unter Placebo gehört die Konjunktivitis nicht zu den häufigsten, jedoch zu den relevanten Nebenwirkungen von Dupilumab [4, 6].

Klinisches Bild

Unabhängig von ihrer Therapie entwickeln etwa 20–43 % aller Patienten mit atopischem Ekzem eine okuläre Symptomatik [7]. Konjunktivitis, Keratitis und insbesondere eine Blepharitis finden sich gehäuft bei diesen Patienten – je höher dabei der Schweregrad des atopischen Ekzems, desto häufiger ist eine Beteiligung der Augen [8]. Eine Metaanalyse der Arzneimittelnebenwirkungen von Dupilumab beim atopischen Ekzem bei insgesamt 2495 Patienten in 4 Studien (Phase-2b-Dosisfindung, SOLO1, SOLO2, CHRONOS) zeigt auf, dass bei 8 % der Dupilumab-behandelten Patienten eine Konjunktivitis auftrat (Tabelle 1), während dies nur bei 3,6 % der placebobehandelten Patienten der Fall war [9]. Klinisch verläuft die Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis überwiegend mild, seltener moderat [6].

Ein Autorenteam aus München und Utrecht berichtete kürzlich ausführlich über 13 Patienten mit Dupilumab-assoziiierter Konjunktivitis, die im Zeitraum von April 2016 bis Februar 2017 im Rahmen klinischer Studien beobachtet worden war. Der Zeitraum von Therapiebeginn bis zu den klinischen Zeichen einer Konjunktivitis erstreckte sich dabei von 20 bis 389 Tagen. Das klinische Bild wurde zumeist durch eine beidseitig auftretende, mild bis moderat ausgeprägte Konjunktivitis bestimmt, die mit Juckreiz, Brennen, erhöhtem Tränenfluss und Fremdkörpergefühl im Auge einherging. Eine Akzentuierung mit Hyperämie des Limbus war charakteristisch (Abbildung 1) [10]. Zehn dieser Patienten

Tabelle 1 Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Konjunktivitis in den Dupilumab-Studien SOLO1, SOLO2, CHRONOS, Phase 2b Trial und CAFE bei den Patientenkohorten Dupilumab alle 14 Tage s.c., Dupilumab alle 7 Tage s.c. und Placebo.

Studienname/ Therapieregime	SOLO 1 (nKonj/ nTotal) % Konj	SOLO 2 (nKonj/ nTotal) % Konj	CHRONOS (nKonj/ nTotal) % Konj	Phase 2b (nKonj/ nTotal) % Konj	CAFE (nKonj/ nTotal) % Konj	SUMME (nKonj/ nTotal) % Konj
Dupilumab alle 14 Tage	23/229 10 %	11/236 4,7 %	15/110 13,6 %	3/64 4,7 %	30/107 28,0 %	82/746 11,0 %
Dupilumab alle 7 Tage	14/218 6,4 %	12/237 5,1 %	61/315 19,4 %	7/63 11,1 %	18/110 16,4 %	112/943 11,9 %
Placebo	4/229 1,7 %	3/234 1,3 %	25/315 7,9 %	2 /61 3,3 %	12/108 11,1 %	46/947 4,9 %

Abk.: nKonj, Anzahl der Patienten mit Konjunktivitis; nTotal, Gesamtzahl der Patienten in der Kohorte.

wiesen eine begleitende, zumeist milde Blepharitis auf. Diese sollte leitliniengerecht rein äußerlich behandelt werden [11]. Ein schweres atopisches Ekzem, eine Konjunktivitis in der Anamnese und niedrige Serumkonzentrationen von Dupilumab sind Risikofaktoren für das Auftreten der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis [10].

In Dupilumab-Studien bei Patienten mit Asthma bronchiale und Polyposis nasi fanden sich hingegen in der Verum-Gruppe kein erhöhtes Auftreten einer Konjunktivitis im Vergleich zu Placebo [10]. Die Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis bei atopischem Ekzem beruht daher offensichtlich nicht allein auf einer Anwendung von Dupilumab, weitere Faktoren wie ein atopisches Ekzem sind erforderlich [4].

Die Ursache und der Zusammenhang verschiedener pathogenetischer Mechanismen der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis sind derzeit unklar. Pathogenetische Hypothesen beinhalten die Blockade der IL-4- und IL-13-Signalwege, die zu einer erhöhten Aktivität von Liganden wie OX40L führen und an der Entwicklung einer atopischen Keratokonjunktivitis beteiligt sind [12]. Eine weitere Hypothese stützt sich auf die durch Dupilumab bedingte transiente Erhöhung der eosinophilen Granulozyten, die bei der Entstehung von allergischen Augenerkrankungen eine Rolle spielen und zumindest in Theorie das Risiko einer Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis erhöhen könnten [8, 13]. Inwiefern diese Faktoren allerdings tatsächlich im Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz von Konjunktivitiden unter Dupilumab stehen, muss noch gezeigt werden.

Handlungsempfehlung

Für die korrekte Diagnose einer Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis und dem Ausschluss einer Konjunktivitis anderer Genese (bakteriell, viral etc.) sollte eine ophthalmologische Vorstellung der betroffenen Patienten erfolgen. Ausführliche Anamnese, klinisches Bild (Sekretion, Juckreiz,



Abbildung 1 Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis bei einer Patientin mit atopischem Ekzem.

Begleitsymptome) und eine Spaltlampenuntersuchung können die Diagnose erleichtern [14]. Ein einseitiges Auftreten der klinischen Symptomatik spricht eher für eine infektiöse Genese, ein zweiseitiges klinisches Bild tritt hingegen eher bei allergischen Keratokonjunktividen auf. Charakteristisch für eine Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis ist zudem eine Hyperämie des Limbus [10].

Grundsätzlich stehen zur Behandlung der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis neben Tränenersatzmitteln mehrere pharmakologisch wirksame Präparate zur lokalen Anwendung am Auge zur Verfügung [10].

Fluorometholon 0,1 % Augentropfen sind zugelassene und im Handel verfügbare Steroide zur Behandlung von Entzündungen im vorderen Augenabschnitt. Durch entzündungshemmende und antiallergische Eigenschaften des Präparats konnte bei Patienten mit einer Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis eine signifikante Verbesserung des klinischen Bildes erreicht werden [10]. Verglichen mit anderen lokal anwendbaren Steroiden ist das Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms oder einer Katarakt unter Fluorometholon geringer. Dies beruht auf dem nur geringfügigen Eintritt von Fluorometholon in die vordere Augenkammer [10]. Bei einer Langzeitanwendung von mehreren Monaten sollte dennoch das Substanzklassen-immanente Risiko berücksichtigt werden. Die Anwendung ist kostengünstig.

Zur Therapie einer schweren Konjunktivitis eignen sich Ciclosporin-haltige Augentropfen. Diese können im Bedarfsfall rezeptiert werden (Tabelle 2) [15]. Eine Anwendung von Ciclosporin bei diversen okulären Erkrankungen wurde in Studien untersucht [16, 17]. Kommerziell hergestellte Ciclosporin-haltige Augentropfen sind im Handel verfügbar und für die Behandlung des trockenen Auges zugelassen. Die Behandlung einer Konjunktivitis stellt einen Off-Label-Use dar. Zum Nebenwirkungsprofil von Ciclosporin-Augentropfen gehören Augenirritation, Brennen und lokale Schmerzen bei Applikation [18]. Die Rezeptur ist aufwändig, das Fertigpräparat vergleichsweise teuer.

Im Rahmen eines individuellen Heilversuches (off-label) zur Behandlung einer Konjunktivitis bietet 0,03 % Tacrolimus-Augensalbe eine Therapiemöglichkeit, ein Fertigpräparat oder eine Magistralrezeptur sind jedoch

Tabelle 2 Rezeptur ölige Ciclosporin-Augentropfen 1 %.

Rezeptur ölige Ciclosporin-Augentropfen 1 %	
Rp (NRF 15.21.):	
Ciclosporin	1,0 g
Raffiniertes Rizinusöl	9,9 g
Mittelkettige Triglyzeride zu	100,0 g
Aufbrauchfrist: 1 Woche	
Anmerkung: max. 5 g oder 5 ml je Flasche	

in Deutschland nicht erhältlich. Eine Pilotstudie in Israel zur Verwendung von 0,03 % Tacrolimus-Augensalbe bei 20 Patienten mit hartnäckiger allergischer Konjunktivitis zeigte eine signifikante Verbesserung des klinischen Bildes (Konjunktivitis-Score Baseline: $24,5 \pm 7,8$ vs. Woche 8: $6,0 \pm 3,2$; $p < 0,001$) ohne relevante Nebenwirkungen oder erhöhte Blutkonzentrationen von Tacrolimus [19]. Die Effektivität von Tacrolimus-Augensalbe konnte auch in anderen Ländern wie Japan und den Niederlanden bestätigt werden. Nebenwirkungen, insbesondere ein vorübergehendes Brennen der Augen, traten bei Tacrolimus-Augensalbe etwas häufiger auf als bei Tacrolimus-Augentropfen. Insgesamt zeigte sich aber eine gute Verträglichkeit bei sehr guter Wirksamkeit [19, 20]. Ein entscheidender Vorteil von Tacrolimus gegenüber glukokortikoidhaltigen Augentropfen ist die Möglichkeit der Langzeitanwendung, da kein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Glaukoms oder einer Katarakt besteht [10, 20].

Fazit

Mit der Zulassung von Dupilumab in Europa wird in den kommenden Jahren die Zahl Dupilumab-behandelter Patienten deutlich ansteigen. In diesem Kontext muss auch das Nebenwirkungsprofil von Dupilumab beachtet werden und mögliche Handlungskonzepte zum Nebenwirkungsmanagement entwickelt werden. Die aufgetretenen milden bis moderaten Konjunktividen können gut topisch behandelt werden, mit einem raschen Therapieansprechen ist zu rechnen. Unter dem Aspekt der voraussichtlichen Langzeitanwendung von Dupilumab sollten zur Behandlung einer Konjunktivitis Präparate gewählt werden, die über einen langen Zeitraum einsetzbar sind und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Aus Sicht der Autoren haben sich zur kurzfristigen Anwendung Fluorometholon-Augentropfen und zur längerfristigen Anwendung 0,03 % Tacrolimus-Augensalbe im klinischen Alltag bewährt. Eine ausführliche Aufklärung der Patienten über die sachgerechte Anwendung, gegebenenfalls im Rahmen eines individuellen Heilversuchs, muss dabei erfolgen.

Interessenkonflikt

A. Wollenberg hat Beratungshonorare erhalten von Anacor, Celgene, Chugai, Galderma, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, MedImmune, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron und Sanofi; Stipendien von Beiersdorf und LEO Pharma; Vortragshonorare (einschließlich Speakers Bureaus) von Bioderma, Galderma, GlaxoSmithKline, Hans Karrer, LEO Pharma, L'Oréal, MedImmune, Novartis, Pierre Fabre, Regeneron und Sanofi und Unkostenerstattungen für Reise-, Übernachtungs- und Veranstaltungsgebühren von Chugai Pharmaceutical, L'Oréal, Novartis und Pierre Fabre.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Wollenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum der Universität München

Frauenlobstraße 9–11
80337 München

E-Mail: andreas.wollenberg@med.uni-muenchen.de

Literatur

- 1 Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(5): 729–47.
- 2 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T 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(6): 850–78.
- 3 Seegreber M, Srouf J, Walter A et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(5): 467–74.
- 4 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.
- 5 deBruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018; 178(5): 1083–1101.
- 6 Blauvelt A, deBruin-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.
- 7 Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(3): 569–75.
- 8 Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS et al. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(2): 280–286.e1.
- 9 Ou Z, Chen C, Chen A et al. Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 303–10.
- 10 Wollenberg A, Ariens L, Thurau S et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5): 1778–1780.e1.
- 11 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T 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(5): 657–82.
- 12 Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Correspondence. *N Engl J Med* 2017; 376: 1090.

- 13 Wollenberg A. Safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: clinical laboratory results from the phase 3 clinical trials (LIBERTY AD: SOLO 1, SOLO 2, and CHRONOS). Oral Presentation at EAACI Congress 2018, Munich, Germany, 2018.
- 14 Thanathanee O, O'Brien TP. Conjunctivitis: systematic approach to diagnosis and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13(2): 141–8.
- 15 Pharmazeutisches Laboratorium des Neuen Rezeptur-Formulariums, Standardisierte Rezepturen Formelsammlung für Ärzte. Vol. 9., überarbeitete Auflage, Eschborn: Govi-Verlag, 2017: 69 (1–160).
- 16 Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporin a 0.05 % eyedrops. *Cornea* 2007; 26(9): 1035–8.
- 17 Utine CA, Stern M, Akpek EK, Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18(5): 352–61.
- 18 Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW et al. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05 % on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 887–95.
- 19 Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V et al. Topical tacrolimus 0.03 % ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008; 33(7): 545–9.
- 20 Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N et al. Therapeutic effects of 0.1 % tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(8): 1023–7.