

Persönliche PDF-Datei für

Julia Biermann, Friederike Bosche, Nicole Eter, Flemming Beisse

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Behandlung der chronischen Keratokonjunktivitis im Kindesalter mit topischem Ciclosporin A

DOI 10.1055/a-1556-1182
Klin Monatsbl Augenheilkd

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2021 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Behandlung der chronischen Keratokonjunktivitis im Kindesalter mit topischem Ciclosporin A

Treating Severe Pediatric Keratoconjunctivitis with Topical Cyclosporine A

Autoren

Julia Biermann¹ , Friederike Bosche¹, Nicole Eter¹, Flemming Beisse²

Institute

- 1 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Deutschland
- 2 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Schlüsselwörter

Blepharokeratokonjunktivitis, vernale Keratokonjunktivitis, Hornhautvaskularisation, Ciclosporin, Kind, Therapie

Key words

blepharokeratoconjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, corneal neovascularization, cyclosporine, child, therapy

eingereicht

24. 1. 2021

angenommen

8. 7. 2021

online publiziert

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2021

DOI 10.1055/a-1556-1182

ISSN 0023-2165

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Julia Biermann

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D15, 48149 Münster, Deutschland

Tel.: + 49 (0) 25 18 35 70 01, Fax: + 49 (0) 25 18 35 60 03

julia.biermann@ukmuenster.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Kindern wird das Auftreten einer chronischen Keratokonjunktivitis, mit dem Potenzial einer dauerhaften Sehminde­ rung durch Hornhauttrübungen, deutlich seltener erwartet als bei Erwachsenen. Folglich wird die notwendige Behandlung oft zu spät oder nur unzureichend eingeleitet. Mit diesem Artikel möchten wir auf die Diagnose der chronischen Ke-

ratokonjunktivitis bei Kindern aufmerksam machen und ein wirksames Behandlungskonzept für die schweren Verlaufsformen vorstellen. Zwei Formen der chronischen Keratokonjunktivitis treten im Kindesalter am häufigsten auf: die hypererge Blepharokeratokonjunktivitis (hBKK) und die vernale Keratokonjunktivitis (VKK). Bei der hBKK finden sich rezidivierende Hordeola in der Vorgeschichte und eine Blepharitis; die Hornhautvaskularisationen sind betont in der unteren Hornhautzirkumferenz zu finden. Die VKK zeigt typische Veränderungen unter dem Oberlid und Limbusveränderungen superior betont. Sofern Hornhautkomplikationen bestehen oder drohen, ist eine konsequente und langfristige immunsuppressive und entzündungshemmende Lokaltherapie geboten. Diese beiden Eigenschaften vereint der Wirkstoff Ciclosporin A (CSA). Vorteilhaft an der topischen Gabe von CSA sind zudem der steroidsparende Effekt und die langfristige Reduktion von Exazerbationen. Die Eltern sind über die Chronizität und Rezidivneigung beider Erkrankungen aufzuklären, daher sollte die Therapie primär für mindestens 1 Jahr geplant werden, um die komplexen immunologischen Prozesse wirksam zu durchbrechen. Dies sichert die Sehentwicklung und verhindert narben- und astigmatismusbedingte Amblyopien im Kindesalter. Wir hoffen, dass die dargelegte Datenlage die Hemmschwelle für die Verordnung von CSA auf der kindlichen Augenoberfläche sinken lässt.

ABSTRACT

The incidence of chronic keratoconjunctivitis, which potentially causes long-term loss of visual acuity due to corneal opacity, is considerably less common in children than in adults. It is therefore in danger of being overlooked. In children the appropriate treatment is therefore often introduced too late, or to an insufficient extent. In this article we would like to raise awareness about the diagnosis of chronic keratoconjunctivitis in children, and to present an effective treatment plan for severe stages of the disease. There are two forms of chronic keratoconjunctivitis that occur most frequently in children: hyperergic blepharokeratoconjunctivitis (hBKC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC). With hBKC, the patient often has a history of recurring hordeolum and also

presents with blepharitis; it is characterized by the marked presence of corneal neovascularization in the lower circumference of the cornea. VKC is typically characterized by changes under the upper eyelid, with marked changes to the superior limbus. If there is a risk of complications involving the cornea, or in the presence of such complications, a consistent long-term topical immunosuppressive and anti-inflammatory treatment is required. Both of these properties are combined in the active ingredient cyclosporine A. Other advantages of topical CSA treatment are its steroid-sparing effect and the

long-term reduction of exacerbations. Parents need to be informed about the chronic nature of these two diseases and their tendency to recur; because of these characteristics, treatment, in most cases, should be envisaged for at least one year in order to effectively disrupt the complex immunologic processes. This safeguards the child's visual development and prevents amblyopia caused by scarring and astigmatism. We hope that the data presented will lower the barriers related to prescribing CSA for topical eye application in children.

Einleitung

Bei Kindern wird das Auftreten einer chronischen Keratokonjunktivitis, mit dem Potenzial der dauerhaften Sehminderung durch Hornhauttrübungen, deutlich seltener erwartet als bei Erwachsenen. Folglich wird die notwendige Behandlung oft zu spät oder nur unzureichend eingeleitet. Ein weiterer Grund hierfür kann, neben einer eingeschränkten Untersuchbarkeit und der restriktiveren Verordnung von Medikamenten bei Kindern, insbesondere die Annahme gewöhnlicherer Diagnosen (z. B. bakterielle oder saisonal allergische Konjunktivitis, fremdkörperinduzierte Irritationen) sein. Mit diesem Artikel möchten wir auf die Diagnose der chronischen Keratokonjunktivitis bei Kindern aufmerksam machen und ein wirksames Behandlungskonzept für die schweren Verlaufsformen vorstellen.

Zwei Formen der chronischen Keratokonjunktivitis treten im Kindesalter am häufigsten auf: die Blepharokeratokonjunktivitis (BKK) und die vernale Keratokonjunktivitis (VKK). Kinder mit BKK machen 15–25% der Vorstellungen in Zentren mit kinderophthalmologischen Sprechstunden aus [1]. Eltern berichten häufig über eine monatelange wirkungslose Vorbehandlung mit lokalen Antibiotika und Tränenersatzmitteln sowie häufige Arztwechsel bei ausbleibender Befundbesserung. Die BKK kann ohne oder mit Assoziation zu Hauterkrankungen (vor allem Atopie oder Psoriasis) vorkommen, in der Anamnese sollten diese gezielt erfragt werden. Blepharokeratokonjunktivitis wird häufig als Überbegriff für ein Spektrum klinischer Manifestationen verwendet, spezifischere Termini sind unseres Wissens wenig verbreitet. Die Autoren möchten hier für den Begriff der hyperergen (h) BKK werben. Gemeint ist die immunologisch-entzündliche Keratokonjunktivitis bei Kindern in Assoziation mit einer Blepharitis durch Meibomdrüsen-Dysfunktion. Die entzündliche Aktivität ist überschießend und führt typischerweise rasch zu einer Vaskularisation der unterlidnahen Hornhaut. Die hBKK ist daher von der bei Erwachsenen häufigen hyperevaporativen Keratoconjunctivitis sicca abzugrenzen, bei der durch Tränenersatzmittel und Lidrandpflege meist eine entscheidende Besserung erzielt werden kann. Die hBKK kann sich bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten bis hin zum Teenageralter manifestieren, am häufigsten mit Epiphora, Photophobie, Fremdkörpergefühl und Blepharitis. Wiederkehrende Hordeola werden nicht selten zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung angegeben. Die Pathogenese ist multifaktoriell und es wird u. a. eine Schleimhautbesiedlung mit *Staphylococcus aureus*, eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV, hormonelle Ursachen

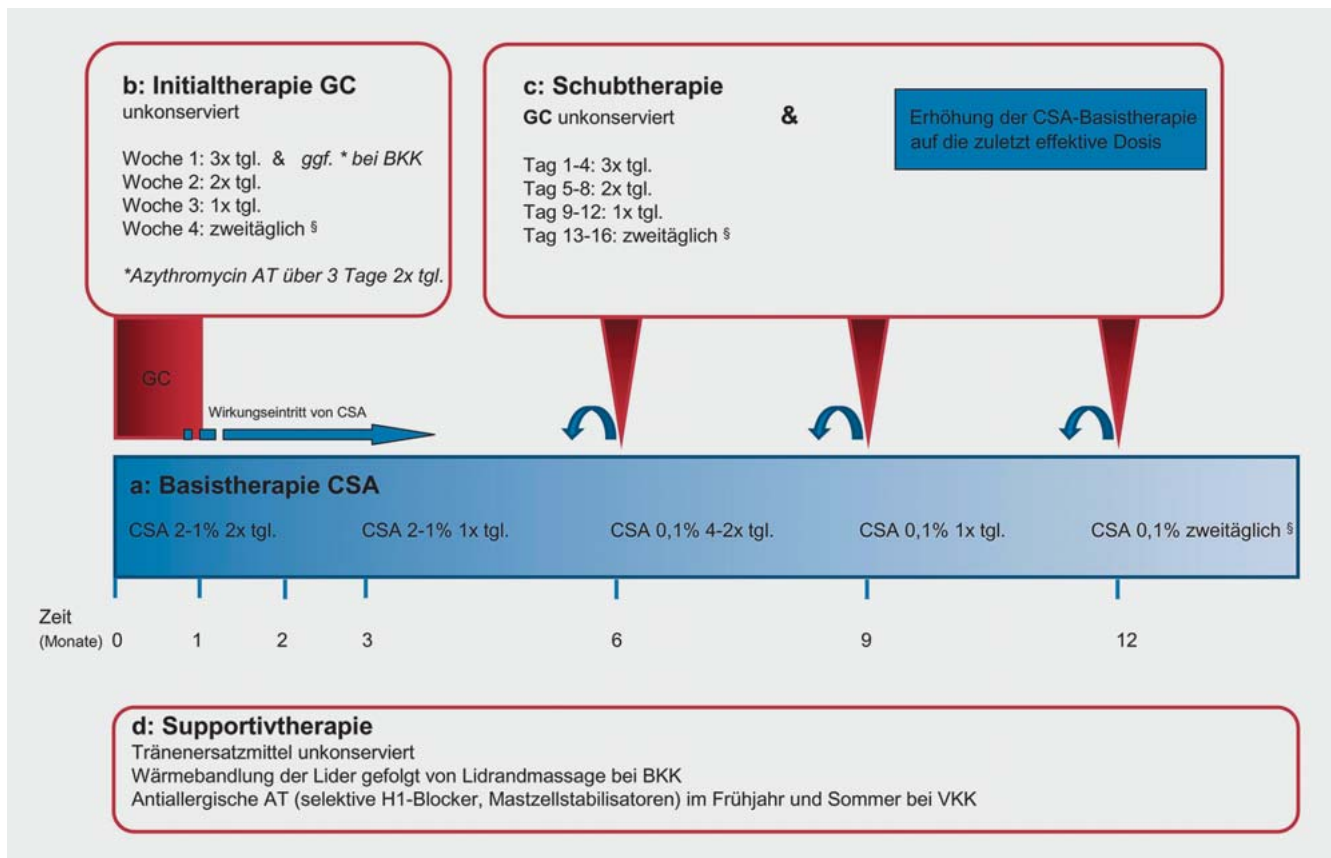
und eine immungenetische Prädisposition der Patienten diskutiert [2]. Repräsentative Studien sind selten. Hornhautkomplikationen zeigten sich bei 39% der betroffenen Kinder, in der Inzidenz zunehmend mit der Dauer des Krankheitsverlaufs ohne adäquate Therapie [2]. Eine Spielform der Immunreaktion kann bei der hBKK auch eine Keratoconjunctivitis phlyctenulosa sein. Typisch hierfür sind vereinzelt auftretende, erhabene bis ulzerierende Knötchen im Bindehaut- oder peripheren Hornhautbereich (Phlyktänen).

Wichtigste Differenzialdiagnose bei Kindern ist die VKK mit einer Inzidenz von 0,1–1% aller Augenerkrankungen in Mitteleuropa bei deutlichem Anstieg in geografischer Nord-Süd-Richtung [3]. Ätiologisch diskutiert wird eine genetische Prädisposition, eine allergische Komponente (saisonale Exazerbationen) und Umweltfaktoren [4]. Jungen sind etwa 3-mal häufiger betroffen als Mädchen. Das Alter bei Krankheitsbeginn liegt bei durchschnittlich 7 Jahren [5]. Eine Atopie findet sich in der Familienanamnese bei ca. 2/3 der Fälle. Typische klinische Befunde sind Bindehauthyperämie, muköse Hypersekretion, Riesenpapillen unter dem Oberlid (pathognomonisch für die tarsale Form) und/oder Horner-Trantas Dots (eosinophile Granulozyten und Epithelzellaagerungen) vorzugsweise im oberen Limbusbereich (limbale Form) [3]. Zu den kornealen Manifestationen zählen die Keratitis superficialis punctata, Erosiones und in fortgeschrittenen Stadien das Schildulkus. Durch die Verdickung und Entzündung unter dem Oberlid kann es im Verlauf zu einer Ptosis kommen.

Die hBKK kommt ein- oder beidseitig vor, die VKK häufiger beidseitig, wobei asymmetrische Verläufe nicht selten anzutreffen sind [5]. Bei Einseitigkeit sollte differenzialdiagnostisch die chlamydienbedingte folliculäre Konjunktivitis bedacht und ggf. per Abstrich ausgeschlossen werden. Bei einseitiger Hornhautvaskularisation ohne Lid- oder Bindehautbeteiligung muss zudem an eine Herpes-simplex-Keratitis gedacht werden.

Behandlungskonzept und Fallbeispiele

Die chronische hBKK und VKK im Kindesalter sprechen häufig unzureichend oder nicht dauerhaft auf Tränenersatzmittel, antiallergische Augentropfen (AT) oder Antibiotika an. Lokale Glukokortikoide (GC) erzielen eine verlässliche und schnelle Wirkung und sind unverzichtbarer Bestandteil der initialen Therapie schwerer Stadien. Zudem kann der Wirkungsnachweis die Annahme einer autoimmun Pathogenese stützen und die Diagnose ex juvenibus gefestigt werden. Lokale GC können jedoch aufgrund der be-



► **Abb. 1** Behandlungskonzept für die schwere hBKK und VKK auf Basis einer topischen CSA-Therapie. Schematische Darstellung der zeitlichen Abfolge der Basistherapie mit CSA-AT (a), Initialtherapie mit GC-AT zur Kompensation des verzögerten Wirkeintritts von CSA (b), Schubtherapie (c) und Supportivtherapie (d). Dabei ist die Startdosis der CSA-AT in Abhängigkeit vom Aktivitäts- und Schweregrad festzulegen. Wirkstoffe mit Kennzeichnung § sind je nach Aktivitätsgrad und Ansprechen weiter zu reduzieren oder abzusetzen.

kannten okularen Nebenwirkungen (intraokulare Drucksteigerung, subkortikale Linsentrübung, trockenes Auge) nur passager verabreicht werden. Entsprechend häufig sind Rezidive, die zu neuen Hornhautkomplikationen oder deren Verschlechterung führen können. Von lokalem Ciclosporin A (CSA) sind vergleichbare Nebenwirkungen nicht bekannt.

► **Abb. 1** zeigt schematisch das in unseren Kliniken eingesetzte Behandlungskonzept für die schweren Verlaufsformen der hBKK und VKK auf Basis einer lokalen CSA-Therapie an (► **Abb. 1 a**: Basistherapie). Dabei ist die Startdosis in Abhängigkeit vom Aktivitäts- und Schweregrad festzulegen, aber aufgrund der hohen entzündlichen Aktivität bei Kindern initial hoch zu wählen (CSA 2–1% 2 × tgl.). Diese Dosis fördert langfristig die Compliance, da eine Wirkung damit sehr sicher nach einigen Wochen erzielt werden kann. Der verzögerte Wirkeintritt der CSA-Therapie ist auf die Pharmakodynamik des Ciclosporins zurückzuführen (siehe Info-Box). Daher ist zu Therapiebeginn eine zusätzliche Initialtherapie mit GC-AT notwendig (► **Abb. 1 b**). Wir empfehlen, diese mit unkonservierten Präparaten 3 × tgl. zu beginnen und wöchentlich um einen Tropfen zu reduzieren und im weiteren Verlauf über eine 3- bis 2-mal wöchentliche Gabe auszuschleichen. Hierunter erfahren das Kind und die Eltern kurzfristig einen Therapieerfolg, was

Vertrauen in die weitere Behandlung herstellt. Erfahrungsgemäß ist unter dieser Initialtherapie nach 4–6 Wochen ein Absetzen der lokalen GC möglich, die weitere antiinflammatorische Wirkung wird dann durch CSA-AT gewährleistet. Im Rahmen von 3-monatlichen Kontrollen kann bei stabilem Therapieansprechen die tägliche Applikationshäufigkeit und/oder Dosis der CSA-AT weiter reduziert werden (► **Abb. 1 a**). Kommt es im Verlauf der Dosisreduktion zu einem Rezidiv, so ist zum einen eine Schubtherapie (► **Abb. 1 c**) mit kurzfristig eingesetzten GC-AT zu empfehlen sowie die zeitgleiche Erhöhung der CSA-Basistherapie auf die zuletzt effektive Dosis vorzunehmen. So ist auch bei der erwartbaren saisonalen Exazerbation der VKK im Frühjahr vorzugehen. Unerwünschte Steroidnebenwirkungen traten unter diesem Behandlungskonzept bei uns bisher nicht auf. Modifizierte Steroidpräparationen wie Loteprednol und Rimexolon sind Alternativen bei Unverträglichkeiten. Begleitend kann mithilfe der Supportivtherapie (► **Abb. 1 d**) versucht werden, die Basistherapie zu unterstützen und ggf. zügiger in der Dosis zu reduzieren. Erfahrungsgemäß zeigen die in ► **Abb. 1 d** erwähnten Maßnahmen allein keine durchschlagende Wirkung bei Chronizität oder sind bei Kindern aufgrund der mangelnden Mitarbeit nicht durchführbar (Lidrandmassage).



► **Abb. 2** Befunde eines 2-jährigen Jungen mit hBKK. **a** und **b** zeigen die initialen, therapienaiven Befunde im Rahmen der Narkoseuntersuchung. Der Befund nach 7 Monaten unter Therapie ist in **c** dargestellt.

INFO-BOX

Verzögerter Wirkeintritt von CSA

CSA bindet in der Zelle an das Protein Cyclophilin, wodurch die Phosphataseaktivität von Calcineurin gehemmt wird. Calcineurin würde normalerweise den Transkriptionsfaktor NF-AT (nuklearer Faktor aktivierter T-Zellen) dephosphorylieren, wodurch es zu einer Hochregulation der Genexpression von inflammatorischen Zytokinen und somit zu einer Aktivierung von T-Zellen kommen würde. Unterbleibt die Dephosphorylierung von NF-AT, sinkt die Transkriptionsrate der Zytokingene und die Proliferation von T-Zellen wird gehemmt, wodurch die Immunreaktion und eine damit einhergehende Entzündung ausbleibt [6]. Außerdem blockiert Ciclosporin die ruhenden Lymphozyten in der G₀- und der G₁-Phase des Zellzyklus und hemmt die Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen. Da es sich bei dem Wirkmechanismus überwiegend um genomische Effekte handelt, dauert es, bis entsprechende Gene herunterreguliert worden sind. Bis dahin findet die Immunreaktion noch statt, da bereits aktivierte Lymphozyten (Lebenszeit von bis zu 120 Tagen) und ausgeschüttete Zytokine nicht von Ciclosporin gehemmt werden. Dieser Zusammenhang erklärt den verzögerten Wirkeintritt von CSA, der bis zu 4 Monate dauern kann.

Im Folgenden werden 2 repräsentative Patientenfälle mit Bildmaterial vorgestellt und der Effekt der topischen Basistherapie mit CSA-AT veranschaulicht. In unseren kinderophthalmologischen Sprechstunden stellen sich wöchentlich Kinder mit chronifizierter hBKK oder VKK vor, in vielen Fällen bereits mit aktiven Hornhautvaskularisationen oder Ulzera. Mehrheitlich ergibt die Anamnese eine 12- bis 18-monatige Vorgeschichte mit chronisch rotem Auge und wirkungslosen Therapieversuchen mit antibiotischen oder benetzenden Lokalthapeutika. Aufgrund der Beschwerden und des Alters sind die meisten Kinder aufgrund der starken Blendempfindlichkeit nicht hinreichend mit der Spaltlampe untersuchbar. Vereinzelt wurde über Monate versucht, alternative Erklärungsversuche für die Lichtscheue zu finden, u. a. psychosomatische Beschwerden (betroffene Kinder gehen ungern nach draußen, tragen Schirmmützen/Sonnenbrillen bei normalen

Lichtverhältnissen etc.) oder die Annahme eines Albinismus bei gering pigmentiertem Haut- und Haarkolorit. Die Indikation für eine Narkoseuntersuchung ist bei unzureichender Untersuchbarkeit großzügig zu stellen.

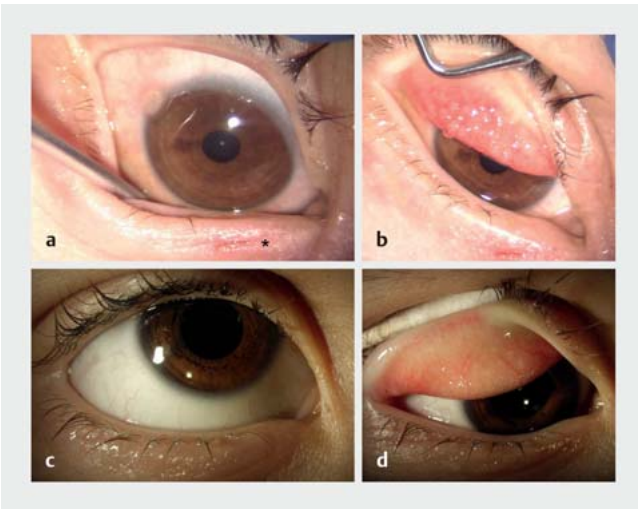
Fall 1

Ein 2-jähriger Junge wurde mit beidseitiger ausgeprägter gemischter Injektion und Hornhautvaskularisationen vorgestellt. Bei starker Blendempfindlichkeit war keine nähere Untersuchung möglich. Die Symptome bestanden bereits seit 18 Monaten. In der Narkoseuntersuchung zeigte sich beidseits eine massiv injizierte Bindehaut bulbär und tarsal bei inferior tief vaskularisierter Hornhaut (► **Abb. 2 a, b**). Korneale Vernarbungen und Trübungen von unten verlegten beidseits die optische Achse. Die Meibom-Drüsen-Ausführungsgänge waren beidseits erweitert und metaplastisch bei massiver Blepharitis und Collerettes. Subtarsal zeigten sich keine Papillen, lediglich eine reaktive Injektion (► **Abb. 2 b**). Im Rahmen der Narkose wurde beidseits subkonjunktival je 4 mg Dexamethason-Injektionslösung appliziert sowie eine Lidkantenbehandlung mit Tupfer und Expression der Lidranddrüsen durchgeführt. Die Möglichkeit der subkonjunktivalen Injektion von GC sollte im Rahmen der Narkoseuntersuchung genutzt werden, da bei kleinen Kindern die AT-Gabe mitunter erschwert sein kann. So kann ein Therapievorsprung erreicht werden.

Bei nun diagnostizierter hBKK erfolgte anschließend die Initialtherapie mit GC-AT 3 × tgl. ausschleichend über 5 Wochen, parallel zu einem einmaligen Zyklus Azythromycin-AT über 3 Tage 2 × tgl. (Azythromycin hat neben der bekannten antibiotischen Wirkung auch eine antientzündliche Aktivität [7], die bereits in Studien bei Blepharitis erfolgreich genutzt wurde [8]). Zudem wurde umgehend mit einer Basistherapie mit CSA-AT 2% begonnen. Ergänzend wurde eine Lidrandpflege mit Wärme und Massage 2 × tgl. empfohlen. Nach 7 Monaten zeigte sich ein deutlich gebesserter Befund, mit vollständigem Aktivitätsrückgang der Hornhautvaskularisationen (verbleibende ghost vessels) und der Bindehauthyperämie (► **Abb. 2 c**). Die CSA-AT konnten zwischenzeitlich auf 1% 1 × tgl. reduziert werden.

Fall 2

Mit seit 6 Monaten bestehendem Juckreiz und Bindehautprominenz stellte sich ein 5-jähriger Junge vor. Die Untersuchung an der Spaltlampe war bei Abwehr nicht möglich, eine Vor-



► **Abb. 3** Befunde eines 5-jährigen Jungen mit VKK. **a** und **b** zeigen die Befunde der Narkoseuntersuchung am rechten Auge. In **a** sind am temporalen Limbus ein Trantas Dot erkennbar sowie die Limbusverbreiterung oben. Die Hautschürfung im Unterlidbereich bei Atopie ist mit Stern markiert. **b** zeigt die subtarsalen Papillen. Nach 11 Monaten ist der Trantas Dot am rechten Auge vollständig rückläufig (**c**); die subtarsalen Papillen am rechten Auge (**d**) sind fast verschwunden, die Lidhaut ist wieder intakt.

behandlung mit antibiotischen und antiherpetischen Augentropfen war laut Überweisung nicht erfolgreich. In der wegen unzureichender Mitarbeit notwendigen Narkoseuntersuchung zeigte sich eine beidseits injizierte Bindehaut bei klarer Hornhaut mit verbreitertem Randschlingennetz oben. Am rechten Auge zeigte sich ein, am linken Auge 2 große Trantas Dots mit zahlreichen subtarsalen Gigantopapillen am Oberlid (► **Abb. 3 a, b**). Es lag keine wesentliche Blepharitis vor, jedoch eine Lichenifizierung und derbe Struktur der äußeren Lidhaut mit Schürfungen bei Neurodermitis.

Bei tarsaler und limbaler VKK (gemischte Form) und Neurodermitis der äußeren Lidhaut erfolgte die Initialtherapie mit GC-AT 3 × tgl. über 3 Wochen in ausschleichender Dosierung und die parallele Applikation der CSA-Basistherapie (2% 2 × tgl.) ergänzt durch Pimecrolimus-Hautsalbe 1 × tgl. auf die Lidhaut jenseits der Zilien. Nach 6 Monaten konnte das CSA bei deutlicher Befundbesserung auf 1% AT 2 × tgl. reduziert werden, und nach weiteren 5 Monaten zeigte sich die in ► **Abb. 2 c, d** dargestellte vollständige Remission der Trantas Dots mit noch wenigen verbleibenden großenregredienten Papillen (► **Abb. 3 c, d**).

Diskussion

Sowohl bei der hBKK als auch bei der VKK kann es ohne antientzündliche Therapie zu schweren Verläufen mit Hornhauttrübungen kommen, was bei Kindern in der sensiblen Phase der Sehtwicklung von besonders schwerer und langfristiger Bedeutung ist. Sofern Hornhautkomplikationen bestehen oder sich anbahnen, ist eine konsequente und langfristige immunsuppressive und entzündungshemmende Lokalthherapie geboten. Diese beiden Eigenschaften vereint der Wirkstoff Ciclosporin. Mittlerweile kann auf

36 Jahre Erfahrung mit topischem CSA in der Augenheilkunde zurückgeblieben werden [9], interessanterweise wurden schon früh Kinder (n = 21, 4–12 Jahre, CSA 2%) mit topischem CSA behandelt [10]. Leider machen wir in unseren kinderophthalmologischen Sprechstunden die Erfahrung, dass die Hemmschwelle für die Verordnung von CSA bei Kindern im ambulanten Bereich anscheinend oft zu hoch ist. Mögliche Ursachen hierfür könnten sein:

1. die Ablehnung der Verordnung einer nicht zugelassenen Therapie,
2. die mangelnde eigene Erfahrung und Kenntnis über CSA,
3. die Annahme von sowie Angst vor relevanten CSA-Nebenwirkungen und
4. die Sorge vor Kosten zu Ungunsten des eigenen Budgets.

Im Folgenden wird auf o. g. Punkte detailliert eingegangen.

Zulassung von topischem CSA

Obwohl topisches CSA schon seit Mitte der 1980er-Jahre erfolgreich bei autoimmunentzündlichen Erkrankungen der Augenoberfläche [9, 11] und später im Rahmen der Keratoplastik [12, 13] international eingesetzt wurde, erhielt die erste kommerziell erhältliche CSA-Lösung erst 2003 von der amerikanischen FDA die Zulassung für die Behandlung der Keratoconjunctivitis sicca (0,05% CSA-Emulsion). Die EMA (European Medicines Agency) erteilte sogar erst 2015 die EU-Zulassung für CSA 0,1% AT. Seitdem sind die Tropfen in Deutschland im Handel erhältlich (Ikervis) für die einmal tägliche Gabe bei Erwachsenen mit Hornhautkomplikationen bei trockenem Auge, die nicht auf eine Tränenersatzmittelgabe ansprechen. Im Juli 2018 wurde eine EU-weite Zulassung von der Europäischen Kommission für CSA 0,1% AT 4 × tgl. für die Behandlung der schweren VKK bei Kindern ab 4 Jahren und Heranwachsenden ausgesprochen. Bis heute ist dieses Produkt, das unter dem Namen Verkazia vertrieben wird, nicht auf den deutschen Markt gebracht worden. Da CSA-AT jedweder Dosis für die Behandlung der hBKK und VKK in Deutschland für Kinder somit bis dato nicht zugelassen sind, muss über den Off-Label-Use im Vorfeld stets aufgeklärt werden. Verkazia ist nur über die internationale Apotheke erhältlich als Einzelimport nach § 73, 3 Arzneimittelgesetz. Die Inhaltsstoffe und Dosierung (0,1% CSA) sind laut Packungsbeilage von Verkazia und Ikervis identisch sowie die Beigabe von 0,05 mg Cetalkoniumchlorid pro Milliliter der Emulsion, sodass wir bei einer Zieldosierung von 0,1% CSA derzeit auf Ikervis AT zurückgreifen.

Erfahrungen und Kenntnis über topisches CSA in der Augenheilkunde

Aus der Fülle der mittlerweile vorliegenden Studien an Tieren und Menschen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass topisches CSA am Auge vorteilhafte nicht zytotoxische, immunsuppressive und entzündungshemmende Eigenschaften generiert, ohne die okularen Strukturen zu schädigen oder das körperliche Immunsystem zu schwächen [14, 15]. Das Ausmaß der systemischen CSA-Exposition nach topischer Gabe wurde zuvor in Studien mit CSA 0,5% und 2% an Erwachsenen untersucht [16–19], CSA konnte lediglich in einer der Studien im Blut nachgewiesen werden [18], allerdings erfolgte die Behandlung nicht langfristig. Über ein ganzes Jahr verabreichtes CSA 0,1% war lediglich in 7 von 128 Er-

wachsenen-Blutproben (5,5%) über der Quantifizierungsgrenze mit maximal 0,3 ng/ml messbar [20]. Erfreulicherweise liegen auch Daten zu Kindern vor. In einer 12-monatigen klinischen Doppelblindstudie mit Vehikelkontrolle (VEKTIS-Studie [21, 22]) wurden 169 pädiatrische Patienten (mittleres Alter 9,2 Jahre, Spanne 4–17 Jahre) mit schwerer VKK und Keratitis für die ersten 4 Monate (Phase I) auf CSA 0,1% 4 × tgl. (Hochdosis) oder CSA 0,1% 2 × tgl. (Niedrigdosis) oder 4 × tgl. Vehikel randomisiert. Die auf die Vehikelgruppe randomisierten Patienten wurden ab Monat 4 bis Monat 12 (Phase II) auf CSA 0,1% (4 × oder 2 × tgl.) umgestellt. Die Blutkonzentrationen von CSA 0,1% wurden vor Anwendung und nach 2, 4 und 12 Monaten Behandlung gemessen. In der Hochdosisgruppe hatten nach 4- bzw. 12-monatiger okularer Anwendung von CSA 0,1% 4 × tgl. (n = 50 bzw. 68) 20 bzw. 38 Patienten CSA-Blutkonzentrationen unter der Nachweisgrenze (0,050 ng/ml) und 13 bzw. 10 Patienten lagen unter der unteren Quantifizierungsgrenze (0,100 ng/ml). Messbare Werte, die 0,670 ng/ml bzw. 0,291 ng/ml nicht überschritten, wurden bei 14 bzw. 12 Patienten gemessen. Diese Werte werden als vernachlässigbar angesehen. Eine frühere Studie mit CSA 0,05% AT hatte bei 31 Kindern (mittleres Alter 9,8 Jahre, Spanne 7–19 Jahre) mit VKK ebenfalls keine systemischen Nebenwirkungen detektiert [23]. Eine weitere Studie an Kindern (4 bis 15 Jahre) mit schwerer hBKK berichtete über die Gabe von CSA 2% 4 × tgl. [24]. In dieser zwar kleinen Fallsammlung, jedoch über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 13,9 Monaten, wurde eine gute Verträglichkeit, anhaltende Wirkung als Monotherapie und nicht nachweisbare Blutkonzentrationen berichtet. Diese Studienergebnisse sind sehr ermutigend, sodass spekuliert werden kann, dass auch von höheren lokalen CSA-Dosen bei Kindern keine unerwünschten schweren Nebenwirkungen zu erwarten sind, zumal die Dosis über wenige Monate erfahrungsgemäß zügig reduziert werden kann. Randomisierte, kontrollierte, prospektive Studien zur Effektivität von CSA bei der hBKK bei Kindern liegen jedoch nicht vor.

Nebenwirkungsspektrum von topischem CSA

Die häufigsten Nebenwirkungen von CSA 2–0,1% waren in den klinischen Studien Augenschmerzen und Pruritus am Auge, die i. d. R. vorübergehend waren und während des Einträufelns auftraten. Eine okuläre Hyperämie, Fremdkörpergefühl in den Augen, verstärkte Produktion von Tränenflüssigkeit, verschwommenes Sehen, Erythem des Augenlids und Augenlidödeme sind ebenfalls beschrieben. Sollten lokale Reizreaktionen bei der Anwendung der CSA-AT auftreten, empfehlen wir den Eltern, die AT nach dem Wecken und/oder vor dem Einschlafen im Bett zu verabreichen (dann kann das Kind zunächst mit geschlossenen Augen den Rückgang der Beschwerden abwarten). Gekühlte AT können zudem die lokale Reizreaktion reduzieren. Die Mehrheit der Kinder kommt jedoch mit der Therapie gut zurecht. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Phototoxizität und Photoallergie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten für topisches CSA keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen [14, 15]. Bis heute besteht kein Hinweis, dass die topische Anwendung von CSA mit dem Auftreten von Neoplasien der Augenoberfläche in Verbindung gebracht werden kann [25, 26].

Beschaffung und Abrechnung

Die höher dosierten 1–2%igen CSA-Emulsionen in Öl sind durch Apotheken mit Reinraum nach NRF 15.21 (Neues Rezeptur-Formularium) anmischbar. Aufgrund seines großen Molekulargewichtes und hydrophoben Verhaltens löst sich CSA sehr schlecht in Wasser, sodass es primär als Öl-in-Wasser-Emulsion gelöst wird [27]. Die Kostenübernahme einer Behandlung mit CSA-AT kann zur eigenen Absicherung zu Beginn der Therapie bei der Krankenkasse beantragt werden, da in Deutschland kein zugelassenes, wirkstoffgleiches Arzneimittel für diese Indikationen zur Verfügung steht. Eine ausführliche Aktendokumentation, die den Krankheitsverlauf und die Vorbehandlungen darlegt, ist ohnehin empfohlen.

Schlussfolgerung

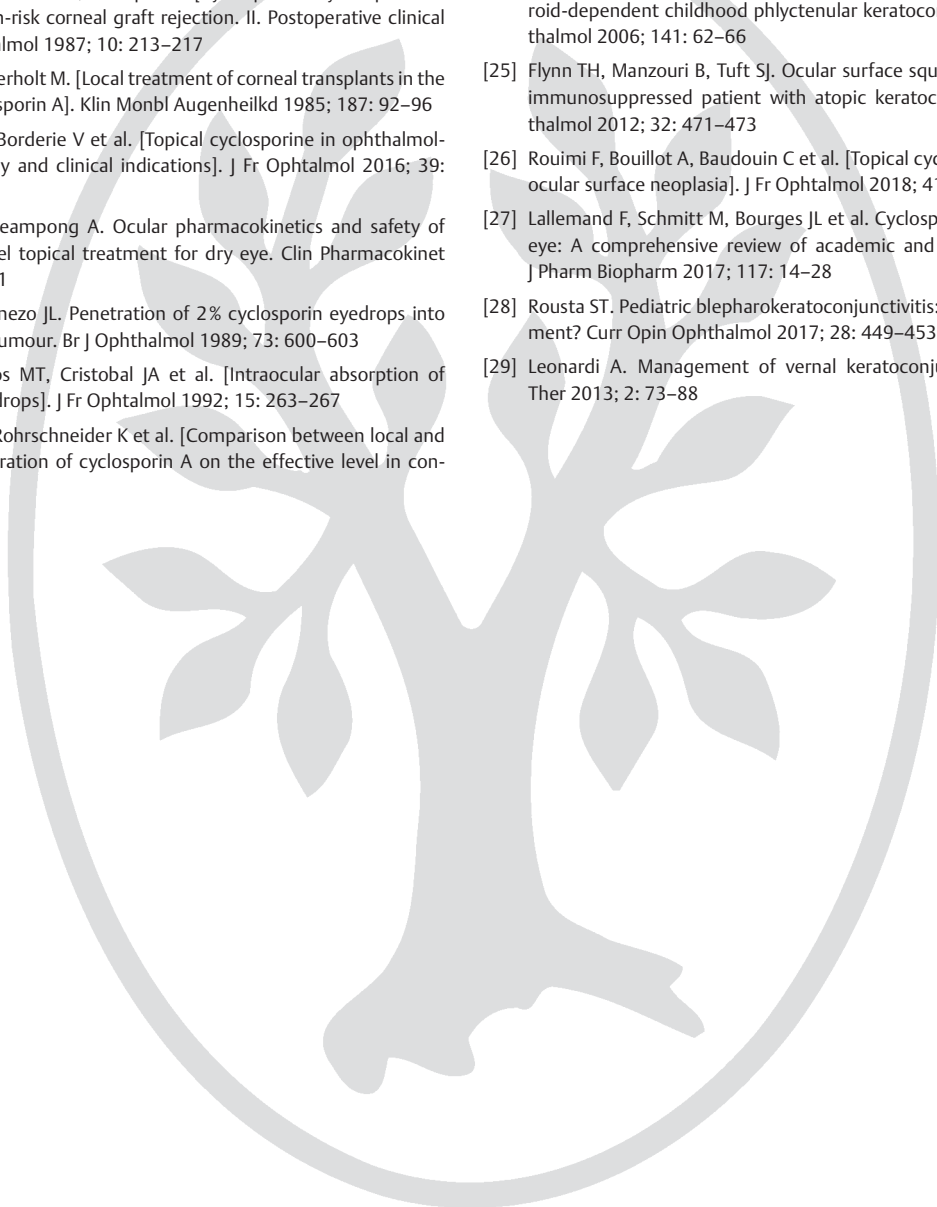
Hornhautnarben können bei hBKK und VKK durch eine konsequente und frühzeitige antientzündliche Therapie verhindert werden. Dies sichert die Sehentwicklung und verhindert narben- und astigmatismusbedingte Amblyopien im Kindesalter. Beide Erkrankungen sind von harmlosen bakteriellen Bindehautentzündungen oder Allergien durch eine umfassende Untersuchung – im Zweifel in Narkose – abzugrenzen. Bei der hBKK finden sich nicht selten rezidivierende Hordeola in der Vorgeschichte und eine Blepharitis; die Hornhautvaskularisationen sind betont in der unteren Hornhautzirkumferenz zu finden. Die VKK zeigt typische Veränderungen unter dem Oberlid und Limbusveränderungen superior betont. Die Eltern sind über die Chronizität und Rezidivneigung beider Erkrankungen aufzuklären. Die Therapie sollte primär für mindestens ein Jahr geplant werden, um die komplexen immunologischen Prozesse wirksam zu durchbrechen. Dabei ist die Therapie hoch dosiert zu beginnen und dann, je nach Schweregrad und Aktivität (so viel wie nötig, so wenig wie möglich) ein langsames Reduzieren einzuleiten. Vorteilhaft an der topischen Gabe von CSA sind der steroidsparende Effekt und die langfristige Reduktion von Exazerbationen bei der hBKK [28] und VKK [5, 29]. Wir hoffen, dass die dargelegte Datenlage die Hemmschwelle für die Verordnung von CSA auf der kindlichen Augenoberfläche sinken lässt und die Aufmerksamkeit für beide Diagnosen bei Kindern erhöht.

Interessenkonflikt

Prof. Eter: Forschungsförderung und Vortragshonorare von Novartis, Bayer, Allergan. Beratertätigkeit für Apellis Pharmaceuticals, Bayer, Novartis, Roche. Prof. Biermann: Vortragshonorar Santhera und Streamedup. Forschungsförderung der Bielschowsky-Gesellschaft.

Literatur

- [1] Hammersmith KM. Blepharokeratoconjunctivitis in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26: 301–305
- [2] Rodriguez-Garcia A, Gonzalez-Godinez S, Lopez-Rubio S. Blepharokeratoconjunctivitis in childhood: corneal involvement and visual outcome. *Eye (Lond)* 2016; 30: 438–446
- [3] Pleyer U, Leonardì A. [Vernal keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologie* 2015; 112: 177–189; quiz 190–171
- [4] Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 133–147

- 
- [5] Leonardi A, Busca F, Motterle L et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 406–410
- [6] Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 321–338
- [7] Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S et al. Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2525–2531
- [8] Foulks GN, Borchman D, Yappert M et al. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010; 29: 781–788
- [9] Hoffmann F, Wiederholt M. Local treatment of necrotizing scleritis with cyclosporin A. *Cornea* 1985; 4: 3–7
- [10] BenEzra D, Matamoros N, Cohen E. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eyedrops. *Transplant Proc* 1988; 20: 644–649
- [11] Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG et al. Topical treatment of severe corneal ulcers with cyclosporin A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 27: 30–35
- [12] Goichot-Bonnat L, Chemla P, Pouliquen Y. [Cyclosporin A eyedrops in the prevention of high-risk corneal graft rejection. II. Postoperative clinical results]. *J Fr Ophtalmol* 1987; 10: 213–217
- [13] Hoffmann F, Wiederholt M. [Local treatment of corneal transplants in the human with cyclosporin A]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1985; 187: 92–96
- [14] Levy O, Labbe A, Borderie V et al. [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *J Fr Ophtalmol* 2016; 39: 292–307
- [15] Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 247–261
- [16] Diaz-Llopis M, Menezo JL. Penetration of 2% cyclosporin eyedrops into human aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 600–603
- [17] Minguez E, Tiestos MT, Cristobal JA et al. [Intraocular absorption of cyclosporin A eyedrops]. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15: 263–267
- [18] Pfau B, Kruse FE, Rohrschneider K et al. [Comparison between local and systemic administration of cyclosporin A on the effective level in conjunctiva, aqueous humor and serum]. *Ophthalmologie* 1995; 92: 833–839
- [19] Theng J, Zhou L, Tan D et al. Distribution of cyclosporin A in the cornea after topical or oral administration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 83–88
- [20] Small DS, Acheampong A, Reis B et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin A ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 411–418
- [21] Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M et al. Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2020; 212: 116–126
- [22] Leonardi A, Doan S, Amrane M et al. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology* 2019; 126: 671–681
- [23] Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis – randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 455–461
- [24] Doan S, Gabison E, Gatinel D et al. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 62–66
- [25] Flynn TH, Manzouri B, Tuft SJ. Ocular surface squamous neoplasia in an immunosuppressed patient with atopic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol* 2012; 32: 471–473
- [26] Rouimi F, Bouillot A, Baudouin C et al. [Topical cyclosporine A and risk of ocular surface neoplasia]. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41: 122–128
- [27] Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL et al. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm* 2017; 117: 14–28
- [28] Roustas ST. Pediatric blepharokeratoconjunctivitis: is there a ‘right’ treatment? *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 449–453
- [29] Leonardi A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* 2013; 2: 73–88

Treating Severe Pediatric Keratoconjunctivitis with Topical Cyclosporine A

Behandlung der chronischen Keratokonjunktivitis im Kindesalter mit topischem Ciclosporin A

Authors

Julia Biermann¹ , Friederike Bosche¹, Nicole Eter¹, Flemming Beisse²

Affiliations

- 1 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Deutschland
- 2 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Key words

blepharokeratoconjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, corneal neovascularization, cyclosporine, child, therapy

Schlüsselwörter

Blepharokeratokonjunktivitis, vernale Keratokonjunktivitis, Hornhautvaskularisation, Ciclosporin, Kind, Therapie

received

24. 1. 2021

accepted

8. 7. 2021

published online

Bibliography

Klin Monatsbl Augenheilkd 2021

DOI 10.1055/a-1556-1182

ISSN 0023-2165

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Prof. Julia Biermann

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D15, 48149 Münster,
Deutschland

Phone: + 49 (0) 25 18 35 70 01, Fax: + 49 (0) 25 18 35 60 03

julia.biermann@ukmuenster.de

ABSTRACT

The incidence of chronic keratoconjunctivitis, which potentially causes long-term loss of visual acuity due to corneal opacity, is considerably less common in children than in adults. It is therefore in danger of being overlooked. In children the appropriate treatment is therefore often introduced too late, or to an insufficient extent. In this article we would

like to raise awareness about the diagnosis of chronic keratoconjunctivitis in children, and to present an effective treatment plan for severe stages of the disease. There are two forms of chronic keratoconjunctivitis that occur most frequently in children: hyperergic blepharokeratoconjunctivitis (hBKC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC). With hBKC, the patient often has a history of recurring hordeolum and also presents with blepharitis; it is characterized by the marked presence of corneal neovascularization in the lower circumference of the cornea. VKC is typically characterized by changes under the upper eyelid, with marked changes to the superior limbus. If there is a risk of complications involving the cornea, or in the presence of such complications, a consistent long-term topical immunosuppressive and anti-inflammatory treatment is required. Both of these properties are combined in the active ingredient cyclosporine A. Other advantages of topical CSA treatment are its steroid-sparing effect and the long-term reduction of exacerbations. Parents need to be informed about the chronic nature of these two diseases and their tendency to recur; because of these characteristics, treatment, in most cases, should be envisaged for at least one year in order to effectively disrupt the complex immunologic processes. This safeguards the child's visual development and prevents amblyopia caused by scarring and astigmatism. We hope that the data presented will lower the barriers related to prescribing CSA for topical eye application in children.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Kindern wird das Auftreten einer chronischen Keratokonjunktivitis, mit dem Potenzial einer dauerhaften Sehminde- rung durch Hornhauttrübungen, deutlich seltener erwartet als bei Erwachsenen. Folglich wird die notwendige Behand- lung oft zu spät oder nur unzureichend eingeleitet. Mit die- sem Artikel möchten wir auf die Diagnose der chronischen Ker- atokonjunktivitis bei Kindern aufmerksam machen und ein wirksames Behandlungskonzept für die schweren Verlaufsfor- men vorstellen. Zwei Formen der chronischen Keratokonjunkt- ivitis treten im Kindesalter am häufigsten auf: die hypererge Blepharokeratokonjunktivitis (hBKK) und die vernale Kerato-

konjunktivitis (VKK). Bei der hBKC finden sich rezidivierende Hordeola in der Vorgeschichte und eine Blepharitis; die Hornhautvaskularisationen sind betont in der unteren Hornhautzirkumferenz zu finden. Die VKK zeigt typische Veränderungen unter dem Oberlid und Limbusveränderungen superior betont. Sofern Hornhautkomplikationen bestehen oder drohen, ist eine konsequente und langfristige immunsuppressive und entzündungshemmende Lokalthherapie geboten. Diese beiden Eigenschaften vereint der Wirkstoff Ciclosporin A (CSA). Vorteilhaft an der topischen Gabe von CSA sind zudem der ste-

roidsparende Effekt und die langfristige Reduktion von Exazerbationen. Die Eltern sind über die Chronizität und Rezidivneigung beider Erkrankungen aufzuklären, daher sollte die Therapie primär für mindestens 1 Jahr geplant werden, um die komplexen immunologischen Prozesse wirksam zu durchbrechen. Dies sichert die Sehentwicklung und verhindert narben- und astigmatismusbedingte Amblyopien im Kindesalter. Wir hoffen, dass die dargelegte Datenlage die Hemmschwelle für die Verordnung von CSA auf der kindlichen Augenoberfläche sinken lässt.

Introduction

The incidence of chronic keratoconjunctivitis, which potentially causes long-term loss of visual acuity due to corneal opacity, is considerably less common in children than in adults. There is a tendency of underdiagnosis. In children the appropriate treatment is therefore often introduced too late, or to an insufficient extent. Other reasons for this may include the malcompliance which makes a careful diagnosis sometimes difficult, a more conservative attitude, as well as the more conservative approach to prescribing such medicines – based in particular on the assumption that the child's condition is due to one of the more common diagnoses (e.g., bacterial or seasonal allergic conjunctivitis, irritation caused by foreign bodies). In this article we would like to raise awareness about the diagnosis of chronic keratoconjunctivitis in children, and to present an effective treatment plan for severe stages of the disease.

There are two forms of chronic keratoconjunctivitis that occur most frequently in children: blepharokeratoconjunctivitis (BKC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC). Children with BKC account for 15–25% of presentations at pediatric ophthalmology clinics [1]. Parents often report having previously endured months of ineffective treatment with local antibiotics and tear replacement medication and having consulted many different doctors without any improvement. BKC sometimes occurs in association with skin diseases (in particular atopic dermatitis or psoriasis); the ophthalmologist should specifically enquire about these conditions when taking the patient's medical history. BKC is often used as an umbrella term for a range of clinical manifestations; to the best of our knowledge, the use of specific terminology is much less widespread. In this context, the authors would like to promote the use of the term hyperergic (h) BKC. This refers to immunological inflammatory keratoconjunctivitis in children, occurring in conjunction with blepharitis caused by a meibomian gland dysfunction. The inflammatory activity is excessive, and in most cases quickly leads to neovascularization of the cornea in the area near the lower eyelid. This distinguishes hBKC from hyperevaporative keratoconjunctivitis sicca, which occurs frequently in adults, and for which good results can often be achieved through treatment with lubricants and eyelid hygiene. In children, hBKC can manifest from the age of 6 months up to the teenage years; usually it is accompanied with epiphora, photophobia, blepharitis, and the sensation of having a foreign body in the eye. Recurring hordeola are quite often reported at the beginning of the disease and during its pro-

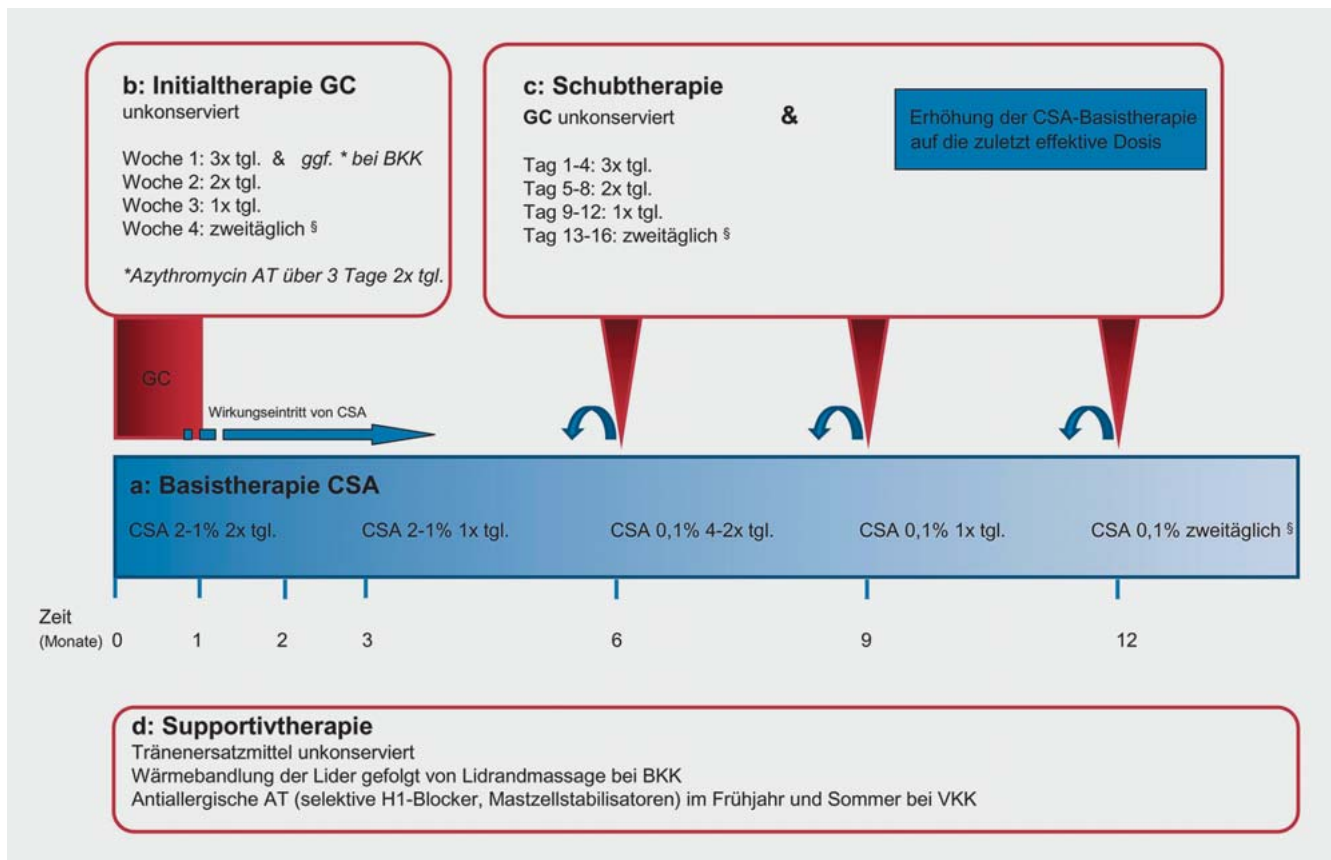
gression. Many factors contribute to the pathogenesis of this disease. Those currently under discussion include colonization of the mucosa by *Staphylococcus aureus*, type IV hypersensitivity reactions, hormonal causes, and an immunogenetic predisposition [2]. There are very few representative studies. Corneal complications have been observed in 39% of affected children, with incidence increasing as a proportion of the time that the disease is left to run its course without adequate treatment [2]. One form of the immune reaction that can occur with hBKC is phlyctenular keratoconjunctivitis. Typical features of this are individual nodules appearing in the conjunctiva or peripheral area of the cornea (phlycten), which may range in character from nodular to ulcerating.

The most important differential diagnosis in children is VKC; this accounts for 0.1–1% of all eye diseases in Central Europe, with a clear increase in incidence from north to south [3]. Etiologies that come into consideration include a genetic predisposition, an allergic aspect (seasonal exacerbation), and environmental factors [4]. Boys are affected around three times more frequently than girls. The average age of disease onset is seven years [5]. Atopy is present in the family history in approximately two thirds of cases. Typical clinical findings are conjunctival hyperemia, mucosal hypersecretion, giant papillae on the underside of the upper eyelid (pathognomonic in the case of the tarsal form), and/or Horner-Trantas dots (eosinophils, granulocytes and epithelial cell deposits), primarily in the area of the upper limbus (limbal form) [3]. The corneal manifestations include superficial punctate keratitis and erosions, and, in advanced stages, shield ulcer. During the course of the disease, thickening and inflammation under the upper eyelid can lead to ptosis.

While hBKC can occur in one or both eyes, VKC occurs more frequently in both eyes; in such cases, asymmetrical progression of the disease is not uncommon [5]. If the disease appears in one eye only, chlamydial follicular conjunctivitis should be considered as a differential diagnosis and ruled out with a smear test. Also, in the case of corneal neovascularization on one side only without involvement of the eyelid or conjunctiva, herpes simplex keratitis should be considered as a possibility.

Treatment Plan and Cases

Chronic hBKC and VKC during childhood often respond poorly or only in the short term to tear replacement medication, antiallergic eyedrops, or antibiotics. Topical glucocorticoids (GCs) act quickly and reliably and are an indispensable part of the initial treatment



► **Fig. 1** Treatment plan for severe hBKC and VKC based on administration of topical CSA. Diagram showing the chronological sequence of the basic therapy with CSA eyedrops (a), initial treatment with GC eyedrops to compensate for the delayed effect of CSA (b), treatment of recurrent attacks, (c) and supportive therapy (d). The initial dose of the CSA eyedrops is determined according to the degree of activity and severity. Active ingredients marked with the symbol § should be tapered off or stopped according to the activity level and patient's response.

in severe stages of the disease. In addition, if GCs prove effective, this supports the hypothesis that the disease has an autoimmune pathogenesis and enables the diagnosis to be confirmed ex juvantibus. However, topical GCs can only be administered for a short time due to their known ocular side effects (increase in intraocular pressure, subcortical cataract, dry eye). Accordingly, recurrences are frequent; these can lead to new complications involving the cornea or worsening of the existing complications. Topical cyclosporine A (CSA) is not known to cause comparable side effects.

► **Fig. 1** represents a diagram of the treatment plan based on topical CSA treatment used in our clinics to treat the severe stages of hBKC and VKC (a: basic therapy). The initial dose is determined according to the level of activity and severity; however, considering the high level of inflammatory activity in children, it is advisable to start with a high dose (CSA 2–1% twice daily). This dose promotes long-term compliance, because an effect is sure to be noticeable after a few weeks. The delayed effect of CSA treatment is due to the pharmacodynamics of cyclosporine (Info Box). For this reason, at the start of the therapy program, it is necessary to administer GC eyedrops as an initial treatment (► **Fig. 1 b**). We recommend administering these unpreserved preparations three times daily to start with and then reducing the dose by one drop each week, tapering off to two or three times per week over the

further course of the treatment. This enables the child and parents to experience short-term treatment success, which builds trust in the further treatment process. In our experience, under this initial treatment plan, the topical GCs can be discontinued after 4–6 weeks, after which the anti-inflammatory effect can be assured by the CSA eyedrops. If the patient shows a stable response to the treatment at the three-month check-ups, the number of daily applications and/or the CSA eyedrop dose can be further reduced (► **Fig. 1 a**). If the patient experiences a recurrence during dose tapering, we recommend treating these attacks (► **Fig. 1 c**) with a short course of GC eyedrops, while at the same time raising the CSA basic therapy back to the level of the last effective dose. The same approach should be taken for seasonal VKC exacerbations that can be expected to occur in spring. To date we have not observed any adverse steroid side effects with this treatment plan. If the patient is unable to tolerate this treatment, modified steroid preparations such as loteprednol and rimexolone can be used as alternatives. Supportive therapy (► **Fig. 1 d**) can also be used to boost the effect of the basic therapy; this may allow to reduce the dose more quickly. In our experience, the measures listed in d do not by themselves have any decisive effect in the case of chronic disease or may also be difficult to perform in children due to a lack of cooperation (e.g., eyelid hygiene).



► **Fig. 2** Findings for a 2-year-old boy with hBKC. **a** and **b** show the initial treatment-naïve findings from examination under anesthesia. The findings after seven months of treatment are presented in **c**.

INFO BOX

Delayed effect of CSA

In the cell, CSA binds to the cyclophilin protein, which inhibits the phosphatase activity of calcineurin. Calcineurin normally dephosphorylates the transcription factor NFAT (nuclear factor of activated T cells), which thereby upregulates the gene expression of inflammatory cytokines and leads to the activation of T cells. If the NFAT remains phosphorylated, the transcription rate of the cytokine genes drops and the proliferation of T cells is inhibited; this means that the immune response and associated inflammation does not take place [6]. Cyclosporine also blocks the resting lymphocytes during the G0 and G1 phase of the cell cycle and inhibits the release of histamine from mast cells and basophils. Because the mechanism of action primarily involves genomic effects, it takes some time until the genes in question are downregulated. Until this happens, lymphocytes that are already activated (and have a lifespan of up to 120 days) will produce an immune response, and the cytokines that are released by them will not be inhibited by cyclosporine. This explains the delayed effect of CSA, which can take up to four months to become apparent.

Below we present two representative patient cases, with images, to illustrate the effect of the topical basic therapy with CSA eye-drops. Every week in our pediatric ophthalmology clinic, we see children with hBKC or VKC that has become chronic. In many cases, there is already active corneal neovascularization. Usually, the patient's history reveals 12 to 18 months of chronic red eye, as well as ineffective treatment with antibiotics or artificial tears. Due to the nature of the complaint and the age of the patient, in most cases it is not possible to perform an adequate slit lamp examination because of the child's glare sensitivity. In some cases, physicians have spent months trying to find an alternative explanation for the child's photophobia, including psychosomatic complaints (affected children are reluctant to go outdoors, they wear visors or sunglasses under normal light conditions, etc.); in the case of children with low-pigment skin and hair, albinism is sometimes assumed to be the cause. In cases where it is not possible to

perform an adequate examination, there is a clear indication for examination under anesthesia.

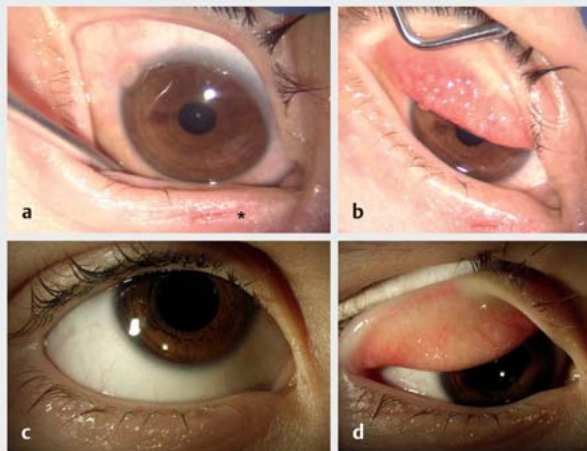
Case 1

A two-year-old boy presented with pronounced mixed injection and corneal neovascularization in both eyes. A closer examination was not possible due to the child's glare sensitivity. The patient had already had these symptoms for 18 months. An examination under anesthesia showed massive injection of the bulbar and tarsal conjunctiva with deep neovascularization of the inferior cornea in both eyes (► **Fig. 2a, b**). Corneal scarring and opacities were noticeable in the visual axis in both eyes. The meibomian gland secretion ducts were enlarged and metaplasia was apparent on both sides, with massive blepharitis and collarettes. No papillae were present in the subtarsal area, only a reactive injection (► **Fig. 2b**). Under anesthesia, an injection solution of dexamethasone 4 mg was administered under the conjunctiva in both eyes, the eyelid rims were treated with a swab and glands in the area were expressed. When performing an examination under anesthesia, it is advisable to take advantage of the opportunity to administer a subconjunctival injection of GCs, seeing as it can sometimes be difficult to administer eyedrops to small children. This enables you to get a head start with the treatment.

Following the diagnosis of hBKC, initial treatment was started with GC eyedrops three times daily, tapering off over five weeks, parallel to a single three-day cycle of azithromycin eyedrops administered twice daily. (Besides its known antibiotic effect, azithromycin also has an anti-inflammatory action [7] which has already been shown to be effective for blepharitis in previous studies [8].) In addition, the patient was started on basic therapy with 2% CSA eyedrops. As a supplement, we also advised treating the eyelid rims with heat and massaging twice daily. After seven months of treatment the patient showed a clear improvement, with complete remission of the corneal neovascularization (some ghost vessels remained) and the conjunctival hyperemia (► **Fig. 2c**). In the meantime, we were able to reduce the CSA eyedrops to 1% once daily.

Case 2

A five-year-old boy presented with itching and raised conjunctival areas that had persisted for the past six months. A slit lamp examination was not possible due to the patient's lack of co-operation,



► **Fig. 3** Findings from a five-year-old boy with VKC. **a** and **b** show the findings from the examination of the right eye performed under anesthesia. In **a** a Horner-Trantas dot can be seen in the temporal limbus, as well as enlargement of the limbus in the upper region. The skin abrasion with atopic dermatitis in the area of the lower eyelid is marked with a star. **b** shows the sub tarsal papillae. After 11 months the Horner-Trantas dot in the right eye had completely resolved (**c**); the sub tarsal papillae in the right eye had almost disappeared (**d**), and the skin of the eyelid had healed.

and according to the referral notes, previous treatment with anti-biotic and antiherpetic eyedrops had been unsuccessful. An examination under anesthesia, which was necessary due to the child's unwillingness to co-operate, revealed an injected conjunctiva in both eyes, with a clear cornea exhibiting an extended limbal vascular arcade. There was one large Horner-Trantas dot in the right eye and two in the left, with numerous giant papillae in the sub tarsal region of the upper eyelid (► **Fig. 3 a, b**). There was no substantial blepharitis; however, the outer skin of the eyelid showed lichenification and a coarse structure, with abrasions associated with neurodermatitis.

With tarsal and limbal VKC (mixed form) and neurodermatitis of the outer eyelid skin, the patient was started on an initial treatment of GC eyedrops three times daily, tapering off over three weeks, with a parallel application of the basic therapy with CSA (2% twice daily), supplemented with pimecrolimus cream applied once daily to the eyelid skin above the eyelashes. After six months the patient showed a clear improvement, and we were able to reduce the CSA eyedrops to 1% twice daily. ► **Fig. 2 c, d** shows the patient's condition another five months later, with complete remission of the Horner-Trantas dots and just a few remaining papillae that had reduced in size (► **Fig. 3 c, d**).

Discussion

Without anti-inflammatory treatment, both hBKC and VKC can progress to a severe condition with corneal opacities. This has a particularly severe and long-term impact on children in the sensitive phase of visual development. If there is a risk of complications

involving the cornea, or in the presence of such complications, a consistent long-term topical immunosuppressive and anti-inflammatory treatment is required. Both of these properties are combined in the active agent, cyclosporine. We are currently able to draw on 36 years of experience using topical CSA in ophthalmology [9]. Interestingly, treatment with topical CSA has already been used in children for some time ($n = 21$, age 4–12 years, CSA 2%) [10]. Unfortunately, in our experience as pediatric ophthalmologists, it seems that physicians in outpatient settings, are often very reluctant to prescribe CSA for children. Possible reasons for this might include:

1. a refusal to prescribe an unapproved treatment,
2. a lack of personal experience and knowledge of CSA,
3. fear of side effects from CSA,
4. and concern that the clinic will end up bearing the cost of the treatment.

In the following we will discuss all of these points in detail.

Approval of topical CSA

Although topical CSA has been used around the world to successfully treat autoimmune inflammatory disease of the eye surface [9, 11] since the mid-80s and later in the context of corneal transplants [12, 13], the first commercially available CSA solution for the treatment of keratoconjunctivitis sicca (0.05% CSA emulsion) was only approved by the FDA in 2003. And the EMA only approved CSA 0.1% eyedrops for use in the EU in 2015. Since then, eyedrops (Ikervis) have been commercially available in Germany for once-daily administration in adults with corneal complications and dry eye who do not respond to treatment with tear replacement medication. In July 2018, the European Commission issued EU-wide approval of CSA 0.1% eyedrops four times daily for the treatment of severe VKC in children and adolescents from the age of four. To date, this product which is marketed under the brand name Verkazia, is not yet available for sale in Germany. Because CSA eyedrops of any strength have so far not been approved in Germany for the treatment of hBKC and VKC in children, this off-label use must always be explained to parents in advance. Pursuant to section 73(3) of the German Medicinal Products Act, Verkazia can only be purchased as a single consignment via the international pharmacy. The ingredients and dosage (CSA 0.1%) of Verkazia and Ikervis are identical, according to the respective package information leaflets, and both products also feature the addition of a 0.05 mg cetalkonium chloride per milliliter emulsion; with a target dose of 0.1% CSA, this means that we currently resort to Ikervis eyedrops.

Experience and knowledge of topical CSA in ophthalmology

From the numerous animal and human studies that have been conducted to date, we can surmise that topical CSA applied to the eye generates a beneficial, non-cytotoxic immunosuppressive and anti-inflammatory effect, without damaging the ocular structures or weakening the body's immune system [14, 15]. The extent of systemic exposure to CSA following topical administration has previously been investigated in studies of CSA 0.5% and 2% in adults [16–19]; only one of these studies found evidence of CSA

in the blood [18], although the treatment was not continued over the long term. With CSA 0.1% administered over a whole year, concentrations of CSA that exceeded the limit of quantification were only measured in 7 out of 128 adult blood samples (5.5%), the maximum value detected being 0.3 ng/mL [20]. Fortunately, we also have data relating to children. In a 12-month double-blind vehicle-controlled clinical study (VEKTIS study [21, 22]), 169 pediatric patients (mean age: 9.2 years, range: 4–17 years) with severe VKC and keratitis were treated for the first four months (phase 1) with CSA 0.1% four times daily (high dose), or CSA 0.1% twice daily (low dose), or with placebo four times daily (vehicle-randomized). From month 4 to month 12 (phase 2), the patients randomized to the vehicle group were switched to CSA 0.1% (four times daily or twice daily). Blood concentrations of CSA 0.1% were measured prior to application and at 2, 4 and 12 months into the treatment. According to measurements taken after 4 and after 12 months of ocular administration of CSA 0.1% four times daily, out of the high-dose group (n = 50 and 68 respectively), 20 and 38 patients respectively had blood CSA concentrations below the limit of detection (0.050 ng/mL), and 13 and 10 patients respectively had concentrations below the lower limit of quantification (0.100 ng/mL). Measurable quantities, which did not exceed 0.670 ng/mL after 4 months and 0.291 ng/mL after 12 months of treatment, were detected in 14 and 12 patients respectively. These values are considered to be negligible. Similarly, in an earlier study of CSA 0.05% eyedrops involving 31 children (mean age: 9.8 years, range: 7–19 years) with VKC, no systemic side effects were detected [23]. Another pediatric study (participants aged 4 to 15 years) of severe hBKC investigated the use of CSA 2% four times daily [24]. This study was admittedly based on a small number of cases but reported good tolerance and a sustained effect of the monotherapy with no detectable CSA concentrations in the blood over a mean treatment period of 13.9 months. These study results are highly encouraging. They prompt us to speculate that no undesirable severe side effects are to be expected even with higher local CSA doses in children, especially given that, in our experience, the dose can be rapidly tapered over just a few months. However, to date there have been no controlled randomized prospective studies to assess the efficacy of CSA for treating hBKC in children.

Range of side effects from topical CSA

In the clinical studies, the most common side effects from CSA 0.1–2% were eye pain and ocular pruritus; in general, these were transient and occurred during the application of the drops. Ocular hyperemia, a sensation of foreign bodies in the eye, increased tear production, blurred vision, and erythema and edema of the eyelid have also been described. If local irritation reactions occur on application of the CSA eyedrops, we recommend that parents administer the drops in bed after the child wakes up and/or before the child falls asleep (so that the child can rest with their eyes closed until the discomfort subsides). Using cooled eyedrops can also reduce local irritation reactions. However, most children tolerate the treatment very well. Based on conventional studies on safety pharmacology, toxicity with repeated administration, phototoxicity and photoallergy, genotoxicity and carcinogenic potential, reproductive toxicity and developmental toxicity, the preclin-

ical data for topical CSA do not present any particular risks to humans [14, 15]. To date, there has been no evidence to connect topical use of CSA to the appearance of neoplasms on the eye surface [25, 26].

Procurement and Funding

The higher-dose, 1–2% CSA emulsions in oil can be prepared by pharmacists under cleanroom conditions in accordance with New German Formulary (NRF) 15.21. Due to its high molecular weight and hydrophobic properties, CSA is poorly soluble in water; this is why it is usually dissolved in an oil-in-water emulsion [27]. You can apply to the health insurance provider at the start of the therapy process to cover the cost of treatment with CSA eyedrops, seeing as there is no other approved medication with the same active ingredient available in Germany for these indications. Nevertheless, it is advisable to keep detailed documentation of the previous treatments and course of the disease.

Conclusion

With hBKC and VKC, corneal scarring can be prevented through consistent anti-inflammatory treatment started at an early stage. This safeguards the child's visual development and prevents amblyopia caused by scarring and astigmatism. Both diseases can be distinguished from harmless bacterial conjunctivitis or from allergies by performing a comprehensive examination – under anesthesia, if necessary. With hBKC, the patient often has a history of recurring styes and also presents with blepharitis; it is characterized by the marked presence of corneal neovascularization in the lower circumference of the cornea. VKC is typically characterized by changes under the upper eyelid, with marked changes to the superior limbus. Parents need to be informed of the chronic nature of the two diseases, and their tendency to recur. In most cases, treatment should be envisaged for at least a year in order to effectively disrupt the complex immunologic processes. Treatment should start with a high initial dose, gradually tapered according to the degree of severity and activity (based on the principle of using the smallest amount needed to achieve the desired effect). Other advantages of topical CSA treatment are its steroid-sparing effect and the long-term reduction of exacerbations that can arise with hBKC [28] and VKC [5, 29]. We hope that the data presented will lower the barriers related to prescribing CSA for topical eye application in children, and also raise awareness about the diagnosis of both of these diseases in pediatric cases.

Conflict of Interest

Prof. Eter: Fa. Novartis: Research Funding, Speaker's Honoraria, Study grant to department, Advisory Board. Fa. Bayer: Research Funding, Speaker's Honoraria, Consultant fees, Advisory Board. Fa. Allergan: Research Funding, Speaker's Honoraria, Advisory Board. Fa. Roche: Advisory Board. Advisor: Apellis Pharmaceuticals, Alcon, Bayer, Novartis, Roche. Lecture fees: Apellis Pharmaceuticals, Bayer, Novartis, Roche. Research grant: Bayer, Novartis. Prof. Biermann: Santhera and Streamedup: Speaker's Honoraria. Bielschowsky-Gesellschaft: Research Funding.

References

- [1] Hammersmith KM. Blepharokeratoconjunctivitis in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26: 301–305
- [2] Rodriguez-Garcia A, Gonzalez-Godinez S, Lopez-Rubio S. Blepharokeratoconjunctivitis in childhood: corneal involvement and visual outcome. *Eye (Lond)* 2016; 30: 438–446
- [3] Pleyer U, Leonardi A. [Vernal keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologie* 2015; 112: 177–189; quiz 190–171
- [4] Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 133–147
- [5] Leonardi A, Busca F, Motterle L et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 406–410
- [6] Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 321–338
- [7] Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S et al. Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2525–2531
- [8] Foulks GN, Borchman D, Yappert M et al. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010; 29: 781–788
- [9] Hoffmann F, Wiederholt M. Local treatment of necrotizing scleritis with cyclosporin A. *Cornea* 1985; 4: 3–7
- [10] BenEzra D, Matamoros N, Cohen E. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eyedrops. *Transplant Proc* 1988; 20: 644–649
- [11] Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG et al. Topical treatment of severe corneal ulcers with cyclosporin A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 27: 30–35
- [12] Goichot-Bonnat L, Chemla P, Pouliquen Y. [Cyclosporin A eyedrops in the prevention of high-risk corneal graft rejection. II. Postoperative clinical results]. *J Fr Ophtalmol* 1987; 10: 213–217
- [13] Hoffmann F, Wiederholt M. [Local treatment of corneal transplants in the human with cyclosporin A]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1985; 187: 92–96
- [14] Levy O, Labbe A, Borderie V et al. [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *J Fr Ophtalmol* 2016; 39: 292–307
- [15] Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 247–261
- [16] Diaz-Llopis M, Menezo JL. Penetration of 2% cyclosporin eyedrops into human aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 600–603
- [17] Minguez E, Tiestos MT, Cristobal JA et al. [Intraocular absorption of cyclosporin A eyedrops]. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15: 263–267
- [18] Pfau B, Kruse FE, Rohrschneider K et al. [Comparison between local and systemic administration of cyclosporin A on the effective level in conjunctiva, aqueous humor and serum]. *Ophthalmologie* 1995; 92: 833–839
- [19] Theng J, Zhou L, Tan D et al. Distribution of cyclosporin A in the cornea after topical or oral administration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 83–88
- [20] Small DS, Acheampong A, Reis B et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin A ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 411–418
- [21] Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M et al. Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2020; 212: 116–126
- [22] Leonardi A, Doan S, Amrane M et al. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology* 2019; 126: 671–681
- [23] Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis – randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 455–461
- [24] Doan S, Gabison E, Gatineau D et al. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 62–66
- [25] Flynn TH, Manzouri B, Tuft SJ. Ocular surface squamous neoplasia in an immunosuppressed patient with atopic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol* 2012; 32: 471–473
- [26] Rouimi F, Bouillot A, Baudouin C et al. [Topical cyclosporine A and risk of ocular surface neoplasia]. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41: 122–128
- [27] Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL et al. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm* 2017; 117: 14–28
- [28] Rousta ST. Pediatric blepharokeratoconjunctivitis: is there a 'right' treatment? *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 449–453
- [29] Leonardi A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* 2013; 2: 73–88