

Conjunctivitis as a common adverse effect of dupilumab in atopic dermatitis

Zapalenie spojówek jako częsty objaw niepożądany leczenia atopowego zapalenia skóry dupilumabem

Mikołaj Cichoń, Jowita Sroka-Tomaszewska, Magdalena Trzeciak

Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol Rev 2022, 109, 344–351

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125683>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Mikołaj Cichoń
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk, Polska
e-mail:
mikolaj.cichon@gumed.edu.pl

ABSTRACT

Dupilumab is a monoclonal antibody against the α subunit of the receptor for interleukin 4 and interleukin 13. It is the first biological drug registered in the world for the treatment of atopic dermatitis. Dupilumab turned out to be a milestone in the treatment of atopic dermatitis and an alternative to standard immunosuppressive drugs. In numerous multicenter studies, including real-life studies, it has been proven that dupilumab brings a significant improvement in subjective and objective clinical symptoms in atopic dermatitis. Conjunctivitis is one of the side effects of dupilumab treatment. It is estimated that it affects about 14% of patients with atopic dermatitis. The mechanisms leading to it are not yet fully understood.

Key words: atopic dermatitis, dupilumab, conjunctivitis.

STRESZCZENIE

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko podjednostce α receptora interleukiny 4 i interleukiny 13. Jest pierwszym zarejestrowanym na świecie lekiem biologicznym do leczenia atopowego zapalenia skóry. Dupilumab okazał się kamieniem milowym w terapii atopowego zapalenia skóry oraz alternatywą dla standardowych leków immunosupresyjnych. W licznych badaniach wielośrodkowych, w tym w badaniach porejestacyjnych, udowodniono, że dupilumab przynosi znaczącą poprawę w zakresie objawów klinicznych subiektywnych i obiektywnych u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Zapalenie spojówek jest jednym z działań niepożądanych leczenia dupilumabem. Szacuje się, że występuje u około 14% pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry. Nie jest znany mechanizm rozwoju zapalenia spojówek indukowanego dupilumabem.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, dupilumab, zapalenie spojówek.

INTRODUCTION

Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody that inhibits interleukin 4 (IL-4) and interleukin 13 (IL-13) signaling. It works by inhibiting IL-4 signaling via the type I receptor (IL-4R α / γ) and by inhibiting both IL-4 and IL-13 signaling via the type II receptor (IL-4R α /IL-13R α). By its action antagonistic to IL-4 and IL-13, it inhibits the Th2-dependent immune response [1]. Due to its profile of action, dupilumab has been used in the treatment of diseases such as asthma, atopic dermatitis (AD) and chronic mucositis of the nose and paranasal sinuses with nasal polyps. It is the world's first biological drug for the treatment of AD, which was approved in the European Union in 2017. In Poland, it is registered for use in the treatment of moderate to severe AD in adults and adolescents over the age of 12 years, who qualify to systemic treatment, and for children aged 6 to 11 in the treatment of severe AD who are eligible for systemic treatment.

In adults, dupilumab is administered at the first dose of 600 mg (2 subcutaneous injections of 300 mg) followed by 300 mg s.c. every 2 weeks. In adolescents from 12 to 17 years of age, the form of drug administration remains the same, but the dosage depends on body weight [2]. Dupilumab turned out to be a milestone in the treatment of AD and an effective solution for patients with the most severe forms of the disease. In addition, it has become an alternative to standard immunosuppressive drugs, the use of which is limited by their characteristics and possible side effects, some of them serious. Numerous multi-center randomized studies have demonstrated that dupilumab improved all clinical symptoms in AD patients. Among other things, it reduced the surface of the skin affected by the disease, reduced the severity of the disease, relieved itching, improved the quality of sleep and significantly improved the quality of life of patients as measured by in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) scale [3, 4]. The high safety profile and clinically significant improvement in the treatment of AD have been confirmed in phase III clinical trials. In the SOLO 1 and SOLO 2 studies, clinical improvement was noticeable after 2 weeks of subcutaneous administration of dupilumab in monotherapy and remained relatively constant until the 16th week of treatment [5]. The study of the 4-year follow-up of AD treatment with dupilumab also confirms its high therapeutic effectiveness. As many as 91% of patients achieved the Eczema Area and Severity Index (EASI) at the EASI-75 level, and 69% reported an improvement in skin pruritus measured with the Pruritic Numerical Rating Score (Pruritic NRS) [6]. Results of "real-life" studies, i.e., routine treatment of patients with dupilumab outside the

WPROWADZENIE

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 13 (IL-13). Działanie leku polega na hamowaniu przekazywania sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). Poprzez antagonistyczne działanie względem IL-4 oraz IL-13 hamuje odpowiedź immunologiczną zależną od komórek Th2 [1]. Ze względu na profil działania dupilumab znalazł zastosowanie w terapii takich chorób, jak astma, atopowe zapalenie skóry i przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Jest pierwszym na świecie lekiem biologicznym do leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS), który został zatwierdzony w Unii Europejskiej w 2017 r. W Polsce jest zarejestrowany do stosowania w terapii umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, oraz dzieci w wieku od 6 do 11 lat w terapii ciężkiego AZS, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

U osób dorosłych dupilumab podaje się w pierwszej dawce 600 mg (2 wstrzyknięcia po 300 mg s.c.), a następnie kontynuuje w dawce 300 mg s.c. co 2 tygodnie. U młodzieży od 12. do 17. roku życia forma podania leku jest identyczna, ale dawkowanie zależy od masy ciała [2]. Dupilumab okazał się kamieniem milowym w leczeniu AZS oraz skuteczną odpowiedzią dla pacjentów z najcięższymi formami choroby. Ponadto stał się alternatywą dla standardowych leków immunosupresyjnych, których stosowanie ograniczają charakterystyki produktów leczniczych oraz możliwe, niekiedy poważne działania niepożądane. W licznych wieloośrodkowych badaniach z randomizacją udowodniono, że dupilumab przynosi poprawę w zakresie wszystkich objawów klinicznych u pacjentów z AZS. Między innymi zmniejsza powierzchnię skóry zajętej chorobą, redukuje nasilenie choroby, przynosi ulgę w świądzie skóry, poprawia jakość snu oraz znacznie poprawia jakość życia pacjentów mierzoną w skali *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) [3, 4]. Wysoki profil bezpieczeństwa oraz klinicznie istotna poprawa w leczeniu AZS zostały potwierdzone w badaniach klinicznych trzeciej fazy. W badaniu SOLO 1 oraz SOLO 2 poprawa kliniczna była zauważalna już po 2 tygodniach przyjmowania dupilumabu podskórnie w monoterapii i utrzymywała się na względnie stałym poziomie aż do 16. tygodnia leczenia [5]. Badania 4-letniej obserwacji terapii AZS dupilumabem również potwierdzają jego wysoką skuteczność terapeutyczną. Aż 91% pacjentów osiągnęło wskaźnik *Eczema Area and Severity Index* (EASI)

clinical setting, are consistent with those obtained in clinical trials [7].

The most common adverse reactions are injection site reactions (including erythema, swelling, pruritus, pain and swelling), conjunctivitis, allergic conjunctivitis, arthralgia, oral herpes and eosinophilia.

CONJUNCTIVITIS

Subsequent clinical trials noted an increase in the incidence of conjunctivitis in patients treated with dupilumab compared to patients receiving placebo for AD. The adverse effect occurred both in the group receiving the study drug alone and in the combination with topical glucocorticosteroids [8–11]. According to literature data, conjunctivitis, next to injection site reactions, is one of the most common side effects during dupilumab therapy for AD [10–12]. Data on the prevalence of conjunctivitis vary between studies. A meta-analysis of the adverse reactions of dupilumab in the treatment of AD (2,495 patients were considered in four studies: phase 2b titration, SOLO1, SOLO2, CHRONOS) showed that conjunctivitis occurred in 8% of patients treated with dupilumab and only 3.6% of patients treated with placebo [12]. However, the longest study to date (52 weeks) found a 14% incidence of conjunctivitis [13]. Similar reports emerge from data on adolescents (aged 12 to < 18 years) in phase III studies [14]. Data from multicenter retrospective studies (so-called “real life studies”) on confirmed cases of conjunctivitis associated with dupilumab administration are as follows: in Spain, conjunctivitis was reported in 8.6% to 16.6% of treated patients, in the US in 7.8%, in Italy in 11%, and in Canada in 8% of patients [15]. It should be noted that, regardless of the treatment methods used, ocular surface disorders are common complications in patients with AD [16, 17]. An example of this is an analysis of National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) data from 2002–2015. It turned out that adults with AD were at four times higher risk of conjunctivitis and eight times higher risk of allergic conjunctivitis compared to adults without atopy [18]. Akinlade *et al.* suggest that the increased recognition of this side effect in subsequent phases of clinical trials could be related to increasing awareness of its existence [19]. Interestingly, in studies on the use of dupilumab in other registration indications, such as asthma, chronic sinusitis or eosinophilic esophagitis, the incidence of conjunctivitis was low and similar in patients treated with dupilumab for these indications and those receiving placebo [20–23].

na poziomie EASI-75, a u 69% odnotowano poprawę w zakresie świądu skóry mierzonego skalą *Pruritic Numerical Rating Score (Pruritic NRS)* [6]. Wyniki badań *real-life*, czyli praktycznego leczenia dupilumabem pacjentów poza warunkami klinicznymi, są zgodne z tymi, które uzyskano w badaniach klinicznych [7].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i obrzęk), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia.

ZAPALENIE SPOJÓWEK

W trakcie kolejnych badań klinicznych zwrócono uwagę na wzrost występowania zapalenia spojówek u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo z powodu AZS. Działanie niepożądane występowało zarówno w grupie osób otrzymujących jedynie badany preparat, jak i w połączeniu dupilumabu z glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo [8–11]. Według danych z piśmiennictwa zapalenie spojówek, obok reakcji w miejscu wstrzyknięcia, jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych w czasie terapii dupilumabem z powodu AZS [10–12]. Dane dotyczące częstości występowania zapalenia spojówek różnią się w zależności od przeprowadzonych badań. W metaanalizie działań niepożądanych dupilumabu w terapii AZS (wzięto pod uwagę 2495 pacjentów w czterech badaniach: ustalanie dawki fazy 2b, SOLO1, SOLO2, CHRONOS) wykazano, że zapalenie spojówek wystąpiło u 8% pacjentów leczonych dupilumabem i tylko u 3,6% pacjentów otrzymujących placebo [12]. Jednak w najdłuższym z dotychczasowych badań (52 tygodnie) stwierdzono częstość występowania zapalenia spojówek na poziomie 14% [13]. Podobne doniesienia płyną z danych dotyczących młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) w badaniach III fazy [14]. Wyniki z wielośrodkowych badań retrospektywnych (tzw. badania *real life*) dotyczące potwierdzonych przypadków zapalenia spojówek związanych z przyjmowaniem dupilumabu przedstawiają się następująco: w Hiszpanii zapalenie spojówek występowało u 8,6–16,6% leczonych pacjentów, w USA u 7,8%, we Włoszech u 11%, a w Kanadzie 8% pacjentów [15]. Należy nadmienić, że niezależnie od stosowanych form terapii zaburzenia powierzchni oka są częstymi powikłaniami u pacjentów z AZS [16, 17]. Przykładem tego jest analiza danych z National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) i National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) z lat 2002–2015. Okazało się, że dorośli z AZS mieli czterokrotnie wyższe ryzyko

CLINICAL PRESENTATION

Reports and descriptions provided typical features of bilateral conjunctivitis, including redness, conjunctival hyperemia, limbal hyperemia, blepharitis, dryness, irritation and appearance of serous secretion. Patients reported pruritus, burning, increased lacrimation and a foreign body sensation, or less frequently, decreased visual acuity [19, 24–27]. The interval between the start of treatment and clinical signs of conjunctivitis varied and ranged from 20 to 389 days, with an average of 15 weeks of treatment [13, 27]. Conjunctivitis was mostly mild to moderate. Severe conjunctivitis was reported in $\leq 0.5\%$ of patients treated with dupilumab (dupilumab in combined treatment) and $\leq 0.3\%$ of patients treated with placebo [19]. There have been reports of patients who temporarily discontinued therapy. Several people terminated the treatment because of severe conjunctivitis [13, 27]. To date, several cases of scarring of eyelids and conjunctiva, vesicular conjunctivitis, eversion, corneal ulceration and perforation have been reported [28–32]. However, situations like those are extremely rare. More severe conjunctivitis was associated with the severity of AD regardless of the assigned treatment group in clinical trials. In addition, a prior history of conjunctivitis as well as higher baseline serum levels of TARC (thymus and activation-regulated chemokine) and IgE (immunoglobulin E) biomarkers and higher baseline levels of circulating eosinophils were associated with conjunctivitis in both dupilumab and placebo treated patients [33, 34]. All patients showed improvement in AD at the time of diagnosis of conjunctivitis. Initiation of treatment led to resolution of this adverse event in the majority of patients, without the need to discontinue dupilumab. The relationship between the response to treatment and the occurrence of conjunctivitis is not clear yet [13, 35].

PATHOGENESIS

The reasons leading to the development of dupilumab-associated conjunctivitis are currently unknown. So far, several hypotheses have been proposed regarding the mechanisms causing conjunctivitis in AD patients treated with dupilumab. A group of Dutch doctors proved that in patients with conjunctivitis there is a decrease in the number of goblet cells in the conjunctiva. An important role of these cells is the production and secretion of mucus [24]. Several months after discontinuation of treatment and resolution of conjunctivitis symptoms, the number of conjunctival goblet cells returned to physiological values for healthy subjects. By blocking the IL-4 and IL-13 signaling pathways, it is believed that hypoplasia and a reduction in the number

wystąpienia zapalenia spojówek i ośmiokrotnie wyższe ryzyko rozwoju alergicznego zapalenia spojówek w porównaniu z dorosłymi bez atopii [18]. Akinlade i wsp. sugerują, że wzrost rozpoznawalności tego działania niepożądanego w kolejnych fazach badaniach klinicznych mógł być związany ze zwiększaniem świadomości o jego istnieniu [19]. W badaniach dotyczących stosowania dupilumabu w innych wskazaniach rejestracyjnych, takich jak astma, przewlekłe zapalenie zatok lub eozynofilowe zapalenie przetyku, częstość występowania zapalenia spojówek była niska i podobna u pacjentów leczonych dupilumabem z powodu tych wskazań i otrzymujących placebo [20–23].

OBRAZ KLINICZNY

W raportach oraz opisach stwierdzano typowe cechy obustronnego zapalenia spojówek, w tym zaczerwienienie, przekrwienie spojówek, przekrwienie rąbka rogówki, zapalenie powiek, suchość, podrażnienie i pojawienie się wydzieliny surowiczej. Pacjenci zgłaszali świąd, pieczenie, wzmożone łzawienie i uczucie ciała obcego lub rzadziej pogorszenie ostrości wzroku [19, 24–27]. Odstęp między rozpoczęciem leczenia a klinicznymi objawami zapalenia spojówek był różny i wynosił od 20 do 389 dni, średnio 15 tygodni [13, 27]. Zapalenia spojówek miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ciężkie zapalenie spojówek zgłoszono u $\leq 0,5\%$ pacjentów leczonych dupilumabem (leczenie skojarzone) i $\leq 0,3\%$ pacjentów otrzymujących placebo [19]. W zgłaszanych doniesieniach zdarzały się przypadki pacjentów, którzy czasowo przerwali terapię. Kilka osób całkowicie zrezygnowała z leczenia z powodu ciężkiego zapalenia spojówek [13, 27]. Do tej pory zgłoszono kilka przypadków bliznowacenia powiek i spojówek, pęcherzykowego zapalenia spojówek, wywinięcia powiek, owrzodzenia i perforacji rogówki [28–32]. Takie sytuacje są jednak ekstremalnie rzadkie. Cięższy przebieg zapalenia spojówek był związany z nasileniem AZS, niezależnie od przypisanej grupy leczenia w badaniach klinicznych. Ponadto wcześniejszy wywiad dotyczący zapalenia spojówek, wyższe wyjściowe stężenie biomarkerów TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*) i immunoglobuliny E (IgE) w surowicy oraz wyższy wyjściowy poziom krążących eozynofiliów były związane z zapaleniem spojówek u pacjentów leczonych zarówno dupilumabem, jak i placebo [33, 34]. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę w zakresie AZS w momencie rozpoznania zapalenia spojówek. U większości pacjentów wdrożenie leczenia prowadziło do ustąpienia tego działania niepożądanego, bez konieczności przerywania leczenia dupilumabem. Związek między od-

of intraepithelial goblet cells and thus a reduction in their mucus production occur. As a consequence, disturbances in the formation of the tear film are caused. Mucosal epithelial dysfunction contributes to the development of inflammation, which clinically manifests as irritant conjunctivitis [19]. Another hypothesis, also taking into account the inhibition of IL-4 and IL-13 signaling pathways, is the secondary increased activity of ligands such as OX40L, contributing to the development of keratoconjunctivitis [24, 36]. Another suggestion is the *Demodex* mite that can multiply in the reduced content of ocular cytokines, which, via interleukin 17 (IL-17), leads to inflammation and a rosacea-like disease [10, 37]. Others point to a paradoxical reaction in which there is a dupilumab induces a transient increase in the number of eosinophils, playing a role in the development of allergic eye diseases [10, 24]. Further work is warranted to assess the extent to which these factors are actually associated with the increased incidence of conjunctivitis during the use of dupilumab.

MANAGEMENT

There are currently no guidelines for the management of conjunctivitis in patients receiving dupilumab. First, other diseases of the eye that may have a similar clinical presentation, such as allergic, viral or bacterial conjunctivitis, should be excluded. Therefore, the key element of the procedure is to provide the patient with comprehensive ophthalmological care. A thorough history with the patient, including eye symptoms, and a specialist ophthalmological examination using a slit lamp are extremely helpful in making a final diagnosis.

Several topical treatments for dupilumab-associated conjunctivitis have been described. Topical glucocorticosteroids (GCs) and tacrolimus are among the most commonly used drugs. In more severe cases of conjunctivitis, treatment with cyclosporine drops is initiated after consultation with an ophthalmologist [27].

Eye drops containing GCs (e.g., dexamethasone) are widely used and cheap drugs that are very popular among patients. Due to their prompt action, they bring relief in a short time. However, it should be remembered that long-term use of GCs-containing drops is associated significant side effects such as cataract and glaucoma. If there is a need for topical GCs, it is suggested to use eye drops with 0.1% fluorometholone. Compared to other drugs from the group of GCs, fluorometholone penetrates the anterior chamber of the eye to a lesser extent, and thus its use is associated with a lower risk of side effects [26]. Eye drops with 0.1% fluorometholone are available on the Polish market. Treatment with hydrocortisone

powiedzią na leczenie i występowaniem zapalenia spojówek nie jest jeszcze jednoznaczny [13, 35].

PATOGENEZA

Przyczyny prowadzące do rozwoju zapalenia spojówek wywołanego przez dupilumab są obecnie nieznane. Zaproponowano do tej pory kilka hipotez dotyczących mechanizmów wywołujących zapalenie spojówek u pacjentów z AZS leczonych dupilumabem. Grupa holenderskich lekarzy udowodniła, że u pacjentów z zapaleniem spojówek dochodzi do zmniejszenia liczby komórek kubkowych w spojówkach (*goblet cells*), których ważną rolą jest produkcja i wydzielanie śluzu [24]. Kilka miesięcy po przerwaniu leczenia i ustąpieniu objawów zapalenia spojówek liczba spojówkowych komórek kubkowych wracała do wartości fizjologicznych dla osób zdrowych. Uważa się, że poprzez blokowanie szlaków sygnałowych IL-4 oraz IL-13 dochodzi do hipoplazji i redukcji liczby wewnątrz nabłonkowych komórek kubkowych i zmniejszenia produkowanego przez nie śluzu. W konsekwencji wywołane są zaburzenia w tworzeniu filmu łzowego. Dysfunkcje nabłonka błony śluzowej przyczyniają się do rozwinięcia stanu zapalnego, co klinicznie manifestuje się jako zapalenie spojówek z podrażnienia [19]. Inną hipotezą, również uwzględniającą hamowanie szlaków sygnałowych IL-4 i IL-13, jest wtórnie zwiększona aktywność ligandów, takich jak OX40L, przyczyniających się do rozwoju zapalenia rogówki i spojówki [24, 36]. Kolejną sugestią są roztocza *Demodex* mogące namnażać się w obniżonej zawartości cytokin ocznych, co za pośrednictwem interleukiny 17 (IL-17) prowadzi do zapalenia i choroby podobnej do trądziku różowatego [10, 37]. Jeszcze inni wskazują na paradoksalną reakcję, w której dochodzi do przejściowego, indukowanego przez dupilumab zwiększenia liczby eozynofiliów odgrywających rolę w rozwoju alergicznych chorób oczu [10, 24]. Wskazane są dalsze prace oceniające, w jakim stopniu czynniki te są faktycznie związane ze zwiększoną częstością występowania zapalenia spojówek podczas stosowania dupilumabu.

POSTĘPOWANIE

Obecnie nie ma wytycznych dotyczących postępowania w przypadku zapalenia spojówek u pacjentów stosujących dupilumab. W pierwszej kolejności należy wykluczyć inne choroby aparatu ocznego, które mogą mieć podobny obraz kliniczny, takie jak zapalenie spojówek na tle alergicznym, wirusowym lub bakteryjnym. Dlatego też kluczowym elementem postępowania jest zapewnienie pacjentowi kompleksowej opieki okulistycznej. Dokładny wywiad z pa-

and oxytetracycline eye drops has also been reported to be effective [27].

Another off-label therapeutic option is tacrolimus 0.03% eye ointment prepared as a prescription drug. Wollenberg *et al.* reported significant improvement and, in some patients, complete remission of conjunctivitis with tacrolimus [27]. The key advantage, in contrast to GCs, is the possibility of long-term topical use of tacrolimus. This drug is well tolerated and can be used long-term, as it does not increase intraocular pressure and does not contribute to the development of glaucoma or cataract [38]. The main side effect of tacrolimus is transient burning of the eyes after its application.

CONCLUSIONS

Conjunctivitis appears as an adverse reaction during the use of dupilumab for AD. Most often it is characterized by bilateral redness and hyperemia of the conjunctiva, itching, burning and foreign body sensation. In most cases, it is mild to moderate and resolves spontaneously or with medication without discontinuation of dupilumab therapy. It is unclear whether dupilumab directly increases the incidence of conjunctivitis in AD patients or whether AD patients are at higher risk of developing conjunctivitis while on dupilumab therapy. Currently, there is no established optimal approach for the prevention and treatment of conjunctivitis in patients treated with dupilumab. There are published reports presenting their authors' own experiences, confirming effective treatment attempts using drops with GCs, drops with cyclosporin A, or prescription ointment with tacrolimus. Patients treated with dupilumab and suffering from persistent conjunctivitis should undergo an ophthalmological consultation and examination.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

cjentem z uwzględnieniem objawów ocznych i specjalistyczne badanie okulistyczne z użyciem lampy szczelinowej są niezwykle pomocne w postawieniu ostatecznej diagnozy.

Opisuje się kilka metod miejscowego leczenia zapalenia spojówek związanego z przyjmowaniem dupilumabu. Wśród najczęściej stosowanych leków wymienia się miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) oraz takrolimus. W cięższych przypadkach zapalenia spojówek, po konsultacji okulistycznej, włącza się leczenie cyklosporyną w kroplach [27].

Krople do oczu zawierające GKS (np. deksametazon) są szeroko stosowanymi i tanimi lekami, cieszącymi się dużą popularnością wśród pacjentów. Ze względu na szybki czas działania w krótkim czasie przynoszą one ulgę w dolegliwościach. Należy jednak pamiętać, że długotrwałe stosowanie kropli zawierających GKS niesie za sobą istotne działania niepożądane, takie jak zaćma i jaskra. Jeżeli zachodzi potrzeba zastosowania leczenia miejscowych GKS sugeruje się stosowanie kropli do oczu z 0,1% fluorometolonem. W porównaniu z innymi lekami z grupy GKS fluorometolon w mniejszym stopniu przenika do przedniej komory oka i stosowanie go obciążone jest mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [26]. Krople do oczu z 0,1% fluorometolonem są dostępne na polskim rynku. Stwierdzono również skuteczność leczenia z zastosowaniem kropli do oczu zawierających hydrokortyzon oraz oksytetracyklinę [27].

Kolejną opcją terapeutyczną stosowaną poza wskazaniami rejestracyjnymi (tzw. leczenie *off-label*) jest takrolimus 0,03%, maść do oczu przygotowywana jako lek recepturowy. Wollenberg i wsp. opisali znaczną poprawę, a u niektórych pacjentów całkowitą remisję zapalenia spojówek po zastosowaniu takrolimusu [27]. Kluczową zaletą, w przeciwieństwie do GKS, jest możliwość długotrwałego miejscowego stosowania takrolimusu. Lek ten jest dobrze tolerowany i może być stosowany przewlekłe, ponieważ nie powoduje wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz nie przyczynia się do rozwoju jaskry i zaćmy [38]. Głównym działaniem niepożądanym takrolimusu jest przemijające pieczenie oczu po jego zastosowaniu.

PODSUMOWANIE

Zapalenie spojówek pojawia się jako działanie niepożądane w czasie stosowania dupilumabu z powodu AZS. Najczęściej charakteryzuje się obustronnym zaczerwienieniem i przekrwieniem spojówek, świądem, pieczeniem oraz uczuciem ciała obcego. W większości przypadków ma łagodny lub umiarkowany charakter i mija samoistnie lub z pomocą leków bez konieczności przerywania terapii dupilumabem.

Nie wiadomo, czy dupilumab bezpośrednio powoduje wzrost częstości występowania zapalenia spojówek u pacjentów z AZS, czy też pacjenci z AZS są bardziej narażeni na wyższe ryzyko rozwoju zapalenia spojówek podczas terapii dupilumabem. Obecnie nie ma ustalonego optymalnego podejścia do zapobiegania i terapii zapalenia spojówek u pacjentów leczonych dupilumabem. W piśmiennictwie odnajdujemy publikacje przedstawiające doświadczenia własne autorów potwierdzające próby skutecznego leczenia za pomocą kropli z GKS, kropli z cyklosporyną A i recepturowej maści z takrolimusem. U pacjentów leczonych dupilumabem z utrzymującym się zapaleniem spojówek należy wykonać konsultację i badanie okulistyczne.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Nowicki R.J., Trzeciak M., Kaczmarski M., Wilkowska A., Czarnecka-Operacz M., Kowalewski C., et al.: Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. *Dermatol Rev* 2019, 106, 354-371.
2. Nowicki R.J., Trzeciak M., Rudnicka L., Szepietowski J., Kulus M., Kupczyk M., et al.: Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Dermatol Rev* 2020, 107, 409-423.
3. Simpson E.L., Gadhari A., Worm M., Soong W., Blauvelt A., Eckert L., et al.: Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016, 75, 506-515.
4. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K., et al.: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016, 387, 40-52.
5. Cork M.J., Eckert L., Simpson E.L., Armstrong A., Barbarot S., Puig L., et al.: Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat* 2020, 31, 606-614.
6. Beck L.A., Deleuran M., Bissonnette R., de Bruin-Weller M., Galus R., Nakahara T., et al.: Dupilumab provides acceptable safety and sustained efficacy for up to 4 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2022, 23, 393-408.
7. Fargnoli M.C., Esposito M., Ferrucci S., Girolomoni G., Offidani A., Patrizi A., et al.: Dupilumab Italian National Access Program (Dup-INAP group). Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2021, 32, 507-513.
8. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., 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 (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018, 178, 1083-1101.
9. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J., et al.: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016, 375, 2335-2348.
10. Ou Z., Chen C., Chen A., Yang Y., Zhou W.: Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018, 54, 303-310.
11. Halling A.S., Loft N., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thyssen J.P.: Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84, 139-147.
12. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., 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, 2287-2303.
13. Treister A.D., Kraff-Cooper C., Lio P.A.: Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018, 154, 1208-1211.

14. **Bansal A., Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Blauvelt A., de Bruin-Weller M.:** Conjunctivitis in dupilumab clinical trials for adolescents with atopic dermatitis or asthma. *Am J Clin Dermatol* 2021, 22, 101-115.
15. **Seegräber M., Srour J., Walter A., Knop M., Wollenberg A.:** Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018, 11, 467-474.
16. **Schneeweiss M.C., Kim S.C., Wyss R., Schneeweiss S., Merola J.F.:** Dupilumab and the risk of conjunctivitis and serious infection in patients with atopic dermatitis: a propensity score-matched cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84, 300-311.
17. **Chen J.J., Applebaum D.S., Sun G.S., Pflugfelder S.C.:** Atopic keratoconjunctivitis: a review. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 569-575.
18. **Wu K.K., Borba A.J., Deng P.H., Armstrong A.W.:** Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States. *J Dermatolog Treat* 2021, 32, 455-459.
19. **Akinlade B., Guttman-Yassky E., de Bruin-Weller M., Simpson E.L., Blauvelt A., Cork M.J.:** Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019, 181, 459-473.
20. **Castro M., Corren J., Pavord I., Maspero J., Wenzel S., Rabe K., et al.:** Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018, 378, 2486-2496.
21. **Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Zhu H., et al.:** Dupilumab in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: efficacy and safety results from the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018, 197, A7712.
22. **Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M., Mullol J., Ferguson B.J., Gevaert P., et al.:** Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016, 315, 469-479.
23. **Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H., Peterson K., Chehade M.:** Dupilumab efficacy and safety in adult patients with active eosinophilic oesophagitis: a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 trial. *United Eur Gastroenterol J* 2017, 5, 1138-1150.
24. **Aszodi N., Thurau S., Seegräber M., de Bruin-Weller M., Wollenberg A.:** Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019, 17, 488-491.
25. **Paulose S.A., Sherman S.W., Dagi Glass L.R., Suh L.H.:** Dupilumab-associated blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019, 16, 100550.
26. **Calabrese G., Gambardella A., Licata G., Di Brizzi E.V., Alfano R., Argenziano G.:** Dupilumab and conjunctivitis: a case series of twenty patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, 612-614.
27. **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, 1778-1780.
28. **Barnes A.C., Blandford A.D., Perry J.D.:** Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017, 7, 120-122.
29. **Levine R.M., Tattersall I.W., Gaudio P.A., King B.A.:** Cicatrizing blepharoconjunctivitis occurring during dupilumab treatment and a proposed algorithm for its management. *JAMA Dermatol* 2018, 154, 1485-1486.
30. **Liberman P., Shifera A.S., Berkenstock M.:** Dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *Cornea* 2020, 39, 784-786.
31. **Curtis R., Rullo J.:** Severe bilateral conjunctivitis with corneal limbal infiltrates associated with dupilumab treatment. *JAMA Ophthalmol* 2021, 139, 212012.
32. **Shen E., Xie K., Jwo K., Smith J., Mosaed S.:** Dupilumab-induced follicular conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019, 27, 1339-1341.
33. **Kimura A., Takeda A., Ikebukuro T., Hori J.:** Serum IgE reduction and paradoxical eosinophilia associated with allergic conjunctivitis after dupilumab therapy. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021, 11, 3.
34. **Uchida H., Kamata M., Nagata M., Fukaya S., Hayashi K., Fukuyasu A., et al.:** Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine but not clinical severity in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 1247-1249.
35. **Agnihotri G., Shi K., Lio P.A.:** A clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis. *Drugs R D* 2019, 19, 311-318.
36. **Waldman R.A., DeWane M.E., Sloan S.B.:** Does interleukin-4 inhibition play a role in dupilumab-associated conjunctivitis? *Br J Dermatol* 2020, 182, 251.
37. **de Bruin-Weller M., Graham N.M.H., Pirozzi G., Shumel B.:** Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with Demodex and increased interleukin-17 levels?: reply from the authors. *Br J Dermatol* 2018, 178, 1220-1221.
38. **Hazarika A.K., Singh P.K.:** Efficacy of topical application of 0.03% tacrolimus eye ointment in the management of allergic conjunctivitis. *J Nat Sci Biol Med* 2015, 6 (Suppl 1), 10-12.

Received: 2.11.2022

Accepted: 19.02.2023

Otrzymano: 2.11.2022 r.

Zaakceptowano: 19.02.2023 r.

How to cite this article

Cichoń M., Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M.: Conjunctivitis as a common adverse effect of dupilumab in atopic dermatitis. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol Rev* 2022, 109, 344-351. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125683>.