Bijlagen bij Conceptrichtlijn infectieuze keratitis

Inhoud

Bijlagen bij richtlijn infectieuze keratitis. ..... **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

Bijlage 1.1 Stroomschema Verdenking Infectieuze keratitis 3

Bijlage 1.2 Gerichte diagnostiek bij keratitis aan de hand van risicofactoren 4

Bijlage 1.3 Hoe materiaal af te nemen 5

Bijlagen bij module 3. Behandeling onbekende verwekker 6

Bijlage 3.1 Stroomschema Start empirische behandeling 1 dag.....6

Bijlage 3.2 Stroomschema Empirische behandeling 1 week 7

Bijlagen bij module 5. Behandeling van acanthamoebe keratitis 8

Bijlage 5.1 Stroomschema verdenking Acanthamoeba keratitis 8

Bijlagen bij Module 8 Diagnostiek herpes simplex virus type 1 keratitis 9

Bijlage 8.1 Classificatie[1], differentiaaldiagnose, pathogenese HSV-type -1 keratitis.....9

Bijlage 8.2.1 Anamnese bij HSV-1 patiënten **.....17**

Bijlage 8.2.2 Aandachtspunten oogheelkundig onderzoek bij HSV-1 keratitis 18

Bijlage 8.3.1 *Onderbouwing diagnostiek herpes keratitis:* 19

Bijlage 8.3.2 Stroomschema 'Patiënt met verdenking herpes keratitis'.....21

Bijlagen bij Module 9. Therapie bij HSV-1 keratitis..... 23

Bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis- 23

Bijlage 9.1.2 Achtergrond therapie HSV-1 keratitis 27

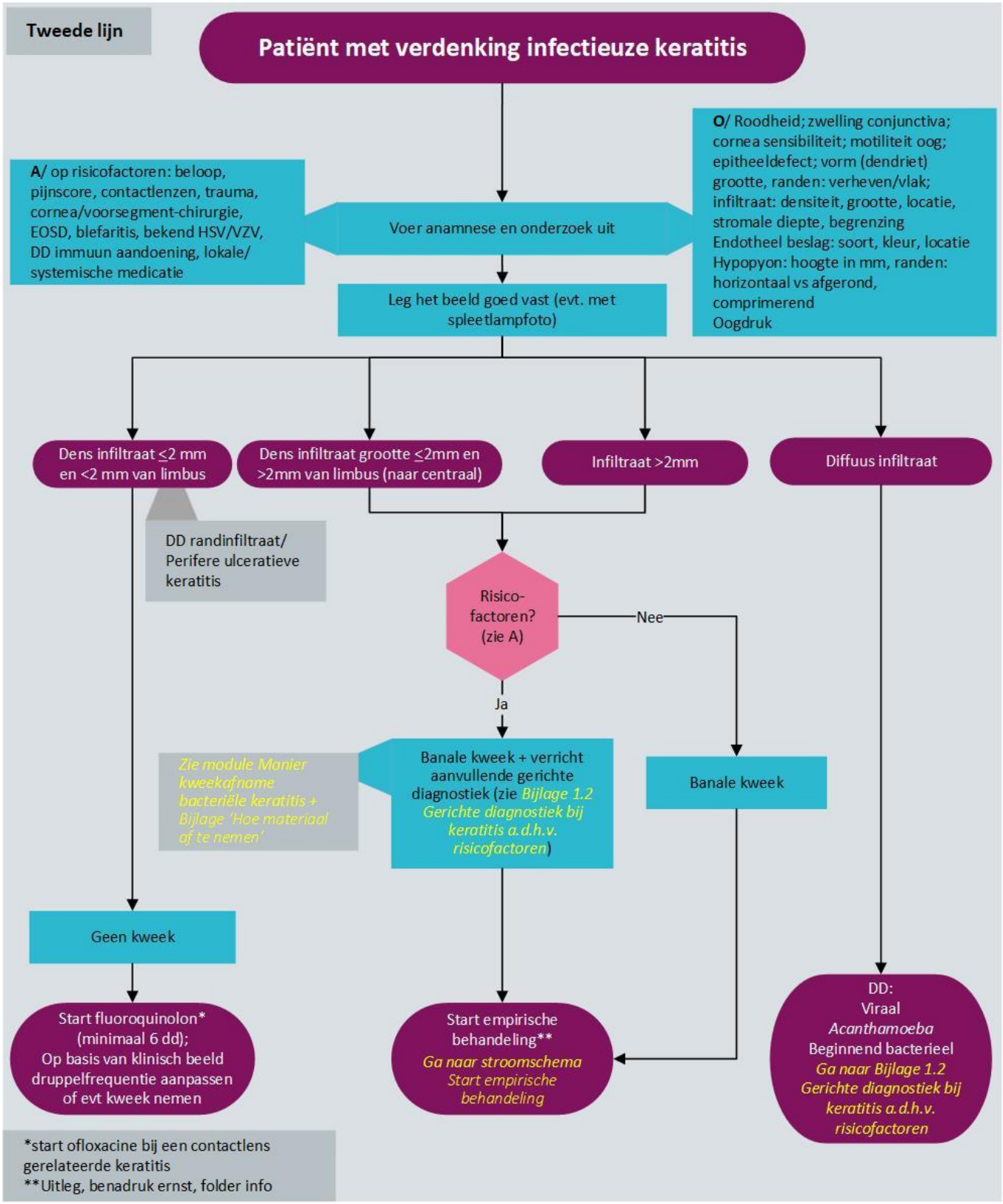
Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie.....30

Bijlage 9.3.1 Intra-oculaire spiegels corticosteroïden.....33

Bijlage 9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis 35

Bijlage 9.6 Tabel therapie VZV keratitis 36

Bijlage 1.1 Stroomschema Verdenking Infectieuze keratitis



NOG NEDERLANDS OOGHEELKUNDIG GEZELSCHAP

Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn 'Infectieuze keratitis'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

Federatie Medisch Specialisten

Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2024 Versie 1 (23-05-2024)

Bijlage 1.2 Gerichte diagnostiek bij keratitis aan de hand van risicofactoren

Risicofactor // te nemen kweek of PCR	Bacteriële Kweek	Schimmel Kweek	Acanthamoeba PCR	Virus HSV VZV PCR
Contactlens, snel beloop (<2 dagen)	B			
Contactlens, langzaam beloop	B	S	A bij dendrietforme afw	
HSV / VZV in voorgeschiedenis				V als nooit microbiologisch bewezen
Trauma	B			
Organisch trauma	B	S	A (ter overweging)	
Lokaal (syst) steroid gebruik	B	S bij niet effectief zijn van antibioticum behandeling		V
Systemische immuunsuppressie immuunaandoening	B	S		V
OHK chirurgie	B			
(ernstig) EOSD	B	S		
Blefaritis	B			

B=bacteriële kweek; S=Schimmel kweek; A= acanthamoeba PCR; V= Virus PCR op HSV en VZV;
EOSD = Extra ocular surface disease

Bijlage 1.3 Hoe materiaal af te nemen

Doel: *op de meest optimale wijze materiaal te verkrijgen voor microbiologische diagnostiek het volgende advies over waar en hoe materiaal af te nemen en wat aan te vragen.*

Vermeld altijd klinisch relevante informatie bij een aanvraag omdat deze essentieel is voor het inzetten van de juiste diagnostiek en voor de interpretatie van de onderzoeksresultaten

Overleg in alle gevallen met de medisch microbioloog over:

- **welk medium passend is voor de aanvraag**
- **hoe te bewaren tot verzenden**
- **hoe te verzenden (termijn?)**

Verdoving dient altijd plaats te vinden en kan met locaal anaestheticum.

Verdenking bacteriële verwekker
Neem materiaal af met een swab (type swab in overleg met medisch microbiologisch laboratorium) of met een steriel rond mesje (bijvoorbeeld een mesje nr 15 scalpel of Beaver 64) voor banale kweek inclusief gevoeligheidsbepaling.

Verdenking virale verwekker
Neem materiaal af met een swab (type swab in overleg met medisch microbiologisch laboratorium) of met een steriel mesje met afgerond uiteinde (bijvoorbeeld een mesje nr 15 scalpel of Beaver 64) voor moleculaire (PCR) diagnostiek (in ieder geval HSV-1, HSV-2 en VZV). En breng het materiaal over in het medium.

NB. Bij een keratitis dendritica of een ulcus bij een necrotiserende vorm, bevindt het virus zich in de epitheelcellen aan de rand van dendriet cq. ulcus
Indien er materiaal wordt verkregen met een mesje, is het belangrijk de abrasio ter plaatse van de rand van het dendriet of het infiltraat te verrichten.

Verdenking *Acanthamoeba*
Neem materiaal af met een swab (type swab in overleg met medisch microbiologisch laboratorium) of met een steriel mesje met afgerond uiteinde (bijvoorbeeld een mesje nr 15 scalpel of Beaver 64) voor moleculaire (PCR) diagnostiek voor *Acanthamoeba*. In sommige centra is er ook de mogelijkheid om een *Acanthamoeba* kweek in te zetten (overleg hiervoor met het medisch microbiologisch laboratorium).

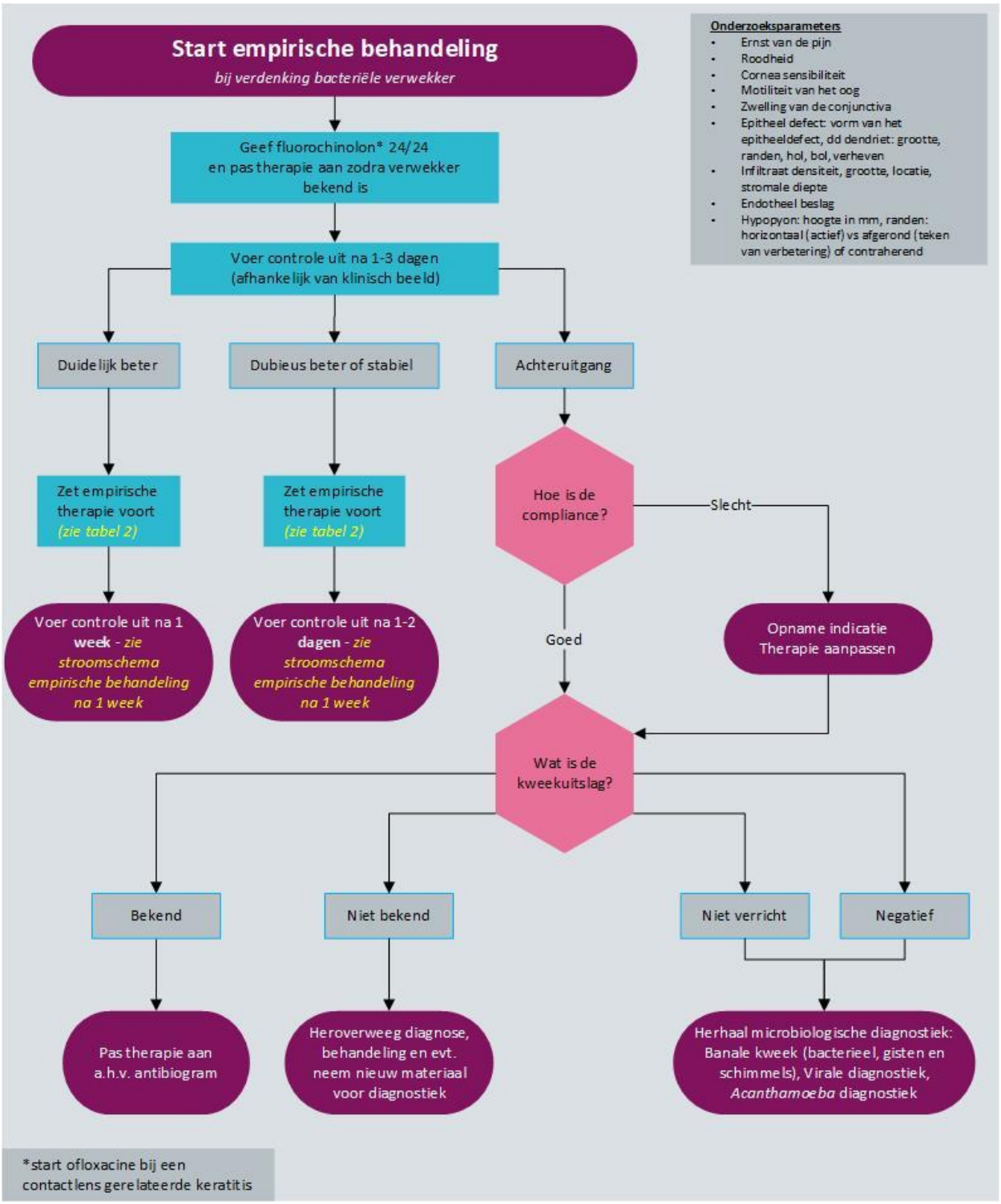
NB. Er is een sterke voorkeur voor een cornea schraapsel, omdat moleculaire diagnostiek op een cornea-uitstrijk minder betrouwbaar is. Daarnaast dient er royaal (afwijkend) epitheel verwijderd te worden omdat dit tevens een kans is zoveel mogelijk *Acanthamoeba* te verwijderen.

Verdenking schimmel
Neem materiaal af met een steriel mesje met afgerond uiteinde (bijvoorbeeld een mesje nr 15 scalpel of Beaver 64) voor een schimmel/gist kweek inclusief gevoeligheidsbepaling.

NB. Materiaal voor dit onderzoek moet verkregen worden door een schraapsel vanuit het diepste deel van het ulcus bed. In sommige centra bestaat de mogelijkheid tot het verrichten van een direct preparaat op een objectglaasje. Een direct preparaat kan diagnostiek op schimmel / gist versnellen.

Bijlagen bij module 3. Behandeling onbekende verwekker

Bijlage 3.1 Stroomschema Start empirische behandeling



NOG NEDERLANDS OOGHEELKUNDIG GEZELSCHAP

Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Behandeling onbekende verwekker' van richtlijn 'Infectieuze keratitis'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

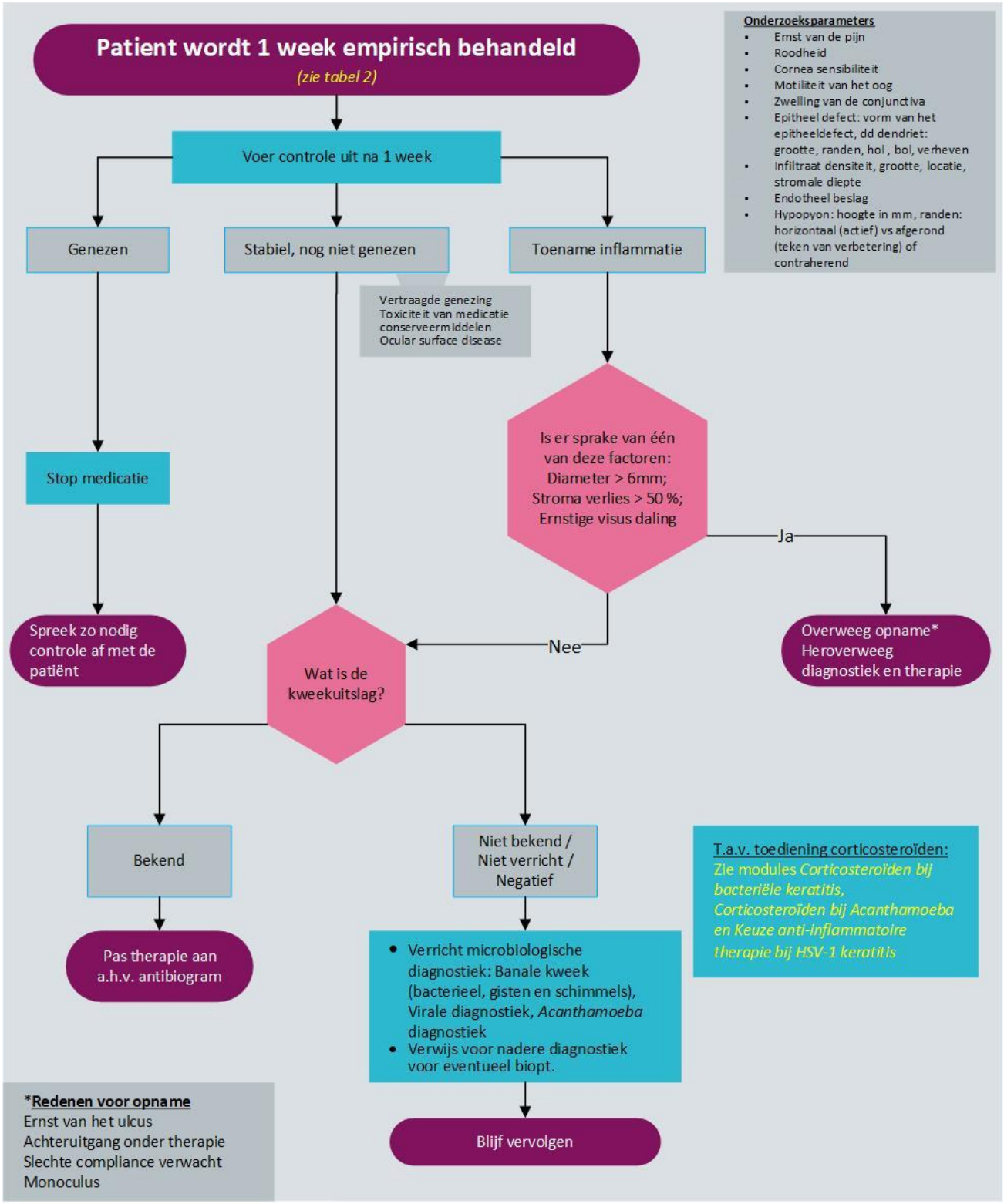
NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

Federatie Medisch Specialisten

Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2024 Versie 1 (23-05-2024)

Bijlage 3.2 Stroomschema Empirische behandeling na 1 week



NOG NEDERLANDS OOGHEELKUNDIG GEZELSCHAP

Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Behandeling onbekende verwekker' van richtlijn 'Infectieuze keratitis'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.
NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

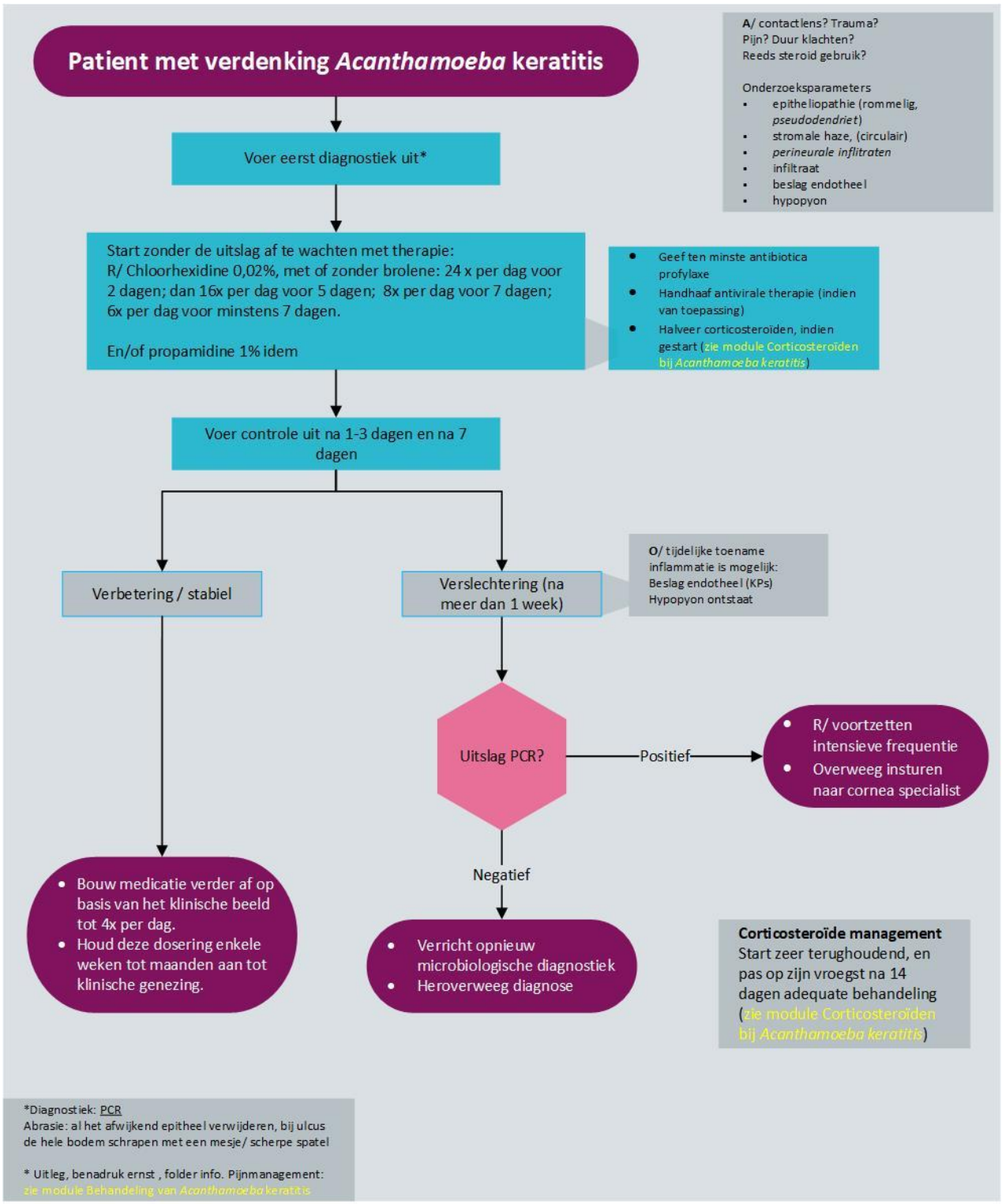
Federatie Medisch Specialisten

Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2024 Versie 1 (07-05-2024)

Bijlagen bij module 5. Behandeling van acanthamoebe keratitis

Bijlage 5.1 Stroomschema verdenking Acanthamoeba keratitis



NOG NEDERLANDS OOGHEELKUNDIG GEZELSCHAP

Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Behandeling van *Acanthamoeba* keratitis' van richtlijn 'Infectieuze keratitis'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

Federatie Medisch Specialisten

Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2024 Versie 1 (19-01-2024)

Bijlagen bij Module 8 Diagnostiek herpes simplex virus type 1 keratitis

Bijlage 8.1 Classificatie[1], differentiaaldiagnose, pathogenese HSV-type-1 keratitis.

([1]Liesegang 1999)

1.Infectieuze epitheliale keratitis =Herpes dendritica

Presentatie:

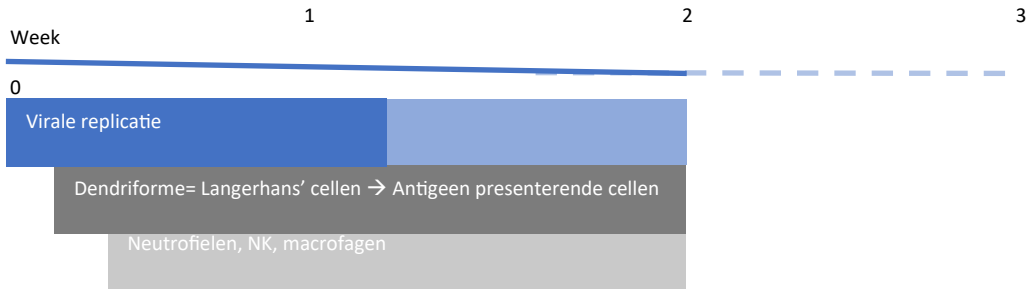
- Intra-epitheliale cysten.
- Dendriform epitheeldefect.
- Geografisch ulcus.
- Epitheel defect perifere cornea.

Differentiaaldiagnose:

- HSV
- VZV
- Epitheliotoxiciteit
- Acanthamoeba keratitis
- Recidiverende erosie – MapDotFingerprint dystrofie
- Epitheliale sluitlijn
- Adenovirus
- Thygeson keratitis
- Carcinoma in situ van de cornea
- Cl-over wear; hurricane keratitis
- Tyrosinemia type II

Etiologie en pathogenese:

Levend virus in het epitheel van de cornea en een immuunrespons in het oppervlakkig stroma van de cornea



Beginnend binnen 24 uur na virale replicatie is er een instroom van ontstekingscellen: eerst dendriforme immuun cellen. Deze antigeen presenterende cellen verschijnen in de basale laag van het epitheel, gevolgd door de eerste golf van de "innate" immuunrespons: voornamelijk neutrofielen, maar ook Natural killer-cellen en macrofagen. Zonder antivirale behandeling kan actief replicerend infectieus virus worden gevonden gedurende 7 tot 10 dagen voordat de eerste golf van neutrofielen de met virus geïnfecteerde cellen verwijdert. De eerste golf van neutrofielen

ruimt normaal gesproken het virus op (Lobo,2019). Bij resistentie tegen antivirale medicatie kan de replicatie langer aanhouden. (- - - -)

2. Immuunstromale keratitis zonder epitheel defect- interstitiële keratitis bij herpes

Presentatie:

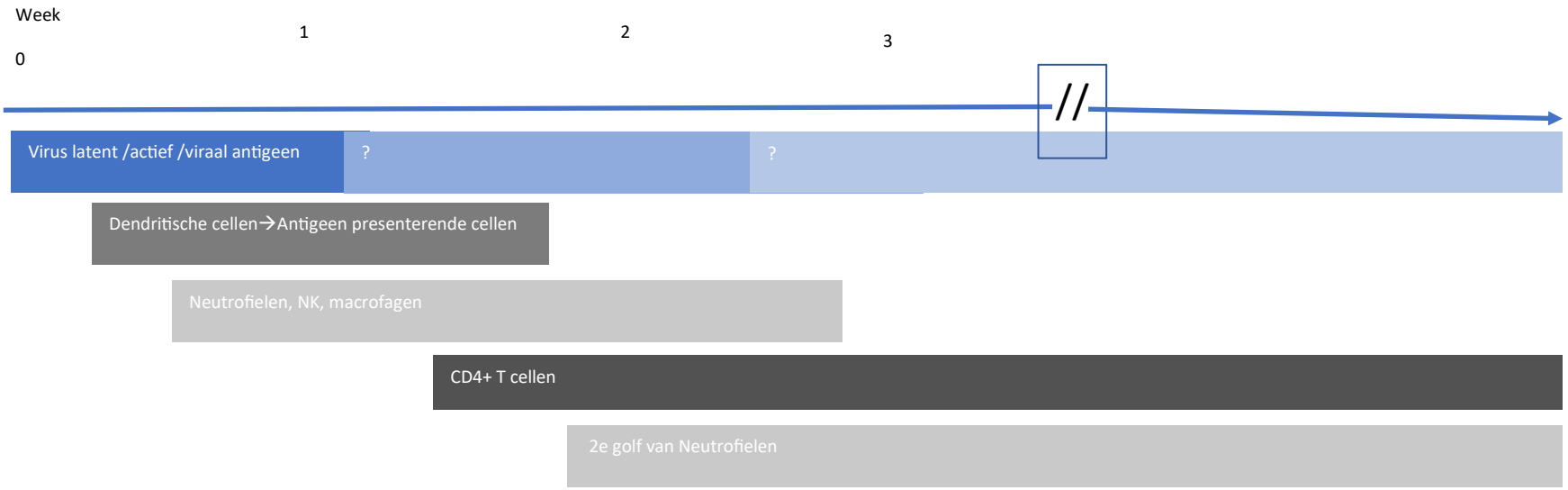
- Stromale troebeling
- Stromaal infiltraat
- Stromaal oedeem
- Neovascularisatie
- Immuun ring
- Stroma verdunning

Differentiaaldiagnose

- VZV
- Acanthamoeba
- Tbc
- Rosacea
- Atopische keratitis
- EBV
- Syphilis
- Lyme
- Lepra
- Cogan syndroom
- De gehele lijst van de differentiaal diagnose van interstitiële keratitis

Etiologie en pathogenese:

Levend virus of virusantigeen in stroma, T-cel gemedieerde immuunrespons gecombineerd met granulocytaire reactie.



Herpetische stromale keratitis (HSK) wordt vooral gekenmerkt door een pathologische immuunrespons. De rol van het virus is niet volledig opgehelderd: het virus kan vanuit een epitheliale infectie uitbreiden naar het stroma of het gehele virus (of onderdelen van het virus) kunnen latent of actief in het stroma aanwezig blijven. De aanwezigheid van het herpesvirus of de antigenen in het cornea stroma roept een immuunrespons op.

De eerste fase van de immuunrespons is vergelijkbaar met die bij een epitheliale keratitis. De dendritische cellen zijn ook nu de belangrijkste antigeen presenterende cellen en genereren naast de “innate” immuunrespons ook een “adaptive” respons; de “adaptive” immuunrespons begint na 7 dagen met een piek op 14-21 dagen. De CD4+ T-cellen produceren verschillende cytokines die een tweede golf van neutrofielen aansturen, die meer pathogeen van aard is (Lobo, 2019). De influx van ontstekingscellen en “geactiveerde” keratocyten veroorzaken vertroebeling van de cornea (Hillenaar, 2012).

De mildste en meest oppervlakkige vorm van immuun stromale keratitis is de nebula (ghost scar):

Virale verspreiding kan resulteren in de penetratie en breuk van de basaalmembraan en initiatie van stromale ziekte. De ontwikkeling van een ontstekingsreactie, zoals onderzocht is in dierexperimenteel onderzoek, is in de mens een meer glijdende schaal;

Immuun stromale keratitis is een zeer chronische ontstekingsreactie. HSV-specifieke T-cellen kunnen jaren na het laatste recidief worden geïsoleerd (Verjans, 1998). Er is maar zelden een volledige ziekte-inactiviteit: 74% van de cornea’s, verkregen bij penetrerende corneatransplantatie voor de gevolgen van HSV-keratitis, vertoonden tekenen van actieve ontsteking bij histologisch onderzoek, zelfs wanneer het ziektevrije interval vóór de operatie meer dan 5 jaar was (Shtein, 2009).

3. Necrotiserende stromale keratitis= (immuunstromale keratitis met een niet-dendritisch epitheel defect)

Presentatie:

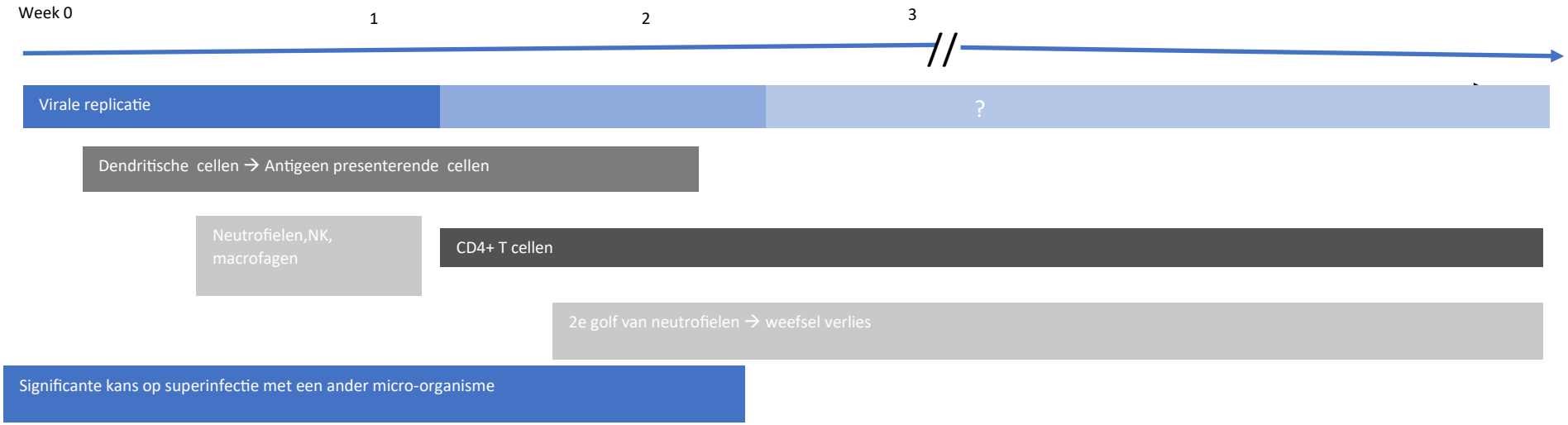
- Epitheel defect
- Dens stromaal infiltraat
- Stromaal oedeem
- Neovascularisatie
- Necrose van het stroma
- Stroma verdunning is in de regel past zichtbaar als het oedeem verdwijnt
- Descemetocèle

Differentiaaldiagnose

- Bacteriële infectie
- Schimmel/gistinfectie
- VZV
- Acanthamoeba keratitis
- Tbc-infectie met phlyctenulaire keratitis
- Rosacea keratoconjunctivitis
- Vernalis keratoconjunctivitis

Etiologie en pathogenese:

Actieve virale replicatie gecombineerd met een zeer ernstige immuunreactie in het stroma;



Bij necrotiserende immuunstromale keratitis is er, naast zeer dichte infiltratie, een epitheeldefect in de vorm van een ulcus. Bij dit klinische beeld is het moeilijk onderscheid te maken tussen een herpetische ulcus, een infectieus ulcus van andere oorsprong, of van superinfectie van een herpesinfectie. In ogen met langdurig gebruik van steroïden zijn ook opportunistische infecties met gisten, schimmels of Acanthamoeba mogelijk. De aard van de cellulaire immuunreactie is gelijk aan een immuun stromale keratitis met intact epitheel.

4. Endotheliïtis

Presentatie:

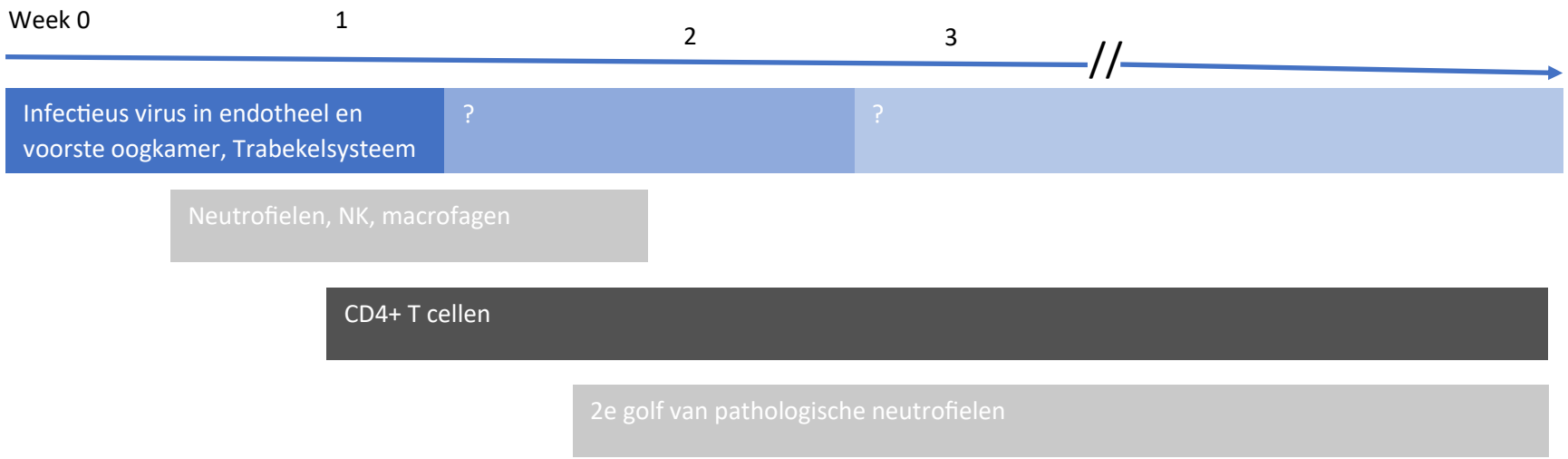
- Endotheel beslag:
    - Stellate ipv mutton fat
    - Disciform beslag
    - Lineair beslag (lijkt op een Khodadoust lijn)
    - Diffuus
- Stromaal
    - Infiltratie (diep pre-descemet)
    - Oedeem
- Hoge intra-oculaire druk

Differentiaaldiagnose:

- CMV
- VZV
- Gehele differentiaal diagnose van unilateraal cornea oedeem
- Gehele differentiaal diagnose van Anterieure uveitis

Etiologie en pathogenese:

Virale replicatie in endotheelcellen of immuunreactie op viraal antigeen in endotheelcellen.



HSV-endotheliïtis komt vaak voor in combinatie met immuun stromale keratitis of uveïtis. HSV-DNA is gedetecteerd in endotheelcellen, in voorste oogkamer vloeistof en in het trabekelsysteem van patiënten met HSV-endotheliitis en uveïtis (Hillenaar 2011, Sundmacher 1987, Vannas 1983). Het kan gepaard gaan met hoge intra-oculaire drukken. Geïsoleerde endotheliitis is moeilijk te differentiëren van anterieure uveitis op basis van herpesinfectie. Het beloop is over het algemeen van kortere duur dan van een immuunstromale keratitis.

HSV kan de endotheelcellen binnendringen met als gevolg een afname van het aantal endotheelcellen en pleomorfisme. In vivo confocale microscopie heeft meerdere aspecten aan kunnen tonen in bij HSV-endotheliitis: pseudoguttata, infiltratie van ontstekingscellen, vergroting van intercellulaire openingen en een algehele afname van de endotheelceldichtheid (Hillenaar 2009).

Klinisch significante ontstekingen van het endotheel komt voor bij 43% van alle typen HSV-keratitis (n=285) , ook bij presentatie zonder herkenbare endotheliitis. Het is voorbijgaand als het op de juiste manier wordt behandeld; maar leidt nog steeds tot een verlies van endotheelcellen van meer dan 10% per jaar in vergelijking met het andere oog (Hillenaar 2009).

LIteratuur

Hillenaar, T., et al., *Endothelial involvement in herpes simplex virus keratitis: an in vivo confocal microscopy study.* Ophthalmology, 2009. **116**(11): p. 2077-86 e1-2.

Hillenaar, T., et al., *Normative database for corneal backscatter analysis by in vivo confocal microscopy.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(10): p. 7274-81.

Hillenaar, T., et al., *Monitoring the inflammatory process in herpetic stromal keratitis: the role of in vivo confocal microscopy.* Ophthalmology, 2012. **119**(6): p. 1102-10.

Liesegang, T.J., *Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis.* Cornea, 1999. **18**(2): p. 127-43.

Lobo, A.M., A.M. Agelidis, and D. Shukla, *Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation.* Ocul Surf, 2019. **17**(1): p. 40-49.

Shtein, R.M., et al., *Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection.* Ophthalmology, 2009. **116**(7): p. 1301-5.

Sundmacher, R., *Clinical aspects of herpetic eye diseases.* Curr Eye Res, 1987. **6**(1): p. 183-8.

Vannas, A., R. Ahonen, and J. Mäkitie, *Corneal endothelium in herpetic keratouveitis.* Arch Ophthalmol, 1983. **101**(6): p. 913-5.

Verjans, G.M., et al., *Identification and characterization of herpes simplex virus-specific CD4+ T cells in corneas of herpetic stromal keratitis patients.* J Infect Dis, 1998. **177**(2): p. 484-8.

Bijlage 8.2.1 Anamnese bij HSV-1 patiënten

Anamnese bij HSV-1 patiënten;

- Heeft u deze ontsteking vaker door gemaakt en voelt dit het “hetzelfde” aan?
- HSV-1 keratitis infecties in de voorgeschiedenis?
    - Zijn er mogelijke andere virale verwekkers in de voorgeschiedenis? Bijvoorbeeld VZV, CMV, HSV-2, Adenovirus
    - Zijn er in het verleden infecties geweest met een van de herpes virussen van oogleden of mond?
    - Bij patiënt met recidiverende HSV-1 infecties
        - Wanneer was het laatste recidief?
        - Wat is de frequentie van ontstekingen sinds het vorige consult?
- Contactlens gebruik?
    - Kan acanthamoeba een rol spelen
- Hoe lang wordt er momenteel behandeld en met welke medicatie?
    - Zijn de klachten opgevlamd tijdens gebruik van antivirale of anti-inflammatoire medicatie?
        - Welke medicatie?
        - Hoe hoog werd er gedoseerd?
    - Welke medicatie is er bij vorige ontstekingsperiodes gegeven?
        - Aandacht voor mogelijk steroïd gebruik zonder antivirale therapie
            - Door huisarts
            - Door verwijzend oogarts
    - Welke medicatie is er de laatste maand gebruikt door patiënt?
        - Recent lokaal of systemisch steroïden gebruik?
        - Werd er al profylactisch antiviraal behandeld?
- Hoe is de reactie op therapie?

Risicofactoren

- Oogheelkundig:
    - Voorafgaande intra-oculaire operaties
    - Recent trauma van het oog (mechanisch/chemisch)
    - Recidiverende erosies
    - Verandering medicatiegebruik oogheelkundig, of in de buurt van het oog (CAVE-eczeem medicatie-steroïden)
    - Contactlens gebruik
    - Operaties in het hoofd/hals gebied (aandacht voor sensibiliteitsverlies van het oog)
- Systemische aandoeningen:
    - Immuunstatus: immuungecompromiteerde patiënt
        - HIV
        - Systemische Immuunsupressie
        - Reumatische patiënt
        - Atopie/eczeem
            - Meer kans op bilaterale recidiverende therapieresistente herpes keratitis (RRx9)
            - Niet alleen huid van het gelaat beoordelen maar ook navraag doen: cave gewenning van de patiënt aan klachten in en rond het oog
            - Ophogen van steroïden of systemische medicatie voor eczeem geeft hoger risico op recidief herpes
    - Diabetes
    - Verwaarlozing / verslaving

Bijlage 8.2.2 Aandachtspunten oogheelkundig onderzoek bij HSV-1 keratitis

1. Aanwijzing voor actief ontstekingsproces
    a. Virale replicatie
        i. Epitheel defect
            1. Evidente dendriforme laesie.
            2. Geografisch epitheel defect
    b. Immuunstromale reactie
        i. Stromaal infiltraat
            1. Diffuus
            2. Dens, gelokaliseerd
        ii. Stromaal oedeem
        iii. Stromale verdunning
        iv. Stromale vascularisatie
    c. Endotheel veranderingen
        i. Pseudoguttata
        ii. Endotheelstippen= KP's
    d. VOK-prikkeling
2. Secundaire oogheelkundige complicaties
    a. Sensibiliteit testen
    b. Oogdruk
    c. Traanproductie
3. Huidafwijkingen
    a. Oogleden
    b. Huid rond de ogen
        i. Middellijn respecterend of niet

Eerste consult bij (recidief) HSV/VZV-keratitis of uveitis: Bilateraal onderzoek in mydriasis: uitsluiten zeer zeldzame diagnose acute retinale necrose

Bijlage 8.3.1 Onderbouwing diagnostiek herpes keratitis:

Wanneer dient materiaal voor nadere diagnostiek worden afgenomen en in welke vorm?

1. **<u>Herpes dendritica-infectieuze epitheliale keratitis</u>**

<u>Indicatie:</u>

1. Bij eerste presentatie
2. Bij recidief infectie als de verwekker nog niet eerder aangetoond is.
3. Als het ziekteverloop erg lang of ernstig is om andere verwekker of aciclovir therapie resistentie uit te sluiten.

<u>Onderbouwing</u>

1. Vooraf aan start chronische profylactische antivirale therapie moet de verwekker bekend zijn
2. Onderscheid maken tussen HSV-1 en VZV omdat het beloop en de therapie verschillend kan zijn

<u>Vorm:</u>

Swab van het aangedane epitheel voor PCR op HSV-1 en VZV, en bij contactlensdrager acanthamoeba (antivirale therpie hoeft niet gestaakt te worden) .

<u>Interpretatie diagnostiek</u>

PCR kans op fout negatieve uitkomst als:

a. Er was geen epitheel defect
b. Er was geen ziekteactiviteit ten tijde van afname materiaal

2. **<u>Immuunstromale keratitis zonder epitheel defect- interstitiële keratitis bij herpes</u>**
<u>Indicatie voor diagnostiek</u>

In principe is er geen indicatie voor het uitvoeren van diagnostiek, echter als er in het verleden niet eerder een HSV-1 infectie is aangetoond én er geen effect is van de gegeven therapie:

1. Cornea biopt: om andere infectieuze oorzaken dan HSV-1 aan te tonen
2. Overweeg analyse van de differentiaaldiagnose interstitiële keratitis

<u>Onderbouwing</u>

Er bestaat geen indicatie voor moleculaire diagnostiek (PCR) bij een immuunstromale keratitis met intact epitheel, vanwege de hoge kans op fout negatieve uitkomst; een cornea biopt is een optie, echter ook hier toont 50-64% een fout negatieve uitkomst; een negatieve uitkomst sluit HSV niet uit als oorzaak van het ontstekingsproces (Poon 2021;Remeijer 2009; Toth 2022); Alleen een positieve uitkomst is een indicatie voor een oorzakelijk verband;

<u>Vorm</u>

- Corneabiopt aanbieden aan referentie laboratorium (overleg van tevoren)
- Laboratorium onderzoek analyse differentiaal diagnose interstitiële keratitis

<u>Vertaling van diagnostiek naar advies ten aanzien van therapie:</u>

Mochten de uitslagen van PCR op HSV/VZV negatief zijn, moet er rekening gehouden worden met het volgende: als er sprake is van een in het verleden een

bewezen HSV/VZV infectie, kan de huidige actieve inflammatie een reactivatie factor zijn voor het opvlammen van de voorgaande HSV-1/VZV infectie , en moet behandeling voor de infectie overwogen worden.

3. Immuunstromale keratitis met epitheel defect- necrotiserende stromale keratitis

Indicatie

- In alle gevallen van een necrotiserende stromale keratitis is aanvullende diagnostiek geïndiceerd

Onderbouwing

- Bij dit zeer ernstige klinische beeld is er naast een virale infectie een hoge kans is op een superinfectie;

Vorm van diagnostiek

- Swab van het aangedane epitheel voor PCR op HSV-1, HSV-2, VZV en acanthamoebe
- Swab voor kweek op bacterie en schimmel

Vertaling van diagnostiek naar advies ten aanzien van therapie:

- Mochten de uitslagen van PCR op HSV/VZV negatief zijn, moet er rekening gehouden worden met het volgende: Als er sprake is van een in het verleden een bewezen HSV-1 infectie, kan de huidige actieve inflammatie een reactivatie factor zijn voor het opvlammen van de voorgaande HSV-1/VZV infectie en moet behandeing voor HSV-1 infectie overwogen worden.

4. Endotheliïtis- herpes disciformis zonder stromaal infiltraat

Indicatie

- Als in het verleden nog geen HSV-1 is aangetoond, valt een VOK punctie te overwegen

Onderbouwing

- Bij een endotheliïtis met een intact epitheel kan alleen een VOK-punctie in combinatie met serum analyse een eventuele verwekker aantonen.
- Het is niet zinvol om een PCR of kweekafname te verrichten omdat in veel gevallen een fout-negatieve uitkomst zal optreden

Vorm

VOK punctie en serum: PCR en Goldmann Witmer op HSV-1, VZV, CMV (zie richtlijn uveitis)

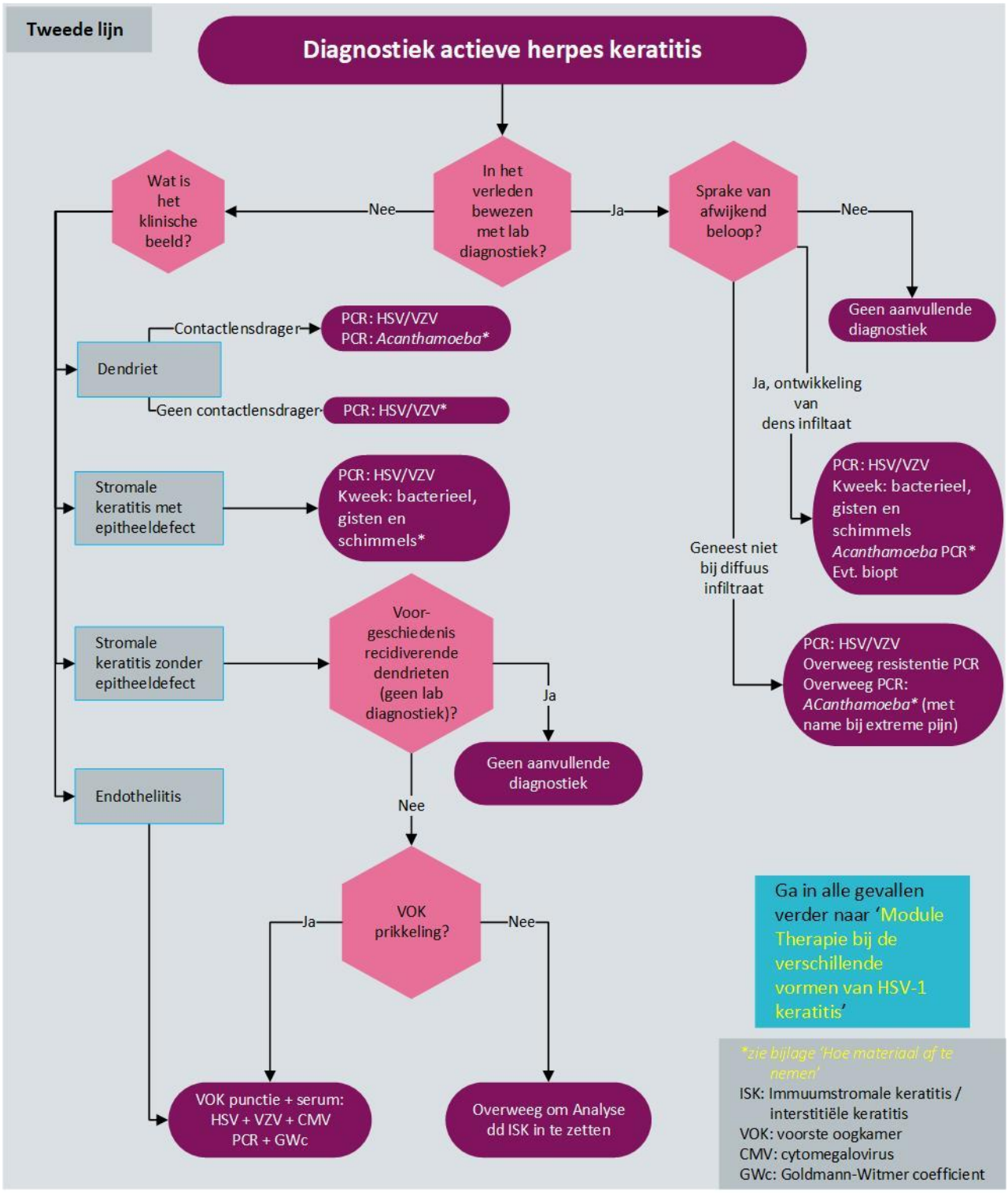
Literatuur

Poon, S.H.L., et al., *A systematic review on advances in diagnostics for herpes simplex keratitis.* Surv Ophthalmol, 2021. **66**(3): p. 514-530.

Remeijer, L., et al., *Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues.* J Infect Dis, 2009. **200**(1): p. 11-9.

Tóth, G., et al., *Herpes simplex virus PCR in 2230 explanted corneal buttons.* Acta Ophthalmol, 2022. **100**(1): p. e77-e82.

Bijlage 8.3.2 Stroomschema ‘Patiënt met verdenking herpes keratitis’



NOG NEDERLANDS OOGHEELKUNDIG GEZELSCHAP

Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module ‘Diagnostiek bij HSV-1’ van richtlijn ‘Infectieuze keratitis’. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

Federatie Medisch Specialisten

Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

© 2024 Versie 1 (19-01-2024)

Bijlagen bij Module 9. Therapie bij HSV-1 keratitis

Bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis-

HSV-1	Dendriet/infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd (continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3-5 dd	geen	gecontra-indiceerd
afbouw	geen	geen	geen
profylaxe	geen	geen	geen
HSV-1	**Dendriet/ infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis met gebruik steroïden in de voorgeschiedenis ≤ 3 jaar**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd 2-3 weken (continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3 dd)	geen, echter als geen topicale antivirale therapie (meer) start valaciclovir 3 dd 500 mg	Start na > 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 0.1 % 3 dd gedurende 1 mnd , bouw daarna af**
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 1 dd 500 mg****	Bijv. 2 maand dexamethasonfosfaat 2 dd , daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 1 dd 500 mg****	**als herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis: dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*
HSV-1	**Dendriet/ infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis met gebruik steroïden in de voorgeschiedenis ≥ 3 jaar**		

	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd 2-3 weken (continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3 dd	geen	geen, maar als geen genezing binnen 3-4 weken Start na > 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 0.1 % 3 dd gedurende 1 mnd , bouw daarna af**
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 1 dd 500 mg****	Bijv. 2 maand dexamethasonfosfaat 2 dd , daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 1 dd 500 mg****	**als herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis: dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*

HSV-1	**Immuunstromale keratitis zonder epitheel defect (ISK)**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect na 4 weken	geen, echter als geen topicale antivirale therapie (meer) start valaciclovir 3 dd 500 mg	Start na > 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 0.1 % 3 dd gedurende 1 mnd , bouw daarna af**
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe valaciclovir 1 dd 500 mg****	Bijv. Daarna 2 maand dexamethasonfosfaat 0,1% 2 dd Daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 1 dd 500 mg****	***als herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis: dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*

HSV-1	Necrotiserende immuunstromale keratitis met epitheel defect (NSK)			
	antiviraal topicaal	**antiviraal systemisch**	**steroïden**	**overige medicatie**
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect na 4 weken	valaciclovir 3 dd 500 mg	start pas na 2-3 dagen effectieve antivirale en antibiotische therapie Bijv. dexamethasonfosfaat 0.1 % 3-6 dd minimaal 1 maand, en bouw daarna zeer langzaam af**	**ofloxacine minimaal 6 dd** **(zie bacterieel ulcus)** **atropine 1% 3 dd**
			als er al steroïden gebruikt worden **<u>stop deze niet acuut</u> maar bouw iets af** als er effectieve antibiotische en antivirale therapie is, kunnen de steroïden opgehoogd worden	
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe valaciclovir 2 dd 500 mg****	Bijv.daarna 2 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% minimaal 2 dd** daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% 1 dd** overweeg en onderhoudsdosering 1 dd of om de dag	geen
profylaxe	geen	valaciclovir 1-2 dd 500 mg****	grote kans op herhaald recidief bij stoppen;dan zeker onderhoudsdosis: dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*	geen

Controle NSK in acute fase	iedere 1-3 dagen tot het beeld gestabiliseerd is; cave risisco op perforatie; daarna controle momenten conform bacterieel ulcus

HSV-1	Endotheliïtis		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect na 4 weken	start valaciclovir 3 dd 500 mg als de aciclovir zalf toxisch is voor het epitheel	start na 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 3 dd gedurende 1 mnd, bouw daarna af
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 1 dd 500 mg****	Bijv. 2 maand dexamethasonfosfaat 2 dd , daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 1 dd 500 mg****	***bij herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis: dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*

zie voor volledige aanbevelingen modules 9.2, 9.3 en 9.4

*Handhaaf de antivirale profylaxe net zo lang als er steroïden gebruikt worden, ook bij zeer lage dosis steroïden om de dag

**Hoe lager de dosis en de frequentie van topicale corticosteroïden, hoe langer het interval tussen de volgende dosisverlagingen.

***als bij herhaling een recidief optreedt bij het stoppen van de steroïden geef dan onderhoudsdosis dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag;

**** bij ernstige nierfunctie stoornis of ernstige intolerantie van de medicatie valt aciclovir topicaal 1 dd te overwegen als profylaxe

Bijlage 9.1.2 Achtergrond therapie HSV-1 keratitis

Herpes dendritica- infectieuze epitheliale keratitis

Qua ziekteproces staat virale replicatie in het epitheel van de cornea op de voorgrond: In Nederland is alleen aciclovir 3% oogzalf geregistreerd ter behandeling van herpes keratitis. Wilhelmus toont in zijn doorlopende Cochrane-analyses aan dat alle vormen van antivirale monotherapie niet significant van elkaar verschillen in effect bij epitheliale keratitis dendritica (Wilhelmus KR 2015). Topicaal aangebrachte medicatie geneest ongeveer 90% van de behandelde ogen met infectieuze herpetische epitheliale keratitis binnen twee weken. Qua topicale behandeling worden zeer hoge intra-oculaire antivirale spiegels bereikt met aciclovir oogzalf 3% 5-6 dd. (Poirier 1982, Kitagawa 989) Als er geen topicale therapie aangebracht kan worden bijvoorbeeld bij kinderen, beperkte motiliteit van de handen, aciclovir zalf niet leverbaar) kan er een indicatie bestaan om over te gaan naar systemische behandeling.

Dendritische/ infectieuze epitheliale keratitis is geen indicatie voor profylactische behandeling (Group herpetic eye diseases, 1998)

In de vroege fase van een infectieuze epitheliale keratitis speelt de innate immuunrespons bestaande uit Polymorfonucleaire cellen (PMN) en macrofagen en Natural Killercellen (NK) een belangrijke rol om het infectieuze virus op te ruimen (Lobo 2019) .

Topicale corticosteroïden moeten vermeden worden in de initiële behandeling van herpes keratitis.

Bij epitheliale keratitis waarbij in vorige periodes van activiteit corticosteroïden gebruikt zijn, kan een sluimerend, klinisch niet waarneembaar ontstekingsproces in het stroma aanwezig zijn, waardoor er voorgoed een afhankelijkheid voor corticosteroïden is ontstaan; bij het actief opvlammen van de virale replicatie kan het zijn dat het ontstekingsproces zonder corticosteroïden niet tot rust komt; aangezien er uit de HEDS blijkt dat enig uitstel van de start van corticosteroïden geen effect heeft op de uiteindelijke BCVA kan gewacht worden op het effect van alleen antivirale therapie. Mocht er geen resolutie plaatsvinden van de ontsteking kan als de virale replicatie getopt is alsnog corticosteroïden gegeven worden. *De periode van 3 jaar in de tabel therapie HSV-1 keratitis is hierbij arbitrair en ingegeven door ervaring.*

Immuunstromale keratitis zonder epitheel defect –herpes disciformis, interstitiële keratitis in kader van herpes

Qua ziekteproces is er sprake van een mengbeeld van virale replicatie en een pathologische immuunrespons; het is onbekend hoelang beide processen actief blijven ondanks correcte therapie: de virale replicatie dagen tot waarschijnlijk weken en de immuunrespons maanden tot jaren (Verjans 1998, Shtein 2009). Er is sprake van een chronisch ontstekingsproces dat niet te genezen is.

Het doel van de behandeling verschuift hierdoor van genezing naar het voorkomen van recidieven met een juiste onderhoudsdosis met behoud van een zo hoog mogelijke gezichtsscherpte, met daarnaast het voorkomen van ernstige epitheliale keratitis in het geval dat er HSV-shedding is ten tijde van het gebruik van corticosteroïden;

Qua antivirale therapie geldt dat er in de actieve fase therapeutische spiegels in het stroma gehaald moeten worden; in de chronische fase moeten er spiegels zijn in het ganglion trigeminale die aldaar de virale replicatie onderdrukken. Qua anti-inflammatoire therapie moeten er spiegels in het stroma bereikt worden die het ontstekingsproces voldoende onderdrukken, met zo min mogelijk bijwerkingen en een zo laag mogelijke viral load in de cornea.

Immuunstromale keratitis **met** epitheel defect- necrotiserende stromale keratitis

Qua ziekteproces is er sprake van een mengbeeld van virale replicatie, met mogelijk superinfectie van bacterie of ander micro-organisme. Daarnaast is er sprake van een ernstige deels nuttige, deels pathologische immuunrespons. Het is onbekend hoelang de verschillende processen actief blijven ondanks correcte therapie: een bacteriële superinfectie waarschijnlijke enkele dagen, de virale replicatie dagen tot waarschijnlijk weken en de immuunrespons maanden tot jaren (Verjans 1998, Shtein 2009)

Het doel van de behandeling is allereerst gericht op het behoud van de integriteit van het oog met daarnaast het voorkomen van ernstige epitheliale keratitis in het geval dat er virale-shedding is ten tijde van het gebruik van corticosteroïden; in de latere fase is de behandeling gericht op enige herstel van de visus en het voorkomen van recidieven met een lage onderhoudsdosis van medicatie.

Ten aanzien van de antivirale therapie geldt dat er in de actieve fase therapeutische spiegels in het stroma gehaald moeten worden en in de chronische fase er dermate hoge spiegels in het ganglion trigeminale moeten zijn, dat die aldaar de virale replicatie onderdrukken. De mate waarin de immuunreactie bij necrotiserende stromale keratitis moet worden onderdrukt is moeilijk te bepalen. In de tekstboeken (Jackson 2014, Pavan Langston 2007, Feder 2022) worden wisselende doseringen geadviseerd van 2-4 dd, zonder onderbouwing vanuit literatuur. Het weefsel verlies van de cornea kan uitgebreid zijn als gevolg van de actieve infectieuze component maar ook als gevolg van de ernstige immuunreactie. Een pragmatische aanpak is om het moment van starten of ophogen van de corticosteroïden uit te stellen tot er effectieve antivirale en antibacteriële spiegels in het cornea weefsel bereikt zijn, waardoor de virale en bacteriële replicatie gestaakt is: in het algemeen na 3 dagen, tevens is dan de diagnostiek van bacterie en gist kweek en Acanthamoeba PCR bekend (schimmel duurt iha langer). Vervolgens te handelen op geleide van de ontwikkeling van het ziektebeeld: de corticosteroïden langzaam stap voor stap opbouwen onder frequente controle.

Endotheliïtis

Een geïsoleerde endotheliïtis is moeilijk te differentiëren van anterieure uveïtis op basis van herpesinfectie. Dit heeft consequenties voor de behandeling. Daarnaast kan het beeld gepaard gaan met hoge intra-oculaire drukken. Het beloop is over het algemeen van kortere duur dan een immuunstromale keratitis. Qua ziekteproces is er sprake van een mengbeeld van virale replicatie in endotheelcellen, voorste oogkamer en/of uvea en gepaard gaande met een pathologische immuunrespons.

Het doel van de behandeling in de actieve fase is het voorkomen van endotheelcel verlies en schade aan het trabekelsysteem. Daarnaast wordt beoogd uitbreiding van de keratitis naar epitheel en stroma te voorkomen in het geval dat er virale-shedding is ten tijde van het gebruik van corticosteroïden. In de late fase is het doel van de behandeling recidieven te voorkomen met een juiste onderhoudsdosis met het oog op behoud van een zo hoog mogelijke lange termijn

gezichtsscherpte. Qua antivirale therapie geldt dat er in de actieve fase therapeutische spiegels in de voorste oogkamer gehaald moeten worden; in de chronische fase moeten er spiegels zijn in het ganglion trigeminale die aldaar de virale replicatie onderdrukken.

Literatuur

Feder, R.S., *Basic Clinical Science Course* American Academy of Ophthalmology 2022. **8**(2021): p. 281-316.

Group Herpetic Eye Diseases *Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease.Herpetic eye disease study group.* N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 300-6.

Jackson, T.L., *Moorfields Manual of Ophthalmology* 2014: p. 197-198.

Lobo, A.M., A.M. Agelidis, and D. Shukla, *Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation.* Ocul Surf, 2019. **17**(1): p. 40-49.

Kitagawa, K., M. Fukuda, and K. Sasaki, *Intraocular penetration of topically administered acyclovir.* Lens Eye Toxic Res, 1989. **6**(1-2): p. 365-73.

Pavan-Langston, D., *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy.* 2007.

Poirier, R.H., et al., *Intraocular antiviral penetration.* Arch Ophthalmol, 1982. **100**(12): p. 1964-7.

Shtein, R.M., et al., *Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection.* Ophthalmology, 2009. **116**(7): p. 1301-5.

Verjans, G.M., et al., *Identification and characterization of herpes simplex virus-specific CD4+ T cells in corneas of herpetic stromal keratitis patients.* J Infect Dis, 1998. **177**(2): p. 484-8.

Wilhelmus, K.R., *Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**: p. Cd002898

Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie

In deze bijlage wordt weergegeven welke spiegels er intra-oculair bereikt kunnen worden met verschillende antivirale middelen en de verschillende toedieningswijzen. De spiegel in de voorste oogkamer wordt als maat genomen voor de effectiviteit omdat er geen bruikbare gegevens bekend zijn van de humane cornea.

Spiegel in de VOK boven de gemiddelde IC50 van HSV-1

Spiegel in de VOK onder de gemiddelde IC50 van HSV-1

Spiegel in de VOK intermediate ten opzichte van de gemiddelde IC50 van HSV-1

Ocular tissue penetration (measured indirectly by the aqueous humor concentration)						
			Aqueous concentration			
Formulation	**Dosage**	**Epithelial defect**	**Epithelium intact**	**Times higher than mean ID50 HSV-1**	**Model**	**IC50 HSV-1**
Aciclovir ointment 3% topical (Castela,1994)	4 times daily	308 ng/ml SD 146	na		Rabbit aqueous humor	120-240 ng/ml
Aciclovir ointment 3% topical (Poirier,1982)	4-6 doses every 4-6 h prior to surgery	na	1700 ng/ml	9,40	Human aqueous humor	120-240 ng/ml
Aciclovir 400 mg oral (Hung,1984)	5 doses every 4-6 hours prior to surgery	na	3,26 µM	3,80	Human aqueous humor	0,1-1,6 µM
Aciclovir 800 mg oral (Harding,1998)	6 doses every 4 hours prior to surgery	na	5,37 µM	6,30	Human aqueous humor	0,1-1,6 µM
Valaciclovir 100 mg oral (Harding,1998)	3 doses every 8 hours prior to surgery	na	9,63 µM	11,32	Human aqueous humor	0,1-1,6 µM
Valaciclovir 1000 mg oral (Huynh, 2008)	3 doses every 8 hours prior to surgery; one dose in the morning prior to surgery	na	1030 ng/ml	5,70	Human vitreous	120-240 ng/ml
Famciclovir=penciclovir 500 mg oral (Chong, 2009)	3 doses every 8 hours prior to surgery	na	1210 ng/ml	24,20	Human vitreous	40-60 ng/ml
Ganciclovir 0.05% eye gel (Castela,1994)	4 times daily for 10 days	18ng/ml SD 0,25	na		Rabbit aqueous humor	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0,2 % eye gel (Castela,1994)	4 times daily for 10 days	394 ng/ml SD 419	na		Rabbit aqueous humor	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0.15% eye gel (Spectrum Théa Pharmaceuticals; 2003)	1 time	na	1700 ng/mg		Rabbit corneal stroma	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0.15% eye gel (Spectrum Théa Pharmaceuticals; 2003)	1 time	na	1000 ng/ml		Rabbit aqueous humor	200-320 ng/ml

Ganciclovir 0.15% eye gel (Spectrum Théa Pharmaceuticals; 2003)	1 time	na	16000 ng/ml		Rabbit conjunctiva	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0.15% eye gel (Spectrum Théa Pharmaceuticals; 2003)	1 time	na	4000 ng/ml		Rabbit iris/ ciliairy body	200-320 ng/ml
Ganciclovir 3% salt in ointment (Schulman,1986)	6 doses every hour prior to surgery	na	4,73 µM 2h after administration		Rabbit aqueous humor	0,2-0,5 µM
Ganciclovir 3% salt in ointment (Schulman,1986)	6 doses every hour prior to surgery	na	1,84 µM 3h after administration		Rabbit aqueous humor	0,2-0,5 µM
Ganciclovir 0.5% eye drops (Okumura,2019)	1 dose 1 h prior to surgery	na	2800ng/ml 1h after administration		Rabbit endothelium	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0,15% eye gel (Koizumi,2011)	6 times daily	na	162+202ng/ml		Human aqueous humor	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0.15% eye gel (Waduthantri,2018)	5 Times daily	na	17.4 ± 30.6 ng/ml		Human aqueous humor	200-320 ng/ml
Ganciclovir 0.15% eye gel (Waduthantri,2018)	5 Times daily	na	20420.9 ± 33120.8 ng/ml		Human tears	200-320 ng/ml
TFT 1 % solution eye drops (Pavan-Langston, 1979	4 doses every 10 minutes before surgery	6,4-43,9 µM	6,4-43,9 µM		Human aqueous humor	0,75-45 µM
TFT 1 % solution eye drops (Poirier,1982)	5 doses every 30 minutes before surgery	na	**Not detected**		Human aqueous humor	0,75-45 µM
TFT 1 % solution eye drops (Sugar,1973)	4 doses every 5 minutes	37 µg/ml	6 µg/ml		Rabbit aqueous humor	200-1700 ng/ml
Foscarnet 1.2% eye drops	na	na	na	na	na	

Castela, N., et al., *Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy.* J Ocul Pharmacol, 1994. **10**(2): p. 43951

Chong, D.Y., et al., *Vitreous penetration of orally administered famciclovir.* Am J Ophthalmol, 2009. **148**(1): p. 38-42.e1.

Harding, S., *Superior intraocular penetration of aciclovir after valaciclovir in comparison with oral aciclovir* Abstracts of Interscience conference on antimicrobial agents ; session 69 A paper A-45, 1998

Hung, S.O., A. Patterson, and P.J. Rees, *Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye.* Br J Ophthalmol, 1984. **68**(3): p. 192-5.

Huynh, T.H., et al., *Vitreous penetration of orally administered valacyclovir.* Am J Ophthalmol, 2008. **145**(4): p. 682-6.

Koizumi, N., et al., *The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis.* Br J Ophthalmol, 2017. **101**(2): p. 114-119.

Okumura, N., et al., *Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion.* Jpn J Ophthalmol, 2019. **63**(3): p. 289-296.

Pavan-Langston, D. and D.J. Nelson, *Intraocular penetration of trifluridine.* Am J Ophthalmol, 1979. **87**(6): p. 814-8.

Poirier, R.H., et al., *Intraocular antiviral penetration.* Arch Ophthalmol, 1982. **100**(12): p. 1964-7.

Schulman, J., et al., *Intraocular penetration of new antiviral agent, hydroxyacyclovir (BW-B759U).* Jpn J Ophthalmol, 1986. **30**(1): p. 116-24

Sugar, J., et al., *Trifluorothymidine treatment of herpetic iritis in rabbits and ocular penetration.* Invest Ophthalmol, 1973. **12**(7): p. 532-4
Spectrum Théa Pharmaceuticals; *Virgan® summary of product characteristics. .* Macclesfield: Spectrum Théa Pharmaceuticals;2003.
Waduthantri, S., L. Zhou, and S.P. Chee, *Intra-cameral level of ganciclovir gel, 0.15% following topical application for cytomegalovirus anterior segment infection: A pilot study.* PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0191850.

Bijlage 9.3.1 Intra-oculaire spiegels corticosteroïden

Corticosteroid	Strength	Cmax in aqueous ng/ml	Relative glucocorticoïd effect	Halflife hours	Model Human
Prednisolone (acetate) (McGhee 1990, Leibowitz 1977)	1,00%	669-1130	27	**18-36**	Intact epithelium, non-inflamed eyes
Prednisolone (sodiumphosphate) (McGhee 1989)	0,50%	26	**1**	**18-36**	Intact epithelium, non-inflamed eyes
Dexamethasone (base) (Watson 1988, Kristinsson 1996)	0,10%	31-60	**9**	**36-54**	Intact epithelium, non-inflamed eyes
Fluorometholone (base) (McGhee 1990)	0,10%	5		**na**	Intact epithelium, non-inflamed eyes

Aadapted from PhD Thesis O. Weijtens: dexamethasone in Ophthalmology

Kristinsson, J. K., Fridriksdóttir, H., Thórisdóttir, S., Sigurdardóttir, A. M., Stefánsson, E., & Loftsson, T. (1996). Dexamethasone-cyclodextrin-polymer co-complexes in aqueous eye drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans. *Investigative ophthalmology & visual science*, *37*(6), 1199–1203.

Leibowitz, H. M., Berrospi, A. R., Kupferman, A., Restropo, G. V., Galvis, V., & Alvarez, J. A. (1977). Penetration of topically administered prednisolone acetate into the human aqueous humor. *American journal of ophthalmology*, *83*(3), 402–406. https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90740-1.

McGhee, C. N., Noble, M. J., Watson, D. G., Dutton, G. N., Fern, A. I., Healey, T. M., & Midgley, J. M. (1989). Penetration of topically applied prednisolone sodium phosphate into human aqueous humour. *Eye (London, England)*, *3 (Pt 4)*, 463–467. https://doi.org/10.1038/eye.1989.69.

McGhee, C. N., Watson, D. G., Midgley, J. M., Noble, M. J., Dutton, G. N., & Fern, A. I. (1990). Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye (London, England)*, *4 (Pt 3)*, 526–530. https://doi.org/10.1038/eye.1990.70.

Watson, D., Noble, M. J., Dutton, G. N., Midgley, J. M., & Healey, T. M. (1988). Penetration of topically applied dexamethasone alcohol into human aqueous humor. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *106*(5), 686–687. https://doi.org/10.1001/archopht.1988.01060130748037

Aadapted from PhD Thesis O. Weijtens: dexamethasone in Ophthalmology

*derivative = derivaat/zoutvorm/base

Kristinsson, J. K., Fridriksdóttir, H., Thórisdóttir, S., Sigurdardóttir, A. M., Stefánsson, E., & Loftsson, T. (1996). Dexamethasone-cyclodextrin-polymer co-complexes in aqueous eye drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans. *Investigative ophthalmology & visual science*, *37*(6), 1199–1203.

Leibowitz, H. M., Berrospi, A. R., Kupferman, A., Restropo, G. V., Galvis, V., & Alvarez, J. A. (1977). Penetration of topically administered prednisolone acetate into the human aqueous humor. *American journal of ophthalmology*, *83*(3), 402–406. https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90740-1.

McGhee, C. N., Noble, M. J., Watson, D. G., Dutton, G. N., Fern, A. I., Healey, T. M., & Midgley, J. M. (1989). Penetration of topically applied prednisolone sodium phosphate into human aqueous humour. *Eye (London, England)*, *3 (Pt 4)*, 463–467. https://doi.org/10.1038/eye.1989.69.

McGhee, C. N., Watson, D. G., Midgley, J. M., Noble, M. J., Dutton, G. N., & Fern, A. I. (1990). Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye (London, England)*, *4 (Pt 3)*, 526–530. https://doi.org/10.1038/eye.1990.70.

Watson, D., Noble, M. J., Dutton, G. N., Midgley, J. M., & Healey, T. M. (1988). Penetration of topically applied dexamethasone alcohol into human aqueous humor. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *106*(5), 686–687. https://doi.org/10.1001/archopht.1988.01060130748037

Bijlage 9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis

Voorbeeld 1			
Aard steroïd	**Druppelfrequentie (per dag)**	**Relatief* glucocorticoïd effect**	**Tijdsinterval in opeenvolgende maanden**
1. Dexamethason fosfaat 0.1%	3	24	1
2. Dexamethason fosfaat 0.1%	2	16	2
3. Dexamethason fosfaat 0.1%	1	8	3
4. Dexamethason fosfaat 0.1% of	1-0-1	4	3-6
Fluorometholon 0.1%	1		3-6
Onderhoudsdosis ?			

*: bij de bepaling van het relatief glucocorticoïd effect wordt het minst werkzame middel de waarde 1 gegeven: in deze tabel is prednisolon-di-natrium- fosfaat 0.5 % is de referentie, maar wordt zelf niet genoemd (zie bijlage 9.3.1.)

Voorbeeld 2			
Aard steroïd	**Druppelfrequentie (per dag)**	**Relatief glucocorticoïd effect ***	**Tijdsinterval in maanden**
Prednisolon acetaat 1%	3	81	1
Prednisolon acetaat 1%	2	54	2
Dexamethason fosfaat 0.1%	3	24	3
Dexamethason fosfaat 0.1%	2	16	3-6
Dexamethason fosfaat 0.1%	1	8	3-6
Dexamethason fosfaat 0.1% of	1-0-1	4	3-6
Fluorometholon 0.1%	1	onbekend	3-6
Onderhoudsdosis?			

*bij de bepaling van het relatief glucocorticoïd effect wordt het minst werkzame middel de waarde 1 gegeven: in deze tabel is prednisolon-di-natrium- fosfaat 0.5 % is de referentie, maar wordt zelf niet genoemd (zie bijlage 9.3.1

Bijlage 9.6 Tabel therapie VZV keratitis

VZV ikv HZO of PCR bewezen	VZV conjunctivitis zonder keratitis		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd	conform NHG richtlijn	gecontraindiceerd
VZV ikv HZO of PCR bewezen	**dendriet/infectieuze epitheliale VZV keratitis**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd (continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3-5 dd	conform NHG richtlijn	gecontra-indiceerd
afbouw	geen	geen	geen
profylaxe	geen	geen	geen
VZV ikv HZO of PCR bewezen	**dendriet/ infectieuze epitheliale VZV keratitis met gebruik steroïden in de voorgeschiedenis ≤ 3 jaar**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroiden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd	geen, echter als geen topicale antivirale therapie	Start na > 2 dagen effectieve antivirale therapie
	2-3 weken		dexamethasonfosfaat 0.1 % 3 dd

	(continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3 dd)	(meer) start valaciclovir 3 dd 1000 mg	gedurende 1 mnd , bouw daarna af**
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 2 dd 500 mg****	2 maand dexamethasonfosfaat 2 dd , daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 2 dd 500 mg****	**als herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis:dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*
VZV ikv HZO of PCR bewezen	**dendriet/ infectieuze epitheliale VZV 1 keratitis met gebruik steroïden in de voorgeschiedenis > 3 jaar**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden topicaal
acuut	aciclovir 5 dd 2-3 weken (continueer na het sluiten van het epitheel nog 1 week 3 dd	geen	geen, maar als geen genezing binnen 3-4 weken behandel dan als ISK zie direct hieronder

VZV na HZO of PCR bewezen	**immuunstromale keratitis zonder epitheel defect (ISK)**		
	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect bij lage sensibiliteit	geen, echter als geen topicale antivirale therapie (meer) start valaciclovir 3 dd 1000 mg	Start na > 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 0.1 % 3 dd gedurende 1 mnd , bouw daarna af**
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 2 dd 500 mg****	Bijv.Daarna 2 maand dexamethasonfosfaat 0,1% 2 dd Daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 2 dd 500 mg****	***als herhaald recidief bij stoppen

			onderhoudsdosis:dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd *

VZV na HZO of PCR bewezen	necrotiserende immuunstromale keratitis met epitheel defect (NSK)			
	antiviraal topicaal	**antiviraal systemisch**	**steroiden**	**overige medicatie**
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect bij lage sensibiliteit	valaciclovir 3 dd 1000 mg	start pas na 2-3 dagen effectieve antivirale en antibiotische therapie dexamethasonfosfaat 0.1 % 3-6 dd minimaal 1 maand, en bouw daarna zeer langzaam af**	**ofloxacine minimaal 6 dd** **(zie bacterieel ulcus)** **atropine 1% 3 dd**
			als er al steroïden gebruikt worden **<u>stop deze niet acuut</u> maar bouw iets af** als er effectieve antibiotische en antivirale therapie is, kunnen de steroïden opgehoogd worden	
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 2 dd 1000 mg****	Bijv. daarna 2 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% minimaal 2 dd** daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 0,1% 1 dd** overweeg en onderhoudsdosering 1 dd of om de dag	geen
profylaxe	geen	valaciclovir 1-2 dd 1000 mg****	grote kans op herhaald recidief bij stoppen;dan zeker onderhoudsdosis:dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*	geen

controle NSK in acute fase	iedere 1-3 dagen tot het beeld gestabiliseerd is; cave risisco op perforatie; daarna controle momenten conform bacterieel ulcus

	endotheliïtis ikv HZO of PCR bewezen

VZV na HZO of PCR bewezen	antiviraal topicaal	antiviraal systemisch	steroïden
acuut	aciclovir 5 dd gedurende 2-4 weken cave toxisch effect bij lage sensibiliteit	start valaciclovir3 dd 1000 mg als de aciclovir zalf toxisch is voor het epitheel	start na 2 dagen effectieve antivirale therapie dexamethasonfosfaat 3 dd gedurende 1 mnd , bouw daarna af
afbouw	geen	Start onderhoud/profylaxe: valaciclovir 2 dd 500 mg****	Bijv. 2 maand dexamethasonfosfaat 2 dd , daarna 3 maanden dexamethasonfosfaat 1 dd probeer te stoppen**
profylaxe	geen	valaciclovir 2 dd 500 mg****	***bij herhaald recidief bij stoppen onderhoudsdosis:dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag; of FML 1 dd*

Zie voor volledige aanbevelingen modules 9.2, 9.3 en 9.4

*Handhaaf de antivirale profylaxe net zo lang als er steroïden gebruikt worden, ook bij zeer lage dosis steroïden om de dag

**Hoe lager de dosis en de frequentie van topicale corticosteroïden, hoe langer het interval tussen de volgende dosisverlagingen.

***als bij herhaling een recidief optreedt bij het stoppen van de steroïden geef dan onderhoudsdosis dexamethasonfosfaat 1 dd of om de dag;

**** bij ernstige nierfunctie stoornis of ernstige intolerantie van de medicatie valt aciclovir topicaal 1 dd te overwegen als profylaxe