

# VKC hos børn og unge – Klinisk retningslinje

Dansk Oftalmologisk Selskab, Danske Øjenlægers Organisation, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Allergologisk Selskab.

Forfatter: Marie Louise Roed Rasmussen

Arbejdsgruppe:

Daniella Bach-Holm

Josefine Gradman

Steffen Heegaard

Birgitte Justesen

Christel Asserina Bjerregaard Jørgensen

Line Kessel

Henrik Fomsgaard Kjær

Dorte Ancher Larsen

Bettina Behrmann Lehrmann

Jens Lindegaard

Yousif Subhi

Anne Katrine Wiencke

## Kommissorium:

Kommissoriet for denne retningslinje er at formulere en national retningslinje for udredning og behandling af børn og unge med vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Baggrunden for behovet for en national guideline er, at der indenfor de seneste år er markedsført ny bekostelig medicin til behandling af VKC i Danmark. Dette fordrer en evidensbaseret tilgang til behandlingsvalg.

## Centrale budskaber

VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS (VKC) kan ubehandlet medføre corneal skade, der kan føre til irreversibel synsnedsettelse.

Differential-diagnostisk læner VKC sig op ad atopisk keratoconjunctivit og allergisk rhinoconjunctivit. Der er flere fællestræk men hvor gigant-papiller og Horner-Trantas-dots og shild ulcera primært ses hos børn med VKC. Sygdommene kan ses som et kontinuum/spektrum af lidelser, hvor atopisk keratoconjunctivit, rhinoconjunctivit og IgE medieret allergi er forværende faktorer.

Den primære behandling er vedligeholdelsesbehandling med antihistamin og mastcelleinhæbitorer, der kan kombineres med steroid øjendråber i perioder med stor sygdomsaktivitet. I mere alvorlige stadier kan sygehusbehandling med depotinjektioner med kenalog substarsalt eller cyclosporin øjendråber være nødvendige.

## Målgruppe for vejledningen:

Øjenlæger, der varetager udredning og behandling af patienter med VKC.

## Afgrænsning af patientgruppen

VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS (VKC) er en sjælden, men svær form for allergisk conjunctivitis, der rammer børn. 80% debuterer inden 10-årsalderen. Drengene er ramt 3-4 gange oftere end piger. VKC forekommer globalt, og ses hyppigst i Middelhavsområdet, Mellemøsten, Afrika, Mellemamerika og det indiske subkontinent og sjældnere i Nordeuropa, Nordamerika og Australien (Leonardi 2013, Singhal et al. 2019). VKC ses oftere hos patienter med atopisk familiehistorie, men en egentlig genetisk komponent har ikke kunnet påvises. (Kumar 2009)

Vernal betyder forår, men selvom VKC er kendetegnet ved forværring i forår og sommermånederne, vil 60% af VKC-patienterne også opleve opblussen om vinteren. (Leonardi, Motterle & Bortolotti 2008, Leonardi & Secchi 2003)

VKC findes hos voksne, men dette er yderst sjældent og udgør <3% af patienterne. (Di Zazzo, Bonini & Fernandes 2020) Derfor vil denne gruppe ikke blive særskilt behandlet her.

## Kliniske karakteristika

VKC er kendetegnet ved allergisk betændelse i øjets overflade. Subjektivt giver tilstanden anledning til fotofobi, rødme, sekretion, kløe og smerter. Objektivt ses conjunctival hyperæmi, strengformet slim/mucus dannelse, gigant-papiller på den øvre tarsale conjunctiva (cobblestone-papilla), gelatinøs infiltrering af den corneosclerale limbus med hvid-gule knuder (Horner-Trantas-dots), overfladisk punktata keratopati, pannus dannelse og hornhinde-sår (shield ulcer). Keratitis og andre hornhindekomplikationer ses hos 25% -50% og kan ubehandlet medføre synstab. VKC er bilateral i 98% af patienterne, men debuterer hos en større gruppe ensidigt (Colleen Halfpenny, M.D., Jordan Scott Masters, MD, Maria A. Woodward, MD and Vatinee Bunya 2020, Leonardi & Secchi 2003, Singhal et al. 2019)

Alvorlig VKC kan forårsage betydelige begrænsninger i daglige aktiviteter såsom skolearbejde, påvirke barnet psykosocialt samt reducere livskvaliteten. Symptomer er ofte sæsonbetinget, men kan persistere hele året rundt i varierende styrke. (Sacchetti et al. 2007)

Patogenetisk antages VKC at skyldes en allergisk type 1 reaktion samt en cellemedieret type 4 reaktion. VKC menes at afspejle både et IgE- og ikke-IgE-medieret respons, hvor Th2-celler og Th2-afledte cytokiner kan inducere IgE (ca. 50% af patienterne er IgE-positive) og aktivere mastceller, eosinofile, neutrofile og muligvis residente celler, herunder hornhindekeratocytter og conjunctivale fibroblaster. Som et resultat frigives adskillige mediatorer fra disse celler, hvilket forårsager okulær inflammation og remodellering af det okulære væv.

I Nordeuropa er prævalensen af VKC estimeret til at ligge imellem 1.16 – 10.55%. men det er vanskeligt at finde et præcist estimat. Incidensen er formentlig stigende pga. ændringer i

demografien relateret til immigration. (Henriksen et al. 2015, Leonardi et al. 2006, Montan et al. 1999)

## Diagnostik og stadienddeling

Der findes ingen specifikke diagnostiske tests, der kan afgrænse VKC fra andre allergiske øjenlidelser og diagnostikken beror derfor på en samlet vurdering af patientens symptomer og de kliniske fund. Limbale forandringer, gigant-papiller eller shield ulcera er patognomonisk for VKC i denne aldersgruppe og mindst en af de tre kliniske fund skal være til stede for at stille diagnosen.

VKC kan opdeles i en tarsal, en limbal og en blandet form.

VKC kan graderes efter Bonini skalaen.

- Grad 1: mild conjunctival reaktion, alm papiller, let rødme. **Cornea er ikke involveret**
- Grad 2: daglige symptomer, multiple alm papiller og rødme - **limbal påvirkning og punktat keratit**
- Grad 3: udtalte symptomer, gigant-papiller, svær rødme, chemosis og lysskyhed - **limbal påvirkning med ødem, få Horner-Trantas-dots, karindvækst og punktat keratit**
- Grad 4: invaliderende symptomer, gigant-papiller, svær rødme, chemosis og lysskyhed - Horner-Trantas-dots, **shield ulcerus**

## Clinical Grading: The Bonini Scale

**Mild:** Occasional, short-lived symptoms. Mild conjunctival hyperemia and papillary reaction.  
**Corneal involvement absent.**

**Moderate:** Daily symptoms during the season. Moderate conjunctival hyperemia and papillary reaction. Moderate corneal involvement

**Severe:** Daily symptoms impact daily activities. More severe ocular surface inflammation with severe papillary reaction. **Superficial punctate keratitis.**

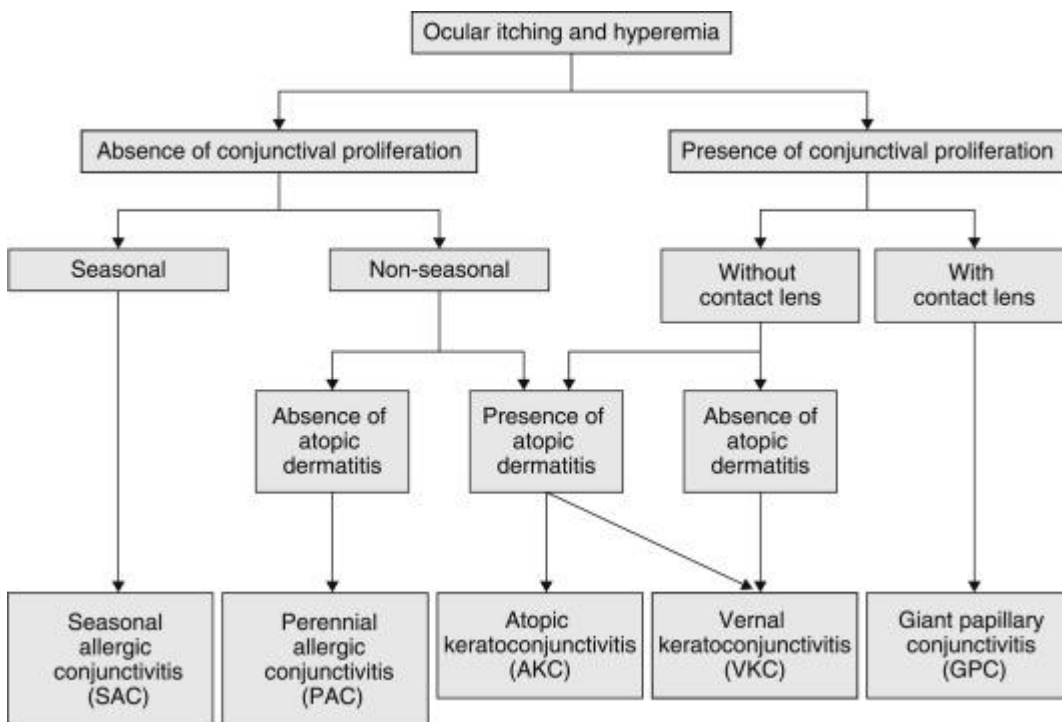
**Very severe:** Severe, daily symptoms. Severe corneal involvement and ocular surface inflammation with limbal reaction or papillary injection with mucous discharge.  
**Corneal erosion or ulceration.**



Bonini skalaen arbejder oprindeligt også med et stadie 0 og 5. VKC-grad 0 er uden nogen symptomer og uden behov for behandling. VKC-grad 5 refererer til en kronisk form i rolig fase efter svær opblussen. Den ses oftest uden for pollensæsonen med mild conjunctival reaktion og evt. fibrose på tarsus og fornix, corneal makulering og pseudogeontoxon (hvidlig uklar ring i cornea langs limbus). (Bonini et al. 2007, Zicari et al. 2019)

## Differential diagnostik

Allergiske conjunctivitter kan deles op efter nedenstående skema, hvor gigant-papiller, Horner-Trantas-dots og shield ulcus alene ses ved VKC. Sygdommene skal nok ses som et kontinuum/ spektrum af lidelser hvor allergisk conjunctivit/ rhinoconjunctivit er det almindelige og hvor atopisk keratoconjunctivit og VKC er de alvorlige manifestationer.



(Miyazaki et al. 2020)

## Evidensgennemgang - behandling.

Et nyligt systematisk review med netværksmetaanalyse gennemgik evidensen for behandling af VKC baseret på 39 klinisk randomiserede studier, der samlet inkluderede 2046 børn i alderen 7-18 år fra 15 lande rundt i verden. (Rasmussen et al. 2021) "*Comparative Efficacy of Medical Treatments for Vernal Keratoconjunctivitis in Children and Young Adults: A Systematic Review with Network Meta-Analyses*" Marie Louise Roed Rasmussen, MD PhD; Marianne Guldager Schou, MD; Daniella Bach-Holm, MD PhD; Steffen Heegaard, MD DMSc; Christel Asserina Bjerregaard Jørgensen, MD PhD; Line Kessel, MD PhD; Anne Katrine Wiencke, MD PhD; Yousif Subhi, MD PhD). I det store billede viste meta-analysen, at steroider virker godt på VKC både på de subjektive symptomer og objektive fund, samt at mere potente steroider har den største effekt. Kenalog virkede som det eneste stof på alt. Man bør dog være opmærksom på risikoen for bivirkninger ved behandling med steroider – ikke mindst risikoen for steroid-induceret stigning af det intraokulære tryk og derved måske glaukom, samt kataraktudvikling. For de øvrige stofgrupper var effekten mere varierende på tværs af kliniske tegn og symptomer (tabel 1), hvilket ikke mindst skyldes en stor forskellighed i studiedesign, -kvalitet og måde at opgøre effekt på. Metaanalysen afdækker derved behovet for et konsensusstudie for VKC, så man i fremtiden kan undgå disse problemer.

**Tabel 1:** Effektiviteten af behandlinger på kliniske symptomer og tegn. Undersøgte forbindelser er anført i henhold til farmakologiske grupper, og forbindelsesspecifikke resultater fra netværksmetaanalyser for hvert symptom og tegn er angivet med rang, effektstørrelse (Cohen's d) sammenlignet med placebo og konfidensinterval for effektstørrelsen. Rangering (det laveste tal angiver den bedste placering) er farvekodet baseret på kvartiler (1. i grøn, 2. i gul, 3. i orange og 4. i rød).

Pharmacological group	Compound	Itching	Tearing	Photophobia	Foreign body sensation	Hyperemia	Punctate keratitis	Horner-Trantas dots	Giant papillae
Topical mast cell stabilizers	Sodium cromoglycate	Rank: 16 $d = -0.39$ -1.01 to -0.24	Rank: 1 $d = -3.58$ -7.24 to 0.09	Rank: 13 $d = 0.00$ -0.92 to 0.92	Rank: 7 $d = -0.33$ -1.46 to 0.81	Rank: 11 $d = -0.47$ -2.56 to 1.63	Rank: 8 $d = -0.86$ -1.41 to -0.30	Rank: 9 $d = -0.72$ -1.06 to -0.37	Rank: 8 $d = 0.00$ -0.49 to 0.49
Topical antihistamines	Levocabastine	Rank: 10 $d = -0.85$ -1.51 to -0.20	Rank: 5 $d = -1.83$ -2.58 to -1.09	Rank: 7 $d = -1.29$ -1.98 to -0.60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Topical dual acting agents	Ketitofen fumerate	Rank: 9 $d = -0.91$ -1.65 to -0.18	Rank: 4 $d = -2.24$ -6.42 to 1.95	Rank: 8 $d = -1.27$ -2.52 to -0.03	N/A	Rank: 9 $d = -0.80$ -1.98 to 0.37	Rank: 4 $d = -2.39$ -3.76 to -1.01	Rank: 13 $d = -0.30$ -1.43 to 0.84	Rank: 11 $d = 0.10$ -1.01 to 1.21
	Olopatadine	Rank: 8 $d = -1.07$ -2.17 to 0.03	Rank: 12 $d = -0.15$ -0.74 to 1.05	N/A	Rank: 2 $d = -1.06$ -2.15 to 0.04	Rank: 10 $d = -0.62$ -1.73 to 0.50	N/A	N/A	Rank: 13 $d = 0.42$ -0.63 to 1.46
Topical corticosteroids	Dexamethasone	Rank: 6 $d = -1.12$ -2.09 to -0.15	Rank: 11 $d = -0.03$ -0.76 to 0.70	Rank: 6 $d = -1.54$ -2.60 to -0.47	N/A	Rank: 4 $d = -1.40$ -2.38 to -0.42	Rank: 3 $d = -2.42$ -3.63 to -1.20	Rank: 6 $d = -0.87$ -1.81 to 0.06	Rank: 7 $d = -0.07$ -0.97 to 0.84
	Difluprednate	Rank: 4 $d = -1.95$ -5.00 to 1.11	N/A	Rank: 2 $d = -2.38$ -5.47 to 0.70	N/A	N/A	N/A	Rank: 1 $d = -1.83$ -4.87 to 1.22	Rank: 3 $d = -1.06$ -4.09 to 1.98
Topical NSAIDs	Ketorolac tromethamine	Rank: 1 $d = -2.53$ -4.10 to -0.96	Rank: 7 $d = -0.86$ -2.18 to 0.47	Rank: 4 $d = -1.84$ -3.35 to -0.33	Rank: 1 $d = -2.10$ -3.61 to -0.59	N/A	Rank: 1 $d = -2.49$ -4.11 to -0.87	Rank: 12 $d = -0.54$ -1.96 to 0.89	Rank: 8 $d = 0.00$ -1.40 to 1.40
Topical calcineurin inhibitors	Cyclosporine	Rank: 7 $d = -1.07$ -2.02 to -0.12	Rank: 10 $d = -0.18$ -0.88 to 0.52	Rank: 5 $d = -1.71$ -2.75 to -0.66	Rank: 2 $d = -1.06$ -2.00 to -0.11	Rank: 7 $d = -1.15$ -2.11 to -0.19	Rank: 1 $d = -2.49$ -3.69 to -1.29	Rank: 10 $d = -0.69$ -1.60 to 0.22	Rank: 8 $d = 0.00$ -0.88 to 0.88
Topical cytokines	Interferon alpha 2b	Rank: 17 $d = -0.24$ -1.69 to 1.20	N/A	Rank: 14 $d = 0.12$ -1.81 to 2.05	Rank: 10 $d = 0.25$ -1.38 to 1.88	Rank: 5 $d = -1.26$ -2.90 to 0.39	Rank: 7 $d = -1.06$ -2.35 to 0.22	Rank: 7 $d = -0.86$ -2.22 to 0.50	N/A
Non-topical treatment modalities	Supratarsal triamcinolone	Rank: 3 $d = -1.95$ -6.95 to 3.05	N/A	Rank: 1 $d = -2.38$ -7.40 to 2.64	N/A	N/A	N/A	Rank: 2 $d = -1.83$ -6.82 to 3.17	Rank: 1 $d = -1.54$ -6.53 to 3.45

## Farmakologiske behandlingsmuligheder i Danmark:

### Antiallergiske øjendråber:

**Virkningsmekanisme:** Lokal virkende topikale H<sub>1</sub>-receptorblokerende, antiinflammatorisk og eller mastcellestabiliserende (hæmmer derved frigørelsen af histamin). Antazolin har ligeledes virkning som sympatomimetikum, der modvirker hævelse af slimhinde.

**Bivirkninger:** øjenirritation, øjenkløe, øjensmerter, hovedpine, corneal hyperæmi. Øjentørhed, træthed, tørhed i næsen. Næsten alle de opgivne præparater kan i sjældne tilfælde (0,01-0,1%) give corneaerosion.

### Tilgængelige præparater:

Dråber der findes uden konserveringsmidler, er noteret med \*

H<sub>1</sub>-receptorblokerende:

- Azelastinhydroclorid (Allergodil) 0,5mg/ml, 1 dråbe x 2-4 dagl. Ingen fast pris
- Naphazolin (Antistina-privin og Naphazolin). 5mg+0,25mg/ml, 1 dråbe x 3-4 dagl. Pris 225 kr/10ml
- Emedastin (Emadine og Emadine ukonc\*) 0,5mg/ml, 1dråbe x 2 dagl. Pris 130kr/5 ml og ca 151,50 for 30 engangs ampuller.
- Levocabastin (Benaliv) 0,5mg/ml, 1 dråbe 2-4 dagl. Ingen fast pris

Mastcellestabilisator:

- Natrium cromoglicat (Lecrolyn og Lomudal)40mg/ml, 1 dråbe x 2 -4 dagl. Ingen fast pris

Kombination: H<sub>1</sub>-receptorblokerende + Mastcellestabilisator

- Opatadin (Opatanol) 1mg/ml, 1 dråbe x2. Pris 80-175kr/5 ml. Billigst i 3 styks pakning.
- Ketotifen (Zadithen og Zadithen ukonc\*) 0,25mg/ml, 1 dråbe x 2 dagl. Ingen fast pris

(Leonardi 2013, Promedicin.dk 2020, Singhal et al. 2019)

### Steroid:

**Virkningsmekanisme:** Glucocorticoider har multiple virkningsmekanismer. De virker ved at dæmpe inflammation, ved at reducere koncentrationen, distributionen og funktionen af de perifere leukocytter via påvirkning af deres inflammatoriske cytokiner og chemokiner og andre mediatorer af inflammation. Makrofagers og andre antigen-præsenterende cellers funktioner begrænses. Specielt makrofagernes evne til phagocytose og drab af mikroorganismer og produktion af signal stoffer mindskes.

Derudover induceres vasokonstriktion ved undertrykkelse af mastcelle degranulering. Antistofproduktionen mindskes. (Katzung 2000, Weiner 2013)

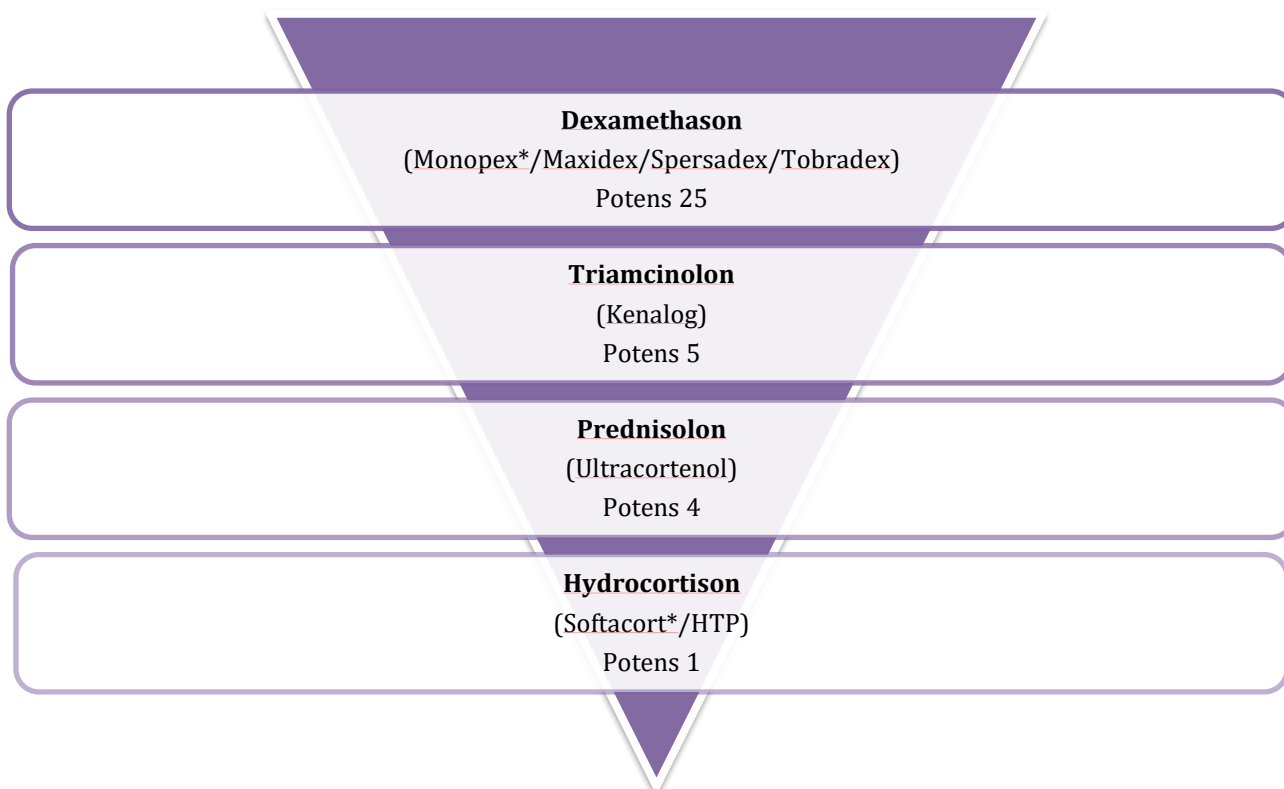
**Bivirkninger:** Bivirkninger til topical steroid behandling er: Øjenirritation, Øjensmerter. Corneaerosion, Corneal udtynding, cornealt ødem og conjunctival hyperæmi.

Keratoconjunctivitis sicca. Allergiske reaktioner i øjet, corneaperforation, glaukom, katarakt, Synsforstyrrelser (synsfeltdefekter og nedsat skarpsyn). Binyrebarkinsufficiens, hyperkorticisme.

I ikke-vestlige lande har VKC patienter en øget forekomst af blindhed, der primært skyldes komplikationer til steroid behandling. Det er opgjort at ca. 28% af VKC-populationen vil kunne få steroidbetinget trykstigning og 2-7 % vil få glaukom. (Ang et al. 2012, Gupta et al. 2015, Singhal et al. 2019)

### **Tilgængelige præparater:**

Kan gives i forskellig potens. Jo højere potens – jo større effekt, men også en øget risiko for bivirkninger såsom trykstigning og kataraktudvikling.



Potens angives her i forhold til hydrokortison. (Katzung 2000, Singhal et al. 2019, Weiner 2013)

### Topikalt:

- Dexamethasone (Maxidex/Monopex\*) 1mg/ml. 1 dråbe x 1-12 gange dagl .  
Pris 37,5 kr/ 5ml som ukonserveret behandling 77,5 kr for 30 ampuller/ 198,90 kr for 100 ampuller
- Prednisolon Øjensalve 0,5%. (Ultracortenol) 5mg/1g, 1 appl 1-3 gange dagl. Pris 138,20 kr/5g

- Hydrocortison (Softacort\*) 3,35/1ml, 1-2 dråber 2-4 gange dagl. Pris 30 ampuller for 121,85 kr

#### Lokal injektion:

- Kenalog :1 ml indeholder 40 mg Triamcinoloneacetonid:
- Syntetisk glukokortikoid med protraheret virkning. Dosis 0,5-1,0 ml/ øjenlåg. Pris 1 hætteglas med 1ml koster 68,10 kr

#### Steroid og antibiotika i kombination

- Dexamethasonnatriumphosphat og 5 mg chloramphenicol (spersadex) 1mg/ml, 1 dråbe x 3-5 gange dagl. Pris 5 ml koster fra 100,45 – 111,25 kr.
- Dexamethasone og 3 mg tobramycin (tobradex)1mg/ml, 1 dråbe x 3-5 gange dagl. Pris: 5ml koster fra 69,75kr – 101,80 kr.
- Dexamethason (som metasulfabenzoat), framycetinsulfat og gramicidin (Sofradex) i hhv 0,5mg+5mg+50 mikrogram/1ml, 1 dråbe x 3-4 dagl. Pris 123, 80 kr pr 5 ml.
- Hydrocortison, oxytetracyclin og Polymyxin-B-sulfat (HTP/ hydropol) I hhv. 15mg + 5 +10.000 IE / 1ml, 1-2 dråber 3 gange dagl. Pris ca 58 kr/ 5 ml. (Promedicin.dk 2020)

I den kliniske hverdag er det dog vigtigt at erindre, at potens ikke er ækvivalent med styrke. Med styrke forstås koncentration af det aktive lægemiddelstof i et præparat. Potens defineres farmakologisk som mængden af lægemiddelstof som skal indgives for at opnå et bestemt respons. Steroidpotensen som opgives i lærebøgerne, er oprindeligt baseret på forsøg med absorption over hud tilbage i 1950'erne. Derudover giver forskellige hjælpestoffer i præparaterne øget absorption. Konserveringsmidler (f.eks. Benzalkoniumchlorid) og forhøjet salt niveau giver ligeledes større penetration i vævet og derved større absorption.

## **Topikale calcineurin inhibitorer**

### **Ciclosporin**

**Virkningsmekanisme:** Ciclosporin (og tacrolimus) inhiberer calcineurin, der er et intracellulært signal protein. Derved hæmmes produktionen af cytokiner (bl.a. Interleukin 2) og chemokiner med virkning på primært T lymfocytter, hvorved T-lymfocytternes aktivitet nedreguleres. Ciclosporin hæmmer ligeledes IgE-afhængig frigivelse af histamin fra mast-celler samt aktiviteten af eosinophile granulocytter. (Leonardi 2005, Leonardi et al. 2019, Vichyanond & Kosrirukvongs 2013)

**Bivirkninger:** kraftig forbigående rødme og svie.

**Pris:** Verkazia markedsføres i Danmark til behandling af VKC, med generelt tilskud til børn > 4 år.

Prisen er forsat høj (ca. 3500kr for 120 engangsampuller). Recepten kan ikke "re-intieres"

#### **Tilgængelige præparater:**

- Ciclosporin. Emulsion øjendråber (Ikervis) 1mg/ml, 1 dråbe x1 dagl.



- Ciclosporin. Emulsion øjendråber (Verkazia) 1mg/ml – x 4 dagl

Ciclosporin som monoterapi er beskrevet i Vektis studiet, som er et klinisk dobbeltblindet, randomiseret multicenter studie, der involverede 169 4-18-årige med vernal keratoconjunctivitis. Her viste ciclosporin øjendråber x 4 daglig at nedsætte graden af keratitis og specielt at nedsætte antallet af udtørningspletter på cornea (Oxford score), give færre symptomer og bedring i Quality of Life. Brugen af ciclosporin øjendråber nedsatte også brugen af steroid rescue dråber. Effekten af ciclosporin øjendråber x 2 daglig gav lige så god effekt som gange 4 daglig på de objektive cornea parametre, men ciclosporin øjendråber x 4 daglig gav bedre Quality of Life. Desuden har et andet studie vist, at ovenstående effekt varer ved i minimum 12 måneder ved behandling og at ciclosporin er et sikkert stof med kun få bivirkninger. (Bremond-Gignac et al. 2020, Leonardi et al. 2019)

### **Tacrolimus:**

Findes ikke tilgængeligt som topical behandling i Europa. Det bliver magistralt fremstillet i enkelte lande (Italien). Forhandles i Asien og er på vej ind på det nordamerikanske marked. I komparative studier mellem ciclosporin og tacrolimus er stofferne ligeværdige. (Labcharoenwongs et al. 2012)

### **NSAID**

**Virkningsmekanisme:** hæmmer prostaglandinsyntesen ved at hæmme cyclooxygenasen.

**Bivirkninger:** øjenirritation, øjensmerter, sløret syn, conjunctivit, forøgelse af det intraokulære tryk, conjunctival hyperæmi, synsforstyrrelser, retinal blødning, uveit, øjenkløe, øjenlågsødem, allergiske reaktioner, hovedpine, corneal ulceration, bronkospasme, forværring i astma. Sjældent (0,01-0,1%) corneaerosion.

### **Tilgængelige præparater:**

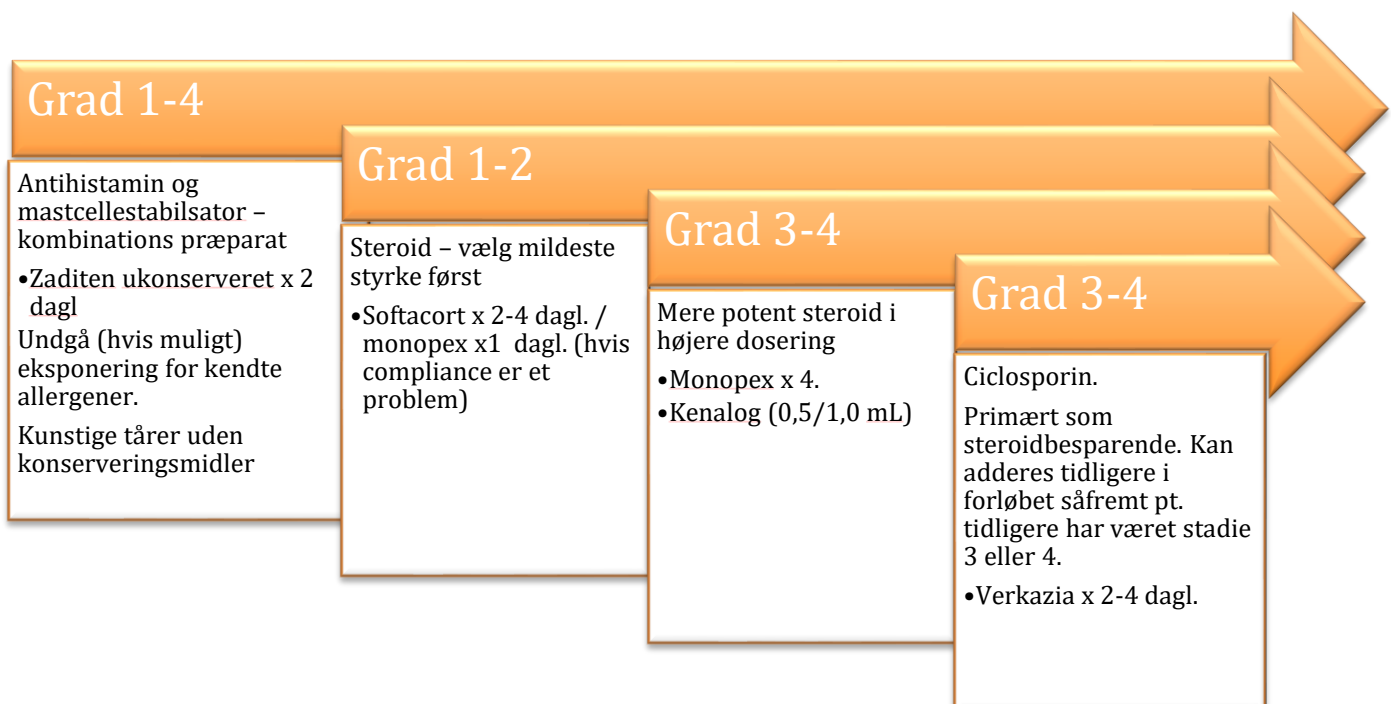
NSAID er på det danske marked at finde i tre forskellige styrker (5mg/ml, 1 mg/ml og 0,9 mg/ml). Den eneste opløsning der aktuelt kan skaffes uden konserveringsmiddel, er Voltabak (1mg/ml)

1. Ketorolactrometamol (Acular) 5mg/ml, 1 dråbe x 1-4 dagl.  
Pris 48,40 kr – 89 kr/5 ml.
2. Diclofunacnatrium (Diclozar / Voltaren/ Voltabak), 1mg/ml, 1 dråbe x 3-5 dagl.  
Pris: Diclozar 99,10 kr /10ml, Voltaren 5ml koster 91,35-129,00 kr, ukonserveret: 20 ampuller 76,15 kr. Voltabak: 76,15 kr /10 ml.
3. Nepafenac (Nevanac 1%, Navanac 3%)1mg/ml eller 3 mg/ ml, 1 dråbe x 3 dagl  
Pris: Nevanac 1% 5 ml, koster fra 182,30 – 200,15 kr. Nevanac 3% koster for 3 ml 236,50 -237,75 kr.
4. Bromfenac (Yellox), 0,9mg/ml, 1 dråbe x 2.  
Pris: 116,6 kr/5 ml.

Priserne og oplysningerne er taget fra promedicin xx dato. Priserne og information opdateres løbende og det anbefales at slå op der, i forhold til priser og information om aktuell tilgængelighed.

Viden om effekterne af langtidsbehandling med NSAID øjendråber hos børn er yderst begrænset.

## Behandlingstrappen



## Diskussion af behandlingstrappen:

Det overordnede mål med behandlingen er at give så lidt behandling med så få bivirkninger som muligt, som samtidig holder sygdommen i ro, så de alvorlige og synstruende stadier af sygdommen undgås.

### *Ikke farmakologiske behandlingsmodaliteter:*

Undgå eksponering for kendte allergener. Brug kasket og solbriller idet sol, vind og saltvand forværrer sygdommen. Undgå at klø i øjnene, da det frigiver cytokiner.

Kolde omslag reducerer superficiel vasodilation og reducerer nerve fiber c stimulation.

Kunstige tårer (uden konservering) fortynder inhalations allergener og cytokiner og stabiliserer tårefilmen.

Men helt centralt er uddannelsen af patienterne og deres familie i sygdommen og dens behandling. Forståelse af vedligeholdelses behandling og akutbehandling, kroniciteten og alvoren. (Fauquert 2019, Hossain, Sanghi & Manzouri 2020, Leonardi 2013)

### *Farmakologiske behandlingsmodaliteter:*

Konserveringsmidler i øjendråber kan give anledning til svie samt allergiske og toksiske reaktioner. Derfor bør man, hvor det er muligt, behandle overvejende med ukonserverede øjendråber. Pris kan dog være en faktor, idet de ukonserverede dråber ofte er dyrere. (Promedicin.dk 2020)

Antiallergisk kombinationspræparat – Antihistamin og mastcellestabilisator. Har i flere studier vist at have effekt på både subjektive og objektive symptomer ved VKC, uden større bivirkninger. (Lambiase et al. 2011, Leonardi 2013, Singhal et al. 2019)

Steroid er signifikant bedre end alle andre stoffer til at behandle VKC. Men pga. bivirkningsprofilen, herunder særligt risikoen for stigning i det intraokulære tryk, bør det bruges i mindst mulig styrke og dosering for at få ro. (Leonardi 2013, Promedicin.dk 2020, Singhal et al. 2019). Endvidere er det væsentligt at kontrollere øjentrykket løbende hos børn, der er i behandling med steroid-øjendråber. Frygt for steroid-relaterede bivirkninger bør ikke medføre underbehandling og i praksis ses flere underbehandlede VKC-børn end børn med steroid inducerede bivirkninger.

Subtarsal Triamcinoloneacetamid (Kenalog). Afhængig af sværhedsgrad injiceres 0,5-1,0 ml. Dette giver hos de fleste VKC patienter symptomlindring inden for 1-2 uger. Effektvarigheden som monoterapi eller den reelt optagne dosis ved denne injektion er ukendt. Erfaringsmæssigt er der stort individuelt respons i behandlingsvarigheden der ligger et sted mellem 3-10 mdr. (Saini et al. 1999, Singhal et al. 2019) Kenalog bliver ofte brugt akut når topikal behandling ikke er sufficient, eller virker hurtigt nok i forhold til sværhedsgraden af sygdommen. Kenalog har også en plads ved compliance problemer i forhold til topikal behandling.

Ciclosporin har formentlig en plads i behandling af VKC, og virkning og bivirkningsprofil er efterhånden veldokumenteret, men prisen er høj, hvilket sammen med hyppig dosering (4 gange dagligt) og bivirkninger såsom hyperæmi og brændende fornemmelse ved applikation gør, at compliance kan være svært at opretholde. (Lambiase et al. 2011, Promedicin.dk 2020, Pucci et al. 2015, Pucci et al. 2010, Singhal et al. 2019) Ciclosporin øjendråber kan anvendes

som steroid-besparende vedligeholdelsesbehandling for patienter, der tidligere har oplevet exacerbation til grad 3-4 med henblik på at fastholde patienten i sygdomsstadie 1-2. (Lambiase et al. 2011, Leonardi 2013) Ciclosporin introduceres erfaringsmæssigt bedst når patienterne er i stadie 1-2. Dette kan som regel opnås efter et par ugers steroid behandling eller efter kenalog injektion. Herved synes tolerancen overfor bivirkningerne højere, måske fordi den akutte inflammation er i ro.

NSAID kan have en analgetisk virkning og fremkommer i metaanalysen med effekt på de subjektive milde symptomer som kløe, fotofobi, fremmedlegeme fornemmelse og punktat keratit. NSAID kan være en løsning ved steroidrespons og kraftige symptomer der ikke kan behandles i bund af anden vej. NSAID kan formentlig ikke anbefales som længerevarende behandling pga. de corneale bivirkninger. (Addis & Jeng 2018, Guidera, Luchs & Udell 2001, Sharma et al. n.d.)

NSAID er ikke del af behandlingstrappen i andre dele af verden. Det blev for 15 år siden godkendt i USA til lindring af kløe ved VKC (Leonardi 2005). NSAID som topical behandling er ikke registret til brug i Danmark for allergiske tilstande. (Promedicin.dk 2020) Der er ikke lavet noget studie der tester styrken af NSAID på VKC-patienter i forhold til hinanden. Der er på nuværende tidspunkt ikke viden om langvarig behandling med NSAID hos børn.

## Co-morbiditet og allergologisk udredning:

En del patienter med VKC har andre allergiske manifestationer, så som astma, allergisk rhinoconjunctivitis og eksem og vil ofte være sensibiliserede overfor en eller flere inhalationsallergener. Blandt patienter med VKC uden andre allergiske manifestationer vil man derimod sjældent kunne påvise klinisk betydende sensibiliseringer (positiv specifik IgE eller priktest).

Atopisk dermatitis, og rhinoconjunctivit er forværende faktorer ved VKC. 10% af VKC-patienterne har også atopisk dermatit eller astma. Mere end 50% af patienterne der alene har VKC, udviser ikke klassisk IgE reaktion på de klassiske allergener og har negativ specifik IgE og prik-test. 50% af patienterne har allergisk sygdom blandt de nærmeste familiemedlemmer.

### Udredning:

Da eksposition for allergener kan forværre og vedligeholde VKC bør børn med VKC henvises til en lokal børneafdeling mhp. allergiudredning og behandling af mulige allergiske co-morbiditeter. Udredningen bør inkludere priktest og/eller måling af specifik IgE for de hyppigste inhalationsallergener i Danmark (pollen, husstøvmider, dyrehår, udendørs skimmelsvamp og dyrehår) og en vurdering af den kliniske relevans af resultaterne i forhold til patientens symptomer. Ved allergi bør patienterne undervises i, hvordan de kan reducere ekspositionen for de relevante allergener.

Hos børn og voksne er der høj forekomst af sensibilisering uden klinisk relevans og omvendt kan man være allergisk uden der påvises relevant sensibilisering. Resultater skal derfor altid

tolkes i relation til anamnesen og resultatet af priktest og specifik IgE kan ikke anvendes som en facitliste, men kan understøtte den kliniske mistanke om allergi.

Conjunctiva udsættes primært for luftbårne allergener, hvilket for pollen falder sammen med den forværring mange af VKC-patienterne oplever i forårs-/sommerperioden. Derudover er allergi overfor konserveringsmidler og udsættelse for klor hyppige forværrende faktorer.

### Co-morbiditet

Velbehandlet co-morbiditet optimerer VKC behandlingen og gives samtidig med den topicale behandling. Nedenfor gives eksempler på behandlingsmuligheder for co-morbide manifestationer:

Allergisk Rhinoconjunctivit	Atopisk dermatit	Astma	Ved påvist allergi
<ul style="list-style-type: none"><li>•Nasal steroid</li><li>•Antihistamin (Desloratadin, levocetirizin)</li><li>•leukotrien-receptorantagonist</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Huden omkring øjet kan få behov for:<ul style="list-style-type: none"><li>•Mildison</li><li>•Elidel ved længere tidsbehandling</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Inhalationssteroid</li><li>•Beta-2-receptorantagonist</li><li>•leukotrien-receptorantagonist</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Overvej henvisning til lokal børneafdeling mhp. evt. hyposensibilisering (birk, græs eller husstøvmider) eller omalizumab.</li><li>•Antihistamin (Desloratadin, levocetirizin)</li></ul>

### Systemisk immunosuppressiv behandling

Systemisk prednisolon, ciclosporin, acetylsalicylsyre, Dupilumab eller Omalizumab bør til enhver tid foregå i samarbejde med en børneafdeling med højt specialiseret funktion indenfor allergologi efter en samlet individuel vurdering.

## Visitation til øjenafdeling:

Nedenstående patientgrupper bør henvises til sygehus mhp opfølgning og behandling hos speciallæger med særligt kendskab til VKC:

- VKC-grad 3 og 4 bør være i specialiseret forløb.
- Patienter med behov for calcineurin inhibitor eller systemisk behandling
- Patienter med steroid induceret tensionsstigning, hvor der er behov for tryksænkende øjendråber, og som ikke kan udtrappes af steroid behandling eller hvor der påvises synsnervepåvirkning.
- Patienter hvor man overvejer behandling med kenalog
- Børn med mistanke om VKC, der ikke kan samarbejde til undersøgelse og diagnosticering. Desuden hvor empirisk behandling ikke har hjulpet nok til at barnet spontant åbner øjnene og kan deltage.

### Shared Care:

Er intentionen om et sammenhængende sundhedsvæsen, hvor hospital og speciallægepraksis arbejder integreret om at imødekomme patientens behandlings behov. Dette har ligeledes til formål at ensrette kommunikation, men også medføre bedre udnyttelse af den specialiserede lægefaglige kapacitet, forbedret behandlingskvalitet og en mere rationel ressourceudnyttelse.

Tanken er, at vi i Danmark ikke skal slås om disse patienter, men skal gøre det som er bedst og mest praktisk for den enkelte patient og deres familie. VKC er en kronisk sygdom der fordrer et tæt samarbejde mellem familien og sundhedsvæsenet. Det betyder i praksis, at man som patient kan have forløb både i primær og sekundærsektoren og der opfordres til at etablere lokale samarbejder mellem sektorerne.

Dette gælder særligt for de hårdest ramte VKC-patienter, hvor man kan forstille sig at patienter:

- Som er blevet stabiliseret på hospital efterfølgende følges hos egen øjenlæge, men genhenvises hvis planen ikke holder, eller der er behov for behandling/undersøgelse som kun kan gives på hospital.
- Hvor man erfaringsmæssigt ved, at der er ro hele efterår/ vinter perioden, kan følges lokalt og ved opblussen i forårs månederne kan rådføre sig med hospitalslæger med særligt kendskab til VKC eller genhenvises ved behov.

Afslutning af VKC-patienter fra øjenlægepraksis bør først ske efter 1 helt år uden behov for steroidbehandling.

## Gode råd til håndtering af børn med VKC i deres behandlingsforløb.

- Forældrenes forståelse af sygdommens natur er essentielt for et succesfuldt behandlingsforløb. Det forudsætter grundig information om forløb og sygdom til forældre og patienten selv.
- VKC er en kronisk sygdom, og det er derfor vigtigt at forældrene forstår at det er en langvarig behandling der handler om, at holde børnene så symptomfri så muligt.
- Udstyr familien med et sæt handlemuligheder, når sygdommen forværres.
- Informer forældre og børn om, at tiden fra behandlingen startes til den fulde effekt indsætter, kan tage mange uger for et givent lægemiddel. Det er kun steroider, der har en akut indsættende virkning.
- Børn med solbriller indenfor er underbehandlede
- Undgå brug af konserveringsmidler
- Trykrelateret påvirkning af synsnerven er vigtigt at fange i opløbet. Papil foto/OCT og spaltelampe foto initialt anbefales for alle patienter mhp. senere sammenligning.
- Planen skal være så simpel at compliance kan opnås
- Ciclosporin skal først gives, når steroid har givet ro i akutfasen
- Behandlingsplanen skal være økonomisk realistisk for familien. Derfor bør man informere grundigt om pris og drøfte om f.eks. Verkazia er en reel mulighed.

## Referencer:

- Addis H & Jeng BH (2018): Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol* **12**: 119–123.
- Ang M, Ti S-E, Loh R, Farzavandi S, Zhang R, Tan D & Chan C (2012): Steroid-induced ocular hypertension in Asian children with severe vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 1253–1258.
- Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F & Lambiase A (2007): Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **7**: 436–441.
- Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, Aragona P & Leonardi A (2020): Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* **212**: 116–126. article.
- Colleen Halfpenny, M.D., Jordan Scott Masters, MD, Maria A. Woodward, MD and Vatinee Bunya M (2020): Eyewiki - VKC. [https://eyewiki.org/Vernal\\_Keratoconjunctivitis](https://eyewiki.org/Vernal_Keratoconjunctivitis).
- Di Zazzo A, Bonini S & Fernandes M (2020): Adult vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **20**: 501–506.
- Fauquert J-L (2019): Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* **30**: 405–414.
- Guidera AC, Luchs JI & Udell IJ (2001): Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* **108**: 936–944. article.
- Gupta S, Shah P, Grewal S, Chaurasia AK & Gupta V (2015): Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. *Br J Ophthalmol* **99**: 1454–1456.
- Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF & Stensballe LG (2015): Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* **136**: 360–6.e2.
- Hossain IT, Sanghi P & Manzouri B (2020, September 21): Pharmacotherapeutic management of atopic keratoconjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother*. Taylor and Francis Ltd. 1761–1769.
- Katzung BG (2000): Endocrine drugs, Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. *Basic Clin Pharmacol*. 660–678.
- Kumar S (2009): Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* **87**: 133–147.
- Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P, Saengin P & Vichyanond P (2012): A Double-Masked Comparison Of 0.1% Tacrolimus Ointment And 2% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol* **30**: 177–184.
- Lambiase A, Leonardi A, Sacchetti M, Deligianni V, Sposato S & Bonini S (2011, October): Topical cyclosporine prevents seasonal recurrences of vernal keratoconjunctivitis in a randomized, double-masked, controlled 2-year study. *J Allergy Clin Immunol*. United States 896-897.e9.
- Leonardi A (2005): Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerg Drugs* **10**: 505–520.
- Leonardi A (2013): Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* **2**: 73–88. article.
- Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M & Secchi AG (2006): Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* **84**: 406–410. article.



- Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, Aragona P & Bremond-Gignac D (2019): A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology* **126**: 671–681. article.
- Leonardi A, Motterle L & Bortolotti M (2008): Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* **153 Suppl**: 17–21.
- Leonardi A & Secchi AG (2003): Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* **43**: 41–58.
- Miyazaki D, Takamura E, Uchio E, et al. (2020): Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2020. *Allergol Int* **69**: 346–355. article.
- Montan PG, Ekström K, Hedlin G, van Hage-Hamsten M, Hjern A & Herrmann B (1999): Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre--epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand Ophthalmol J Nord Countries* **77**: 559–563. article.
- Promedicin.dk (2020): Promedicin. online. <https://pro.medicin.dk/>.
- Pucci N, Caputo R, di Grande L, et al. (2015): Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: A randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol* **26**: 256–261.
- Pucci N, Caputo R, Mori F, De Libero C, Di Grande L, Massai C, Bernardini R & Novembre E (2010): Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* **23**: 865–871.
- Rasmussen MLR, Schou MG, Bach-Holm D, Heegaard S, Jørgensen CAB, Kessel L, Wiencke AK & Subhi Y (2021): Comparative efficacy of medical treatments for vernal keratoconjunctivitis in children and young adults: a systematic review with network meta-analyses. *Acta Ophthalmol*. article.
- Sacchetti M, Baiardini I, Lambiase A, Aronni S, Fassio O, Gramiccioni C, Bonini S & Bonini S (2007): Development and testing of the quality of life in children with vernal keratoconjunctivitis questionnaire. *Am J Ophthalmol* **144**: 557–563. article.
- Saini JS, Gupta A, Pandey SK, Gupta V & Gupta P (1999): Efficacy of supratarsal dexamethasone versus triamcinolone injection in recalcitrant vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* **77**: 515–518.
- Sharma A, Gupta R, Ram J & Gupta A (n.d.). Topical ketorolac 0.5% solution for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* **45**: 177–180. article.
- Singhal D, Sahay P, Maharana PK, Raj N, Sharma N & Titiyal JS (2019): Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol* **64**: 289–311.
- Vichyanond P & Kosrirukvongs P (2013): Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Allergy Asthma Rep* **13**: 308–314.
- Weiner G (2013): Savvy steroid use - American Academy of Ophthalmology. *EyeNet Mag*.
- Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, et al. (2019): Vernal Keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr = Riv Ital di Pediatr* **45**: 64. article.