

# Keratokonjunktivitis epidemica: Therapieergebnisse während einer Epidemie

H. Hutter

Universitäts-Augenklinik Ulm (Direktor: Prof. Dr. R. Marquardt)

Herrn Prof. Dr. Rolf Marquardt zum 65. Geburtstag gewidmet

## Zusammenfassung

Während einer ausgedehnten Adenovirus-Epidemie wurden 150 Patienten mit durch Typ 8 bedingter Keratokonjunktivitis randomisiert prospektiv behandelt. Hierbei wurden folgende Behandlungsmuster angewendet: Monotherapie mit viruzidem Jod; Kombinationstherapie von Interferon Augentropfen mit viruzid wirksamem Jod oder virustatisch wirksamem Trifluor-thymidin; symptomatische Therapie mit Vasokonstriktor; lokale Steroidapplikation mit begleitender Antibiotikaabdeckung. Der Erkrankungsverlauf unter Therapie wurde regelmäßig alle 3–4 Tage dokumentiert und unter Berücksichtigung der jeweiligen Symptomausprägung bewertet. Der Krankheitsverlauf wie auch eine vergleichende Gegenüberstellung von Krankheitsdauer, Häufigkeit von Keratitiden oder Nummulibildung sprechen für den Einsatz der Monotherapie mit dem viruziden Jod in PVP (Betaisodona®) als Trägersubstanz. Die klinische Anwendung des Interferons bei Keratokonjunktivitis epidemica hat sich in der Kombinationstherapie nicht bewährt. Steroide sollten nur in besonderen Komplikationsfällen, z. B. bei Auftreten einer Iritis oder von Pseudomembranen, kurzfristig angewendet werden. Als Monotherapie können sie weder eine Keratitis verhindern noch die Zahl vorhandener Nummuli reduzieren. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer unter Applikation lokaler Steroide war im Vergleich zur Monotherapie mit viruzidem Jod deutlich verlängert.

## Epidemic Keratoconjunctivitis: Therapy Results During an Epidemic

150 patients with adenovirus type 8 infection where treated at random, in a prospective study. Based upon a quantifiable conjunctivitis severity score we tried to find out where there are differences in treatment. The best results were seen using polyvinylpyrrolidone-iodine (Betaisodona®) although it could not prevent totally subepithelial corneal infiltrates. The combination of exogenous interferon alpha with polyvinylpyrrolidone-iodo-drops or trifluorothymidin-drops was less successful. We could not show any prophylactic effect of interferon on uninflamed fellow eyes. Treatment with vasoconstrictor did not show any therapeutic or prophylactic potency. This group of patients must be seen as a control group and the results of effective therapy should significantly differ from the results in this group. Topical corticosteroids should be reserved for severe symptomatic cases and those with iritis and pseudomembranous conjunctivitis. Giving topical corticosteroides in combination with antibiotics we did not find any influence on the incidence of subepithelial keratitis or the number of corneal infiltrates. The mean duration of acute keratoconjunctivitis using this therapy was longer than the mean duration in the control group with vasoconstrictor.

## Einleitung

1889 beschrieb *Fuchs* die klinischen Merkmale einer akuten infektiösen Keratokonjunktivitis, die 1930 *Wright* als eine durch Viren verursachte Erkrankung einstuft. *Hogan* und *Crawford* prägten 1942, nach einer epidemischen Ausbreitung unter Arbeitern von Schiffswerften an der Westküste der USA, die Bezeichnung „epidemische Keratoconjunctivitis“. Die Identifizierung des Erregers, Adenovirus Typ 8, gelang *Jawetz* 1955.

Bisher wurden 42 Adenovirusserotypen typisiert und charakterisiert (24). Als Erreger einer Keratokonjunktivitis kommen die Serotypen 7, 8, 19, 34 und 37

in Betracht. Die schwerste Erkrankungsform wird durch Typ 8 verursacht.

Die Verbreitung der Adenoviren erfolgt über Tröpfchen- und Schmierinfektionen. Gehäufte Infektionen treten bei feucht-warmer Witterung bevorzugt auf.

Adenoviren benutzen die Schleimhäute des Rachens und der Konjunktiven als Eintrittspforte und Vermehrungsort. Beide Augen werden in der Regel nacheinander befallen. Den in wechselnder Ausprägung vorhandenen klinischen Symptomen liegt eine ausgeprägte Virusvermehrung in den Zellkernen zugrunde, die mit der Ausbildung intranukleärer Einschlusskörperchen sowie typischen zytopathischen Effekten verbunden ist.

## Material und Methode

Der Großraum Ulm war von Februar bis Juni 1988 von einer sehr ausgedehnten Adenovirusepidemie, hervorgerufen durch Adenoviren Typ 8, betroffen. In der Augenklinik der Universität Ulm wurden etwa 250 Patienten mit den Symptomen dieser Erkrankung behandelt. Im Rahmen einer randomisierten und prospektiven Behandlungsstudie wurden 150 Patienten betreut. Die Diagnostik umfaßte Anamnese, Symptombewertung und Serologie. Die serologische Untersuchung des im Abstand von zwei Wochen zweimal entnommenen venösen Blutes erfolgte am Virologischen Institut der Universität Ulm. Hierbei wurde der Anstieg des Antikörper-Titers auf Adenoviren im Rahmen einer Komplementbindungsreaktion gemessen.

In der Auswertung verblieben letztendlich 110 Patienten, die mindestens drei der nachfolgenden Kriterien erfüllten: Komplementbindungsreaktion positiv, Virusisolierung positiv, Nummulbildung im Verlauf der Erkrankung, Befall des zweiten Auges im Verlauf der Erkrankung.

Die Virusisolierung und Virustypisierung fand in der Sektion Virologie der Universitätsklinik Homburg/Saar statt. Hierzu wurden Watteträger mit Bindehautabstrichen von frisch erkrankten Patienten in einem standardisierten Virustransportmedium versandt. Das Virustransportmedium enthielt zum einen eine Nährlösung, zum anderen eine Zumischung von Refobacin, Streptomycin, Penicillin und von Amphotericin B.

Die Therapieansätze umfaßten folgende Behandlungsmuster:

1. Monotherapie mit viruziden Jod-Augentropfen 1,25% in Polyvinylpyrrolidon als Trägersubstanz. Applikation an beiden Augen 5 × tgl. bei 21 Patienten.
2. Monotherapie mit viruzidem Jod-Augengel 0,5% in PVP als Trägersubstanz. Applikation an beiden Augen 5 × tgl. bei 22 Patienten.
3. Kombinationstherapie von Interferon Augentropfen 2 × tgl. und PVP-Jod Gel 0,5% 5 × tgl. Applikation an beiden Augen bei 15 Patienten.
4. Kombinationstherapie von Interferon Augentropfen 2 × tgl. und Trifluorthymidin 1% Augentropfen 5 × tgl. Applikation an beiden Augen bei 15 Patienten.
5. Kombinationstherapie mit Oxymetazolinhydrochlorid-Tropfen 5 × tgl. als Vasokonstriktor und einer Zugabe von Polyacrylsäure als Gleitmittel 5 × tgl. Applikation an beiden Augen bei 19 Patienten.
6. Kombinationstherapie von Gentamycin und Dexamethason in einer Augensalbe (Mischungsverhältnis Gentamycin zur Dexamethason = 10:1). Applikation am betroffenen Auge 5 × tgl. bei 18 Patienten.

Diese Therapieansätze erschienen nach einem Literaturstudium als die im klinischen Einsatz bisher effektivsten bzw. als die bei dieser Erkrankung am meisten angewendeten Therapieschemata.

Zu Beginn der Behandlungsstudie umfaßte jede der genannten Therapiegruppen 25 zufällig verteilte Patienten. In der Auswertung verblieben die Patienten, die die bereits o. g. Kriterien erfüllten und die regelmäßig jeden 3. Tag zur klinischen Untersuchung erschienen.

Untersuchungsziel war es, den Erkrankungsverlauf abhängig vom Therapieregime zu dokumentieren. Erstsymptome durften nicht länger als 5 Tage zurückliegen. Das Alter der Patienten lag zwischen 2 und 85 Jahren.

Erfaßt wurden die in Abbildung 1 berücksichtigten Symptome, die gleichberechtigt gewertet wurden. Eine Unterteilung in vier Schweregrade erleichterte die exakte Differenzierung der vorhandenen Befunde.

Epidemica-Studie an der Augenklinik der Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. R. Marquardt)

Abb. 1

Name:	Vorname:	geb.:	Nr.	RA/LA	
Erkrankungsbeginn:	-ende:	Befall des 2. Auges ab:			
Symptomabstufung: 0 = keine Symptome, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark.					
Behandlungstage:	(Ersttermin)	(3. Tag)	(6. Tag)	(9. Tag)	(12. Tag)
präaurik. LK Pseudoptosis Tränenfluß Karunkelschwellung konj. Exsudat konj. Injektion subkonj. Blutungen Pseudomembranen Keratitis l. /superfic./subepith./ Numuli Photophobie Brennen beim Eintropfen BH-Abstrich					
PVP-Jod-Tropfen	PVP-Jod-Gel	Vistoxyn	TFT		
Vidisc	Naaxia	Interferon			
Bemerkungen:					
Bogen vollständig: ja/nein					
(Unterschrift)					

Die an jedem Untersuchungstag festgestellten und gewichteten Symptome wurden addiert und durch Teilung durch die in Abbildung 1 aufgelisteten zehn Ausprägungsmöglichkeiten in Prozentangaben umgerechnet, so daß die an jedem Untersuchungstag vorhandene Häufigkeit der Symptome in Prozent bei maximaler Erkrankungsmöglichkeit von 100% im graphischen Verlauf dargestellt werden konnte.

Nicht gewertet wurden die zu subjektiven Angaben über Photophobie und Brennen beim Eintropfen. Anstatt des Bindehautabstrichs wurde der Serologietiter in die Wertung aufgenommen, da sich zeigte, daß es sich bei allen isolierten Virustypen um Typ 8 handelte. Eine Virusisolierung gelang nur bei 25% der untersuchten Bindehautabstriche.

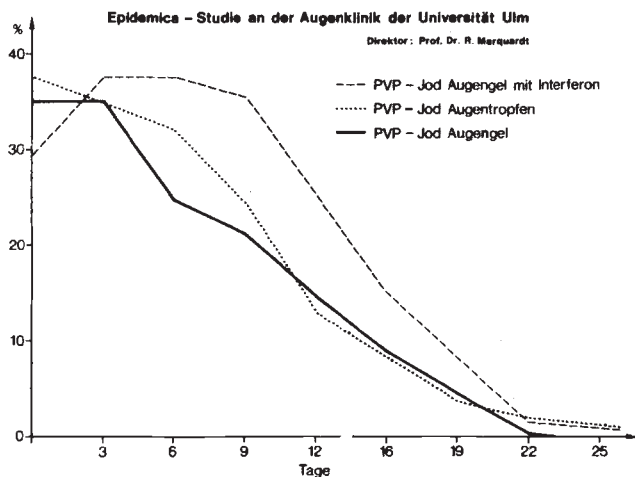
## Ergebnisse

Abbildung 2 und 3 zeigen die graphische Darstellung der Krankheitsentwicklung. Darin aufgetragen ist die Häufigkeit der Symptome in Prozent bei maximaler Erkrankungsmöglichkeit von 100% über den Verlauf von 27 Tagen.

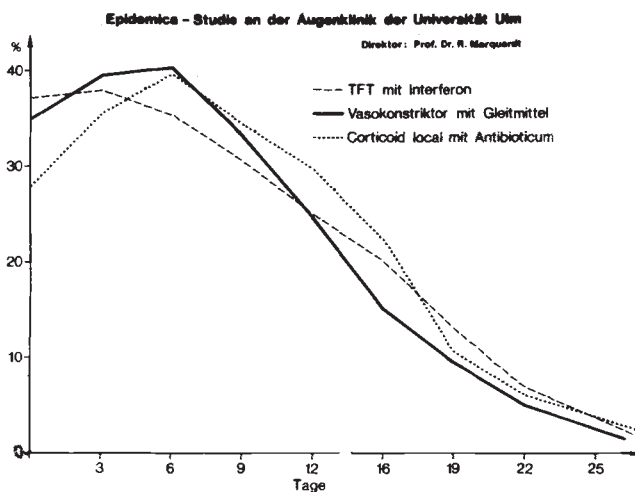
Bei Behandlungsbeginn zeigten alle erfaßten Patienten zwischen 30% und 40% der möglichen Symptome.

Unter Behandlung war der Verlauf unterschiedlich:

Den besten Verlauf zeigten Patienten, die mit PVP-Jod Augentropfen 1,25% behandelt wurden. Am 15. Behandlungstag glaubten sie von ihrem subjektiven Empfinden her, die schlimmste Phase der Erkrankung überstanden zu haben. Die Patienten zeigten noch 10% der möglichen Symptome. Andersartig behandelte Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt eine Symptommhäufigkeit zwischen 20 und 25%.



**Abb. 2** Graphische Darstellung der Krankheitsentwicklung (s. auch Abb. 3)



**Abb. 3**

**Epidemica-Studie an der Augenklinik der Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. R. Marquardt)**

Therapieart	Erkr.dauer d	Keratitis %	Nummuli %	Pat.zahl. n
PVP-Tropfen	15	76	48	21
PVP-Gel	16	60	45	22
PVP-Gel + Interferon	18	87	87	15
TFT + Interferon	21	72	67	15
Vasokonstriktor	19	84	53	19
Steroid + Anti- biotikum	20	83	53	18

**Abb. 4** Erkrankungsverlauf

Diese Patienten erreichten eine deutliche Besserung (subjektive 10%-Schwelle) erst um den 20. Behandlungstag.

Abbildung 4 erfaßt weitere wichtige Verlaufparameter unter Therapie. Während fast alle Patienten in ähnlichem Maße eine Keratitis entwickelten (Häufigkeit zwischen 60 und 87%) schwankte die Nummulhäufigkeit in einer größeren Breite (Häufigkeit zwischen 45 und 87%). Die wenigsten Nummuli zeigten Patienten unter Therapie mit PVP-Gel oder PVP-Tropfen.

**Diskussion**

Die epidemische Keratokonjunktivitis kann sowohl in der akuten als auch in der chronischen Erkrankungsphase für den betroffenen Patienten weitreichende Konsequenzen haben. Die akute Phase hält meist 2-4 Wochen an und ist sehr schmerzhaft. Die chronische Phase wird wegen der therapieresistenten nummulären Hornhautverdichtungen gefürchtet. Diese Nummuli führen zu einer anhaltenden Visusbeeinträchtigung und zu erhöhter Blendungsempfindlichkeit.

In der Vergangenheit wurden aus den genannten Gründen verschiedene Therapieansätze entwickelt, um die akute wie die chronische Erkrankungsphase positiv zu beeinflussen, obwohl die Erkrankung an sich selbstlimitierend ist.

Die Anwendung von Jododesoxyuridin (4, 7, 17), Vidarabin (13, 22) oder Trifluorthymidin (11) hat sich als wirkungslos erwiesen. Erste positive Berichte über die Wirkung des Interferons als Monotherapie erweckten große Hoffnungen auf einen Durchbruch in der Behandlung der Keratokonjunktivitis epidemica (5, 8, 18). Nachfolgende Doppelblindstudien erbrachten jedoch keine klinisch relevanten Effekte einer Monotherapie mit Interferon (1, 15, 17, 18, 23). Einige Autoren (1, 19) hatten dem Interferon einen prophylaktisch wirksamen Effekt am nicht betroffenen Zweitauge zugesprochen, während andere Autoren (23) dieser Beobachtung widersprachen.

In unserer Studie sollte versucht werden, die Frage zu klären, ob eine Kombinationstherapie von Interferon Augentropfen mit virustatischen oder viruziden Medikamenten bessere Resultate zeigt als die klinisch nicht wirksame Interferon-Monotherapie. Gleichzeitig sollte bei prospektiver randomisierter Patientenverteilung während einer Epidemie nochmals die Wirksamkeit gängiger Adenovirustherapien untersucht werden.

In der hier durchgeführten Studie konnte mit einer Kombinationstherapie von Interferon-Augentropfen mit PVP-Jod oder Trifluorthymidin kein positiver Effekt auf Erkrankungsdauer, Symptomverlauf, Keratitisentwicklung bzw. Nummulibildung erzielt werden.

Die Anwendung der gefäßverengenden symptomatischen Therapie und die Anwendung der lokalen Steroidtherapie zeigte einen ungünstigen Erkrankungsverlauf. Das Auftreten von Keratitiden und von Nummulbildungen konnte durch die Kortikoidanwendung nicht verhindert werden.

Im Vergleich mit den anderen Therapieregimen trat die Hornhautbeteiligung unter Kortikoidanwendung einige Tage später auf, zeigte jedoch einen gleichartigen Verlauf mit Übergang von einer Keratitis superficialis in eine Keratitis subepithelialis mit anschließender Nummulitbildung. Da der einzig positive Effekt ein vermindertes Auftreten von Pseudomembranen der Bindehaut war, sollte der Steroideinsatz nach unseren Erfahrungen KCE-Sonderfällen wie Iritis oder schmerzhaft stark blutender Membranbildung vorbehalten bleiben. Pseudomembranen verschwinden innerhalb von 2-3 Tagen durch die kurzfristige zusätzliche Kortikoidapplikation.

Die kürzeste Behandlungszeit konnte bei Anwendung der PVP-Jod Tropfen und des PVP-Jod Gels erzielt werden. Besonders die PVP-Jod Tropfen verkürzten die durchschnittliche Behandlungszeit auf 15 Tage und reduzierte die Nummilihäufigkeit auf 48%.

Da die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten der KCE weder die Erkrankungszeit wesentlich verkürzen noch die Symptome deutlich mindern können, gewinnen Prävention und Desinfektion eine besondere Bedeutung. Für das medizinische Personal sollte die Hygiene oberstes Gebot sein. Eine der wichtigsten Abwehrmaßnahmen ist sicherlich die ständige, gründliche Desinfektion und Sterilisation des gesamten augenärztlichen Instrumentariums. Sehr gute Erfahrungen machten wir mit 78% Ethanollösung als Handdesinfektion und Natriumhypochlorid 1% als Sterilisierbad zur Instrumentendesinfektion. Tonometerköpfchen und Kontaktgläser wurden von der Instrumentendesinfektion als einzige der von uns getesteten Flüssigkeiten auf Dauer nicht angegriffen und zerstört.

## Literatur

- <sup>1</sup> Adams, Ch. P. Jr., E. J. Cohen, J. Albrecht, P. R. Laibson: Interferon treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 98 (1984) 429-432
- <sup>2</sup> Buehler, J. W., R. I. Finton, R. A. Goodman, K. Choi, I. C. Hierholzer, R. K. Sikes, W. R. Elsear: Epidemic keratokonjunktivitis: report of an outbreak in an ophthalmology practice and recommendations for prevention. *Infection Control, Thorofare, N. Y.*, Bd. 5 (8) (1984) 390-394
- <sup>3</sup> Darougar, S., R. H. Grey, U. Thaker, D. A. Mc Swiggan: Clinical and epidemiological features of adenovirus keratokonjunktivitis in London. *Br. J. Ophthalmol.* 67 (1) (1983) 1-7
- <sup>4</sup> Dudgeon, J., S. K. Bhargava, C. A. C. Ross: Treatment of adenovirus infection of the eye with 5-iodo-2'-deoxy-uridine. *Br. J. Ophthalmol.* 53 (1969) 530-533
- <sup>5</sup> De'Gennaro, G., R. Gabai: Observations cliniques sur le traitement local des Kérato-Conjunctivites virales par interféron leucocytaire et immunoglobulines. *Bull. et Méur. S. F. O.*, 94 (1983) 133-136

- <sup>6</sup> Harrell, J. D., Roberts C. R., Platte R. C., Shirimoto R. S., Spicer D.: Epidemica keratoconjunctivitis among american armed forces personnel in Korea. *Milit. Med.*, 148 (3) (1983) 242-244
- <sup>7</sup> Hecht, S. D., L. Hanna, Th. W. Sery, E. Jawetz: Treatment of epidemic keratokonjunktivitis with Idoxuridine. *Arch. Ophthalmol.* 73 (1965) 49-54
- <sup>8</sup> Isacsohn, M., B. Berson, I. Sternberg, A. Morag: Human fibroblast interferon in treatment of viral diseases of the skin and mucous membranes. *Israel J. of Medical Sciences*, Vol. 19 (1983) 959-962
- <sup>9</sup> Keenlyside, R. A., I. C. Hierholzer, L. I. D'Angelo: Keratoconjunctivitis associated with adenovirus type 37: An extended outbreak in an ophthalmologist's office. *J. Infect. Dis.* 147 (2) (1983) 191-198
- <sup>10</sup> Laibson, P. R., S. Dhiri, I. Oconcer, G. Ortolan: Corneal infiltrates in epidemic keratokonjunktivitis. *Arch. Ophthalmol.* Vol. 84 (1970) 36-40
- <sup>11</sup> Little, I. M., D. W. C. Lorenzetti, D. C. Brown, H. H. Schweem, B. R. Jones, H. E. Kaufmann: Studies to adenovirus type-III infektion treated with methisazone and Trifluorthymidine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127 (1968) 1028-1032
- <sup>12</sup> Neuhann, Th., G. Sommer: Erfahrungen mit Jod-Povidon zur Behandlung der K.c.e. *Z. prakt. Augenheilkunde* 1 (1980) 65
- <sup>13</sup> Pavani-Langston, D., O. H. Dahlmann: A double blind clinical study of adenine arabinoside therapy of viral keratokonjunktivitis. *Am. J. Ophthalmol.* Vol. 74 (1972) 81-88
- <sup>14</sup> Reed, K.: Epidemic viral keratokonjunktivitis diagnosis and management. *J. Aur. Optometric Assoc. Vor.* 54 (2) (1983) 141-144
- <sup>15</sup> Reilly, S., B. J. Dhillan, M. N. Kamona, A. M. D'Sonza, N. Taylor: Adenovirus type 8 keratokonjunktivitis - an outbreak and its treatment with topical human fibroblast interferon. *I. Hygiene* Vol. 96 (1986) 557-575
- <sup>16</sup> Richmond, S., R. Burman, E. Crosdale, L. Cropper, D. Longson: A large outbreak of keratokonjunktivitis due to adenovirus type 8. *J. Hyg. Camb.* 93 (2) (1984) 285-291
- <sup>17</sup> Roche, I.: Epidemic keratokonjunktivitis. *Aust. J. Ophthalmol.* 11 (3) (1983) 181-183
- <sup>18</sup> Romano, A., E. Ladizensky, D. Guarazi-Rotmann, M. Revel: Clinical effect of human-fibroblast-derived (Beta) interferon in treatment of adenovirus epidemic keratoconjunctivitis and its complication. *Metabolic, Pediatric and Systemic Ophthalmol.*, Vol. 7 (1983) 31-36
- <sup>19</sup> Sundmacher, R., R. Wigand, K. Cantell: The value of exogenous interferon in adenovirus keratoconjunctivitis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 218 (1982) 139-140
- <sup>20</sup> Tóth, M., M. Bakay, B. Taródi, S. Tóth, R. Pusztai, I. Béli: Different Interferon-inducing ability of human adenovirus types in chick embryo cells. *Acta. Vir.* Vol. 27 (1983) 337-345
- <sup>21</sup> Trauzettel-Klosinski, S., S. Sundmacher, R. Wignad: Die Wirkung von Steroiden bei Keratokonjunktivitis epidemica. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 176 (1980) 899-906
- <sup>22</sup> Waring, G. O. III, P. R. Laibson, J. E. Satz, N. H. Joseph: Use of vidarabine in epidemic keratoconjunctivitis due to adenovirus types 3, 7, 8 and 19. *Am. J. Ophthalmol.* Vol. 82 (1976) 781-5
- <sup>23</sup> Wilhelmus, K. R., E. C. Dunkel, J. Herson: Topical human fibroblast interferon for acute adenoviral conjunctivitis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 226 (6) (1987) 461-4
- <sup>24</sup> Adrian, Th.: Die Typisierung, Genetik und molekulare Epidemiologie von Adenoviren. 4. Internationales Ulmer Hygienesymposium (1988) 233-240

Manuskript erstmals eingereicht 12. 2. 1990, zur Publikation in vorliegender Form angenommen 6. 7. 1990.

Dr. H. Hutter

Univ.-Augenklinik  
Prittwitzstraße 43  
7900 Ulm