

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. Wilhelms toont in zijn doorlopende Cochrane-analyses aan dat alle vormen van antivirale monotherapie niet significant van elkaar verschillen in effect bij epitheliale keratitis dendritica (Wilhelms 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 1989) Als er geen topicale therapie aangebracht kan worden bijvoorbeeld bij kinderen, beperkte motiliteit van de handen, aciclovir zelf 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 Killer cellen (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 waarschijnlijk 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