

Aus der Klinik für Augenheilkunde
am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

**Keratoconjunctivitis epidemica – Effektivität eines
Ausbruchmanagements, klinischen Befunde und Therapie im
akuten Stadium und im Verlauf**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2024**

Verlegt von: Cristina Martin Lesan
Geboren am: 04.06.1992 in Balti, Republik Moldau

Tag der Promotion: 20 August 2024
Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Sören Becker

Inhaltsverzeichnis

Deklaration	4
1 Zusammenfassung	5
1.1 Deutsche Zusammenfassung	5
1.2 Englischer Abstrakt	7
2 Abkürzungsverzeichnis	9
3 Einleitung	10
3.1 Die Adenoviren	10
3.1.1 Virus-Eigenschaften	10
3.1.2 Übertragungswege der Adenoviren	12
3.2 Epidemiologie und Vorkommen der KCE	13
3.3 Klinische Manifestationen und Langzeitfolgen	16
3.4 Labordiagnostik	20
3.5 Therapie	22
4 Ziele der Studie	25
5 Patienten und Methoden	26
5.1 Studiendesign	26
5.2 Patientendaten und Untersuchungsparameter	29
5.3 Definitionen bezüglich der statistischen Auswertung	30
5.4 Diagnose	31
5.5 Ausbruchsphasen.....	31
5.6 Statistische Analyse	32
6.1 Ergebnisse: I Teil	33
6.1.1 Patientendaten und initiale Charakteristika.....	33
6.1.2 Ausbruchsmanagement	34
6.1.3 Ausbruchsmanagement nach Infektionsquelle	37
6.1.4 Klinische Manifestation bei der Diagnosestellung	41
6.1.5 Klinische Manifestation nach Infektionsquelle	42
6.1.6 Virologisches Screening	43
6.1.7 Evaluierung des Ausbruchsmanagements.....	43
6.2 Ergebnisse: II Teil	46
6.2.1 Therapie und Follow-up der KCE.....	46
6.2.2 Verlauf der Endothelzellzahl.....	49

6.2.3 Verlauf der Tränenfilmaufrisszeit (Break-up Zeit).....	50
6.2.4 Verlauf der Tränenproduktionsmenge (Schirmer-Test)	50
6.2.5 Verlauf der Hornhautsensibilität	51
6.2.6 Verlauf der Pachymetrie.....	51
6.2.7 Verlauf der Keratometrie (K1, K2 und Kmax)	52
6.2.8 Verlauf des Astigmatismus.....	55
7 Diskussion.....	57
7.1 Ausbruchsermittlung.....	57
7.2 Evaluierung des Ausbruchsmanagements.....	59
7.3 Evaluierung des klinischen Verlaufs	60
7.4 Therapie der KCE im akuten Stadium und im Verlauf	61
7.5 Verlauf des dysfunktionalen Tränensyndrom	62
7.6 Verlauf der Pachymetrie.....	63
7.7 Verlauf der Keratometrie und des Astigmatismus.....	64
8 Fazit.....	66
9 Literaturverzeichnis	67
10 Abbildungsverzeichnis.....	76
11 Tabellenverzeichnis	78
12 Publikationen	79
13 Danksagung.....	80
14 Lebenslauf.....	81

Deklaration

Daten, Abbildungen und Text dieser Dissertation sind Teil eines Artikels:

Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260:173-180

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Die epidemische Keratokonjunktivitis (KCE) ist eine der häufigsten durch Adenoviren verursachten Infektionen des Auges. Bei fehlenden spezifischen Therapien spielt die Prävention die wichtigste Rolle im Ausbruchmanagement. Komplikationen wie Bildung von Immunkomplexen im subepithelialen und anterioren Stroma führen zu Sehbeeinträchtigung und verursachen eine hohe Morbidität. Ziel dieser Studie war es, ein neues Ausbruchmanagementkonzept zu erarbeiten und dessen Wirksamkeit zu evaluieren. Darüber hinaus analysierten wir den klinischen Verlauf der Krankheit in der akuten und chronischen Phase und verglichen die Ergebnisse in Bezug auf verschiedene Behandlungsschemata.

Patienten und Methode: Patienten mit klinischem Verdacht auf eine KCE wurden in diese Studie aufgenommen. Die Diagnose wurde durch den Virusnachweis aus den Bindehautabstrichen bestätigt. Um die nosokomiale Ausbreitung zu reduzieren, erarbeiteten und implementierten wir unser eigenes Ausbruchmanagementkonzept. Zur Bewertung der Wirksamkeit dieses Konzeptes wurde die Basisreproduktionszahl verwendet. Die Patienten wurden während der akuten Phase der Infektion und bis zu einem Jahr nach der Diagnosestellung beobachtet. Diejenigen mit persistierenden Immunkomplexen wurden entweder mit topischen Kortikoiden, Cyclosporin oder Tränenersatzmittel behandelt. Die Ergebnisse wurden für jedes einzelne Behandlungsschema getrennt ausgewertet.

Ergebnisse: In dieser Studie wurden insgesamt 120 Patienten mit klinischen Anzeichen einer KCE aufgenommen. Bei 68 (56,6%) Patienten lag eine nosokomiale und bei 52 (43,4%) eine ambulant erworbene Infektion vor. Das Adenovirus wurde in 63 (52,5%) Fällen bestätigt. Nach Einsetzen unseres Ausbruchmanagementkonzeptes konnten wir die Basisreproduktionszahl auf 0,52 reduzieren.

Sechs Wochen nach der Diagnosestellung wiesen 66 Augen persistierende Immunkomplexe auf. Davon erhielten 50% eine Kortikosteroiden-Therapie, 21,2% eine Cyclosporin-Therapie, 6,1% eine Kombination aus Kortikosteroiden und Cyclosporin und 22,7% eine alleinige Therapie mit Tränenersatzmittel.

Nach 6 Monaten führte die Therapie mit Kortikosteroiden zu einer 50%igen Verringerung der Anzahl der Augen mit Immunkomplexen. Keine Patienten unter der Kortikosteroiden-

Cyclosporin-Kombination wiesen Immunkomplexe auf. Die Therapie mit Tränenersatzmittel führte zu einer 26%igen Verringerung der Immunkomplexen. Alle Patienten, die mit einer reinen Cyclosporin Therapie behandelt wurden, zeigten weiterhin persistierende Immunkomplexe.

Nach 1 Jahr wiesen nur 5,8% der mit Kortikosteroiden behandelten Augen persistierende Immunkomplexe auf. Unter Behandlung mit Cyclosporin zeigten 50% der Augen nach 1 Jahr Immunkomplexe auf. Die Kombination von Kortikosteroiden und Cyclosporin blieb auch langfristig sehr effektiv, ohne Hinweise auf ein Rezidiv der Immunkomplexe nach 1 Jahr. In der Gruppe mit Tränenersatzmittel wiesen nach 1 Jahr nur noch 9% der Augen Immunkomplexe auf.

Schlussfolgerungen: Durch die Implementierung unseres Ausbruchsmangementkonzepts konnte die nosokomiale Ausbreitung der KCE deutlich reduziert werden. Persistierende Immunkomplexe sind eine häufige Komplikation. Kortikosteroide als Monotherapie oder in Kombination mit Cyclosporin stellen gute Therapieoptionen für persistierende Immunkomplexe dar.

1.2 Englisher Abstrakt

Background and Aim: Epidemic keratoconjunctivitis (KCE), one of the most common eye infections caused by adenoviruses, is often healthcare related. Lacking specific treatments, prevention by targeted outbreak management is necessary to minimize its spread. Complications such as immunocomplexes in the subepithelial and anterior stroma cause visual impairment resulting in high morbidity. We aimed to develop and evaluate the effectiveness of our outbreak management. Furthermore, we analyzed the clinical course of disease in acute and chronic phases and compared the outcomes regarding different treatment schemes.

Patients and Methods: Patients presenting with clinical signs of KCE were included in this study. Diagnosis was confirmed by virus detection in conjunctival swabs. We developed and implemented our own outbreak management plan to reduce the nosocomial spread. Basic reproduction number was used to assess the effectiveness of the outbreak management plan. Patients were followed clinically through acute phase of the disease up to one year after diagnosis. Those with persistent immunocomplexes were treated with either topical corticosteroids, cyclosporine, or lubricant eye drops. Clinical outcomes were analyzed separately for each treatment arm.

Results: A total of 120 patients with clinical signs of KCE were included in this study. 68 (56.6%) patients presented with nosocomial and 52 (43.4%) with community acquired infection. Adenovirus was confirmed in 63 cases. The implementation of our outbreak management resulted in a 0.52 reduction of the basic reproductive number.

Six weeks after diagnosis, 66 eyes had persistent immunocomplexes. Of these, 50% received a corticosteroid-based therapy, 21.2% a cyclosporine-based one, 6.1% a combination of corticosteroids and cyclosporine and 22.7% a lubricant eye drops only therapy.

At the 6-month follow-up, corticosteroid monotherapy resulted in a 50% reduction in the number of eyes with immunocomplexes. Under corticoid-cyclosporine combination immunocomplexes disappeared in all treated eyes. The lubricant eye drop only therapy resulted in a 26% reduction of the number of eyes with immunocomplexes. All patients treated with cyclosporine monotherapy had persistent immunocomplexes after 6 months of follow-up. At one-year follow-up, immunocomplexes persisted in only 5.8% of eyes treated with corticosteroids and in 50% of those treated with cyclosporin. Under combination of corticosteroids and cyclosporine, no relapse of immunocomplexes was seen. In the lubricant eye drops group only 9% of the eyes were still presenting immunocomplexes.

Conclusion: The implementation of our outbreak management plan significantly reduced the nosocomial spread of KCE. Persistent immunocomplexes are a frequent complication. Corticosteroids monotherapy or in combination with cyclosporine are valuable treatment options for persistent immunocomplexes.

2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
%	Prozent
Abb	Abbildung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dpt	Dioptrien
EDO	Ein-Dosis-Ophtiole, kleines Medikamentenfläschchen für Augentropfen
Einw	Einwohner
Erkr	Erkrankung
HAdV	Humane Adenovirus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IVOM	Intravitreale Injektion
KCE	Keratokonjunktivitis epidemica
KiOLOn	(Kinderophthalmologie, Orthoptik, Low Vision und Neuro-Ophthalmologie)
KSP	Keratopathia superficialis punctata
mm ²	Einheitssymbol für Quadratmillimeter
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
Nr	Nummer
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pH	pH-Wert, Potential des Wasserstoffs
PVJ	Povidon-Jod
R0	Basisreproduktionszahl
R01	Basisreproduktionszahl für die Phase 1 und 2 zusammengerechnet
R02	Basisreproduktionszahl für die dritte Phase
r	Intrinsische Wachstumsrate
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2-Pandemie	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SPSS	Statistikpaket für Sozialwissenschaften
t1	Expositionsphase
t2	Latent infektiöse Phase
vs	versus
zB	Zum Beispiel

3 Einleitung

Die Keratokonjunktivitis epidemica (KCE) ist eine schwerwiegende Ursache der viralen Bindehautentzündung (bis zu 75% aller Fälle) und betrifft Menschen jeden Alters und jeder demographischen Gruppe [1-3]. Ausgelöst wird die Erkrankung durch das humane Adenovirus (HAdV) mit ihren zahlreichen serologischen Subtypen [1,4,5]. Hauptsächlich werden die mukoeithelialen Zellen verschiedener Organe infiziert [2,6]. Als die daraus resultierenden Erkrankungen sind neben der KCE auch das Pharyngokonjunktivalfieber, respiratorische und gastrointestinale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Hepatitiden und Meningoenzephalitiden, häufig beschrieben worden [7]. Die hohe Ansteckungsgefahr, die lange Inkubationszeit und das Fehlen von sowohl Goldstandard-Testen als auch gezielter Therapien führen dazu, dass die KCE eine erhebliche globale medizinische und wirtschaftliche Belastung darstellt [2,3]. Darüber hinaus tragen die Komplikationen, wie subepitheliale Immunkomplexe (Nummuli) oder ausgeprägte Sicca-Symptomatik, wesentlich zu Komorbiditäten bei [8].

Aktuell stehen weder standardisierte Therapie noch Impfungen für die KCE zur Verfügung [2,9]. Aus diesem Grund sind die generellen hygienischen Maßnahmen zur Ansteckungsprophylaxe von vordringlicher Bedeutung. Die vorliegende Arbeit stellt einen Überblick über die Effektivität des von uns entwickeltem Ausbruchmanagementkonzepts in unserer Klinik sowie über den klinischen Verlauf und mögliche Therapien der KCE dar.

3.1 Die Adenoviren

3.1.1 Virus-Eigenschaften

Humane Adenoviren wurden 1953 zufällig in Tonsillenzellkulturen nachgewiesen [1,4,10]. Sie gehören zum Genus Mastadenovirus der Familie Adenoviridae, die nicht nur Menschen, sondern auch andere Säugetiere, Reptilien, Vögel und Amphibien infizieren können [10]. Infolge dieses breiten Wirtsspektrums wird ein gemeinsames Vorgängervirus vermutet, das vor etwa 350 bis 400 Millionen Jahren existierte [11].

HAdV ist ein lytisches, nicht umhülltes doppelsträngiges DNA-Virus mit einem 36 kb-Genom, das für mehr als 40 strukturelle und nicht strukturelle Proteine kodiert (Abb. 1) [11,12,14]. Das Genom hat einen Durchmesser von ca. 80-90 nm und verfügt über ein ikosaedrisches Kapsid [13,14]. Das Kapsid besteht aus 252 Kapsomeren, internen Proteinen und einem Nukleoproteinkern, der das virale DNA-Genom enthält [12,13]. Aufgrund ihrer lipophilen Struktur und der fehlenden Hülle, sind die Adenoviren sehr umweltresistent, so dass die Kontagiosität der Erreger bzw. die Übertragungsfähigkeit dadurch erhöht wird [10,11,14]. Die

Adenoviren bleiben bei Raumtemperatur wochenlang (bis zu 35 Tagen) infektiös, sind aber gegen Erhitzen (60°) empfindlich [14,15]. Außerdem sind die Adenoviren sehr stabil gegenüber chemischen (inklusive pH-Veränderungen) und physikalischen Einwirkungen [16,17]. Studien berichteten, dass hohe Konzentration der Viren bis zu 28 Tagen auf Plastik oder Metall detektiert werden konnten, wobei auf wiederverwendbaren Tonometer-Köpfchen die Adenoviren bis zu 9 Tagen persistierten [18-20].

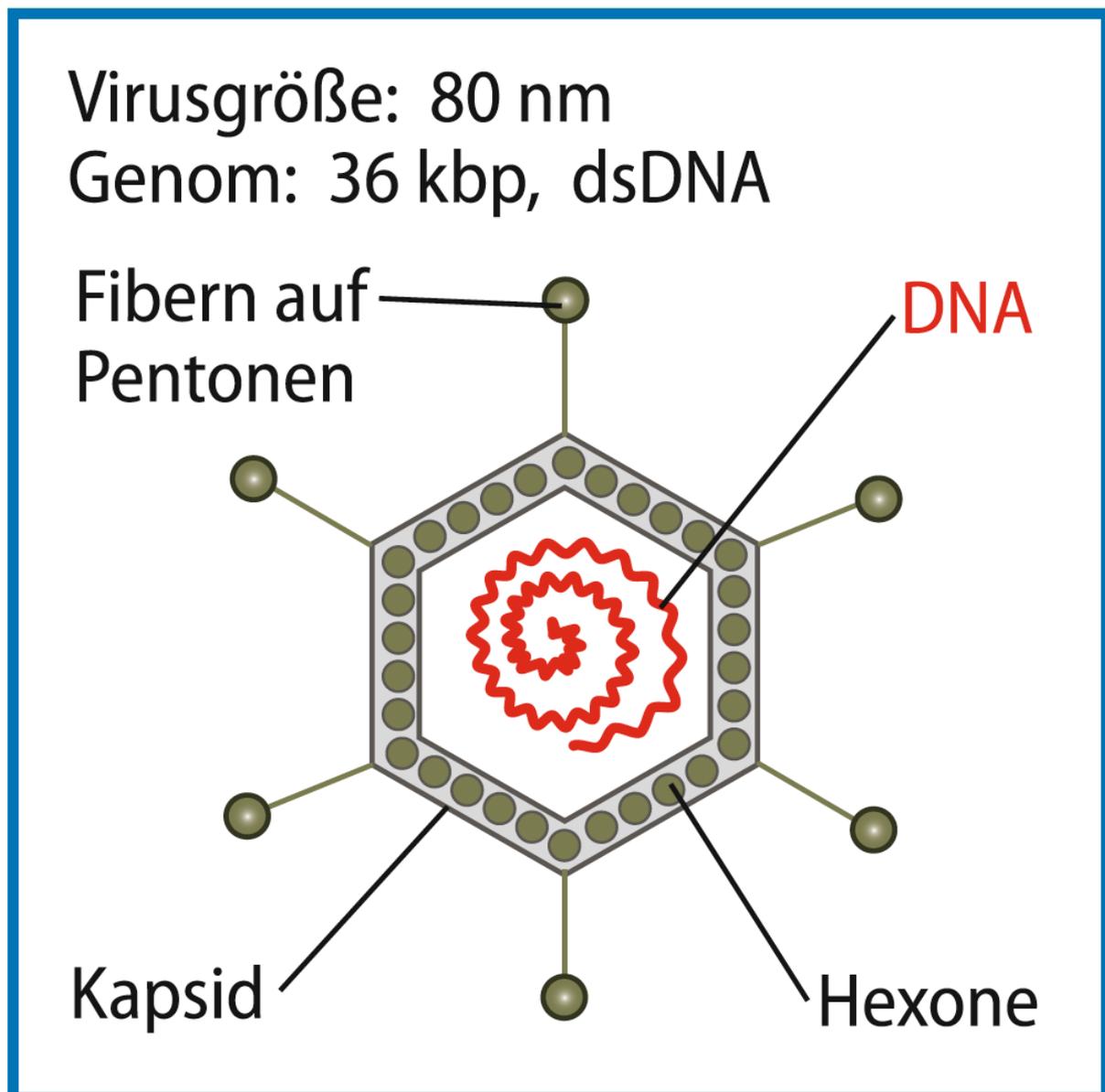


Abbildung 1: Darstellung des nicht umhüllten doppelsträngigen DNA-Adenovirus (Abbildung aus Heim A (2020) Adenovirusinfektionen. Monatsschr Kinderheilkd 168:511-523) [12]

Adenoviren können ein breites Spektrum von Mukoepithelzellen sowie Lymphoid- und Adenoidzellen infizieren [2,6]. Sie replizieren sich vor allem in den Atemwegen, in den

Epithelzellen des Oropharynx und des Dünndarms sowie in den Zellen der Bindehaut [10,14]. Das Virus schließt seinen Replikationszyklus in der Zelle ab, löst den Zelltod aus und setzt zwischen 10.000 und 1.000.000 neue Viren frei, von denen bis zu 5% infektiös sind [21]. Adenoviren sind mit Bindehautentzündungen, Atemwegs- und Magen-Darm-Infektionen assoziiert und verursachen nur selten schwere Krankheitsverläufe [22]. Die Immunreaktion auf eine Adenovirus-Infektion hängt von einer Reihe von Faktoren ab, wie dem Inokulationsort, dem Serotyp und dem Immunstatus des Patienten [1]. Eine Infektion der inneren Organe, wie z. B. Lunge, Leber, Niere oder Meningen, kommt vor allem bei immunsupprimierten Patienten vor [12,22]. Diese virämische Ausbreitung kann sepsisartige lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen [4].

Mittlerweile sind 70 Adenovirus Serotypen und 7 adenovirale Spezies (A-G) beschrieben worden [10,12]. Die häufigsten Serotypen sind 3, 4, 7, 8, 19 und 37, wobei die Studien eine Häufung von Serotypen 53, 54 und 56 in den letzten 30 Jahren zeigen [23-26]. Die ersten 51 Serotypen wurden durch Neutralisation definiert und der Rest (die so genannten neuen Adenoviren) durch genomische Untersuchungen [22,26]. Die meisten dieser neuen Adenovirus-Serotypen sind durch multiple Rekombinationen aus den bereits bekannten Typen entstanden, da sie die gleichen Neutralisationsmerkmale wie ältere Serotypen besitzen [12].

Die unterschiedlichen serologischen Subtypen assoziieren sich mit Art und Schweregrad der Erkrankung [1,2]. Die Serotypen 8, 19, 37 und 54 (Spezies D) sind vor allem mit der KCE assoziiert [26-28], wobei die Serotypen 3, 5, 7 und 11 (Spezies B und C) das Pharyngokonjunktivale Fieber verursachen [1,2]. Die Serotypen 1 und 11 (Spezies B bis E) sind häufig mit isolierter follikulärer Konjunktivitis ohne Halsschmerzen oder präaurikuläre Lymphknoten-Vergrößerung beschrieben worden [11]. Studien haben berichtet, dass die nosokomialen Infektionen überwiegend mit HAdV Serotyp 8 assoziiert sind, während bei den Umweltinfektionen häufiger die Serotypen 19 und 37 nachgewiesen werden [29,30].

3.1.2 Übertragungswege der Adenoviren

Die Übertragung der Adenoviren erfolgt entweder direkt von Mensch zu Mensch (z.B. durch Augensekrete, Aerosole) oder indirekt durch verunreinigte Oberflächen (wie kontaminierte Instrumente, Tropfpipetten oder Handtücher), wobei die direkte Berührung des Augensekretes mit den Händen der häufigste Übertragungsweg ist (täglich unbewusster Finger-Augen-Kontakt zirka 14-mal) [10,11,31]. Als Auslöser für nosokomiale Infektionen in den Augenkliniken sind vor allem kontaminierte Instrumente (wie z.B. wiederverwendbare

Tonometer-Köpfchen zur Augendruck-Messung) sowie Augentropfen und Verbandkontaktlinsen identifiziert worden [28, 32].

Die Eintrittspforte stellt meistens die Schleimhaut der Nasopharynx sowie die Konjunktiva dar [11,12]. Die Inkubationszeit liegt bei etwa 2 bis 12 Tagen [33]. Aus diesem Grund ist die Infektion wahrscheinlich bereits vor Auftreten der Symptome übertragbar [11]. Eine Ansteckung ist in den ersten 2 Wochen der Krankheit möglich aber auch noch solange das Virus in Sekreten persistiert [33]. Das Eindringen von Adenoviren in die Bindehautzellen wurde mit Hilfe der Microarray-Technologie untersucht [3]. Dabei zeigte sich, dass sich das Virus etwa 1,5 Stunden nach der Infektion bereits im Kern befindet, was zu einer frühen und danach zu einer späten Transkription geführt hat [3].

Die latente Adenovirus-Gastroenteritis wird durch die Persistenz des Virus in den Tonsillen und dem Lymphgewebe des Darmes hervorgerufen [12]. Das Ausscheiden des Virus von diesen Personen über Stuhl und Speichel ist jahrelang in geringer Menge möglich [22]. Bei der akuten Infektionsphase ist eine erhebliche Virusmenge im Stuhl nachweisbar [4], was zur weiteren Ausbreitung der adenoviralen Infektion führen kann [2].

3.2 Epidemiologie und Vorkommen der KCE

In etwa 80% aller Fälle verursachen Viren eine akute Konjunktivitis [14,34]. Kuo et al. berichteten, dass HAdV in 65-90% der Fälle für eine virale Konjunktivitis verantwortlich sind, und damit die häufigste Ursache für eine virale Bindehautentzündung darstellt [14]. Genaue statistische Daten über die tatsächliche Prävalenz und Inzidenz von KCE auf internationaler Ebene sind aktuell nicht verfügbar [1,9]. Der Grund ist, dass die Erkrankung häufig subklinisch verläuft und einen milderen Verlauf mit Rückgang der Symptome innerhalb einer Woche zeigt, sodass in der Regel ein Arzt nicht konsultiert wird [11,28]. Darüber hinaus sind einige Fälle selbstlimitierend und bleiben somit unentdeckt [3,28]. Diese Gründe sind möglicherweise für die deutliche Untererfassung der offiziellen Anzahl von KCE-Fällen verantwortlich [35] und haben in Deutschland zur Einführung der Meldepflicht gemäß § 7 (1) IfSG geführt [4]. Diese Meldepflicht beschränkt sich auf den Adenoviren-Nachweis aus dem konjunktivalen PCR-Abstrich und erfasst nur die Anzahl der Infektionen, die die Referenzdefinition erfüllen [4].

Die Inzidenz der KCE weist saisonale Unterschiede auf [36]. Obwohl die adenovirale Infektion zu jeder Jahreszeit auftreten kann, sind höhere Inzidenzen in den kalten Jahreszeiten sowie im Frühjahr beschrieben worden [36]. Wie aktuelle Daten gezeigt haben, steht die KCE in

keinem Zusammenhang mit dem Geschlecht, der ethnischen Herkunft, dem sozialen Status oder dem Ernährungszustand der Patienten [36,37]. Die Infektion kann epidemisch oder sporadisch im Laufe des Jahres auftreten [9]. Die Krankheit ist selbstlimitierend, kann aber 2-3 Wochen anhalten [1].

Seit der Einführung der Meldepflicht in Deutschland im Jahr 2001, schwanken die jährlich gemeldeten Erkrankungszahlen erheblich. Diese lagen zwischen 81 und 2145 Fällen pro Jahr [38-40]. Die höchsten Krankheitszahlen wurden in den Jahren 2012 (n=2145) und 2013 (n=1967) registriert und waren auf umfangreiche Ausbrüche zurückzuführen [39]. Die niedrigsten Zahlen wurden in den Jahren 2002 (n=81), 2001 (n=131) und 2005 (n=138) registriert (Abb. 2) [39].

In den letzten Jahren sind die epidemischen Ausbrüche der KCE deutlich zurückgegangen [4]. Wurden im Jahr 2012 noch 2145 Fälle in Deutschland registriert, so war die Zahl im Jahr 2014 bereits mit 1141 deutlich geringer [4]. In den Jahren 2018 und 2019 lag die meldepflichtige Anzahl in Deutschland bei 676 und 647 Fällen [39]. Die letzte veröffentlichte Dokumentation aus dem infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten ist vom März 2021. Das Robert Koch Institut berichtet, dass die Anzahl der adenoviralen Infektionen im Vergleich zum Vorjahr stark gesunken ist [39]. Mit nur 180 gemeldeten Erkrankungen im Jahr 2020 ist die Anzahl vergleichbar niedriger als im Jahr 2008 (n= 180) und 2009 (n=169) [39,40]. Die bundesweite Inzidenz im Jahr 2020 lag bei 0,2 KCE-Fälle pro 100.000 Einwohner [39]. Eine Ursache für den deutlichen Rückgang der Infektionen ist wahrscheinlich in der SARS-CoV-2-Pandemie zu sehen [39]. Dieser Rückgang der Infektionen könnte durch strengere Umsetzung der Hygienemaßnahmen und damit verbundenen Einschränkungen wie Schließung von Gemeinschaftseinrichtungen, Kontaktvermeidung, vermehrte Arbeit im Homeoffice und Maskenpflicht erklärbar sein [39].

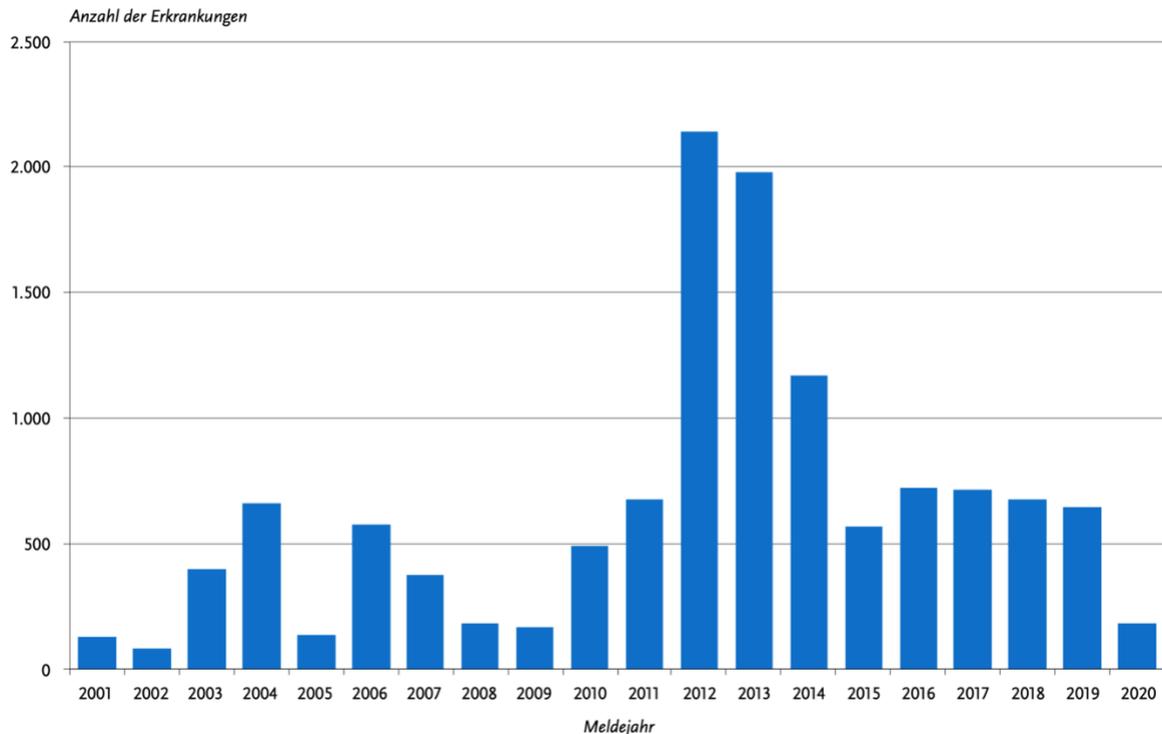


Abbildung 2: Anzahl der übermittelten Adenovirus-Konjunktivitiden nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2020 (Abbildung aus Robert Koch-Institut (2020) *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheit für 2020*) [39]

Was die deutsche geographische Verteilung angeht, sind die höchsten bundeslandspezifischen Inzidenzen für das Jahr 2020 in Hamburg (1,1 KCE-Fälle/100.000 Einwohner), Sachsen-Anhalt, Sachsen und Mecklenburg-Vorpommern (jeweils 0,6 KCE-Fälle/100.000 Einwohner) registriert worden [39]. Für diese Bundesländer war das die höchste KCE-Inzidenz der letzten 20 Jahre (Abb. 3).

Demographisch, kommt die adenovirale Infektion bei allen Altersgruppen vor [1]. Nach den letzten Angaben aus dem Jahr 2020 wurden die höchsten Inzidenzen bei Kindern unter 5 Jahren ermittelt (0,6 KCE-Fälle/100.000 Einwohner) [22,41]. Mädchen waren etwas weniger betroffen als Jungen [29]. Im Vergleich zu den immunsupprimierten Erwachsenen ist die Morbidität bei den Kindern höher [35]. Ein weiterer Altersgipfel trat mit einer Inzidenz von 0,5 in der Altersgruppe der 30- bis 39-jährigen auf [42]. In dieser Altersgruppe waren Männer häufiger betroffen als Frauen [35,36].

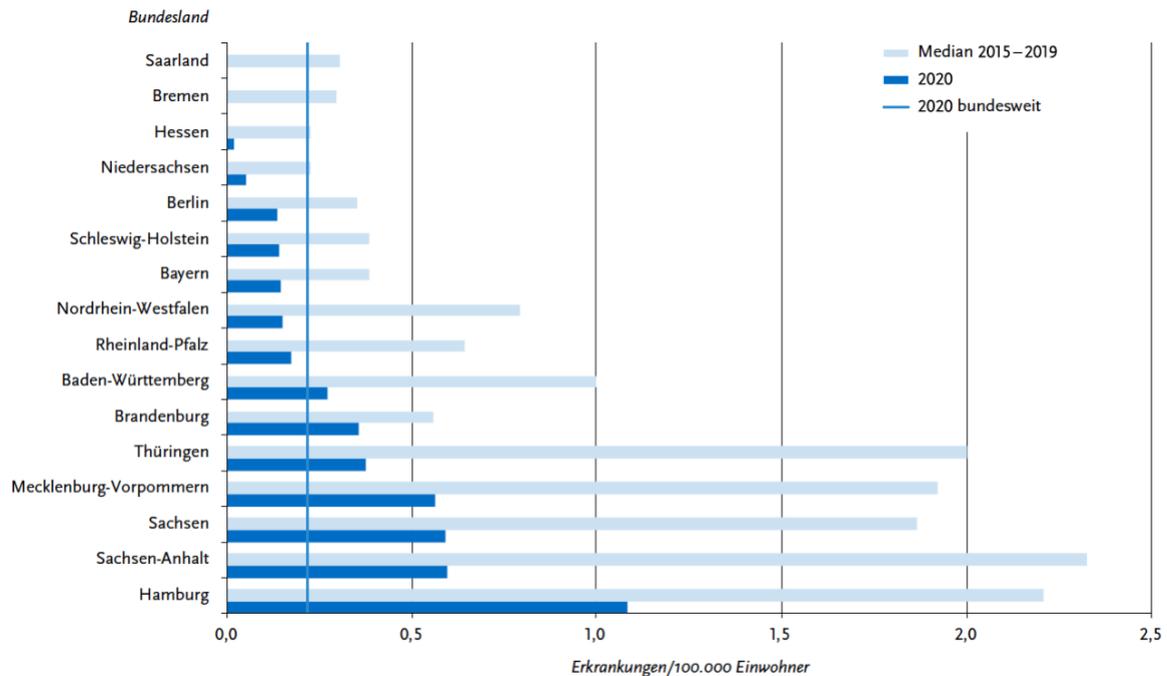


Abbildung 3: Anzahl der übermittelten Adenovirus-Konjunktivitiden pro 100.000 Einwohner nach Bundesland (Deutschland) in 2020 (n=180) im Vergleich mit den Vorjahren (Abbildung aus Robert Koch-Institut (2020) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020) [39]

3.3 Klinische Manifestationen und Langzeitfolgen

Die KCE ist die schwerste Form der okulären adenoviralen Infektionen [3,33]. Die Infektion beginnt vorwiegend unilateral, wobei bis zu 70% der Patienten im Verlauf bilateral Entzündungen aufweisen [43]. Die häufigsten Symptome sind übermäßige Epiphora, Juckreiz, Photophobie und starkes Fremdkörpergefühl [1,3,24]. Die ödematöse Lidschwellung kann zu einer vorübergehenden entzündlichen Ptosis führen [11]. Okulare oder periorbitale Schmerzen und eine reduzierte Sehschärfe können in schweren Fällen auftreten [1]. Eine ipsilaterale präaurikuläre oder zervikale Lymphknotenschwellung ist häufig mit einer adenoviralen Infektion verbunden und tritt vorwiegend 48 Stunden nach Symptombeginn auf [33,35,36]. Außerdem geht die Infektion häufig mit einer Entzündung des Tränennasengangs einher, was zum übermäßigen symptomatischen Tränenfluss führen kann [3]. Patienten können auch grippeähnliche Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Atemwegsbeschwerden, Erbrechen, Durchfall und Myalgie aufweisen [35]. Meistens kommt in der Anamnese eine vor kurzem durchgeführte Augenuntersuchung oder ein betroffenes Familienmitglied vor [1]. Eine bakterielle Superinfektion kann auch vorkommen, wobei

Streptococcus pyogenes der häufigste Erreger ist [18]. Die Superinfektion ist besonders bei Kindern schwerwiegend und kann bis zur Amblyopie führen.

Die symptomatische adenovirale Infektion ist eine biphasische Erkrankung [11,30,44]. Sie beginnt mit einer infektiösen akuten Phase (in der Regel 7 bis 10 Tage) und wird gefolgt von einer inflammatorischen chronischen Phase [44]. Im akuten Stadium ist die Erkrankung sehr unspezifisch, so dass die spezifischen KCE-Zeichen fehlen können [5,19]. Vermehrtes Tränenlaufen, Photophobie und Rötung des Auges könnten auch bei einer bakteriellen Konjunktivitis vorkommen, daher ist die Differentialdiagnose in dieser Phase erschwert [14]. Im Krankheitsverlauf kommen die typischen KCE-Veränderungen wie Plica- und/oder Karunkelschwellung, subtarsale folliculäre Konjunktivitis, Bindehaut-Chemosis, Bindehauthyperämie und Epiphora vor [36]. In manchen Fällen können kleine Hyposphagmata oder petechiale Blutungen der tarsalen Bindehaut nachgewiesen werden [35]. In schweren Fällen kann ein Reizzustand in der Vorderkammer (positives Tyndall-Phänomen) festgestellt werden [44]. Die Hornhautsensibilität ist nicht beeinträchtigt [20]. Eine Ästhesiometrie sollte in allen Fällen durchgeführt werden, um eine potenziell herpetische Erkrankung von einer adenoviralen Infektion zu unterscheiden.

Ein weiterer wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer KCE ist der zunächst einseitige Beginn und die Ausbreitung der Infektion im Verlauf auf das zweite Auge [35]. Dies erfolgt durchschnittlich in einem Abstand von 2 bis 7 Tagen und geht oft mit einem mildereren Verlauf einher [28,44].

Die chronische Phase ist durch flächig konfluierende Hornhautinfiltrate, sogenannte Nummuli, gekennzeichnet (Abb. 4) [45]. Diese treten etwa 14 Tage nach Erkrankungsbeginn auf und entstehen durch eine persistierende Virusreplikation in den Keratozyten [45,46]. Nummuli bestehen aus Immunkomplexen von Lymphozyten, Histozyten und Fibroblasten, die sich subepithelial im vorderen Drittel des Hornhautstromas und/oder unter der Bowman-Lamelle ablagern [45,47]. Die kleinen epithelialen punktförmigen Läsionen haben einen Durchmesser unter 0,5 mm und neigen dazu, zu konfluieren und sich tiefer in das vordere Stroma auszubreiten, wodurch eine fokale epitheliale Keratitis entstehen kann [24]. Treten die Nummuli auf, besteht keine Infektionsgefahr mehr [35,36]. Nummuli können sich spontan im klinischen Verlauf ohne Narbenbildung zurückbilden, zeigen jedoch bei bis zu 50% der Patienten eine längere Persistenz, die Monate oder sogar Jahre andauern kann [28]. Die multifokalen nummuliartigen Immunkomplexe können nicht nur zu einem irregulären Astigmatismus führen, sondern auch zu einer persistierenden Photophobie und damit zu

reduzierter Sehschärfe [47]. Außerdem sind Nymphi mit einer erheblichen Morbidität der Patienten verbunden und können zu einer reduzierten Lebensqualität führen [47]. Bei schweren Infektionen können sich Pseudomembranen bilden, die in ihrer Folge zur konjunktiven Narbenbildung bis hin zu Symblepharon und damit Motilitätsstörung führen können (Abb.5) [35,44]. Diese treten vorwiegend in dem Auge auf, das mehr Symptomen aufweist [3,5]. Die Narbenbildungen bestehen aus Leukozyten, nekrotischem Epithelgewebe und Fibrin auf der entzündeten Bindehaut im Bereich der Lidspalte [20]. Um Langzeitfolgen zu vermeiden, ist es wichtig die Pseudomembranen manuell zu entfernen [2]. Diese unterscheiden sich von echten Membranen dadurch, dass sie von der Bindehaut, ohne Blutung und ohne Beschädigung des darunter liegenden Epithels entfernt werden können [20].

Viele Patienten klagen nach einer adenoviralen Infektion über eine ausgeprägte Sicca Symptomatik [44]. Die Veränderungen kommen durch Beteiligung der Becherzellen zustande, welche wichtige Komponenten (z.B. Muzine) des Tränenfilms produzieren [44]. Die fehlenden Muzin- und Hyaluronsäureproduktion können ein trockenes Auge begünstigen, da diese eine Schlüsselrolle für die Stabilität des Tränenfilms spielen [48]. Des Weiteren dienen Muzine der Befeuchtung der Hornhaut und haben eine bedeutende Funktion in der Immunabwehr des Auges [48]. Die typischen Symptome sind Fremdkörpergefühl, verschwommenes Sehen sowie Epiphora, welche eine langfristige Tränenersatztherapie erfordern [48]. In manchen Fällen ist eine bakterielle Suprainfektion als Folge einer adenoviralen Infektion zu sehen [14]. Diese kann bei pädiatrischen Patienten schwerwiegend sein und zu Amblyopie oder Schielen führen [1].

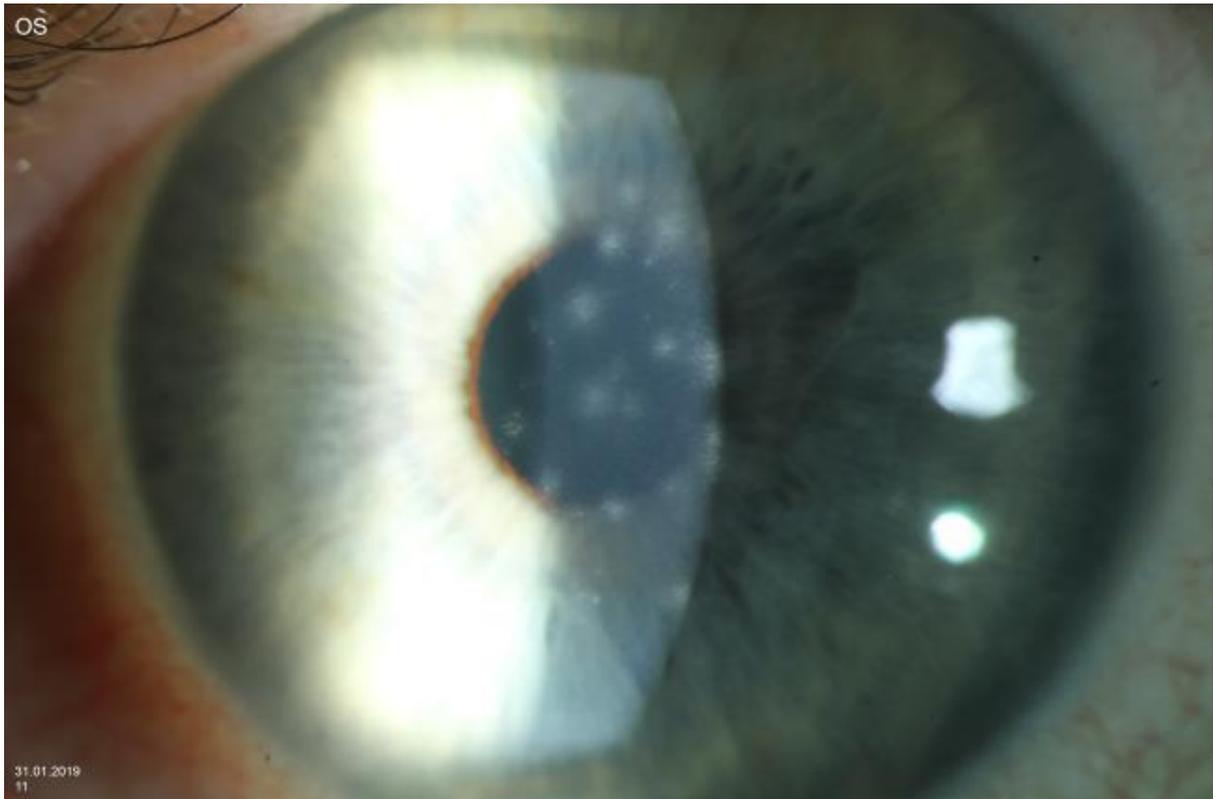


Abbildung 4: Adenovirale Keratokonjunktivitis: Spaltlampenbiomikroskopische Darstellung der flächig konfluierenden Hornhautinfiltraten (Nummuli) bei einem 20-jährigen Patienten

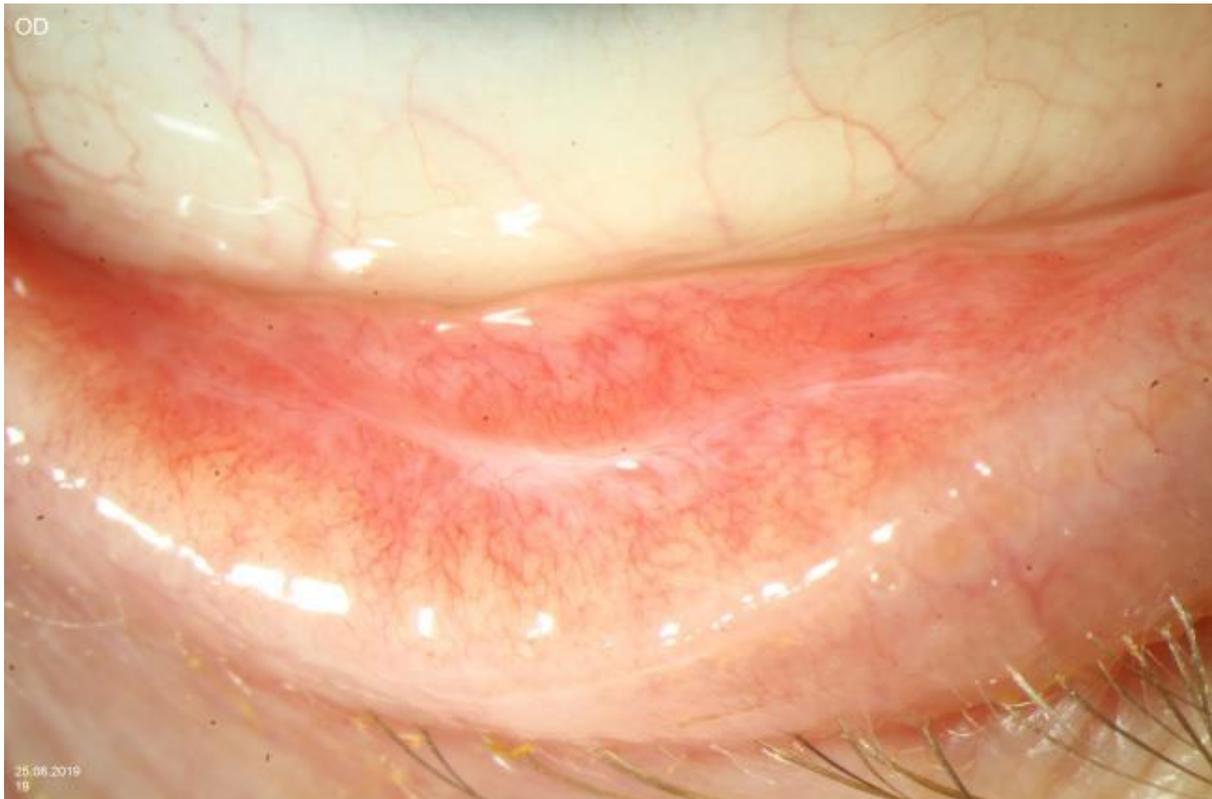


Abbildung 5: Adenovirale Keratokonjunktivitis: Spaltlampenbiomikroskopische Darstellung der subkonjunktivaler Narbenbildung nach Pseudomembran-Entfernung

3.4 Labordiagnostik

Zur Diagnosestellung der KCE gibt es keinen allgemein akzeptierten, hochempfindlichen, hochspezifischen diagnostischen Test [14]. Die Diagnose einer adenoviralen Bindehautentzündung wird in der Regel anhand der typischen klinischen Befunde gestellt, obwohl differenzialdiagnostisch andere Ursachen des „roten Auges“ ausgeschlossen werden sollten [35]. Außerdem kommt in der Anamnese oft eine kurz zuvor erfolgte augenärztliche Untersuchung oder ein Kontakt mit einer infizierten Person vor [28]. Um einen Ausbruch der Infektion zu vermeiden und die Kaskade der Übertragung des Erregers zu unterbrechen, ist eine rasche Identifizierung des Virus wünschenswert. Laborbasierte Verfahren sind: der Nukleinsäure Nachweis, der Antigennachweis und die Anzucht in Zellkulturen [35]. Alle diese Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile bezüglich KCE-Diagnose.

Der **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** ist eine molekularbiologische Methode, mit der kurze DNA-Abschnitte auf einfache Weise vervielfältigt werden können [49,50]. Der PCR-Test-Nachweis ist ein sensitives und quantitatives Verfahren, wodurch das Adenovirus detektiert und der Subtyp bestimmt werden kann [51,52]. Durch die DNA-Extraktion aus den Bindehautabstrichen werden Kreuzkontaminationen und falsch positive Ergebnisse

vermieden [50]. Der Test gilt als Goldstandard des Erregernachweises und hat eine Spezifität und Sensitivität von über 90% [35]. Nichtsdestotrotz liegt das Ergebnis erst nach 24 Stunden vor [16], was die breite Verwendung des Testes erschwert.

Der **direkte Antigen-Nachweis** ist schnell und einfach durchzuführen und wurde vor kurzem von der Food and Drug Administration als Kits zur schnellen Antigen-Detektion zugelassen [21]. Da die Sensitivität und Spezifität des Tests starken Schwankungen unterliegt (Sensitivität zwischen 40% – 90% und Spezifität von 96%), sollte er in der Regel durch die Virusisolierung auf Zellkulturen oder durch PCR bestätigt werden [14,53]. Die Durchführung des Tests ist unkompliziert und relativ kostengünstig (etwa 30 Euro pro Test), da keine speziellen Geräte oder besonders geschultes Personal erforderlich sind [1,5]. Der Schnelltest nutzt die Lateral-Flow-Immunochemie, die den Hexon-Proteinanteil von HAdV erkennt, um schnell und genau das Vorhandensein von HAdV auf der Augenoberfläche zu identifizieren [21, 53]. Das Ergebnis kann nach 10 Minuten, ähnlich wie bei einem Schwangerschaftstest oder Covid-Schnelltest, abgelesen werden [21,24]. Die höchste Aussagekraft hat der Test innerhalb der ersten 7 Tage nach Auftreten einer infektiösen Konjunktivitis und kann bis zu 53 Serotypen des Adenovirus erfassen [54]. Dies ist jedoch in der Regel der Zeitpunkt, in dem der klinische Befund in den meisten Fällen bereits eindeutig ist.

Die sicherste Methode zur Identifizierung des Adenovirus ist die **Isolierung des Virus in Zellkulturen** [21]. Bei dieser Methode werden Proben aus der betroffenen Bindehaut entnommen, um die strukturellen Veränderungen der Wirtszellen durch virale Invasion zu analysieren [14]. Dieses Verfahren ist sehr zeitaufwendig und es dauert bis zu zwei Wochen, bis ein Ergebnis vorliegt [35]. Dieser Nachweis aus viralen Zellkulturen wird nur selten durchgeführt, da eine aufwendige Labor-Ausrüstung, geschultes Laborpersonal und ordnungsgemäßer Probentransport erforderlich sind [1]. Außerdem können die Ergebnisse nicht interpretierbar sein, wenn die Proben mit anderen Krankheitserregern kontaminiert sind [5].

Ebenso sind akute und genesene Serologien selten hilfreich, da die Ergebnisse erst vorliegen, wenn alle chronischen Manifestationen ausgeheilt sind [24]. Zur serologischen Sicherung der Diagnose müssen 2 Blutproben (zu Krankheitsbeginn und 2 Wochen später) eingesendet werden [55]. Dieses zeitaufwändige Diagnostikverfahren ist jedoch nicht für die Unterbrechung der nosokomialen Infektionskette geeignet [21]. Die serologische Sicherung kann eher zur Infektionsanalysen und Prävalenzabschätzungen genutzt werden.

3.5 Therapie

Derzeit gibt es keine spezifischen virostatischen Therapieschemata sowie keinen zugelassenen Impfstoff gegen KCE [41,56]. Die wichtigsten Maßnahmen um eine Übertragung zu verhindern, bleiben die hygienischen sekundären Präventionsmaßnahmen [57,58]. Die symptomatische Therapie wie Tränenersatzmittel, Virostatika, Antibiotika oder Povidon-Jod (PVJ) können eher in der akuten Phase der Infektion appliziert werden [56,59]. Bilden sich subepitheliale Immunkomplexe, so werden Kortikosteroide oder cyclosporinhaltige Präparate mit unterschiedlicher Effizienzrate in der chronischen Phase verwendet [28].

Die antiviralen Medikamente wie Ganciclovir, Filociclovir und Cidofovir können eine therapeutische Wirkung auf die adenovirale Infektion haben [6]. Tiermodelle und in-vivo-Studien zeigten, dass antivirale Medikamente effizient für die Behandlung von verschiedenen HAdV-Typen eingesetzt werden können [60]. Diese Virostatika dringen direkt durch die Zellmembran des Virus ein und inhibieren die Virus-DNA-Polymerase [24]. Ganciclovir zeigte in Tiermodellen eine Reduzierung der adenoviralen Belastung und konnte somit das Risiko einer Keratitis oder einer Ausbreitung der Krankheit auf das andere Auge verringern [61]. Eine prospektive randomisierte in-vivo Studie ergab, dass Cidofovir als Augentropfen zwar keine Wirkung auf die Akutphase hatte, bei einer Dosierung von 1% die Anzahl der Patienten mit ausgeprägten Nummuli signifikant reduzieren konnte [62]. Leider zeigte diese Studie eine hohe lokale Toxizität, sodass es bis heute kein zugelassenes virostatisches Präparat auf dem Markt gibt [62,63]. Mehrere Studien wiesen eine schnellere Abheilung der Symptomatik und eine Reduzierung der Nummuli mittels Ganciclovir auf [64,65]. Da die Ergebnisse nicht immer statistisch signifikant waren, sind weitere prospektive Studien notwendig [64,65].

Die Anwendung der topischen antibiotischen Tropfen ist für die Behandlung der adenoviralen Infektion generell nicht indiziert. Diese werden lediglich zur Behandlung oder Verhinderung einer bakteriellen Superinfektion eingesetzt [56].

Obwohl PVJ seit vielen Jahrzehnten für die Desinfektion und Wundheilung eingesetzt wird, ist die Verwendung einer PVJ-Spülung für KCE nach wie vor nicht zugelassen [2]. PVJ ist ein hochwirksames Antiseptikum mit breitem Wirkungsspektrum gegen freie Adenoviren, aber weniger wirksam gegen intrazelluläre adenovirale Partikel [34]. In einer In-vitro-Studie wurde berichtet, dass verdünnte PVJ in einer Konzentration von 0,8% die Infektiosität des freien Adenovirus nach einer Exposition von 10 Minuten vollständig auslöscht aber weniger wirksam gegen intrazelluläre Adenoviren ist [66]. Diese Erkenntnisse deuteten darauf hin, dass je früher die PVJ-Behandlung beginnt, desto schneller das Virus eliminiert werden kann [66].

Weiterhin ist die Wirksamkeit des PVJs vom Adenovirus-Typ abhängig [67]. Die Funktionsweise von PVJ erfordert die vollständige Oxidierung von pathogenen Nukleotiden, Aminosäuren und Proteinen, wodurch lebenswichtige bakterielle Zellmechanismen geschädigt werden [68]. PVJ zeigt nachweislich für verschiedene Konzentrationen eine Reduktion der okulären HAdV-Serotypen 3, 4, 5, 7 und 8 bei einer Applikation von 1 bis 5 Minuten und der Serotypen 37 und 64 bei einer Applikation von 15 bis 60 Minuten [67]. In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass PVJ die Entzündungsreaktion des Wirts auf ein virales Pathogen hemmt, indem es sowohl die Wirts- als auch die Erregerparameter beeinflusst [69]. Aus diesem Grund kann die PVJ-Lösung die typischen KCE-Symptome lindern. Es wird heute gehäuft eine Kombination zwischen topischem steroidhaltigem Präparat und PVJ zur Behandlung der KCE eingesetzt [58,66]. Diese Kombination senkt die Virussekretion und verringert deren Fortschreiten, wobei die Kortikosteroide die Symptome lindern und das PVJ die Virusaktivität hemmt [66].

Der Einsatz von topischen Kortikosteroiden wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert [24,28]. Diese werden häufig bei KCE eingesetzt da Kortikosteroide die Entzündungsreaktion der Bindehaut und der Hornhaut hemmen und somit die Symptome lindern [24,28]. Außerdem reduzieren Kortikosteroide die Bildung von subepithelialen Immunkomplexen in der akuten Phase [70]. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann andererseits in der aktiven infektiösen Phase auch nachteilig sein [71]. Studien zeigten, dass die steroidhaltigen Tropfen die Virusausscheidung verlängern und die lokale Immunabwehr hemmen [24,35], weshalb diese Behandlung in der akuten Phase eher auf komplizierte Fälle mit Pseudomembranen beschränkt werden sollte [72]. Darüber hinaus berichten Studien, dass beim Absetzen von Kortikosteroiden die Immunkomplexe sich wieder zurückbilden können, was darauf hindeutet, dass die Entzündung durch die Kortikosteroidtherapie verzögert aber nicht beseitigt wird [71]. Wird die Behandlung abrupt abgebrochen, ziehen die viralen Antigene weiterhin Lymphozyten an, was zur Persistenz der Nummuli führen kann [2]. In der chronischen Phase sind Kortikosteroide bei der Behandlung der visuell symptomatischen subepithelialen Infiltrate wirksam, haben aber bekannte Nebenwirkungen wie intraokulare Hypertension und Kataraktbildung [71].

Cyclosporin ist ein nichtsteroidaler immunmodulatorischer Wirkstoff, der die Proliferation und Aktivierung von T-Zellen hemmt und dadurch die Entzündung der Augenoberfläche reduziert [73]. Die Augentropfen können als steroidsparendes Mittel zur Behandlung von subepithelialen Infiltraten nach abgeheilter adenoviraler Konjunktivitis eingesetzt werden [74,75]. Diese reduzieren die Bildung von subepithelialen Infiltraten und deren Folgen wie

Visusreduktion und Fremdkörpergefühl [14]. Mehrere Studien berichten, dass die Anwendung von Cyclosporin A 1% oder 2% Augentropfen 4x/d für 21 Tage zu einer früheren subjektiven Verbesserung der lokalen Symptome und tendenziell zu einer geringeren Häufigkeit von Hornhauttrübungen führte [74,76]. Hingegen, kann die Anwendung von topischem Cyclosporin A die Replikation des Adenovirus erhöhen, ähnlich den Ergebnissen, die bei der Anwendung von Kortikosteroiden beschrieben wurden [76]. Deswegen sollte Cyclosporin nur in der chronischen Phase eingesetzt werden [19].

Da bislang noch keine evidenzbasierte und zugelassene antivirale Therapie existiert, muss auf die Infektionsprävention ein besonderer Wert gelegt werden. Die hygienischen Maßnahmen sind ein wesentlicher Bestandteil zur Verhinderung von KCE-Fällen [77]. Dazu gehören in erster Linie die Händehygiene, Vermeiden von Hand-Augen-Kontakt sowie Vermeidung des Kontakts zu akut infizierten Personen, die Verwendung von Einmalmaterial beim Augendruckmessen sowie die Verwendung der Augentropfen als Ein-Dosis-Ophtiole (EDO) [1,4,77]. Augenärzte sollten bei der Untersuchung von Patienten grundsätzlich Handschuhe tragen und danach ihre Hände, Instrumente und Oberflächen gründlich mit entsprechendem Virostatikum desinfizieren [40,78]. Nach jedem Patientenkontakt sollte der Raum für mindestens 2 Minuten gelüftet werden [14]. Stationäre Patienten mit KCE müssen isoliert werden und ambulante Patienten mit adenoviraler Infektion sollten getrennt von anderen Patienten behandelt werden [14,78]. Patienten, die sich in der akuten Phase der Krankheit befinden, sollten ausführlich über den Verlauf der Krankheit informiert werden, damit unnötige Arztbesuche und somit Infektionsübertragungen vermieden werden können [78].

4 Ziele der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erarbeitung und Evaluierung der Effektivität eines eigenen Ausbruchsmanagementkonzepts in Bezug auf den KCE-Ausbruch [78]. Darüber hinaus befasst sich diese Arbeit mit dem klinischen Verlauf der KCE in Abhängigkeit von der Therapie im akuten und chronischen Stadium der KCE-Infektion.

5 Patienten und Methoden

5.1 Studiendesign

Die Daten von 120 Patienten mit KCE-Verdacht im Zeitraum vom 28. August bis 04. November 2018 wurden retrospektiv erhoben [78]. Diese Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde mit Zustimmung der Ethikkommission des Saarlandes durchgeführt (Nr. 18/21) [78].

Das Protokoll des Ausbruchmanagementkonzepts und die Endpunkte der Studie wurden im Verlauf des KCE-Ausbruchs festgelegt. Der Ausbruch wurde in Übereinstimmung mit den empfohlenen Kriterien für Ausbruchsberichte und Interventionsstudien zu nosokomialen Infektionen (ORION) gemeldet [79].

Nach der Infektion des ersten Patienten erfolgte zunächst die Information an alle Mitarbeiter, dass eine KCE nachgewiesen worden ist. Anhand des von uns erstellten Ausbruchmanagement-Konzeptes wurden die Patienten nach dem Ablaufschema geführt (siehe Abb. 6) [78]. Der erste Kontakt der Patienten in unserer Klinik erfolgte bei der Anmeldung. Hier wurden die Patienten nach ihren Beschwerden gefragt. Bei Verdacht auf eine KCE (Rötung des Auges, vermehrter Tränenlauf usw.) wurden die Patienten räumlich isoliert und sofort über die Ansteckungsgefahr informiert [78]. Um das Infektionsrisiko zu minimieren, wurden die Patienten gebeten, ihre Hände mit einer Desinfektionslösung gründlich zu desinfizieren, Abstand zu halten und möglichst wenig Gegenstände anzufassen [78]. Des Weiteren, wurden die Patienten über unseren „Schwesternstützpunkt“ ohne lange Wartezeit sofort einem Arzt vorgestellt und in einem speziell dafür vorgesehenen Zimmer untersucht [78].

Die Patienten wurden nach einem vorgegebenen Untersuchungsschema behandelt. Dieses Konzept umfasste: Benutzung von Handschuhen und Schutzkittel durch den Arzt sowie Benutzung von Einmaltonometer-Köpfchen [78]. Bei jedem Patienten wurde ein Bindehautabstrich durchgeführt und auf Adenoviren getestet (mittels PCR) [78]. In dem mitgegebenen Aufklärungs-Flyer (Abb. 7) konnten die Patienten die wichtigsten Hinweise noch einmal nachlesen. Ein Virostatikum zur Händedesinfektion wurde den Patienten mitgegeben [78]. Nach jedem Patientenkontakt wurde eine gründliche Desinfektion der Kontaktflächen mit einem Virostatikum (Incidin Rapid® 0,5% Tücher) durchgeführt. Allgemeine Maßnahmen wie Sperrung der Kaffee- und Sprudelautomaten sowie erhöhte Reinigungsfrequenz der Türgriffe in den Sanitärbereichen und Arztzimmern ebenfalls erfolgten [78].

Ausbruchmanagement: Keratokonjunktivitis epidemica

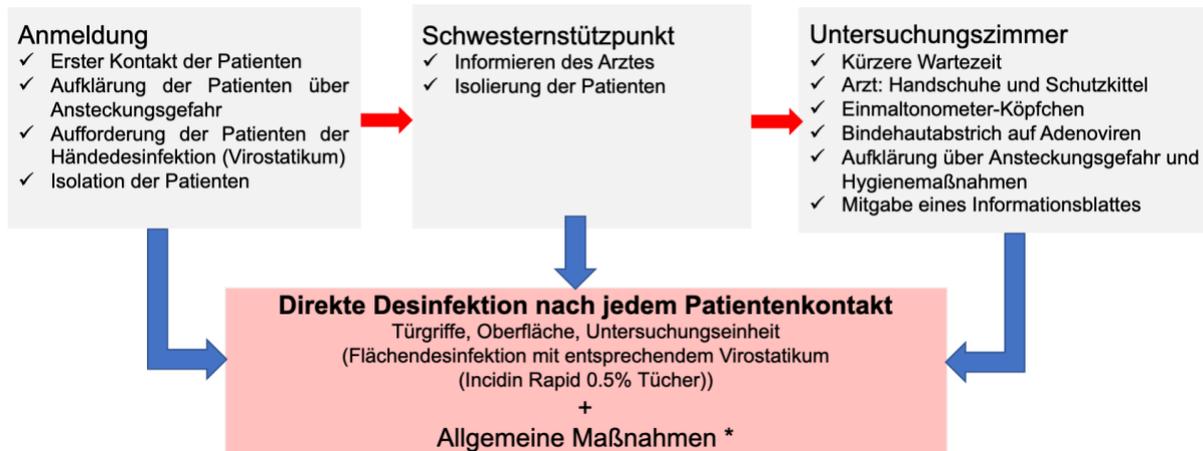


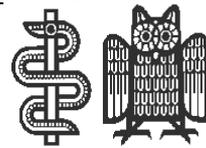
Abbildung 6: Ablauf des Ausbruchmanagements bei den Patienten mit KCE-Verdacht in der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes (eigene Darstellung)

*Informieren der medizinischen Mitarbeiter über „KCE-Ausbruch“, Sperrung der Kaffee- und Sprudelautomaten sowie erhöhte Reinigungsfrequenz in Sanitärbereiche (Abbildung aus Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260:173-180) [78]

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Augenheilkunde
Lehranstalt für Orthoptisten / Lions Hornhautbank

Direktor
Prof. Dr. med. Berthold Seitz



www.uniklinikum-saarland.de/augenklinik

Klinik für Augenheilkunde, 66421 Homburg/Saar, Gebäude 22

Homburg, 16.04.2014/fb/be

Die ansteckende virale Bindehautentzündung Keratokonjunktivitis epidemica (KCE)



Die Keratokonjunktivitis epidemica ist eine **hochansteckende** durch **Adenoviren** verursachte Entzündung von **Bindehaut und Hornhaut** des Auges. Die Erkrankung wird durch **Kontaktinfektion** von Mensch zu Mensch übertragen. **Die Erkrankung heilt oft nach 2 - 4 Wochen von selbst ohne weitere Folgen ab.** Sie tritt weltweit und oft **örtlich und zeitlich gehäuft** auf. Da verschiedene Subtypen von Adenoviren die Erkrankung auslösen, kann man die Erkrankung mehrmals im Leben bekommen. Eine **Ansteckungsgefahr** besteht in der Regel **während der ersten 10-14 Tage der Erkrankung.**

Symptome:

Die Erkrankung ist durch einen **plötzlichen Beginn** mit **Bindehautreötung**, ringförmiger **Bindehautschwellung**, sowie **Lymphknotenschwellung** vor dem Ohr gekennzeichnet. Es bestehen **Fremdkörpergefühl, Lichtscheu, Juckreiz und Tränenfluss**. Durch Schwellung der Lider kann es zu einem entzündlichen Herabhängen des Oberlides kommen. **Nach einigen Tagen** beginnt eine **Beteiligung des anderen Auges** durch Schmierinfektion (**Abb.1**). Nach etwa einwöchigem Krankheitsverlauf kann es zu einer Erkrankung der Hornhaut in Form von zunächst oberflächlichen, punktförmigen Veränderungen kommen. Im weiteren Verlauf können feine, rundliche, knapp unterhalb der Hornhautoberfläche gelegene Hornhauttrübungen (sog. "Nummuli") auftreten (**Abb. 2**). Die zarten Hornhauttrübungen können mitunter über Monate nachweisbar bleiben und zu vermehrter Blendungsempfindlichkeit und Herabsetzung der Sehkraft führen.



Abb 1. Beidseitige düsterrote Bindehautentzündung

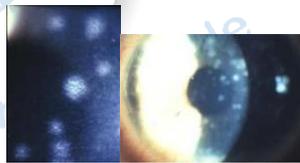


Abb 2. Sog. Nummuli als mögliche Folge der Erkrankung verursachen Blendungsempfindlichkeit

Diagnostik:

Die Diagnose einer Keratokonjunktivitis epidemica wird überwiegend klinisch aufgrund der Symptomatik und der spezifischen Augenbefunde gestellt. In besonderen Fällen kann die Sicherung der Diagnose durch einen immunologischen Schnelltest von Bindehautsekret oder eine Virusisolierung in der Zellkultur erfolgen.

Therapie und Hygienemaßnahmen:

Eine **spezifische Therapie** der Adenoviren als Krankheitsursache **steht zur Zeit noch nicht zur Verfügung**, sodass die Behandlung auf eine Linderung der Beschwerden und auf Vermeidung einer bakteriellen Superinfektion abzielt (sog. **symptomatische Therapie**). **Die wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung einer Infektion ist die Vermeidung von Kontaktinfektionen (Schmierinfektionen) durch Erkrankte.** Erreicht wird dies einerseits durch regelmäßige Desinfektion der Hände aller Beteiligten, aber auch durch Beseitigung von potentiellen Schmierinfektionsquellen (Desinfektion von Türklinken, Kinderspielzeug, Benutzung von separaten Handtüchern, Waschlappen, Bettzeug, Meidung von öffentlichen Einrichtungen (Schwimmbad, Sauna, etc.)). Insbesondere beim Aufsuchen augenärztlicher Einrichtungen ist Umsicht und Vorsicht aller Beteiligten zur Vermeidung von Infektionen geboten, da es hier durch Adenoviren mitunter zu „kleinen Epidemien“ kommen kann (daher "epidemica").

Hochschulambulanz

Telefon: 06841-162 2304
Telefax: 06841-162 2830
augenklinik.poliklinik@uks.eu

Spezial-Sprechstunden

Mo: Konservative Retinologie/
Makula
Di: Glaukome
Mi: Hornhaut/Sicca
Do: Vitreoretinale Chirurgie/
Uveitis, Refraktive Chirurgie
Fr: Lider/Tränenwege/
Orbita/Botulinumtoxin
Sa: Refraktive Chirurgie
Mo – Fr: Katarakte
Mo – Fr: Allgemeine Augenheilkunde
Mo – Fr: Lasertherapie

Notfälle jederzeit

Privatambulanz

Telefon: 06841-162 2465
Telefax: 06841-162 2350
augenklinik.privatambulanz@uks.eu

Operationstermine

Ambulant / Refraktive Chirurgie
Telefon: 06841-162 2335
Telefax: 06841-162 2488
Station.a-01@uks.eu

Operationstermine

Stationär
Telefon: 06841-162 2330
Telefax: 06841-162 1235
taustat.termine@uks.eu

Kinder- und Neuroophthalmologie

Lehranstalt für Orthoptisten
Telefon: 06841-162 2312
Telefax: 06841-162 2487
augenklinik.sehschule@uks.eu

Kontaktlinsen

Telefon: 06841-162 2323
Telefax: 06841-162 2324
augenklinik.kontaktlinsen@uks.eu

LIONS-Hornhautbank

Telefon: 06841-162 2353
Telefax: 06841-162 2486
lions.hornhautbank@uks.eu

Gesch. Pflegedienstleitung

Telefon: 06841-162 4790
Telefax: 06841-162 4814
reinhardt.suess@uks.eu

DRG-Dokumentation

Telefon: 06841-162 2339
Telefax: 06841-162 1213
agnes.sachs@uks.eu

Oberarzt- u. Studentensekretariat

Telefon: 06841-162 2302
Telefax: 06841-162 2479
alireda.zaech-welsch@uks.eu

Direktion-Sekretariat

Telefon: 06841-162 2387/2388
Telefax: 06841-162 2400
berthold.seitz@uks.eu

Verein zur Förderung

der Augenheilkunde
Telefon: 06841-162 2302
Fax: 06841-162 2479
susan.pillion@uks.eu

Abbildung 7: Aufklärungs-Flyer über die ansteckende adenovirale Keratokonjunktivitis epidemica, die den Patienten unserer Klinik als Information mitgegeben wurde

5.2 Patientendaten und Untersuchungsparameter

Die Daten wurden anhand der elektronischen Klinikakten der Patienten retrospektiv erhoben. Alle Daten wurden anonymisiert und in eine spezielle elektronische Datenbank eingegeben [78]. Insgesamt wurden 120 Patienten in dieser retrospektiven Studie evaluiert [78]. Zuerst wurde der zeitliche Verlauf der KCE-Fälle erfasst. Um die Infektionsquelle zu identifizieren, wurden folgende Daten erhoben: das Datum der ersten und der darauffolgenden Vorstellungen in unserer Klinik oder in anderen Kliniken; vorherige Kontakte mit unserer Klinik, vorherige augenärztliche Untersuchungen oder Behandlungen, Räumlichkeitsbesuch bei der Erstvorstellung [78]. Des Weiteren wurden klinische Befunde einer KCE, wie das Vorliegen einer Lidschwellung, Chemosis, subtarsale folliculäre Konjunktivitis, Schwellung der Plica semilunares und/oder der Karunkel sowie Beteiligung der Hornhaut (Nummuli) erhoben. Weiterhin wurden allgemeine Informationen wie Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Auftretens und Dauer der Symptome erfasst [78]. Bei allen Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Visus (dezimal)
- Spaltlampenbiomikroskopie (das Vorliegen der typischen klinischen Befunde)
- PCR-Test
- Hornhautsensibilität
- Tränenproduktionsmenge (Schirmer Test)
- Tränenfilmaufrisszeit (Break-up Zeit)
- Pentacam (Fa. Oculus, Wetzlar, Deutschland)
- Endothelzellzahl (Spiegelmikroskopie EM-3000, Fa. Tomey, Nagoya, Japan)

Spaltlampenbiomikroskopisch konnten die typischen klinischen Befunde erhoben werden. Mit der Pentacam-Untersuchung konnte die Pachymetrie, die Keratometrie des flachen (K1) und steilen Meridians (K2), die maximale Keratometrie (Kmax) sowie der Astigmatismus gemessen werden. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie wurden nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben.

Alle Patienten erhielten nach der Diagnosestellung eine Therapie. Die Patienten wurden dementsprechend nach 3 verschiedenen Schemata behandelt. Die erste Gruppe erhielt ein antivirales (Ganciclovir) Gel 10x/Tag und antibiotische (Ofloxacin) Tropfen 5x/Tag für 7 Tage. Die zweite Gruppe bekam zusätzlich zur antiviralen und antibiotischen Therapie kortikosteroidhaltige (Dexamethason) Tropfen 5x/d, wöchentlich ausschleichend um einen Tropfen weniger. Die dritte Gruppe erhielt nur Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure) als Gel 5x/Tag, oder gar keine Therapie.

Alle Patienten wurden nach 6 Wochen zur Verlaufskontrolle einbestellt. Bei allen Patienten wurden die oben genannten Parameter erhoben. Patienten, die nummuliartige Veränderung an der Spaltlampe aufwiesen, wurden weiterhin medikamentös behandelt. Dementsprechend wurden diese Patienten in 4 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bekam Kortikosteroid (Dexamethason) Tropfen 4x/Tag, monatlich ausschleichend um einen Tropfen weniger und Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure) 4x/Tag. Die zweite Gruppe wurde mit Cyclosporin Tropfen (1mg/ml) 2x/Tag und Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure) 4x/Tag für 4 Monate behandelt. Die dritte Gruppe bekam eine Kombination aus Kortikosteroiden (Dexamethason) Tropfen 4x/Tag, monatlich um einen Tropfen reduziert und Cyclosporin (1mg/ml) Tropfen 2x/Tag für 4 Monate. Die letzte Gruppe erhielt eine Therapie nur mit Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure) 5x/Tag für 6 Monate.

Weiterhin wurden alle Patienten zur Nachkontrolle 6 Monate und ein Jahr nach der Erstinfektion einbestellt. Die gleichen oben genannten Parameter wurden erhoben.

5.3 Definitionen bezüglich der statistischen Auswertung

Als **KCE-Verdachtsfall** galt jede klinisch infektiöse Bindehautentzündung, die mit Symptomen eines „roten Auges“ gekennzeichnet war. Zu den typischen klinischen Anzeichen einer KCE gehörten Lidödem, Bindehauthyperämie, subtarsale folliculäre Konjunktivitis, Chemosis, Plica- und/oder Karunkelschwellung und oberflächliche fleckförmige Hornhautinfiltration (Nummuli) [78].

Ein **definitiver KCE-Fall** wurde definiert als ein KCE-Verdachtsfall mit zusätzlichem Labornachweis der Virusinfektion (mittels PCR).

Zu den **internen KCE-Fällen** zählten alle Verdachtsfälle, die zuvor (in den letzten 12 Tagen) in irgendeiner Form mit unserer Augenklinik in Kontakt gekommen waren (einschließlich medizinischer Untersuchungen und Operationen) [78].

Externe KCE-Fälle umfassten alle KCE-Fälle, die zuvor (in den letzten 12 Tagen) nicht in unserer Augenklinik untersucht oder behandelt wurden [78].

Als **primäre KCE-Fälle** gelten alle Fälle, bei denen keine Infektionsquelle identifiziert werden konnte.

Sekundäre KCE-Fälle umfassen alle Fälle, bei denen eine Infektionsquelle (z. B. ein Familienmitglied oder ein früherer ophthalmologischer Kontakt) identifiziert oder zumindest vermutet werden konnte.

Die **Expositionszeit** stellt das Stadium einer Infektionskrankheit dar, in dem eine Person infiziert ist, aber keine Anzeichen und Symptome der Krankheit aufweist und nicht ansteckend ist.

Die **Latenzzeit** stellt das Stadium einer Infektionskrankheit dar, in dem eine Person infiziert ist, keine Krankheitsanzeichen und Symptome aufweist, aber ansteckend ist.

Die **Inkubationszeit** ist der Zeitraum zwischen der Ansteckung einer Person und den ersten Anzeichen und Symptomen der Krankheit.

5.4 Diagnose

Der Verdacht auf KCE wurde gestellt, wenn die Patienten klinische Zeichen wie Bindehautrötung, Chemosis, subtarsale Injektion, Lidschwellung, Plica- und/oder Karunkel-Schwellung und subepitheliale Infiltrate aufwiesen, begleitet von Symptomen wie starkem Fremdkörpergefühl, Schmerzen, Juckreiz, Photophobie und vermehrtem Tränenfluss [78]. Bei jedem KCE-Verdachtsfall wurde möglichst ein Bindehautabstrich entnommen [78]. Die klinische Verdachtsdiagnose von KCE wurde bestätigt, wenn der PCR des Bindehautabstrichs positiv für Adenoviren war [78].

5.5 Ausbruchsphasen

Der Ausbruch umfasste 3 epidemiologische Phasen [78]. Die erste Phase begann mit dem ersten diagnostizierten KCE-Fall am 20. August 2018 und endete am 20. September 2018 [78]. Mit der ersten gesicherten Diagnostik einer KCE wurde das KCE-Ausbruchmanagement-konzept angewandt. Die zweite Phase begann am 20. September und endete 12 Tage (maximale Inkubationszeit für KCE) später am 2. Oktober 2018 [78]. Die dritte Phase des KCE-Ausbruchs begann am 3. Oktober 2018 und endete am 4. November 2018 [78]. Ein primäres Ziel der Studie war die Quantifizierung der KCE-Infektionen pro Tag des Ausbruchs in jeder einzelnen Ausbruchsphase [78]. Ein weiterer Endpunkt der Studie bestand in der Analyse der Basisreproduktionszahl für die ersten beiden Ausbruchsphasen zusammengerechnet und für die dritte Phase nur für die internen KCE-Fälle [78].

5.6 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten enthalten numerische und kategoriale Variablen. Numerische Variablen werden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Kategoriale Daten werden als absolute Anzahl und Prozentsatz angegeben. Der Vergleich des Mittelwerts wurde unter Verwendung des t-Tests für numerische Daten und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Daten durchgeführt. Die Korrelationsanalyse wurde unter Verwendung der Pearson-Korrelation oder Fisher's Test durchgeführt. Alle Hypothesen wurden mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 getestet [78]. Die Bonferroni-Methode wurde angewendet, um den Mehrfachvergleich anzupassen. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (IBM, Version 24) durchgeführt.

6.1 Ergebnisse: I Teil

6.1.1 Patientendaten und initiale Charakteristika

120 Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer KCE im Zeitraum vom 20. August 2018 bis 04. November 2018 wurden in die Datenanalyse eingeschlossen [78].

Das mediane Alter lag bei 58 Jahre. Der jüngste Patient/ die jüngste Patientin war 1 Jahr alt und der/die älteste 92 Jahre alt. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Patienten.

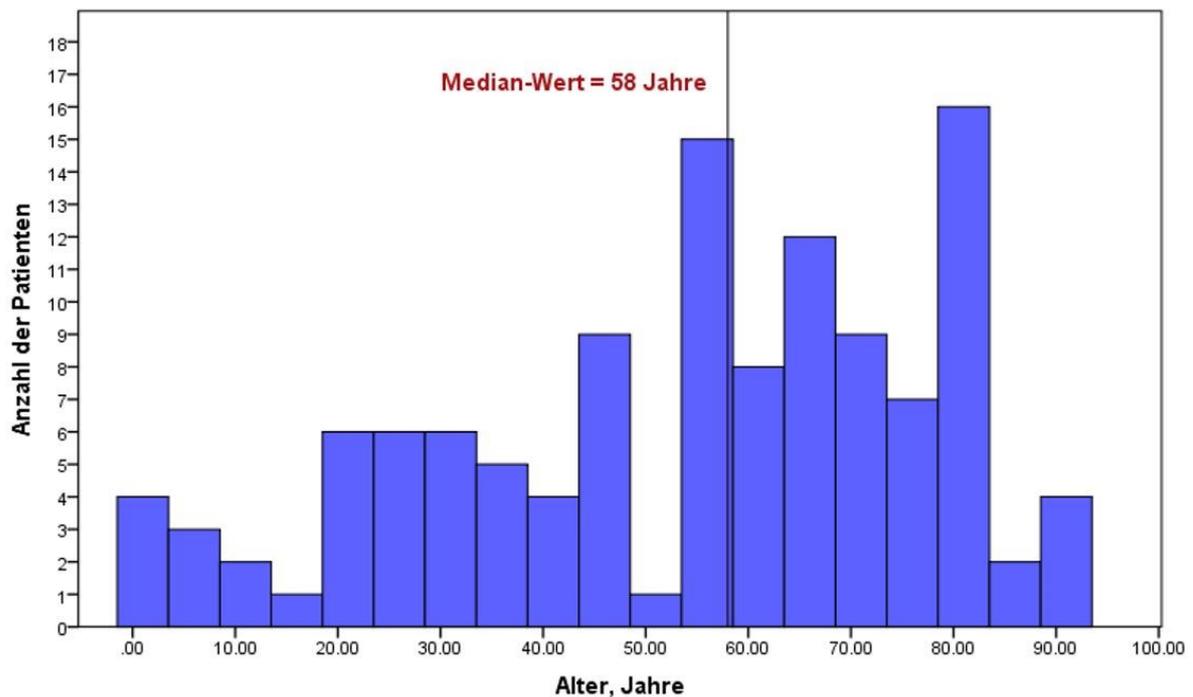


Abbildung 8: Altersverteilung der KCE-Fälle

Die Geschlechtsverteilung der 120 Patienten war mit 61 Frauen (51%) und 59 (49%) Männer vergleichbar (Abb. 9).

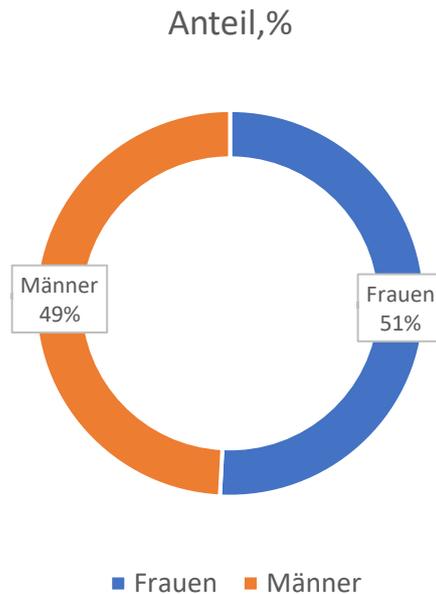


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung der KCE-Fälle

Der mediane dezimale Visus bei Erstdiagnose lag bei 0,6 (0,02-1,0). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Visus bei der Diagnose zwischen betroffenen und gesunden Augen ($p=0,65$). Alle 120 Patienten wurden in primäre KCE-Fälle (Infektionsquelle unbekannt) oder sekundäre KCE-Fälle (Infektionsquelle bekannt) unterteilt. Somit wurden 35 (29,2%) KCE-Fälle als primär und 85 (70,8%) als sekundär eingestuft. Je nach Infektionsquelle wurden die KCE-Fälle weiterhin als intern (jegliche Kontaktform mit unserer Augenklinik in den 12 Tagen vor Diagnoseerstellung) oder extern (kein Kontakt zu unserer Klinik in den 12 Tagen vor Diagnoseerstellung) klassifiziert. Insgesamt wurden 68 (56,7%) KCE-Fälle als intern und 52 (43,3%) als extern kategorisiert.

6.1.2 Ausbruchsmanagement

Der erste Fall mit KCE-Verdacht wurde am 20. August 2018 in unserer Augenklinik festgestellt [78]. Dies wurde als Beginn des KCE-Ausbruchs festgelegt [78]. Der Ausbruch dauerte insgesamt 76 Tage (vom 20. August 2018 bis zum 04. November 2018) [78]. In diesem Zeitraum waren insgesamt 120 Patienten betroffen [78]. Das entspricht einer Durchschnittszahl von 1,57 Patienten pro Ausbruchstag [78]. Die kumulative Anzahl an KCE-Verdachtsfällen ist in Abbildung 10 dargestellt. Diese Abbildung zeigt die Dynamik der kumulativen Anzahl an KCE-Fällen während des Ausbruchs. Wie in der Abbildung 10 zu sehen ist, stiegen die Patientenzahlen vom Beginn des Ausbruchs bis zum 19. September konstant linear an. Ab dem 20. September stieg die Kurve steiler an, entsprechend mehreren KCE-Fällen pro Tag.

Die höchste Zahl (12 Patienten) an Verdachtsfällen von KCE wurde am 21. und 22. September 2018 registriert [78]. Am ersten (20. August 2018) und am letzten Tag des Ausbruchs (4. November 2018) wurde jeweils nur 1 KCE-Fall diagnostiziert [78]. Die Epidemiekurve des Ausbruchs der KCE ist in Abbildung 11 dargestellt.

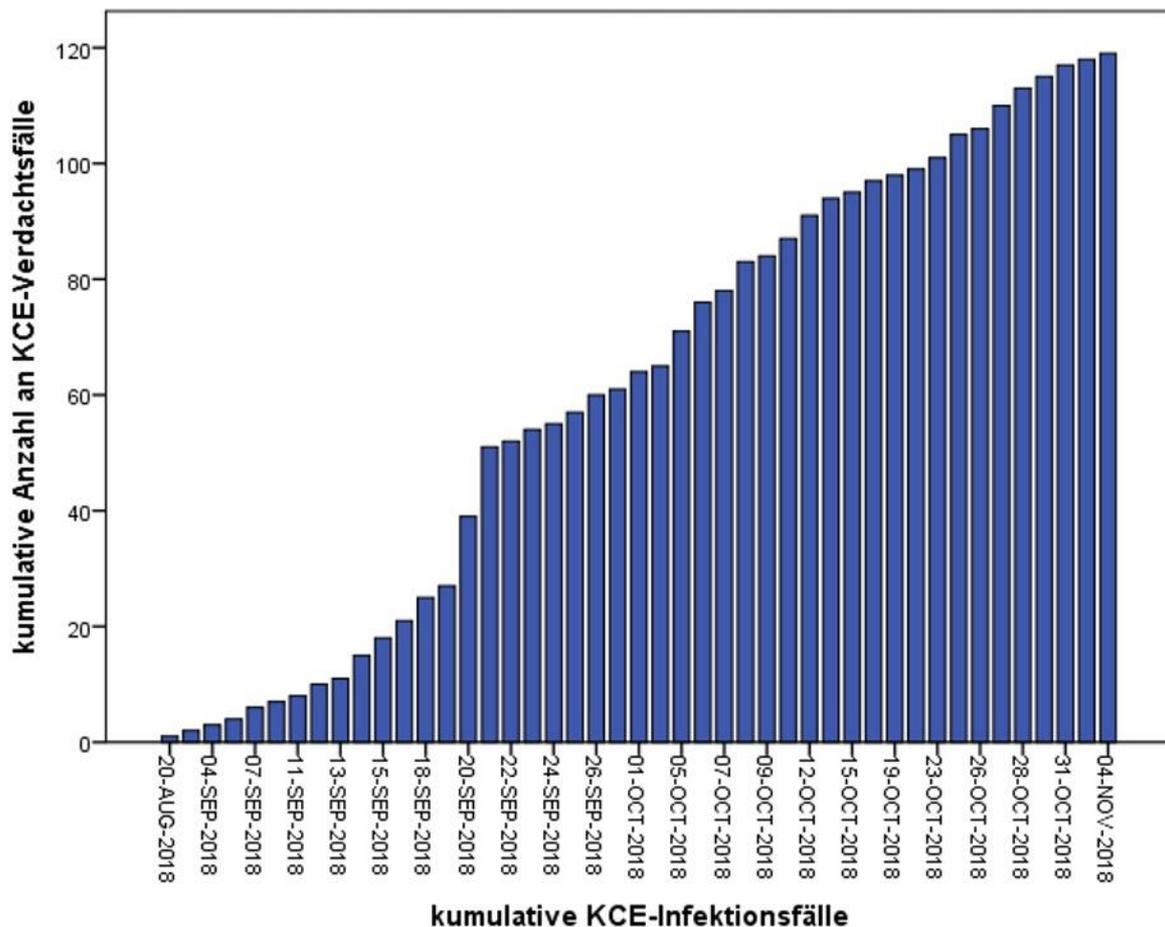


Abbildung 10: Kumulative Darstellung der KCE-Fälle von Beginn des Ausbruchs (Abbildung aus Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260:173-180) [78]

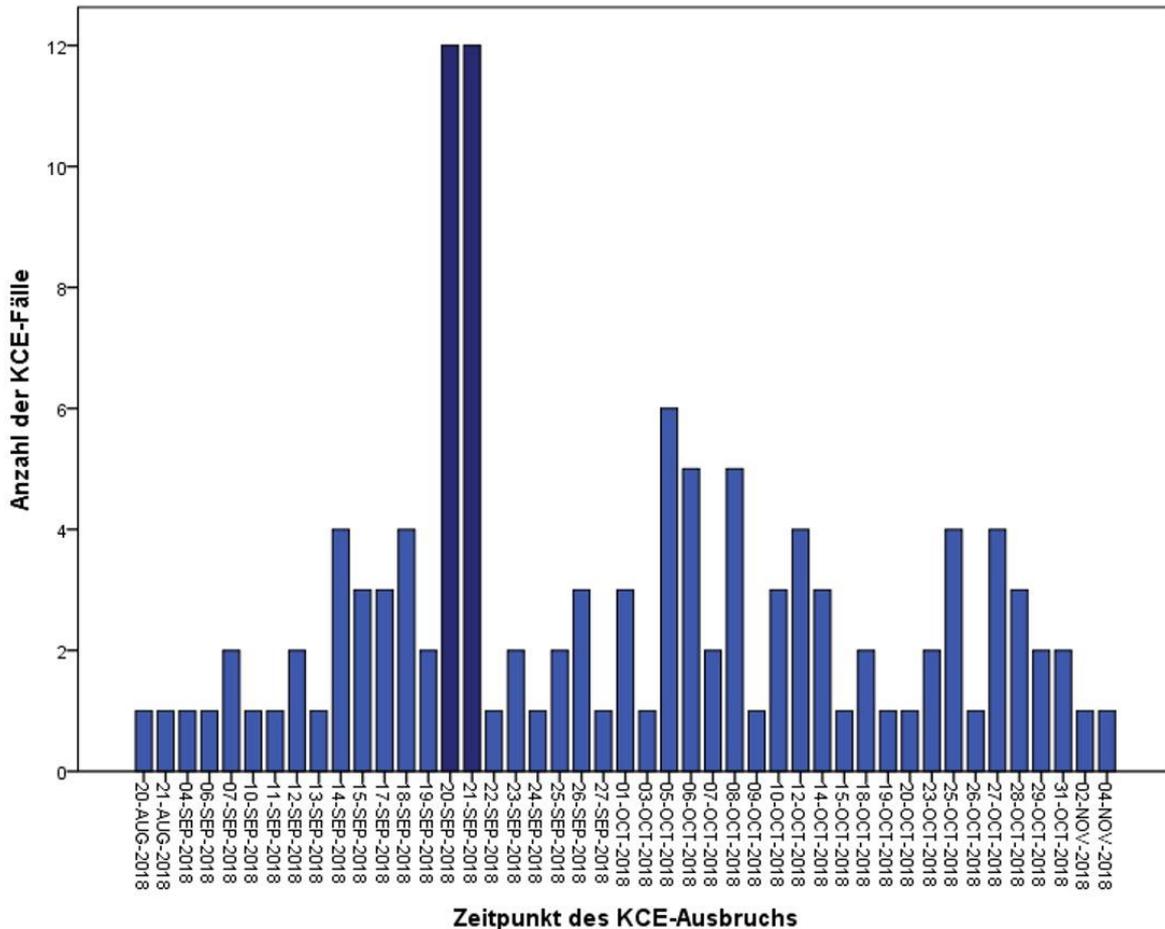


Abbildung 11: Anzahl der KCE-Fälle unterteilt pro Tag des Ausbruchs (Abbildung aus Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) *Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 260:173-180) [78]

Hinsichtlich der räumlichen Verteilung, in dem der erste Kontakt zu Patienten mit Verdacht auf KCE stattfand, wurden 54/120 (45%) Fällen im ambulanten operativen Zentrum, 44/120 (36,6%) in der allgemeinen Ambulanz, 7/120 (5,8%) in der Privatpatientenambulanz, 6/120 (5%) in der Abteilung für intravitreale Injektionen, 4/120 (3,4%) in der Sektion KiOLoN (Kinderophthalmologie, Orthoptik, Low Vision und Neuro-Ophthalmologie), 4/120 (3,4%) auf der Station und 1/120 (0,8%) in der Laserabteilung erstmals diagnostiziert.

Die Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zur Vorstellung in unserer Klinik konnte in 105 (87,5%) Fällen evaluiert werden. Die mediane Dauer vom Beginn der Symptome bis zur klinischen Präsentation betrug 2 Tage (0-21). Nur 39 (32,5%) Patienten wurden von einem niedergelassenen Augenarzt an unsere Klinik überwiesen. Was die Infektionsquelle betrifft, wurden 35 (29,2%) Fälle als Primärinfektion und 85 (70,8%) als Sekundärinfektion eingestuft.

Die meisten Sekundärinfektionen waren auf eine intravitreale Injektion [28/85 (32,9%) Fälle], nach einer regulären ophthalmologischen Kontrolle [20/85 (23,5%) Fälle] und auf ein Familienmitglied mit bestätigtem KCE [14/85 (16,5%) Fälle] zurückzuführen. Alle Ursachen für Sekundärinfektionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

	Sekundäre KCE-Infektionen (N=85)
Intravitreale Injektion	28 (32,9%)
Ophthalmologische Kontrolle	20 (23,5%)
Familienmitglied mit KCE	14 (16,5%)
Operation	7 (8,2%)
Fremdkörperextraktion	5 (5,9%)
Lasertherapie	5 (5,9%)
Externe nosokomiale Infektion	3 (3,5%)
Stationäre Behandlung	2 (2,4%)
Augenärztliches Konsil	1 (1,2%)

Tabelle 1: Darstellung der Infektionsquellen der sekundären KCE-Infektionen in unserer Klinik

Der Zeitraum zwischen dem letzten ophthalmologischen Kontakt und dem Verdacht auf KCE wurde berechnet. Daten zu diesem Parameter lagen in 74/120 (61,7%) Fällen vor. Die mittlere Zeitspanne von der letzten ophthalmologischen Untersuchung bis zur klinischen Vorstellung mit Verdacht auf KCE betrug in unserer Kohorte 13,5 (0-54) Tage. In dieser speziellen Untergruppe betrug die mediane Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zur KCE-Diagnose 2 (0-21) Tage.

6.1.3 Ausbruchsmanagement nach Infektionsquelle

Hinsichtlich der Infektionsquelle wurden 68/120 (56,7%) Patienten als interne Fälle und 52/120 (43,3%) Patienten als externe Fälle eingestuft. Patienten, die als externe Fälle eingestuft wurden, waren im Vergleich zu internen Fällen jünger (medianes Alter: 40 (1-81) Jahre vs. 67 (15-92) Jahre; $p=0,01$). Die Geschlechterverteilung hinsichtlich der Infektionsquelle zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($\chi^2 = 2,83$; $p=0,09$). Die externen Fälle hatten im Vergleich zu internen Fällen einen besseren mittleren Visus auf beiden Augen (rechtes Auge: 0,8 vs. 0,4; $p=0,01$, linkes Auge: 0,8 vs. 0,45; $p=0,01$) (Abb. 12). Dieser Unterschied erklärt sich wahrscheinlich hauptsächlich durch bereits bestehende

ophthalmologische Erkrankungen in der Untergruppe der internen Fälle und nicht durch eine direkte Folge der KCE.

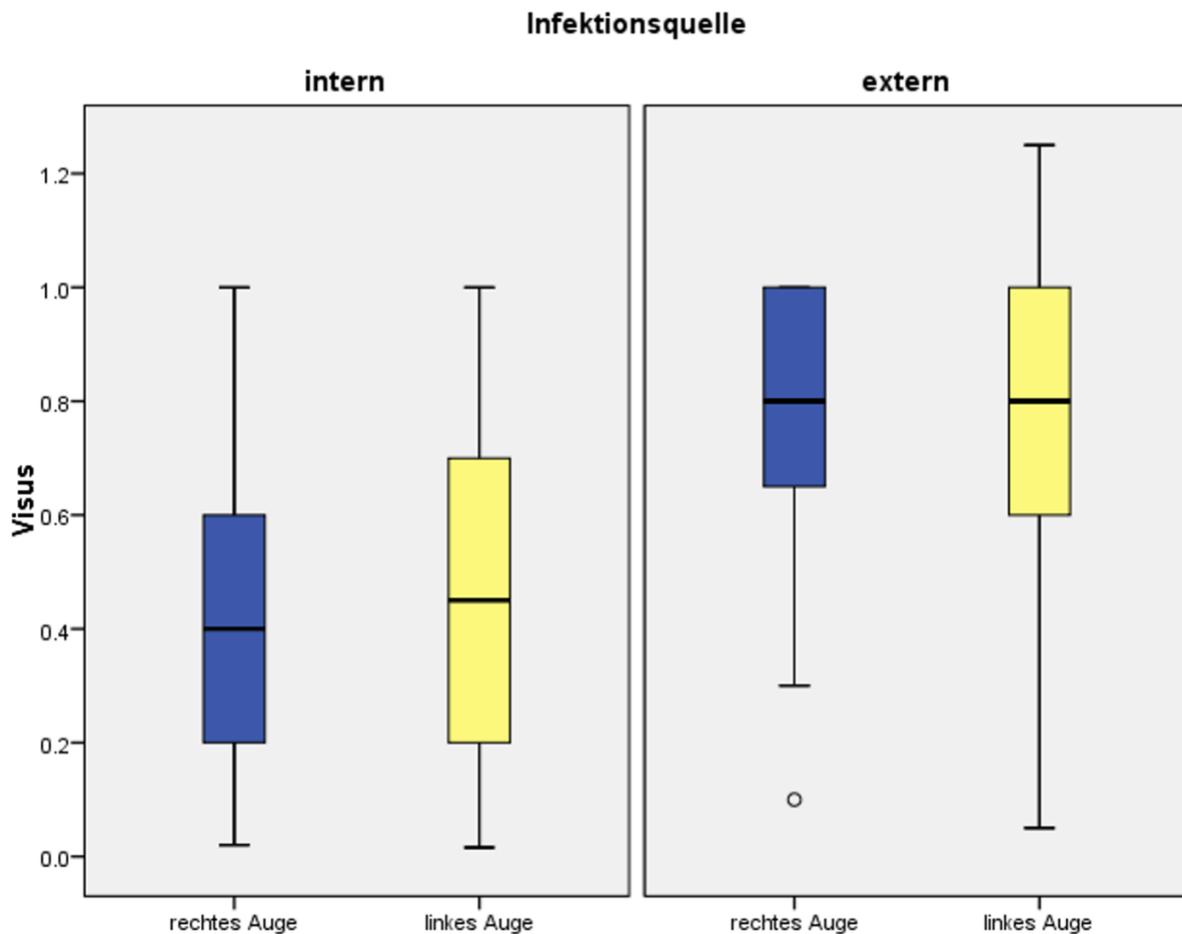
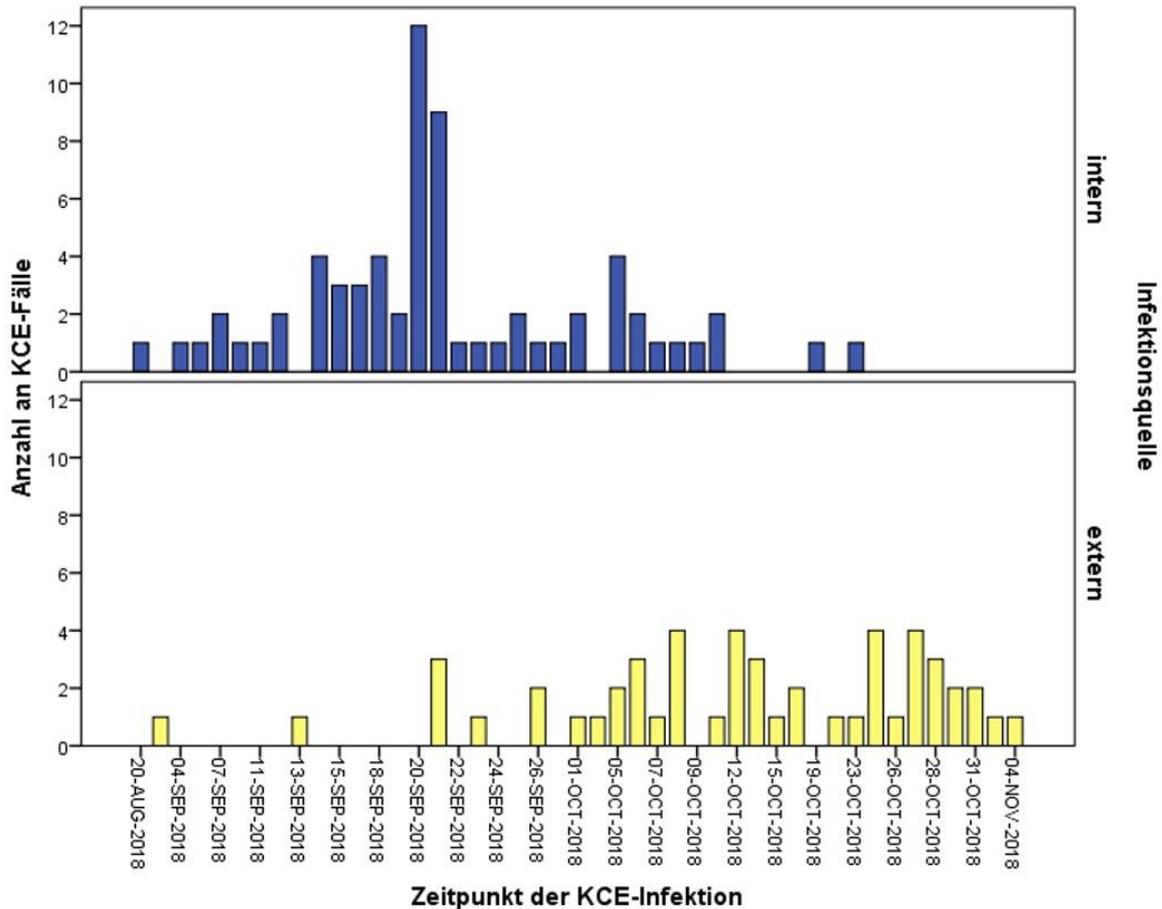


Abbildung 12: Darstellung der Sehschärfe unterteilt nach internen und externen KCE-Fällen

Außerdem haben wir die täglichen neuen KCE-Fälle nach der Infektionsquelle eingeteilt. Die Epidemiekurven des KCE-Ausbruchs nach Infektionsquelle sind in Abbildung 13 dargestellt. Der erste externe Fall wurde am 21. August 2018 registriert, wobei der erste interne Fall einen Tag zuvor, am 20. August 2018 diagnostiziert worden war [78]. Die höchste Anzahl an internen Fällen (12 Fälle) wurde am 20. September 2018 registriert, während die höchste Anzahl an externen Fällen (4 Fälle) am 8. Oktober 2018 registriert wurde [78]. Die Dauer der Epidemie betrug bei den internen Fällen 64 Tage, bei den externen Fällen 75 Tage [78]. Somit begann die Epidemie bei den internen Fällen früher, erreichte höhere Spitzenwerte und dauerte kürzer als bei den externen Fällen [78].



Footnote

Abbildung 13: Die Epidemiekurven des KCE-Ausbruchs unterteilt nach Infektionsquelle (interne vs. externe Fälle) (Abbildung aus Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260:173-180) [78]

Die Mehrheit der externen Fälle wurde zuerst in der allgemeinen Ambulanz diagnostiziert [26/52, (50%)]. Danach folgte das ambulante operative Zentrum mit 17/52 (32,7%) KCE-Fällen. Das ambulante operative Zentrum war auch der Ort, an dem die meisten internen KCE-Fälle zum ersten Mal behandelt wurden [30/68, (44,1%)], gefolgt von der allgemeinen Ambulanz [18/68 (26,5%)]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl der Erstkontakte von internen und externen KCE-Verdachtsfällen im ambulanten Operationszentrum und in der allgemeinen Ambulanz stattfand. Die Räumlichkeitsverteilung in dem die Patienten untersucht wurden ist in Tabelle 2 dargestellt.

Räumlichkeit	Interne KCE- Infektionen, N=68	Externe KCE- Infektionen, N=52	Gesamtzahl, N=120
Ambulantes operatives Zentrum	30 (44,1%)	17 (32,7%)	47 (39,2%)
Allgemeine Ambulanz	18 (26,5%)	26 (50%)	44 (36,7)
Neuroophthalmologische Abteilung	0 (0%)	4 (7,7%)	4 (3,3%)
Private Ambulanz	4 (5,9%)	3 (5,8%)	7 (5,8%)
Ambulantes Zentrum	6 (8,8%)	1 (1,9%)	7 (5,8%)
IVOM-Zentrum	6 (8,8%)	0 (0%)	6 (5,1%)
Station	3 (4,4%)	1 (1,9%)	4 (3,3%)
Zentrum für Lasertherapie	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (0,8%)

Tabelle 2: Räumlichkeitsverteilung der internen und externen KCE-Fälle vor Infektionsbeginn

Von allen externen Fällen waren 35/52 (67,3%) primäre KCE-Infektionen (de novo-Fälle), bei 14/52 (26,9%) Fällen gab es ein Familienmitglied mit bestätigter KCE-Infektion und nur 3/52 (5,8%) wurden als externe nosokomiale KCE-Infektionen eingestuft. Um die primäre Quelle interner KCE-Infektionen zu ermitteln, analysierten wir die ophthalmologischen Untersuchungen und Verfahren, die in dieser speziellen Untergruppe durchgeführt wurden (in den letzten 12 Tagen). So unterzogen sich 28/68 (41,2%) Patienten einer intravitrealen Injektion, 20/68 (29,4%) wurden mehrmals in dem entsprechenden infektiösen Intervall augenärztlich kontrolliert, 7/68 (10,3%) unterzogen sich einem operativen Eingriff, 5/68 (7,4%) hatten eine okuläre Fremdkörperextraktion, die anderen 5/68 (7,4%) bekamen eine Lasertherapie, 2/68 (2,9%) wurden stationär behandelt und 1/68 (1,5%) wurde interdisziplinär konsultiert (Tabelle 3). Die Untersuchungen und Eingriffe mit der höchsten Anzahl von KCE-Fällen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Interne KCE- Infektionen, N=68
Intravitreale Injektion	28 (41,2%)
Geplante ophthalmologische Kontrolle in unserer Klinik	20 (29,4%)
Operation	7 (10,3%)
Fremdkörperextraktion	5 (7,4%)
Lasertherapie	5 (7,4%)
Stationäre Behandlung	2 (2,9%)
Augenärztliches Konsil von einer anderen Klinik	1 (1,5%)

Tabelle 3: Augenärztliche Untersuchungen und Behandlungen bei internen KCE-Infektionen

Die mediane Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zur klinischen Präsentation betrug sowohl bei den internen Fällen als auch bei den externen Fällen 2 Tage (0-21 vs. 0-12 Tage). Darüber hinaus analysierten wir die Zeitspanne zwischen einer vorangegangenen ophthalmologischen Untersuchung oder Behandlung und der klinischen Präsentation eines KCE-Verdachts auf der Grundlage der Infektionsquelle. Die mediane Zeitdauer bei internen Fällen betrug 13,5 (5-35) Tage und bei externen Fällen 13,0 (0-54) Tage, $p=0,67$.

6.1.4 Klinische Manifestation bei der Diagnosestellung

Die klinischen Manifestationen von KCE wurden bei allen 120 Patienten erfasst. In 62/120 (51,7%) Fällen waren beide Augen betroffen [78]. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnoseerstellung keine beidseitige KCE aufwiesen, lag die mittlere Zeitspanne bis zur Diagnoseerstellung des Partnerauges bei 4 (1-12) Tagen [78].

Die klinische Manifestation umfasste Chemosis [57/120, (47,5%)], Bindehauthyperämie [97/120, (80,8%)], subtarsale folliculäre Konjunktivitis [64/120, (53,3%)], konjunktivale Petechien [10/120, (8,3%)], Keratopathia superficialis punctata (KSP) [26/120, (21,6%)], Plica/Karunkelschwellung [73/120, (60,8%)], Pseudomembranen [15/120, (12,5%)], Hornhauterosionen [8/120, (6,6%)], Hornhautinfiltration (Nummuli) [24/120, (20%)] und Augensekrete [18/120, (15%)]. Das klinische Erscheinungsbild je nach Infektionsquelle (primär vs. sekundär) ist in Tabelle 4 zusammengefasst. So war die Chemosis bei Patienten mit Primärinfektion statistisch signifikant seltener vorhanden (20% vs. 58,8%, $\chi^2=16,32$, $p=0,01$). Patienten mit Sekundärinfektionen hatten im Vergleich häufiger Bindehautfollikel, Plica- und/oder Karunkelschwellung, Hornhautepithelinfiltration und Augenausfluss (Tabelle 4).

Klinische Präsentation	KCE-Infektion N=120		p-value
	primär N=35	sekundär N=85	
Chemosis	7 (20,0%)	50 (58,8%)	0.01
Bindehauthyperämie	26 (74,3%)	71 (83,5%)	0.17
Follikuläre Konjunktivitis	10 (28,6%)	54 (63,5%)	0.01
Konjunktivale Petechien	3 (8,6%)	7 (8,2%)	0.95
Keratopathia superficialis punctata	4 (11,4%)	22 (25,9%)	0.08
Plica/Karunkelschwellung	16 (45,7%)	57 (67,1%)	0.02
Pseudomembranen	3 (8,6%)	12 (14,1%)	0.38
Hornhauterosionen	3 (8,6%)	5 (5,9%)	0.62
Nummuli	3 (8,6%)	21 (24,7%)	0.04
Augensekret	10 (28,6%)	8 (9,4%)	0.01

Tabelle 4: Klinisches Erscheinungsbild bei der Erstdiagnose der KCE eingeteilt nach Infektionsquelle (primär vs. sekundär)

6.1.5 Klinische Manifestation nach Infektionsquelle

Im Vergleich zu den internen Fällen traten bei den externen Fällen häufiger bilaterale Infektionen auf, jedoch nicht statistisch signifikant [33/68 (48,5%) vs. 28/52 (53,8%) $\chi^2=0,37$; $p=0,54$). Die mediane Zeitspanne der Diagnoseerstellung zwischen beiden betroffenen Augen betrug bei internen Fällen 4,5 (1-12) Tage und bei externen Fällen 3,0 (2-10) Tage ($p=0,65$). Die klinischen Manifestationen bezogen auf die Infektionsquelle (intern vs. extern) sind in Tabelle 5 dargestellt. Hiernach war die Chemosis bei den internen Fällen statistisch signifikant mehr vorhanden [44/68 (64,7%) vs. 13/52 (25%), $\chi^2=17,34$; $p=0,01$] [78]. Die zweite klinische Manifestation, die sich zwischen den beiden Untergruppen signifikant unterschied, war das Vorhandensein einer subtarsalen follikulären Konjunktivitis [46/68 (67,6%) vs. 18/52 (34,6%), $\chi^2=11,66$; $p=0,01$]. Die übrigen Unterschiede zwischen den klinischen Manifestationen waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 5).

Klinische Präsentation	Infektionsquelle N=120		p-value
	intern N=68	extern N=52	
Chemosis	44 (64,7%)	13 (25%)	0.01
Bindehauthyperämie	60 (88,2%)	37 (71,2%)	0.04
Follikuläre Konjunktivitis	46 (67,6%)	18 (34,6%)	0.01
Konjunktivale Petechien	5 (7,4%)	5 (9,6%)	0.60
Keratopathia superficialis punctata	17 (25,0%)	9 (17,3%)	0.40
Plica/Karunkelschwellung	47 (69,1%)	26 (50%)	0.06
Pseudomembranen	10 (14,7%)	5 (9,6%)	0.40
Hornhauterosionen	4 (5,9%)	4 (7,7%)	0.66
Nummuli	14 (20,6%)	10 (19,2%)	0.86
Augensekret	8 (11,8%)	10 (19,2%)	0.25

Tabelle 5: Klinisches Erscheinungsbild bei der Erstdiagnose der KCE, eingeteilt nach Infektionsquelle (intern vs. extern) (Abbildung aus Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260:173-180) [78]

6.1.6 Virologisches Screening

In 100/120 (83,3%) KCE-Fällen wurden Bindehautabstriche entnommen [78]. Bei Primärinfektionen wurden in 3/35 (8,6%) Fällen keine Abstriche durchgeführt, während bei Sekundärinfektionen bei 17/85 (20%) Fällen die Abstriche fehlten ($\chi^2=2,39$; $p=0,12$). Die Ergebnisse der durchgeführten Abstriche fehlten bei 7/100 (7%) Fällen. In 63/100 (63%) Fällen waren die Abstriche positiv auf HAdV [78]. 7/35 (20%) Fälle von Primärinfektionen und 56/85 (65,9%) Fälle von Sekundärinfektionen zeigten positive Ergebnisse ($\chi^2=39,82$; $p=0,01$). Eine Untergruppe von 5 zufällig ausgewählten Proben wurde sequenziert [78]. In allen diesen Proben wurde der Adenovirus-Serotyp 8 nachgewiesen [78].

6.1.7 Evaluierung des Ausbruchsmanagements

Um den Erfolg unserer Ausbruchsmanagementstrategie zu bewerten, wurde die Basisreproduktionszahl (R_0) vor und nach der Umsetzung des Hygienekonzeptes berechnet [78]. R_0 bezeichnet die Ausbreitung des Erregers einer Infektionskrankheit unter bestimmten Bedingungen in einer Population. Da die Patienten nach der Diagnose in der Regel isoliert waren, wird die folgende Formel zur Berechnung von R_0 verwendet: $R_0 = 1 + r_2 * t_1 * t_2 + r$

$(t1+t2)$ (Formel Nr.1) [80], wobei r die geschätzte intrinsische Wachstumsrate ist (geschätzt aus der anfänglichen exponentiellen Wachstumsphase), $t1$ die Expositionsphase (ein Individuum ist infiziert, hat keine Symptome und ist nicht infektiös) und $t2$ die latent infektiöse Phase (ein Individuum ist infiziert, hat keine Symptome und ist infektiös) [78]. Die Inkubationszeit ist die Zeitspanne zwischen der Ansteckung einer Person und dem Auftreten der ersten Symptome oder Krankheitsanzeichen [78]. Als Inkubationszeit ergibt sich somit die Dauer der Expositionsphase plus Dauer der latenten infektiösen Phase. Die Inkubationszeit der KCE wird in der Literatur mit 2 bis 12 Tagen angegeben [81].

In unserer Studie definierten wir die exponentielle Wachstumsphase (Phase 1) vom ersten Tag des Ausbruchs bis zu 12 Tage (maximale Inkubationszeit für KCE) nach dem Datum mit der höchsten Anzahl von KCE-Verdachtsfällen (20. September). Wie Abbildung 11 zeigt, entspricht dies dem 2. Oktober 2018 (20 September plus 12 Tagen).

Eine exponentielle Kurvenanpassung an die anfängliche Wachstumsphase (Phase 2) der Fälle ist in Abbildung 14 dargestellt. Das geschätzte r für diese Anfangsphase betrug 0,65. Unter Verwendung der maximalen Inkubationszeit von 12 Tagen, betrug die Basisreproduktionszahl für die Phase 1 und 2 ($R01$) zusammengerechnet 1,18.

Anschließend berechneten wir die Basisreproduktionszahl für die dritte Phase ($R02$), definiert als die Zeitspanne vom 03. Oktober 2018 bis zum 4. November 2018. Die $R02$ für unsere Kohorte betrug demnach 0,52 [78]. Zusammenfassend hat die Umsetzung unseres Ausbruchsmanagements die Basisreproduktionszahl um einen Faktor von 2,2 reduziert [78].

Im zweiten Schritt haben wir die Anzahl der KCE-Fälle pro Tag des Ausbruchs berechnet. So wurden in Phase 1 insgesamt 39 KCE-Fälle registriert [78]. Dies entsprach einem Durchschnitt von $1,2 \pm 0,4$ Fälle pro Ausbruchtag [78]. In Phase 2 wurden 24 KCE-Fälle diagnostiziert, so dass der Mittelwert bei $2,2 \pm 0,9$ Fällen pro Ausbruchtag lag [78]. Phase 3 umfasste nur interne KCE-Fälle, die in erster Linie durch unser KCE-Ausbruchsmanagementkonzept beeinflusst wurden, und wies einen Mittelwert von $0,6 \pm 0,1$ Fälle pro Ausbruchtag auf [78]. Betrachtet man die Phasen 1 und 2 zusammen, so lag der Mittelwert der KCE-Fälle pro Ausbruchtag bei $1,4 \pm 0,3$ [78]. Somit war die durchschnittliche Anzahl der KCE-Fälle pro Ausbruchtag in Phase 3 signifikant niedriger als in den Phasen 1 und 2 zusammengerechnet ($p=0,001$) [78]. Die Verringerung der Zahl der KCE-Fälle pro Ausbruchtag entsprach einem Cohen's d Koeffizient von -0,42 (95% CI [- 0,93, - 0,10]) [78].

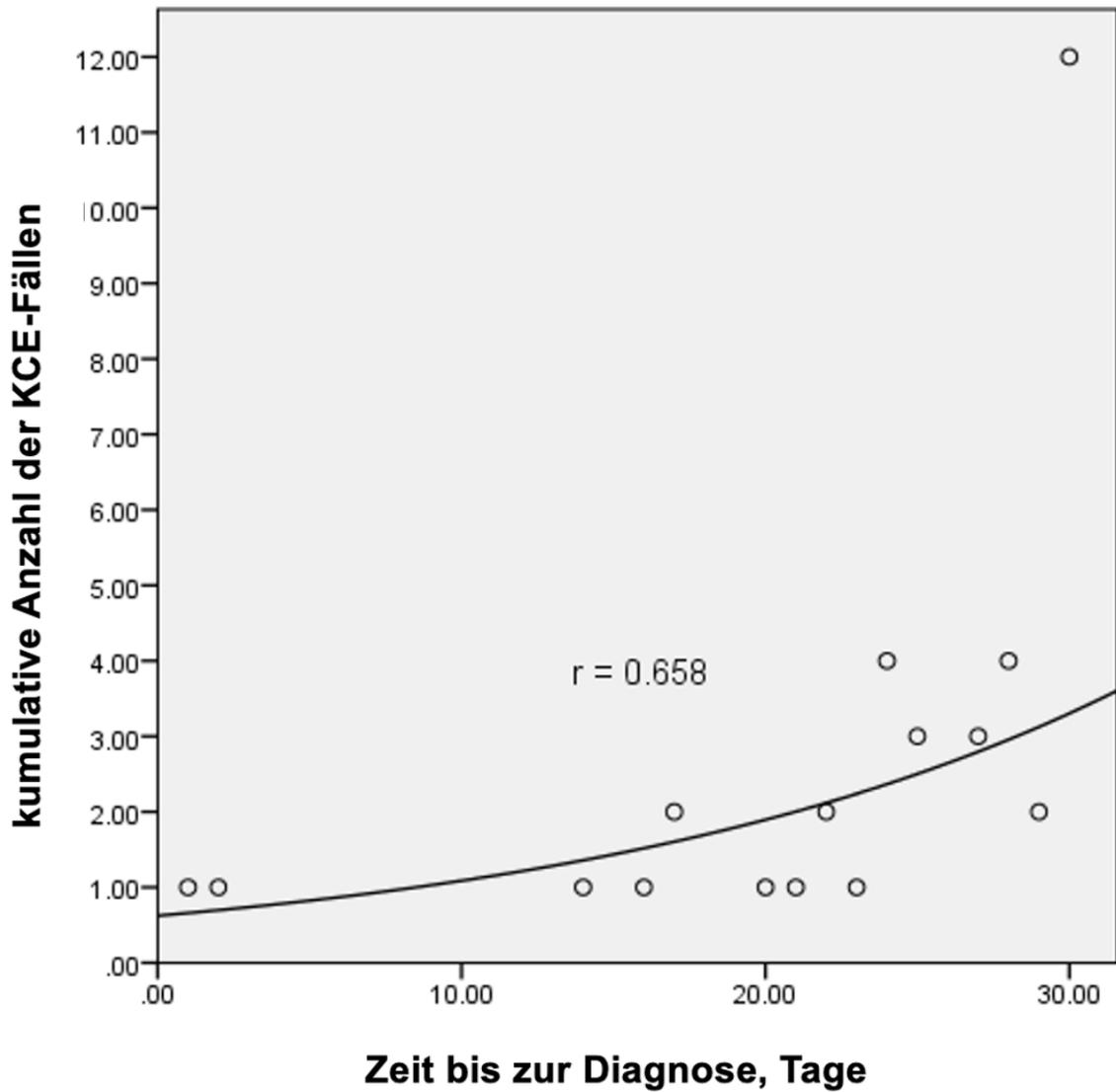


Abbildung 14: Darstellung der geschätzten intrinsischen Wachstumsrate aus der anfänglichen exponentiellen Wachstumsphase (Phase 1 und 2)

6.2 Ergebnisse: II Teil

6.2.1 Therapie und Follow-up der KCE

Insgesamt waren von 120 Patienten mit Verdacht auf KCE 146 Augen betroffen. Alle diese Patienten haben bei der Erstdiagnose eines der folgenden lokalen Therapieschemata nach Maßgabe des behandelnden Arztes erhalten:

- a) Therapie Nr. 1: Virostatikum (Ganciclovir) mit Antibiotikum (Ofloxacin) und Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure)
- b) Therapie Nr. 2: Virostatikum (Ganciclovir) mit Antibiotikum (Ofloxacin) und Kortikosteroid (Dexamethason)
- c) Therapie Nr. 3: Tränenersatzmittel (Hyaluronsäure) oder keine Therapie

Alle Therapien wurden für insgesamt 10 Tage nach Diagnosestellung verordnet. Therapie Nr. 1 wurde bei 110/146 (75,4%), Therapie Nr. 2 bei 26/146 (17,8%) und Therapie Nr. 3 bei 10/146 (6,8%) Augen eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten bereits 40/146 (27%) Augen Nummuli. Davon wurden 30/40 (75%) mit Therapieschema Nr. 1 und 10/40 (25%) mit Therapieschemata Nr. 2 behandelt. Es wurden keine Augen mit Nummuli mit Therapieschema Nr. 3 behandelt. Abbildung 15 stellt die Verteilung der Therapie bei den Augen mit und ohne Nummuli bei der Erstdiagnose dar.

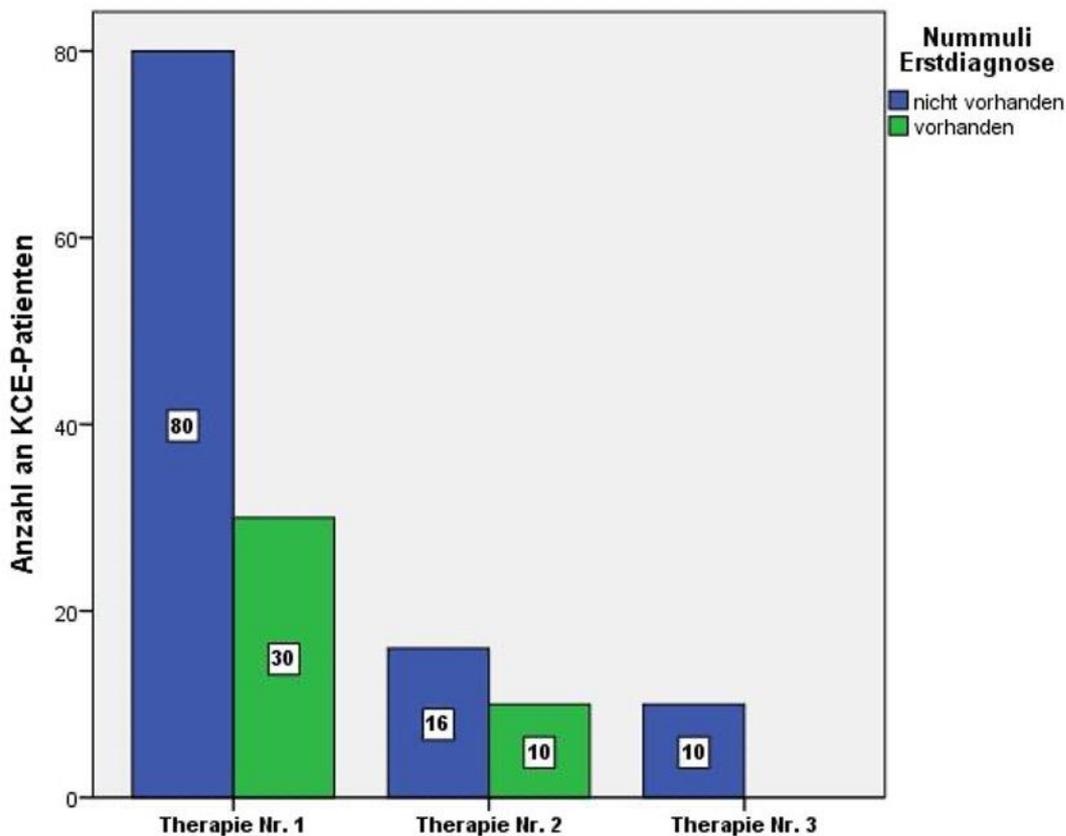


Abbildung 15: Therapie bei den Patienten mit und ohne Nummuli bei der Erstdiagnose (Therapie Nr. 1 = Virostatikum mit Antibiotikum und Tränenersatzmittel; Therapie Nr. 2 = Virostatikum mit Antibiotikum und Kortikosteroid; Therapie Nr. 3 = Tränenersatzmittel oder keine Therapie)

Das Follow-up der Patienten mit Nummuli wurde nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr durchgeführt. 88/120 (73,3%) Patienten sind zum ersten Follow-up, 73/120 (60,8%) zum zweiten Follow-up und 61/120 (50,8%) zum dritten Follow-up erschienen.

Zum ersten Follow-up nach 6 Wochen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Anzahl der Augen mit Nummuli [66/146 (45,2%); $p=0,01$]. Zum zweiten Follow-up nach 6 Monaten nahm die Zahl der Augen mit Nummuli signifikant ab [57/146 (39%) vs. 66/146 (45,2%); $p=0,01$]. Bei einem Jahr Follow-up nahm die Anzahl der Augen mit Nummuli weiterhin signifikant ab [14/146 (9,5%) vs. 57/146 (39,3%); $p=0,01$] (Abb.16).

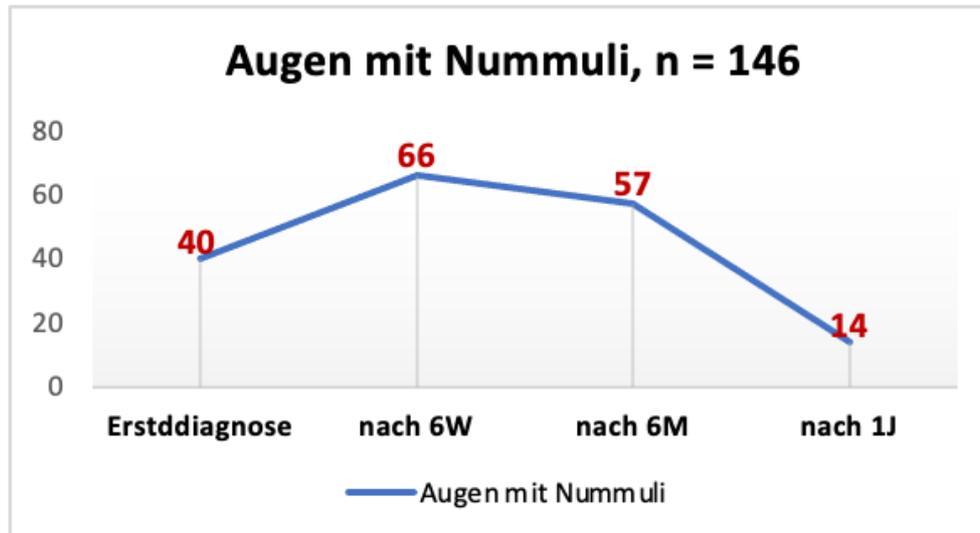


Abbildung 16: Anzahl der Augen mit Nummuli bei der Erstdiagnose der KCE und im Verlauf nach 6 Wochen, 6 Monaten und einem Jahr

Beim 6 Wochen Follow-up erhielten 33/66 (50%) Augen eine Therapie mit Kortikosteroiden, 14/66 (21,2%) Augen eine Therapie mit Cyclosporin und 4/66 (6,1%) Augen eine kombinierte Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclosporin. In der Kontrollgruppe, ohne Kortikosteroide und ohne Cyclosporin, befanden sich zu diesem Zeitpunkt 15/66 (22,7%) Augen.

Beim 6-monatigen Follow-up zeigte sich unter Therapie mit Kortikosteroiden eine 58,8% Reduktion der Anzahl der Augen mit Nummuli (Vergleich mit Kontrollgruppe $p=0,15$). Unter Cyclosporin konnte keine Abnahme (0%) der Anzahl der Augen mit Nummuli verzeichnet werden. Die Kombination aus Kortikosteroiden und Cyclosporin bewirkte eine Reduktion der Nummuli bei 100% der Augen (Vergleich mit Kontrollgruppe $p=0,01$). Die Therapie mit Tränenersatzmittel erreichte nur eine 18,2% Reduktion der Augen mit Nummuli (Abb.17).

Bei der Kontrolle nach ein Jahr waren unter Monotherapie mit Kortikosteroiden nur 5,9% Augen weiterhin von Nummuli betroffen (Vergleich mit Kontrollgruppe $p=0,74$). Im Vergleich dazu, waren 50% der Augen unter Cyclosporin von Nummuli betroffen (Vergleich mit Kontrollgruppe $p=0,01$). Die Kombination aus Kortikosteroiden und Cyclosporin zeigte weiterhin eine 100%-ige Reduktion der Nummuli (Vergleich mit Kontrollgruppe $p=0,54$). In der Kontrollgruppe waren 9,1% der Augen von Nummuli betroffen (Abb. 17).

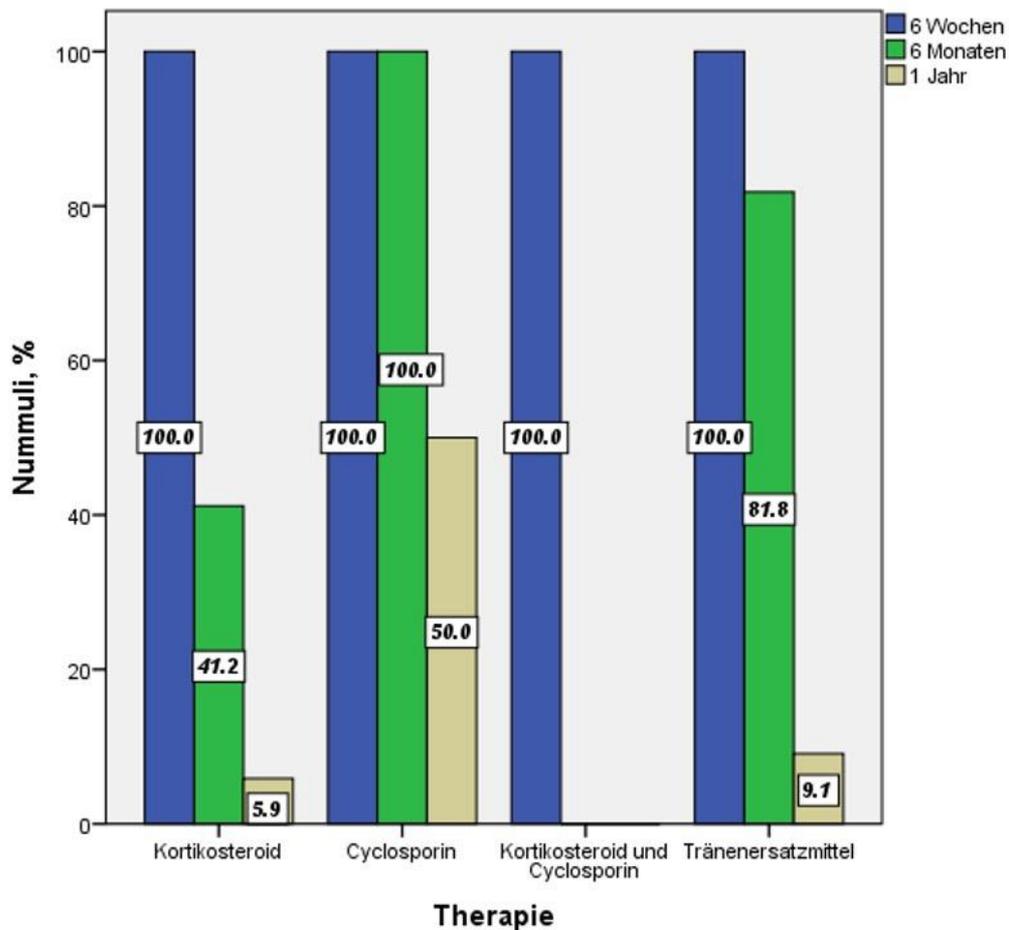


Abbildung 17: Entwicklung der Nummuli bei 6 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr Follow-up unter verschiedenen Therapieschemata

6.2.2 Verlauf der Endothelzellzahl

Viele Patienten waren zum Zeitpunkt des KCE-Ausbruchs in augenärztlicher Behandlung in unserer Klinik. Der Mittelwert der Endothelzahl vor KCE betrug 2385 ± 9 Zellen/ mm^2 . Die Endothelzahl nach 6 Wochen Follow-up nahm signifikant ab (2334 ± 20 Zellen/ mm^2 ; $p=0,01$). 6 Monate nach dem KCE-Ausbruch betrug die Endothelzahl 2284 ± 17 Zellen/ mm^2 . Vergleichend mit der 6-wöchigen Kontrolle, nahm die Endothelzahl bei der 6-monatigen Kontrolle weiterhin signifikant ab ($p=0,01$). Nach 1 Jahr war die Endothelzahl signifikant höher als nach 6 Monaten ($p=0,01$) und lag bei 2417 ± 8 Zellen/ mm^2 . Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der Endothelzellzahlen in den ersten 6 Monaten gefolgt von einer kompletten Restitutio der Endothelzellen nach einem Jahr.

6.2.3 Verlauf der Tränenfilmaufrisszeit (Break-up Zeit)

Die Break-up Zeit wurde 6 Wochen und 6 Monate nach der Erstdiagnose gemessen. Bei der 6-monatigen Kontrolle hat sich die Break-up Zeit nicht signifikant geändert ($8,82 \pm 0,12$ vs. $8,88 \pm 0,1$; $p=0,6$). Die Therapie der Nummuli hatte keinen Einfluss auf den Verlauf und den Mittelwert der Break-up Zeit (Verlauf: $p=0,52$; Mittelwerte: $p=0,13$). Die Break-up Zeit hat sich bis 6 Monate nach der Erstdiagnose in beiden Gruppen (mit und ohne Nummuli) nicht signifikant geändert ($p=0,91$). Allerdings, war die Break-up Zeit bei den Augen mit Nummuli signifikant niedriger ($p=0,01$).

6.2.4 Verlauf der Tränenproduktionsmenge (Schirmer-Test)

Der Schirmer-Test wurde 6 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach Erstdiagnose durchgeführt. Die Mittelwerte des Schirmer-Tests haben sich im Verlauf deutlich geändert ($p=0,01$) (Abb. 18).

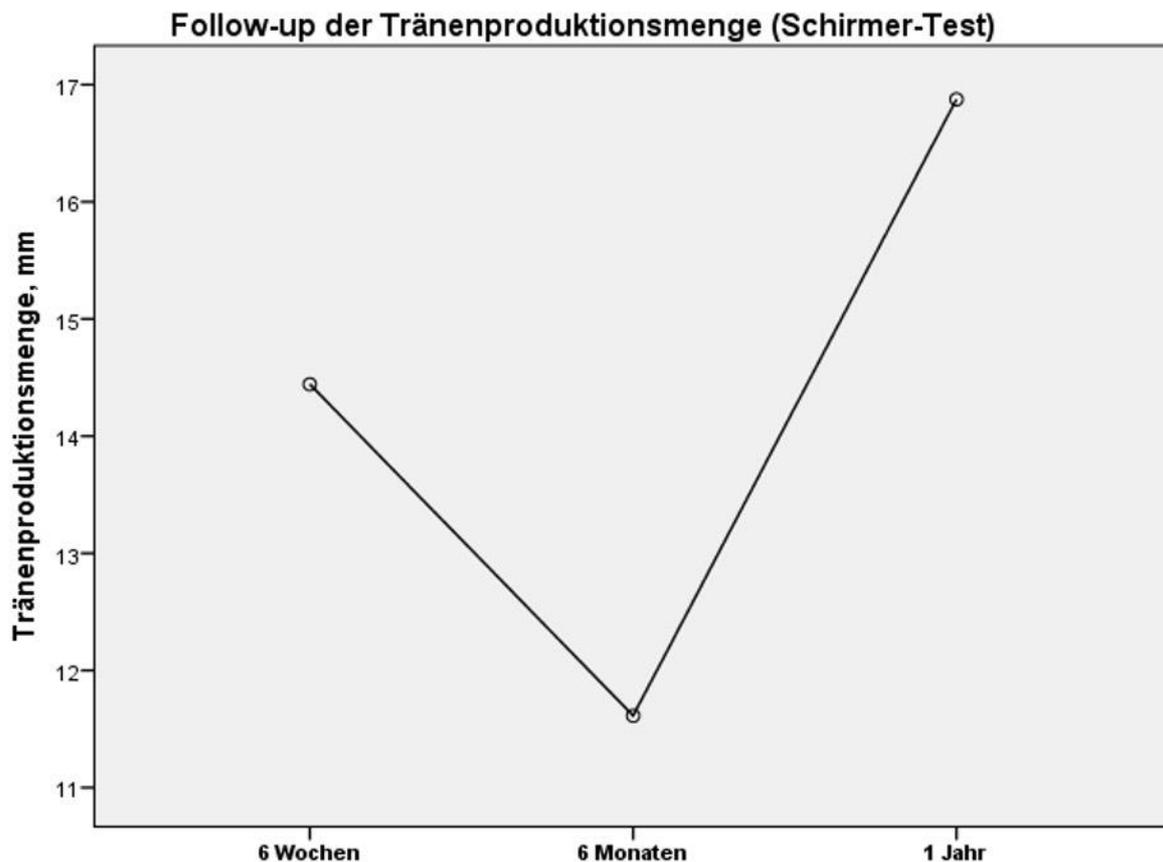


Abbildung 18: Verlauf des Schirmer-Tests 6 Wochen, 6 Monate und ein Jahr nach der KCE-Infektion

Die Therapie der KCE hat den Verlauf des Schirmer-Tests nicht signifikant geändert ($p=0,92$). Die einzelnen Mittelwerte des Schirmer-Tests waren ebenfalls von Therapie nicht beeinflusst ($p=0,89$). Die Präsenz der Nummuli hatte keinen Einfluss auf den Verlauf des Schirmer-Tests ($p=0,69$). Die Mittelwerte des Schirmer-Tests waren zwischen Augen mit und ohne Nummuli nicht signifikant voneinander abweichend ($p=0,4$) (Abb. 19).

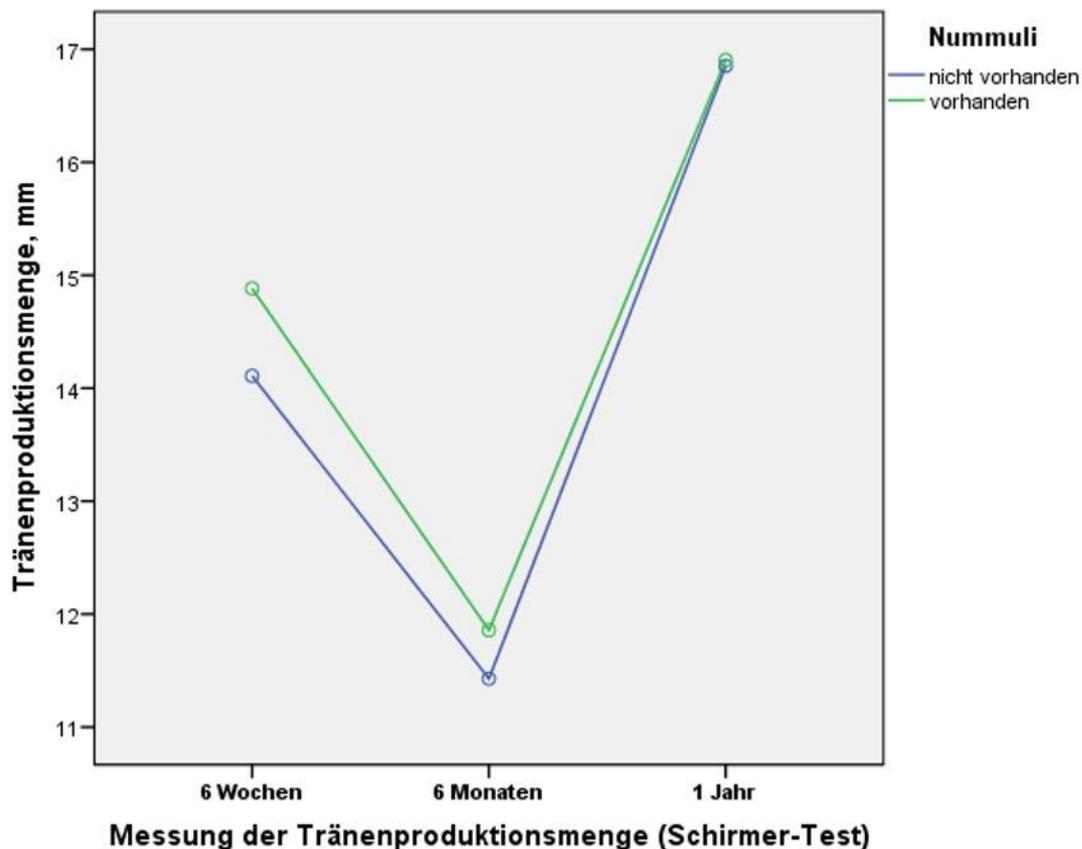


Abbildung 19: Follow-up des Schirmer-Tests in Bezug auf Nummuli

6.2.5 Verlauf der Hornhautsensibilität

Die Hornhautsensibilität wurde nur bei Erstdiagnose der KCE geprüft. Bei 92/146 (63,0%) Augen wurde die Sensibilität getestet. Davon wiesen 18/92 (19,6%) Augen eine geminderte Hornhautsensibilität auf. Die anderen Patienten zeigten eine normale Sensibilität der Hornhaut.

6.2.6 Verlauf der Pachymetrie

Die Pachymetrie der Hornhaut wurde vor der Erstdiagnose, 6 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach der KCE gemessen. Wie in Abbildung 20 dargestellt, zeigte die Pachymetrie bis ein Jahr

nach KCE signifikante Änderungen der Mittelwerte ($p=0,01$). Signifikante Abweichungen in der Pachymetrie gab es zwischen Erstmessung und 6 Wochen ($553\pm 1\mu\text{m}$ vs. $561\pm 2\mu\text{m}$; $p=0,01$) sowie zwischen 6 Monaten und einem Jahr ($557\pm 2\mu\text{m}$ vs. $548\pm 1\mu\text{m}$; $p=0,01$). Die Pachymetrie hat sich zwischen 6 Wochen und 6 Monaten wenig geändert ($561\pm 2\mu\text{m}$ vs. $557\pm 2\mu\text{m}$; $p=0,89$).

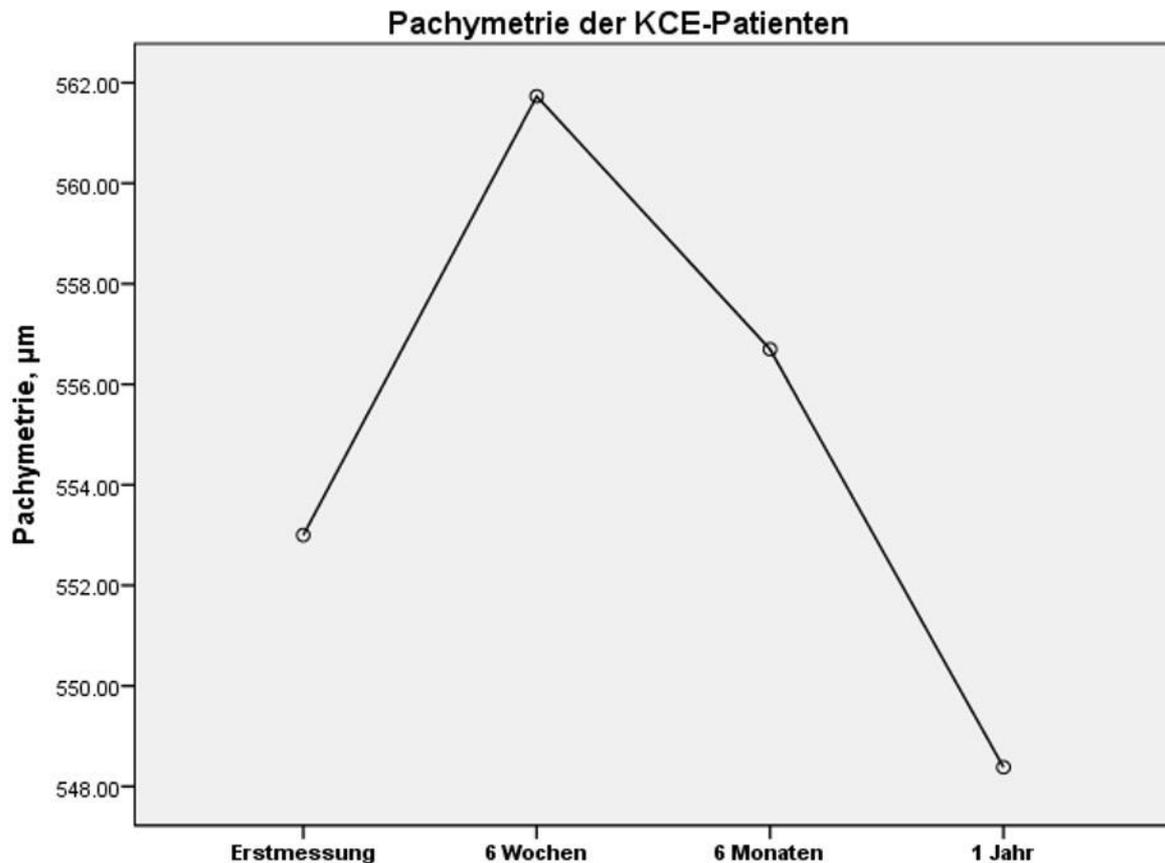


Abbildung 20: Pachymetrie vor der Erstdiagnose und bis zur ein Jahr nach KCE-Infektion

Die Nummuli haben den Pachymetrie-Verlauf über den gesamten Follow-up nicht signifikant geändert ($p=0,26$). Die Mittelwerte der Pachymetrie waren von Nummuli ebenfalls nicht beeinflusst ($p=0,29$).

6.2.7 Verlauf der Keratometrie (K1, K2 und Kmax)

Die Keratometrie des flachen (K1) und des steilen Meridians (K2) sowie die maximale Keratometrie (Kmax) wurden vor der Erstdiagnose, nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr quantifiziert. K1 hat sich signifikant geändert zwischen Erstmessung und 6 Wochen ($p=0,01$) sowie zwischen 6 Monaten und 1 Jahr ($p=0,01$); schwankte aber nicht relevant zwischen 6 Wochen und 6 Monaten ($p=0,08$). Der Verlauf sowie die Mittelwerte der

K1 waren in den Augen mit Nummuli nicht signifikant unterschiedlich (Verlauf: $p=0,64$; Mittelwerte: $p=0,19$) (Abb. 21).

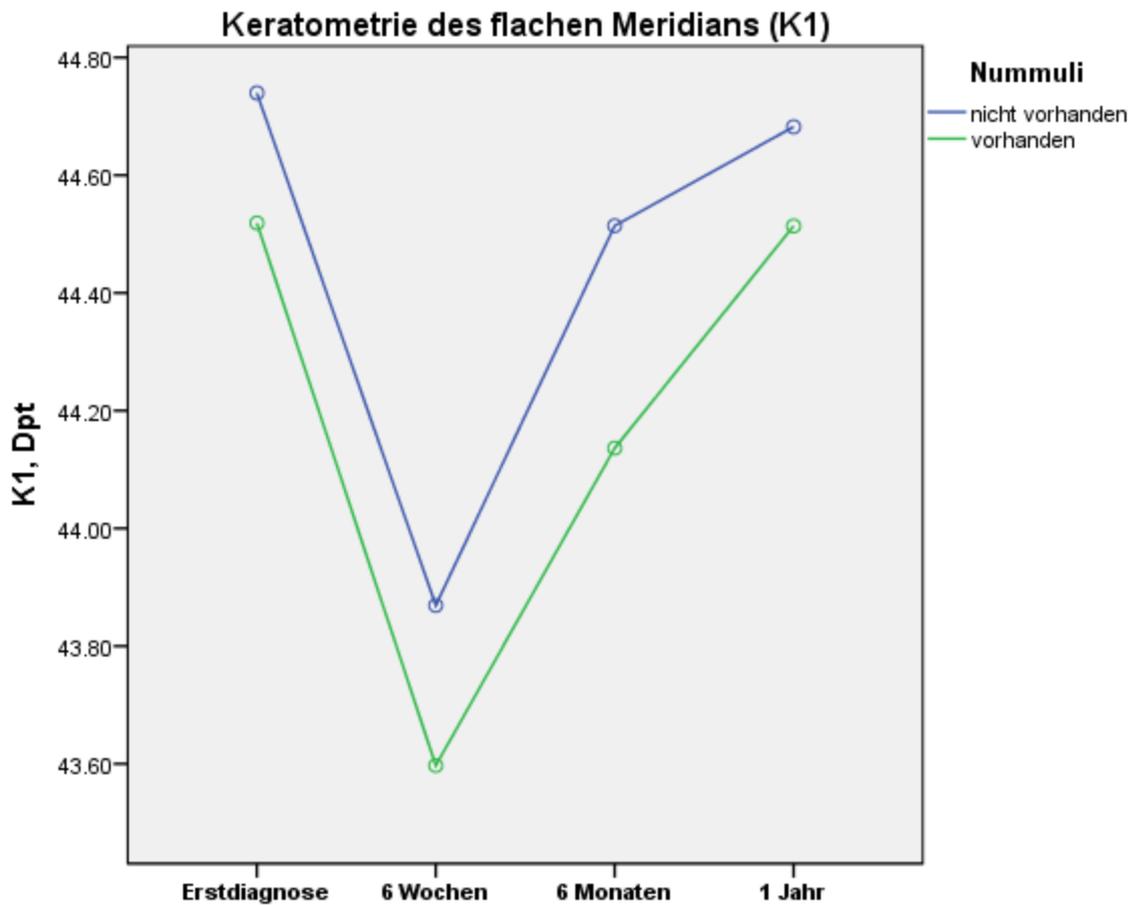


Abbildung 21: Verlauf der K1-Werte in Bezug auf Nummuli

Es gab ebenfalls relevante Unterschiede in den K2 zwischen allen Follow-up Zeitpunkten (p -Wert für 6 Wochen vs. Erstdiagnose= $0,01$; für 6 Wochen vs. 6 Monate= $0,01$ und 6 Monate vs. 1 Jahr= $0,01$). Das Vorhandensein von Nummuli hat den Verlauf sowie die Mittelwerte der K2 nicht signifikant geändert (Verlauf: $p=0,4$; Mittelwerte: $p=0,12$) (Abb. 22).

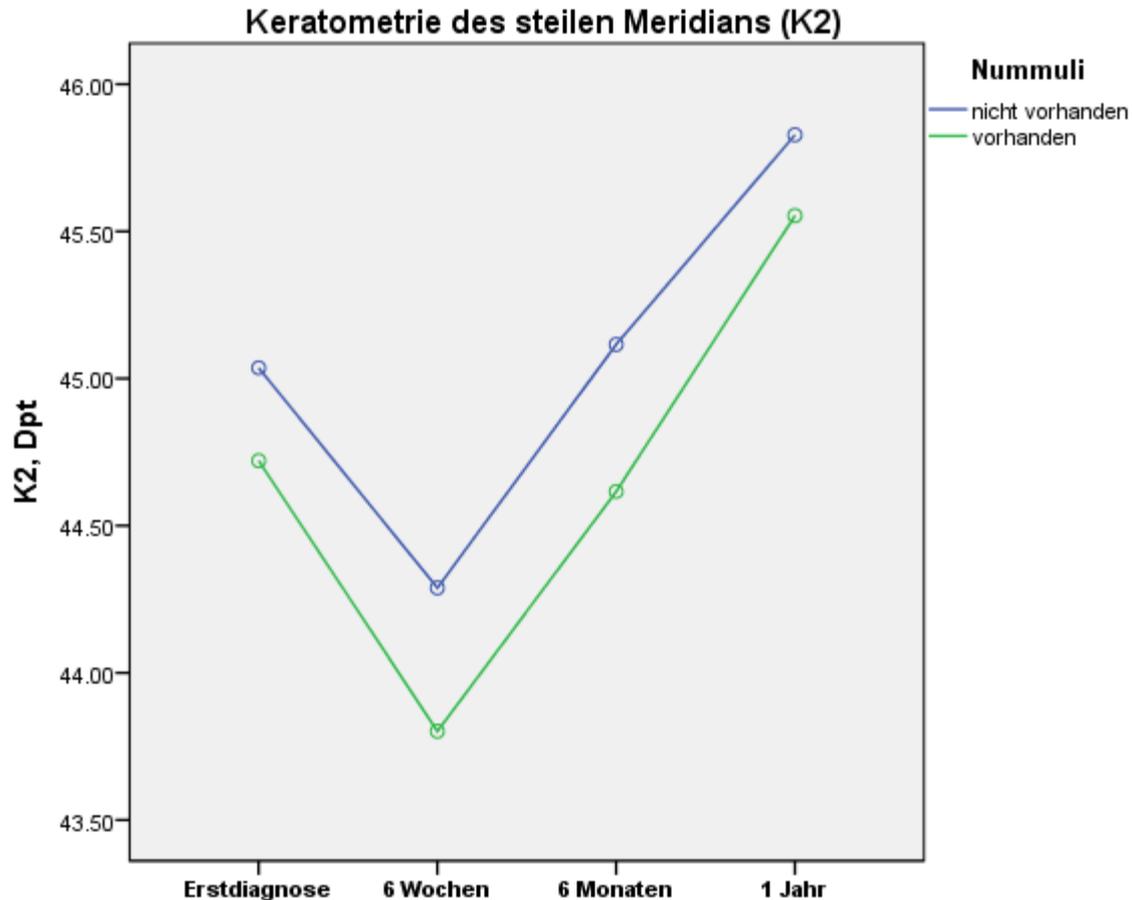


Abbildung 22: Verlauf der K2-Werte in Bezug auf Nummuli

Kmax erwies ebenso deutlich unterschiedliche Werte während der KCE-Infektion ($p=0,01$). Das Vorhandensein der Nummuli hat keinen signifikanten Unterschied im Verlauf des Kmax ausgemacht (Verlauf $p=0,1$). Die Mittelwerte der Kmax waren in den Augen mit Nummuli verglichen mit Augen ohne Nummuli signifikant niedriger ($p=0,02$). Die post-hoc Analyse zeigte, dass diese Unterschiede vor allem zum Zeitpunkt von 6 Wochen relevant sind (keine Nummuli: $43,06 \pm 0,23$ Dpt vs. Nummuli: $41,36 \pm 0,93$ Dpt; $p=0,04$) (Abb. 23).

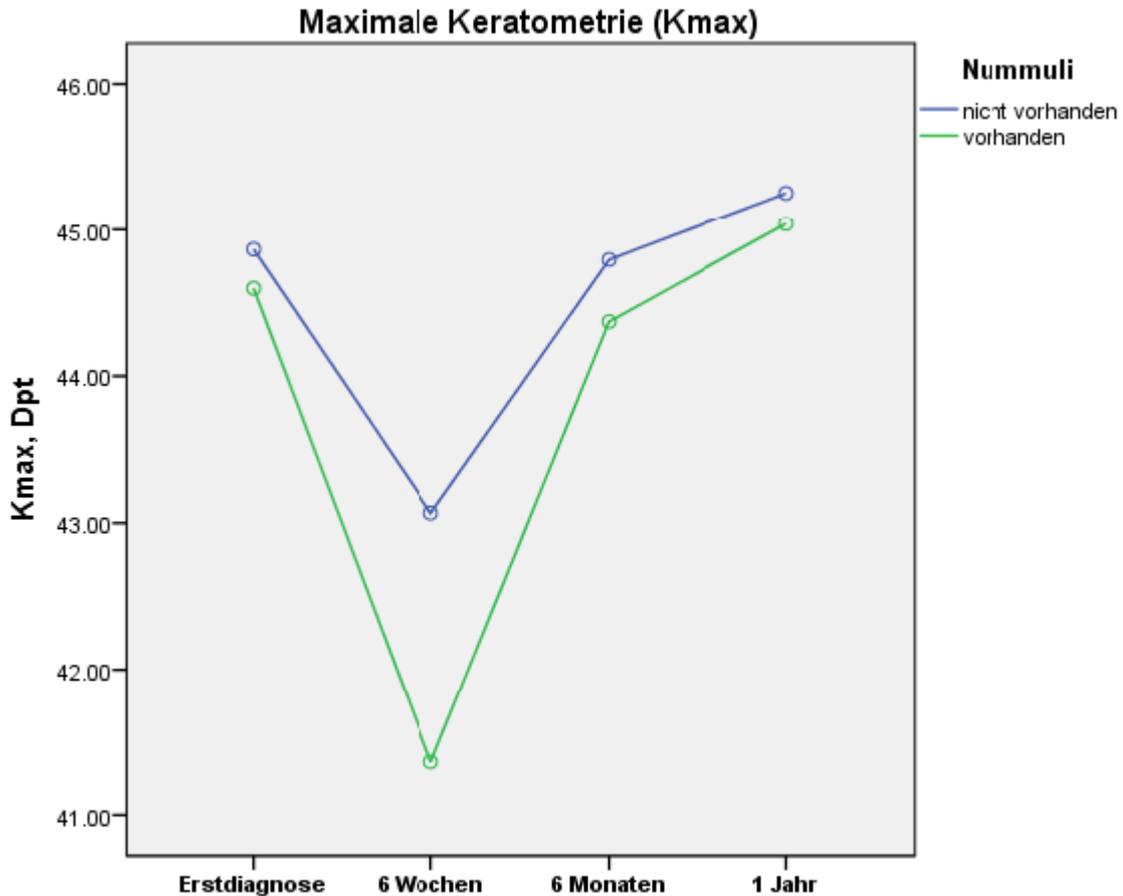


Abbildung 23: Verlauf der Kmax-Werte in Bezug auf Nummuli

6.2.8 Verlauf des Astigmatismus

Der Astigmatismus zeigte sehr unterschiedliche Werte zu jedem Follow-up-Zeitpunkt während der KCE-Infektion ($p=0,01$). Relevante Unterschiede im Verlauf zeigten sich zwischen Erstmessung vor der KCE-Diagnose und 6 Wochen ($p=0,01$), sowie zwischen 6 Monaten und 1 Jahr ($p=0,01$). Zwischen 6 Wochen und 6 Monaten hat sich der Astigmatismus nicht relevant geändert ($p=0,11$) (Abb. 24).

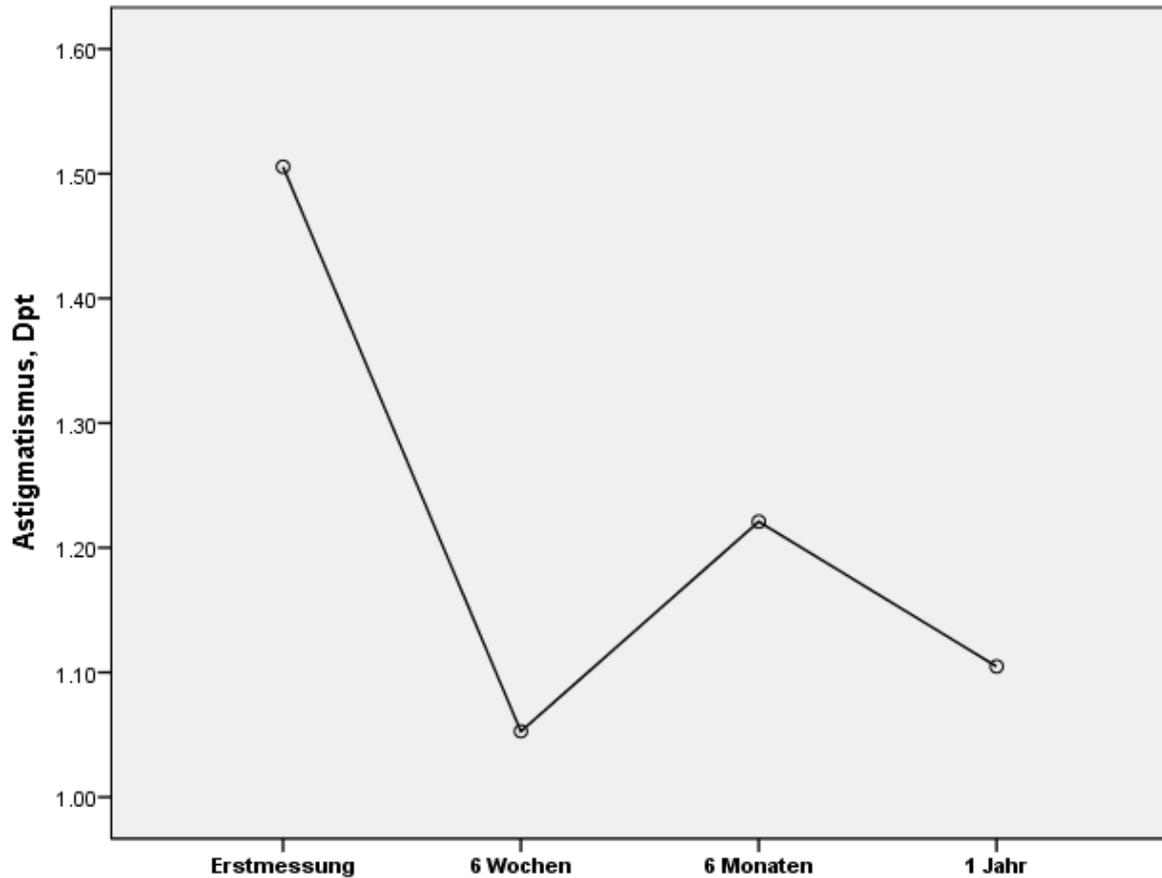


Abbildung 24: Verlauf des Astigmatismus in Bezug auf die KCE-Infektion

Es konnte nachgewiesen werden, dass Nummuli einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf sowie die Mittelwerte des Astigmatismus ausübten (Verlauf: $p=0,03$; Mittelwerte: $p=0,02$). Die Mittelwerte des Astigmatismus unterschieden sich relevant bzgl. Nummuli nur zwischen 6 Wochen und 6 Monaten ($p=0,01$).

7 Diskussion

7.1 Ausbruchsermittlung

In dem ersten Teil unserer Arbeit berichteten wir über einen KCE-Ausbruch, der zwischen dem 20. August 2018 und dem 4. November 2018 in unserer Augenklinik stattfand. Der Ausbruch dauerte insgesamt 76 Tage und betraf durchschnittlich 1,5 Patienten pro Tag [78]. Durch Einsetzen unseres Ausbruchmanagementkonzepts konnten wir die Übertragung der KCE in unserer Klinik deutlich reduzieren und dadurch den KCE-Ausbruch signifikant limitieren [78].

Die bisherige Studienlage berichtet, dass die nosokomiale KCE schwieriger zu erkennen ist, da die Infektion sich in der Anfangsphase häufig mit ambulant erworbenen adenoviralen Infektionen überschneidet [14,82]. Diese Überschneidung von nosokomialen und ambulant erworbenen Fällen wurde auch in unserer Studie beobachtet. So begann der externe KCE-Ausbruch später, erreichte einen niedrigeren Spitzenwert an infizierten Fällen pro Tag und dauerte länger als der interne KCE-Ausbruch [78]. Eine Besonderheit unseres KCE-Ausbruchs ist die kürzere Dauer im Vergleich zu anderen beschriebenen Ausbrüchen [31,78,83]. Dies könnte auf die zügige Erkennung eines beginnenden KCE-Ausbruchs (z.B. durch Sensibilisierung des medizinischen Personals für KCE-Infektion) und die direkte Umsetzung unseres Hygienekonzepts zurückgeführt werden [78].

Bei einem epidemischen Ausbruch, in dem es keine etablierte und zugelassene Therapie gibt und die hygienischen Maßnahmen eine entscheidende Rolle für die Infektionsausbreitung spielen, ist es von großer Bedeutung, die Infektionsquelle rechtzeitig zu identifizieren. Hier kann die Analyse der Epidemiekurve Hinweise auf die Infektionsquelle geben [84]. Die Epidemiekurve unseres Ausbruchs deutet hauptsächlich auf eine diffuse Art der Infektionsübertragung hin, da die internen und externen Fälle über einen längeren Zeitraum aufeinander folgten (Abb. 13) [78]. Die Übertragung bei externen KCE-Fällen entspricht einer längeren Epidemiedauer, die in unserer Studie 75 Tage betrug [78]. Im Vergleich dazu dauerte der interne KCE-Ausbruch nur 64 Tage [78]. Die Epidemiekurve der internen Fälle deutet durch die Summierung einer großen Zahl von Fällen in wenigen Epidemietagen auf einen plötzlichen Infektionsbeginn und somit auf eine mögliche gemeinsame Infektionsquelle hin.

Verschiedene Studien zeigten eine KCE-Inkubationsdauer zwischen 2-14 Tagen [11,33,35,81]. In unserer Studie betrug die mittlere Inkubationszeit für interne Fälle 13,5 Tage und lag zwischen 5 und 35 Tagen. Demgegenüber betrug die mittlere Inkubationszeit in den

externen Fällen 13 Tage und lag zwischen 5 und 38 Tagen. Diese relativ lange Inkubationszeit, im Vergleich zu früher veröffentlichten Daten, könnte auf einen Selektionsbias zurückzuführen sein. Daten zur Inkubationszeit lagen nur in 74/120 (61,7%) Fällen vor, was die Ergebnisse verfälscht haben könnte. Unsere Ergebnisse zur Inkubationszeit müssen weiter bestätigt werden.

In der Literatur sind zwei Altersgruppen beschrieben worden, in denen eine adenovirale Infektion auftreten kann [1,39]. Zu ersten Gruppenspitze gehören Kindern unter 5 Jahren [18]. Der zweite Altersgipfel tritt in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen auf [39]. In unserer Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Das mediane Alter lag in unserer Studie bei 58 Jahren. Der/die jüngste Patient/Patientin war 1 Jahr alt und der/die älteste 92 Jahre alt, sodass wir eine große Variabilität in Bezug auf das Alter beobachten konnten.

Die Häufigkeit der klinischen Manifestationen von KCE-Fällen in unserer Studie unterschied sich von den anderen älteren Studien [84-86]. Diese Unterschiede könnten mit den verschiedenen Ausgangscharakteristika der Kohorte, dem Studiendesign, dem Beobachtungszeitpunkt, der medizinischen Erfahrung der Untersucher oder der Viruslast zusammenhängen. Die internen Fälle wiesen im Vergleich zu den externen Fällen eine höhere Prävalenz von Bindehautchemosen und subkonjunktivalen Follikeln auf, was auf eine erhöhte Viruslast in den internen KCE-Fällen zurückgeführt werden könnte. Es könnte damit zusammenhängen, dass Bindehautabstriche bei internen Fällen statistisch signifikant häufiger positiv waren als bei externen Fällen.

Die Tatsache, dass die Adenoviren durch verschiedene Gegenstände übertragen werden können, motivierte uns die Räumlichkeiten zu ermitteln, die von infizierten Patienten hauptsächlich aufgesucht wurden. Unsere Untersuchung ergab, dass die Mehrzahl der Kontakte zu KCE-Fällen im ambulanten Operationszentrum und in der allgemeinen Ambulanz stattfanden.

Außerdem war es wichtig, die ophthalmologischen Verfahren mit hohem Risiko für eine KCE-Übertragung zu identifizieren. Wir ermittelten die folgenden Eingriffe, die mit der höchsten Zahl von KCE-Fällen in Verbindung gebracht wurden: intravitreale Injektionen, regelmäßige augenärztliche Kontrollen im dementsprechenden infektiösen Intervall und operative Eingriffe. Sowohl die Vorbereitung für die intravitrealen Injektionen und andere operative Eingriffe als auch die regelmäßigen prä/postoperativen Kontrollen haben im ambulanten Operationszentrum oder in der allgemeinen Ambulanz stattgefunden. Diese Ergebnisse

stehen im Einklang mit früher veröffentlichten Daten [85]. Die Identifizierung von ophthalmologischen Verfahren mit hohem Risiko ermöglichte eine gezielte Anwendung von Hygienemaßnahmen zur Reduktion der Infektionsausbreitung.

7.2 Evaluierung des Ausbruchsmanagements

Das frühzeitige Erkennen eines parallellaufenden internen KCE-Ausbruchs erforderte einen raschen Einsatz unseres ausgearbeiteten Hygienekonzeptes. So erfolgte die klinische Intervention in unserer Studie direkt nach dem vermuteten Epidemiebeginn. Im Vergleich zur veröffentlichten Literatur entspricht dieses einer raschen Intervention [85,86]. Unsere Strategie zum Management des KCE-Ausbruchs folgte den internationalen und nationalen Empfehlungen und wurde speziell an unsere epidemiologische Situation angepasst [78,86]. Wir haben ein Konzept zum Management des Ausbruchs erarbeitet und umgesetzt, dass sowohl die Patienten als auch medizinisches Personal einbezog. Diese Maßnahmen trugen dazu bei, die epidemische Kurve des KCE-Ausbruchs so schnell wie möglich abzuflachen. Die positiven Auswirkungen dieser Maßnahmen zeigten sich vor allem in dem signifikanten Abfall der neuen internen KCE-Fälle pro Tag.

Unsere Studie hat ihre Schwachpunkte. Erstens, haben wir die Daten retrospektiv erhoben, sodass Auswahl- und Erinnerungsfehler vorhanden sein könnten [78]. Zweitens konnten nicht in allen Fällen virologische Bindehautabstriche entnommen werden [78]. Allerdings war der Anteil der gesammelten Abstriche in Bezug auf die Gesamtzahl der KCE-Fälle in unserer Studie höher als in den zuvor durchgeführten Studien [86,88]. Drittens wurden keine Daten zur Viruslast erhoben. Unterschiede in der Viruslast könnten das schwerere klinische Bild bei internen Fällen im Vergleich zu externen Fällen erklären und somit die Ergebnisse zur Ausbruchsdauer und Wirksamkeit unseres KCE-Managementkonzeptes verfälschen [78]. Außerdem könnten unterschiedliche Adenovirus-Serotypen einige Ergebnisse beeinflusst haben [78]. Die Serotypisierung wurde in unserer Studie stichprobenartig in nur 5 Proben durchgeführt und bestätigte den Adenovirus-Serotyp 8 [78]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Arbeiten, in denen das HAdV 8 als häufigste Erreger für die Entstehung eines KCE-Ausbruchs festgestellt wurde [78,89-91]. Es ist daher plausibel, dass in unserer Studie der Ausbruch durch diesen nicht ungewöhnlichen Serotyp verursacht wurde. Anderen Serotyps können aber nicht völlig ausgeschlossen werden.

Dennoch hat unsere Studie auch ihre Stärken. Der KCE-Ausbruch wurde in Übereinstimmung mit den ORION-Empfehlungen gemeldet [78,79]. Es wurde eine relativ große Kohorte von KCE-Verdachtsfällen erfasst. Bei einer großen Anzahl von Fällen wurden Abstriche der

Bindehaut entnommen. Dies ermöglichte eine schnelle Bestätigung von KCE-Verdachtsfällen und hatte einen direkten Einfluss auf die Erkennung und Beendigung des KCE-Ausbruchs, da dieser umgehend erkannt wurde [78]. Um die Übertragung weiter zu reduzieren, wurde eine Reihe von hygienisch orientierten Maßnahmen erfolgreich angewandt [78]. Die Verwendung eines Konzepts für das Management von KCE-Ausbrüchen, das vor allem allgemeine Hygienemaßnahmen, eine charakteristische Zielpopulation und ein übliches Umfeld für KCE-Ausbrüche umfasst, könnte einen höheren Grad an Anwendbarkeit unserer Ergebnisse gewährleisten [78]. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit aktuellen Erkenntnissen, die auf die Wirksamkeit von Hygienemaßnahmen bei der Reduzierung der KCE-Verbreitung hinweisen [10,17,58].

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist das Verwenden einer Basis-Reproduktionszahl für SEIR-Modelle (Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered), um die Wirksamkeit unseres KCE-Ausbruchsmanagementkonzepts zu bewerten [92]. Die erfolgreiche Umsetzung unseres Hygienekonzepts führte zu einer Verringerung der Basisreproduktionszahl um den Faktor 2,2 [78]. Nach Einsetzen unseres Ausbruchmanagementkonzeptes konnten wir die Basisreproduktionszahl auf 0,52 reduzieren [78]. Dies hatte zur Konsequenz, dass die Epidemiekurve abflachte bis hin zur vollkommenen Ausbruchsstillierung [78]. Die Quantifizierung der Wirksamkeit anhand der Basisreproduktionszahl vor und nach der Einführung des KCE-Managements ermöglicht einen Vergleich zwischen verschiedenen KCE-Managementkonzepten und verschiedenen Krankenhäusern. Die Basisreproduktionszahl ist ein statisches Maß und deckt als solches möglicherweise nicht das gesamte Bild eines Ausbruchs ab. In weiteren Studien sollte versucht werden, die Wirksamkeit von Maßnahmen anhand eines dynamischen Parameters darzustellen. Unseres Wissens nach ist dies bis dato der größte KCE-Ausbruch in der Literatur [78,88]. Zudem ist dies unseres Wissens nach, die erste Analyse eines KCE-Ausbruchs, bei der die Basisreproduktionszahl zur Bewertung der Wirksamkeit eines Ausbruchsmanagementkonzepts verwendet wurde [78].

7.3 Evaluierung des klinischen Verlaufs

Der zweite Teil unserer Arbeit setzt sich mit dem klinischen Verlauf der adenoviralen Infektion auseinander. Außerdem konnten retrospektive Daten bezüglich der Therapie der KCE im akuten Stadium und bis zu einem Jahr erfasst werden.

Die Bildung von Immunkomplexen (Nummuli) ist eine der häufigsten Komplikationen der adenoviralen Infektion [24,28]. Dies ist auf eine Interaktion zwischen dem Virus,

virusassoziierten Molekülen und oberflächlichen Keratozyten zurückzuführen [71]. Die Nummuli treten normalerweise 7 bis 10 Tage nach Symptombeginn auf und können in bis zu 50% der Fälle beobachtet werden [18,28,44]. Unsere Arbeit zeigt, dass bei der Erstdiagnose ca. 25% aller Patienten mit KCE bereits Nummuli aufwiesen. Nach 6 Wochen betrug die Anzahl der Augen mit Nummuli ca. 50% und nach einem Jahr wiesen nur etwa 10% der Augen Nummuli auf. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten aus anderen Studien, wobei ebenfalls bis zu 50% der Patienten mit KCE in der akuten Phase Nummuli hatten [15,18,88]. Andere Arbeiten zeigten eine Prävalenz der Nummuli bis ca. 60% während der ersten 18 Tage nach KCE-Beginn [53].

7.4 Therapie der KCE im akuten Stadium und im Verlauf

Randomisierte klinische Studien haben keinen eindeutigen Vorteil einer Vielzahl von Behandlungsmodalitäten in der Akutphase gezeigt, darunter Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren, Iod, Virostatika und Antibiotika [58,93]. Die Anwendung von Kortison haltigen Augentropfen in der akuten Phase wird in der Literatur kontrovers diskutiert [8,58,94]. Da die Steroide die Replizierung der Viren ermöglichen können, sollte man die Kortikosteroide in der akuten Phase nur in ausgewählten Fällen mit gravierenden Befunden wie schwerer Bindehautchemosis, Symblepharon-Bildung oder Pseudomembranen verwenden [44,72]. Mehrere Studien zeigten, dass eine Kortikosteroid-Behandlung die KCE-Symptome erheblich verbessern kann und die Anzahl der Nummuli in der chronischen Phase reduzieren kann [2,76,95]. Gleichmaßen zeigten unsere Ergebnisse, dass nach 6 Wochen der Anteil der Augen mit Nummuli unter Therapie mit Kortikosteroiden stabil blieb, wobei unter nicht-steroid-basierter Therapie eine deutliche Zunahme der Nummuli zu verzeichnen war.

Was die antiviralen Substanzen angeht, reduzieren diese die Dauer der Infektion und verringern somit die Häufigkeit von schweren Verläufen [2]. Ganciclovir, ein synthetisches Nukleosidanalogon, hat sich bei der Hemmung von mehreren Viren als wirksam erwiesen [60]. In einer Reihe von Experimenten mit 5 infizierten HAdV Hamstern wurde festgestellt, dass Ganciclovir das Fortschreiten der viralen Infektion in der Spätphase hemmt [96]. Mehrere klinische Studien haben diese Ergebnisse aufrechterhalten [60,97,98]. Fast alle unsere Patienten (93,2%) erhielten in der akuten Phase ein Virostatikum (Ganciclovir) in Kombination mit einem Antibiotikum (Ofloxacin) oder Kortikosteroid (Dexamethason) Tropfen. Die anderen Patienten (6,8%) erhielten nur eine Tränenersatzmitteltherapie (Hyaluronsäure). Ein Nachteil unserer Arbeit besteht darin, dass wir nicht ausgewertet haben, ob unter diesen Therapien eine rasche klinische Verbesserung aufgetreten ist und wie lange die Infektion

darunter gedauert hat. Das ist eine Limitierung unserer Studie welche zukünftige Forschung erfordert.

Neben der Behandlung der akuten KCE-Manifestationen, bleibt die Behandlung von persistierenden Nummuli in der chronischen Phase ein großes Problem. Eine lokale Behandlung mit Kortikosteroid-Augentropfen ist kurzfristig fast immer erfolgreich, führt aber oft zu einem Rückfall, wenn sie abgesetzt wird [71,94]. Bhargava et al berichtete, dass nach Absetzen der Kortison haltigen Tropfen, Nummuli in etwa 17% der Fälle rezidierten [71]. Diese Ergebnisse konnten in anderen Arbeiten bestätigt werden [70,95]. Unsere Arbeit zeigt, dass nach 6 Monaten Anwendung von lokaler Kortisontherapie 50% der Augen eine Reduktion der Nummuli erwiesen haben. Darüber hinaus sank die Anzahl der Augen mit Nummuli bei einem Jahr Follow-up auf nur 5,8%. Keine der betroffenen Augen zeigte einen Rückfall der Nummuli nach Absetzen der Kortisontherapie.

Wenige Arbeiten zeigten einen Vorteil für die Kortisontherapie bei Patienten mit Nummuli [58,76,95]. In einer jüngeren Arbeit wurde beschrieben, dass die Kortisontherapie als Monotherapie weder eine Keratitis verhindern noch die Zahl vorhandener Nummuli reduzieren kann [72]. In eine neulichen Metaanalyse, basierend auf 6 Arbeiten, wurden keine Vorteile von Kortikosteroiden in der chronischen Phase im Vergleich zu Immunsuppressiva wie Cyclosporin Tropfen gefunden [30]. Demgegenüber zeigte unsere Arbeit einen deutlichen Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen. Während die persistierenden Nummuli unter Kortikosteroid-Behandlung eine Reduktion von 94,1% nach einem Jahr Follow-up zeigten, konnte die Anzahl der Patienten mit Nummuli unter Cyclosporin Therapie nur auf 50% gesenkt werden. Weiterhin ergab unsere Studie eine hundertprozentige (100%) Reduktion der Nummuli unter dualer Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclosporin Tropfen bei einem Jahr Follow-up. Gleiche Ergebnisse zeigte die Arbeit von Asena et al [76]. Die Symptome der KCE-infizierten Patienten waren weniger schwerwiegend und dauerten unter topischen Kortikosteroiden und Cyclosporin kürzer als unter der Tränenersatzmittel-Therapie [76]. Basierend auf unseren Ergebnissen scheint eine Therapie mit Kortikosteroiden mit oder ohne Cyclosporin bei den Patienten mit Nummuli vorteilhaft und sicher zu sein.

7.5 Verlauf des dysfunktionalen Tränensyndrom

Das trockene Auge ist eine häufige und langfristige Komplikation nach einer viralen Infektion. Wie Adenoviren zu trockenen Augen führen, ist unklar. Es werden aber Veränderungen in der Immunantwort als Auslöser vermutet [44,100]. Damit wir „das trockene Auge“ identifizieren konnten, haben wir die Break-up Zeit und den Schirmer-Test analysiert. Wir fanden, dass bei

KCE die Break-up Zeit generell niedrig ist, aber bis 6 Monate nach Erstdiagnose der KCE relativ stabil bleibt. Diese Ergebnisse sind mit anderen Daten aus der Literatur konkordant [101,102]. Sahin et al berichtete, dass die Break-up Zeit bei den Patienten mit KCE deutlich niedriger war im Vergleich zur gesunden Kohorte [$3,59 \pm 2,29$ vs. $6,00 \pm 1,83$ ($p=0,02$)] [44]. Darüber hinaus haben in unserer Studie die Patienten mit Nummuli signifikant niedrigere Break-up Zeit-Werte gezeigt. Ähnliche Ergebnisse wurden von Arici et al ebenfalls beschrieben [102].

Ein weiterer Test, den wir benutzt haben, um das trockene Auge nach KCE zu quantifizieren, ist der Schirmer-Test. Obwohl sich initial der Schirmer-Test fast normalisierte, kam es nach 6 Monaten zu einer Verschlechterung. Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass unter Therapie mit topischen Kortikosteroiden eine langsamere Normalisierung des Schirmer-Test stattfand. Diese Ergebnisse stellen ein starkes Argument für die Fortführung der Befeuchtungstherapie weit über die akute Phase der KCE hinaus dar. Obwohl Arici et al berichtete, dass die Patienten mit Nummuli schlechtere Werte beim Schirmer-Test hatten [102], konnten wir diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass wir im Vergleich zu Arici et al keine gesunde Kohorte analysiert haben und nur Patienten mit KCE in unsere Analyse eingeschlossen hatten. Diese Tatsache könnte unsere Ergebnisse ändern, da das trockene Auge multiplen pathophysiologischen Mechanismen unterliegt und wahrscheinlich nicht allein durch das Vorhandensein der Nummuli zustande kommt.

Die Hornhaut-Sensibilität kann bei KCE ebenfalls herabgesetzt sein [99]. Im Verlauf kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Hornhautempfindlichkeit kommen [103]. Ozturk et al zeigten, dass die Hornhaut-Sensibilität bei den Augen mit KCE deutlich abnimmt [103]. In unserer Kohorte wiesen bereits bei der Erstdiagnose circa 18% der Augen eine verminderte Hornhaut-Sensibilität auf. Unsere Studie konnte aber nicht feststellen, ob die reduzierte Hornhaut-Sensibilität mit der KCE-Infektion zusammenhängt, da wir keine gesunden Patienten untersucht haben und uns keine Patientendaten vor der Infektion vorlagen.

7.6 Verlauf der Pachymetrie

Die Pachymetrie wurde in unserer Studie bis zu 1 Jahr nach der Erstdiagnose der KCE gemessen. Unsere Daten zeigten, dass die zentral gemessene Pachymetrie in der akuten Phase zunimmt gefolgt von einer rasanten Abnahme der Pachymetrie in der chronischen Phase. Ähnliche Abnahmen der Pachymetrie nach KCE wurden in der Literatur ebenfalls mehrfach beschrieben [45,104]. Die Augen mit Nummuli zeigten in unserer Analyse bereits

bei der Erstdiagnose eine größere Variabilität der Pachymetrie. Obwohl die Augen mit Nummuli tendenziell höhere Mittelwerte für das gesamte Follow-up aufwiesen, waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Tekin et al fanden ebenfalls bei den Augen mit Nummuli höhere Pachymetrie-Werte [104]. Nichtsdestotrotz, haben andere Arbeiten widersprüchliche Daten zur Pachymetrie bei KCE-Patienten mit Nummuli geliefert. Arici et al zeigten, dass die Augen mit Nummuli eher niedrigere Mittelwerte für die Pachymetrie aufweisen [105]. Außerdem stellt diese Arbeit fest, dass die zentrale Hornhautdicke mit der Anzahl der Nummuli korreliert, wobei die Hornhautdicke beim Auftreten von Nummuli abnimmt und sich mit der Regression der Nummuli wieder normalisiert [105]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten aufgrund der unterschiedlichen Messzeiten sowie unterschiedlichen Messareale der Hornhaut erklärt werden. Eine Standardisierung der Zeitpunkte, der Messungen sowie der Hornhautareale ist damit zukünftig dringend erforderlich. Bis dahin bleibt die Frage der Pachymetrie bei Patienten mit Nummuli weiterhin offen.

7.7 Verlauf der Keratometrie und des Astigmatismus

Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit war die Auswirkung von persistierenden Nummuli nach KCE auf die optische Qualität der Hornhaut. Unsere Ergebnisse zeigten, dass K1, K2 und Kmax während der akuten und chronischen KCE-Phasen sich signifikant änderten. Alle diese Parameter folgten einem gleichen Muster: der tiefste Punkt zeigte sich 6 Wochen nach der Erstdiagnose und war von einem deutlichen Anstieg nach 6 Monaten und 1 Jahr gefolgt. Interessanterweise, haben die Augen mit Nummuli kleinere K1, K2 und Kmax Werte, allerdings mit statistischer Signifikanz. Vergleichbare Ergebnisse haben Kurna et al in ihrer Arbeit über 40 Augen mit persistierenden Nummuli nach KCE für K1 und K2 Werte beschrieben [36]. Die Autoren fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in K1 und K2 zwischen den Augen mit und ohne Nummuli bei KCE [36]. Darüber hinaus gab es keine Unterschiede in den K1 und K2 Werten im Vergleich zu den gesunden Probanden [47]. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Präsenz der Nummuli sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase der KCE keine signifikanten Unterschiede bei K1 und K2 aufweisen.

Auch der Astigmatismus unterlag in unsere Studie im KCE-Verlauf starken Schwankungen. Bereits bei der Erstdiagnose waren die schlechtesten Werte für diesen Parameter zu verzeichnen. Im Verlauf fiel der Astigmatismus ab, ohne aber irgendwann bis 1 Jahr nach KCE die Werte vor der KCE-Infektion wieder zu erreichen. In der akuten Phase gab es keine Unterschiede im Astigmatismus bei den Patienten mit und ohne Nummuli. Erst nach 6 Wochen zeigten die Augen mit Nummuli deutlich weniger Schwankungen und signifikant

niedrigere Mittelwerte. Unsere Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen von Kurna et al [36]. In deren Analyse konnten die Autoren keine Unterschiede bezüglich absoluter Zylinder und Nummuli identifizieren [47]. Obwohl Kurna et al. ähnlich wie wir, die Augen zwischen 2 und 13 Monaten nach KCE untersucht haben, basieren unsere Ergebnisse auf einer größeren Fallzahl sowie auf sich wiederholende Messungen der gleichen Augen. Ob der Zylinder mit der Präsenz der Nummuli bei KCE sich signifikant verändert, bleibt weiterhin in zukünftigen prospektiven Arbeiten zu klären.

8 Fazit

Ein externer KCE-Ausbruch kann sich zunächst hinter einem KCE-Ausbruch in der Gesundheitsversorgung verbergen. Eine epidemiologische Analyse zur Ermittlung der Infektionsquelle ist von größter Bedeutung. Unser Konzept zum Management eines KCE-Ausbruchs, einschließlich allgemeiner Hygienemaßnahmen, haben sich bei der Eindämmung der KCE-Ausbreitung als wirksam erwiesen. Die Basis-Reproduktionszahl könnte zur Auswertung der Effektivität des Ausbruchsmanagementkonzepts angewendet werden.

Die therapeutischen Möglichkeiten in der akuten und chronischen Phase der KCE-Infektion sind leider immer noch begrenzt. Neben der Behandlung der akuten Manifestationen von KCE bleibt die Behandlung von persistierenden Nummuli ein großes Problem. Zur Behandlung der Nummuli bieten sich Kortikosteroide mit oder ohne Cyclosporin Augentropfen in Kombination mit Tränenersatzmittel an.

9 Literaturverzeichnis

1. Jhanji V, Chan TCY, Li EYM, Agarwal K, Vajpayee RB (2015) Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 60:435-443
2. Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI (2020) Management of adenoviral keratoconjunctivitis: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 14:837-852
3. Chigbu DI, Labib BA (2018) Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist* 17:981-993
4. Robert Koch Institut (2018) Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/02_18.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 19 December 2023
5. Gonzalez G, Yawata N, Aoki K, Kitaichi N (2019) Challenges in management of epidemic keratoconjunctivitis with emerging recombinant human adenoviruses. *J Clin Virol* 112:1-9
6. Imperato R, Rosa N, De Bernardo M (2022) Antiviral drugs in adenovirus-induced keratoconjunctivitis. *Microorganisms* 10:2014
7. Robert Koch-Institut (2018) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf%3F__blob%3DpublicationFile. Accessed 19 December 2023
8. Tabery HM (1996) Keratoconjunctivitis sicca, autoimmune diseases and adenovirus type 8 infection. *Ocul Immunol Inflamm* 4:51-56
9. Ghebremedhin B (2014) Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol* 4:26-33
10. Robert Koch-Institut (2019) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2019.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 19 December 2023
11. Meyer-Rüsenberg B, Loderstädt U, Richard G, Kaulfers PM, Gesser C (2011) Keratokonjunktivitis epidemica - Infektionslage und aktuelle Hinweise zu Prophylaxe und Therapie. *Dtsch Arztebl* 108:475-480
12. Heim A (2020) Adenovirusinfektionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 168:511-523
13. Centers for Disease Control and Prevention (2013) Adenovirus-associated epidemic

- keratoconjunctivitis outbreaks - four states, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 62:637-641
14. Kuo IC (2019) Adenoviral keratoconjunctivitis: diagnosis, management and prevention. *Curr Ophthalmol Rep* 7:118-127
 15. Metzger M, Navel V, Bouvet M, Pereira B, Hébraud J, Coutu A, Chiambaretta F, Dutheil F (2022) Complications of adenoviral keratoconjunctivitis in ophthalmologists and orthoptists: epidemiology and risk factor, a retrospective questionnaire analysis. *Cornea*. 41:339-346
 16. Gordon YJ, Gordon RY, Romanowski E, Araullo-Cruz TP (1993) Prolonged recovery of desiccated adenoviral serotypes 5, 8, and 19 from plastic and metal surfaces in vitro. *Ophthalmology* 100:1835-1839
 17. Ruhlandt M, Becker B, Paulmann D, Dotzauer A, Arndt A, Todt D, Steinmann E, Steinmann J, Brill F (2023) Impact of concentration, temperature and pH on the virucidal activity of alcohols against human adenovirus. *Am J Infect Control* 51:1011-1016
 18. González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ (2013) Adenoviral keratoconjunctivitis: An update. *Arch la Soc Española Oftalmol* 88:108-115
 19. Rietveld RP, Van Weert HCPM, Ter Riet G, Bindels PJE (2003) Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. *Br Med J* 327:789
 20. Bialasiewicz A. (2007) Adenoviral keratoconjunctivitis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 7:15-23
 21. Chigbu DI, Labib BA (2018) Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist* 11:981-993
 22. Kheder Alatawi S, Alyahyawi HE, Akhter N, Alharbi RA, Am Ahmed W, Almalki SSR (2022) Prevalence of adenoviruses as ocular disease causatives in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* 29:2026-2032
 23. Wood SR, Sharp IR, Caul EO, Paul I, Bailey AS, Hawkins M, Pugh S, Treharne J, Stevenson S (1997) Rapid detection and serotyping of adenovirus by direct immunofluorescence. *J Med Virol* 51:198-201
 24. Jonas RA, Ung L, Rajaiya J, Chodosh J (2020) Mystery eye: human adenovirus and the enigma of epidemic keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res* 76:100826
 25. Uzuner H, Karadenizli A, Er DK, Osmani A (2018) Investigation of the efficacy of alcohol-based solutions on adenovirus serotypes 8, 19 and 37, common causes of

- epidemic keratoconjunctivitis, after an adenovirus outbreak in hospital. *J Hosp Infect.* 100:30-36
26. Ishiko H, Shimada Y, Konno T, Hayashi A, Ohguchi T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Yamazaki S (2008) Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol* 46:2002-2008
 27. Borroni D (2021) Clinical metagenomic next-generation sequencing has the potential to reduce costs in the management of microbial keratitis patients. *Cornea* 40:14
 28. Pihos AM (2013) Epidemic keratoconjunctivitis: a review of current concepts in management. *J Optom* 6:69-74
 29. Adhikary AK, Banik U (2014) Human adenovirus type 8: the major agent of epidemic keratoconjunctivitis (EKC). *J Clin Virol* 61:477-486
 30. Liu P, Li G, Han M, Cheng X, Cui Y, Yang Q, Zhang C (2023) Efficacy and safety of ophthalmic preparations of glucocorticoids in patients with epidemic keratoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Innov Regul Sci* 57:476-483
 31. Dart JKG, El-Amir AN, Maddison T, Desai P, Verma S, Hughes A, MacMahon E (2009) Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department. *Br J Ophthalmol.* 93:18-20
 32. Tabbara KF, Omar N, Hammouda e, Akanuma M, Ohguchi T, Ariga T, Tagawa Y, Kitaichi N, Ishida S, Aoki K, Ishiko H, Ohno S (2010) Molecular epidemiology of adenoviral keratoconjunctivitis in Saudi Arabia. *Mol Vis* 16:2132-2136
 33. Steven P, Heindl LM (2013) Bindehautinfektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 3:183-195
 34. Vural GS, Selver OB, Palamar M (2022) Evaluation of knowledge, attitude and behaviour of ophthalmologists about adenoviral conjunctivitis transmission and treatment: an online survey for Turkish ophthalmologists. *Int Ophthalmol* 42:3221-3228
 35. Pleyer U, Birnbaum F (2015) Adenovirus-Keratokonjunktivitis. *Ophthalmologe* 112:459-469
 36. Hogan MJ, Crawford JW (2018) Epidemic keratoconjunctivitis: (superficial punctate keratitis, keratitis subepithelialis, keratitis maculosa, keratitis nummularis) with a review of the literature and a report of 125 cases. *Am J Ophthalmol* 190:24-32
 37. Butt AL, Chodosh J (2006) Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea* 25:199-202

38. Robert Koch-Institut (2002) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2002.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 19 December 2023
39. Robert Koch-Institut (2020) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 19 December 2023
40. Robert Koch-Institut (2012) Epidemiologisches bulletin - anstieg von adenovirus-konjunktivitiden in Deutschland (2011/2012).
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/23_12.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 19 December 2023
41. Lynch JP, Kajon A (2021) Adenovirus: epidemiology, global spread of novel types and approach to treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 42:800-821
42. Adlhoch C, Schöneberg I, Fell G, Brandau D, Benzler J (2010) Increasing case numbers of adenovirus conjunctivitis in Germany, 2010. *EuroSurveill* 15:19707
43. Rajaiya J, Saha A, Ismail AM, Zhou X, Su T, Chodosh J (2021) Adenovirus and the cornea: more than meets the eye. *Viruses* 13:293
44. Vural GS, Selver OB, Veral A, Palamar M (2022) Multi-parametric evaluation of ocular surface disorders during healing process of viral conjunctivitis. *Int Ophthalmol* 42:1419-1425
45. Gouider D, Khallouli A, Maalej A, Khochtali S, Khairallah M (2021) Role of anterior segment optical coherence tomography in monitoring epidemic keratoconjunctivitis. *J Curr Ophthalmol* 33:408-412
46. Mielke J, Grüb M, Freudenthaler N, Deuter CME, Beck R, Zierhut M (2005) Epidemic keratoconjunctivitis. Detecting adenoviruses. *Ophthalmologe* 102:968-970
47. Kurna SA, Altun A, Oflaz A, Arsan AK (2015) Evaluation of the impact of persistent subepithelial corneal infiltrations on the visual performance and corneal optical quality after epidemic keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 93:377-382
48. Kunert KS (2014) Die Rolle der Muzinschicht beim Beschwerdebild des Trockenen Auges. *Optometrie*. 9:19-23
49. Ganzenmueller T, Heim A (2012) Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. *Rev Med Virol* 22:194-208

50. Wölfel R, Pfeffer M, Essbauer S, Nerke S, Dobler G (2006) Evaluation of sampling technique and transport media for the diagnostics of adenoviral eye infections. Adenovirus sampling and transport. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:1497-1504
51. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P (2003) Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 70:228-239
52. Sambursky R, Trattler W, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Boland T, McDonald M, DellaVecchia M, Luchs J (2013) Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* 131:17-22
53. Lee CS, Lee AY, Akileswaran L, Stroman D, Najafi-Tagoik, Kleiboeker S, Chodosh J, Magaret A, Wald A, Van Gelder RN (2018) Determinants of outcomes of adenoviral keratokonjunktivitis. *Ophthalmology* 125:1344-1353
54. Heindl LM, Augustin AJ, Messmer EM (2019) Adenovirus initiative study in epidemiology (ADVISE) - results of a multicenter epidemiology study in Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:249-251
55. Neumeister B (2009) Virale Infektionen. *Klin Labordiagnostik* 27:673-734
56. Garcia-Zalznak D, Rapuano C, Sheppard JD, Davis AR (2018) Adenovirus ocular infections: prevalence, pathology, pitfalls and practical pointers. *Eye Contact Lens* 44:1-7
57. KRINKO am Robert Koch Institut (2002) Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt* 45:180-186
58. Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, Kuo IC (2022) Topical pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic keratoconjunctivitis: findings from a Cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol* 240:265-275
59. Marchenko NR, Makarova MA, Budnikova EA (2022) Diagnosis and treatment of adenoviral keratoconjunctivitis. *Vestn Oftalmol* 138:203-207
60. De Oliveira CB, Stevenson D, LaBree D, McDonnell PJ, Trousdale MD (1996) Evaluation of Cidofovir (HPMPC, GS-504) against adenovirus type 5 infection in vitro and in a New Zealand rabbit ocular model. *Antiviral Res* 31:165-172.
61. Trousdale MD, Goldschmidt PL, Nobrega R (1994) Activity of ganciclovir against human adenovirus type-5 infection in cell culture and cotton rat eyes. *Cornea* 3:435-439
62. Hillenkamp J, Reinhard T, Ross R, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M, De Clercq

- E, Godehardt E, Sundmacher R (2002) The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 109:845-850
63. Gordon YJ, Naesens L, DeClercq E, Maudgal PC, Veckeneer M (1996) Treatment of adenoviral conjunctivitis with topical cidofovir. *Cornea* 15:546
64. Yabiku ST, Yabiku MM, Bottós KM, Araújo AL, De Freitas D, Belfort R (2011) Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol* 74:417-421
65. Ozen S, Ozer MA (2017) Ganciclovir ophthalmic gel treatment shortens the recovery time and prevents complications in the adenoviral eye infection. *Int Ophthalmol* 37:245-249
66. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, Mandelboim M (2017) Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol* 95:686-692
67. Yates KA, Shanks RMQ, Kowalski RP, Romanowski EG (2019) The in vitro evaluation of povidone-iodine against multiple ocular adenoviral types. *J Ocul Pharmacol Ther* 35:132-136
68. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA (2017) Povidone iodine in wound healing: a review of current concepts and practices. *Int J Surg* 44:260-268
69. Beukelman CJ, Van den Berg AJ, Hoekstra MJ, Uhl R, Reimer K, Mueller S (2008) Anti-inflammatory properties of a liposomal hydrogel with povidone-iodine (Repithel) for wound healing in vitro. *Burns* 34:845-855
70. Koçluk Y, Sukgen EA, Cevher S, Mat E (2017) Symptomatic treatment of subepithelial infiltrates after viral conjunctivitis: loteprednol or dexamethasone. *Ocul Immunol Inflamm* 25:649-653
71. Bhargava R, Kumar P (2019) Comparison of the safety and efficacy of topical Tacrolimus (0.03%) versus dexamethasone (0.05%) for subepithelial infiltrates after adenoviral conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 67:594-598
72. Hutter H (1990) Epidemic keratoconjunctivitis: therapy results during an epidemic. *Klin Monbl Augenheilkd* 197:214-217
73. Nussenblatt RB, Palestine AG (1986) Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31:159-168

74. Jeng BH, Holsclaw DS (2011) Cyclosporine A 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 30:958-961
75. González-López JJ, López-Alcalde J, Laiz RM, Buenaga RF, Fernandez GR (2012) Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD009078
76. Asena L, Şingar Özdemir E, Burcu A, Ercan E, Çolak M, Altinörs DD (2017) Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. *Eye* 31:781-787
77. Kuo IC, Espinosa C (2018) Five-year trends in adenoviral conjunctivitis in employees of one medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39:1080-1085
78. Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 260:173-180
79. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown EM, Wiffen PJ, Davey PG (2007) The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis* 7:282-288
80. Chowell G, Hengartner NW, Castillo-Chavez C, Fenimore PW, Hyman JM (2004) The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda. *J Theor Biol* 229:119-126
81. Kimura R, Migita H, Kadonosono K, Uchio E (2009) Is it possible to detect the presence of adenovirus in conjunctiva before the onset of conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 87:44-47.
82. Li D, Zhou JN, Li H, He CY, Dai QS, Li XL, He JF, He H, Li MB, Jiang LI, Chen YY, Xu W (2019) An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type 8 in primary school, southwest China. *BMC Infect Dis* 19:624
83. Lei Z, Zhu Z, Wang BMC, Mei H, Li H, Ga DZG, Jie G, Chi MMB, Zhang S, Ma C, Xu W (2017) Outbreaks of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type 8 in the Tibet Autonomous Region of China in 2016. *PLoS One* 12: e0185048
84. Melendez CP, Florentino MM, Martinez IL, Lopez HM (2009) Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. *Mol Vis* 15:557-562
85. Viney KA, Kehoe PJ, Doyle B, Sheppard V, Roberts-Witteveen AR, Semirli H, McPhie KA, Dwyer DE, McAnulty JM (2008) An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis in a regional ophthalmology clinic in New South Wales. *Epidemiol Infect* 136:1197-1206

86. Killerby ME, Stuckey MJ, Guendel I, Sakthivel S, Lu X, Erdman DD, Schneider E, Fagan R, Davis MS, Watson JT, Gerber SI, Bigga HM, Elis EM (2017) Notes from the field: epidemic keratoconjunctivitis outbreak associated with human adenovirus type 8 - U.S. Virgin Islands, June - November 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66:811-812
87. Rutala WA, Weber DJ, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2019) Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. [published online ahead of print May 2019]. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/> Accessed 19 December 2023
88. Aoki K, Kaneko H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S (2011) Clinical features of adenoviral conjunctivitis at the early stage of infection. *Jpn J Ophthalmol* 55:11-15
89. Chang C, Sheu M, Chern C, Lin K, Huang W, Chen C (2001) Epidemic keratoconjunctivitis caused by a new genotype of adenovirus type 8 (Ad8) - a chronological review of Ad8 in Southern Taiwan. *Jpn J Ophthalmol* 45:160-166
90. Afrasiabi V, Ghajoghi R, Hosseini SY, Sarvari J, Nekooei F, Joharinia N, Hadian S, Gholami M, Najabat M (2023) The molecular epidemiology, genotyping and clinical manifestation of prevalent adenovirus infection during the epidemic keratoconjunctivitis, South of Iran. *Eur J Med Res* 28:1-10
91. Seo JW, Lee SK, Hong IH, Choi. SH, Lee. JY, Kim HS, Kim HS (2022) Molecular epidemiology of adenoviral keratoconjunctivitis in Korea. *Ann Lab Med* 42:683-687
92. Van den Driessche P (2017) Reproduction numbers of infectious disease models. *Infect Dis Model* 2:288-303
93. Ward JB, Siojo LG, Waller SG (1993) A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea* 12:216-221
94. Romanowski GE, Yates KA, Gordon YJ (2002) Topical corticosteroids of limited potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Cornea* 21:189-191
95. Gouider D, Khallouli A, Maalej A, Ali Yousfi M, Ksaa I, Bouguerra C, Ajili F, Khairallah M (2021) Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to epidemic keratoconjunctivitis: a prospective randomized double-blind study. *Cornea* 40:726-732
96. Ying B, Tollefson AE, Spencer JF, Balakrishnan L, Dewhurst S, Capella C, Buller RML, Toth K, Wold WSM (2014) Ganciclovir inhibits human adenovirus replication and

- pathogenicity in permissive immunosuppressed syrian hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 58:7171-7181
97. Huang J, Kadonosono K, Uchio E (2014) Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol* 8:315-320
 98. Wold WS, Toth K (2015) New drug on the horizon for treating adenovirus. *Expert Opin Pharmacother* 16:2095-2099
 99. Subaşı S, Yüksel N, Toprak M, Tuğan BY (2018) In vivo confocal microscopy analysis of the corneal layers in adenoviral epidemic keratoconjunctivitis. *Turkish J Ophthalmol* 48:276-280
 100. Dosso AA, Rungger-Brändle E (2008) Clinical course of epidemic keratoconjunctivitis evaluation by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 27:263-268
 101. Zhu C, Xiao X, Fang X, Yan L, Luo S, Shang X, Xie Z, Dong N, He H, Zong R, Gong L, Wu H, Lin Z (2023) Relation between corneal dendritic cell density and tear film stability in patients with epidemic keratoconjunctivitis associated dry eye. *Curr Eye Res* 26:1-9
 102. Arici C, Sultan P, Mergen B, Buttanni B, Dogan C (2020) The impact of bilateral subepithelial corneal infiltrates on tear film after epidemic keratoconjunctivitis. *Eye Contact Lens* 46:281-284
 103. Ozturk HE, Sonmez B, Beden U (2013) Corneal sensitivity may decrease in adenoviral epidemic keratoconjunctivitis - a confocal microscopic study. *Eye Contact Lens* 39:264-268
 104. Tekin T, Kiziltoprak H, Koc M, Goker YS, Kocer AM, Yilmazbas P (2019) The effect of corneal infiltrates on densitometry and higher-order aberrations. *Clin Exp Ophthalmol* 102:140-146
 105. Arici C, Sultan P, Mergen B (2022) Evaluation of the impact of subepithelial corneal infiltrates on corneal biomechanics after epidemic keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol* 85:478-484

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des nicht umhüllten doppelsträngigen DNA-Adenovirus (Abbildung aus Heim A (2020) Adenovirus Infektionen. Monatsschr Kinderheilkd 168:611-523)

Abbildung 2: Anzahl der übermittelten Adenovirus-Konjunktivitiden nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2020 (Abbildung aus Robert Koch-Institut (2020) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheit für 2020)

Abbildung 3: Anzahl der übermittelten Adenovirus-Konjunktivitiden pro 100.000 Einwohner nach Bundesland (Deutschland) in 2020 (n=180) im Vergleich mit den Vorjahren (Abbildung aus Robert Koch-Institut (2020) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheit für 2020)

Abbildung 4: Adenovirale Keratokonjunktivitis: Spaltlampenbiomikroskopische Darstellung der flächig konfluierenden Hornhautinfiltraten (Nummuli) bei einem 20-jährigen Patienten

Abbildung 5: Adenovirale Keratokonjunktivitis: Spaltlampenbiomikroskopische Darstellung der subkonjunktivaler Narbenbildung nach Pseudomembran-Entfernung

Abbildung 6: Ablauf des Ausbruchsmanagements bei den Patienten mit KCE-Verdacht in der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes

Abbildung 7: Aufklärungs-Flyer über die ansteckende adenovirale Keratokonjunktivitis epidemica, die den Patienten unserer Klinik als Information mitgegeben wurde

Abbildung 8: Altersverteilung der KCE-Fälle

Abbildung 9: Geschlechtsverteilung der KCE-Fälle

Abbildung 10: Kumulative Darstellung der KCE-Fälle von Beginn des Ausbruchs

Abbildung 11: Anzahl der KCE-Fälle unterteilt pro Tag des Ausbruchs

Abbildung 12: Darstellung der Sehschärfe unterteilt nach internen und externen KCE-Fällen

Abbildung 13: Die Epidemiekurven des KCE-Ausbruchs unterteilt nach Infektionsquelle (interne vs. externe Fälle)

Abbildung 14: Darstellung der geschätzten intrinsischen Wachstumsrate aus der anfänglichen exponentiellen Wachstumsphase (Phase 1 und 2)

Abbildung 15: Therapie bei den Patienten mit und ohne Nummuli bei der Erstdiagnose

Abbildung 16: Anzahl der Augen mit Nummuli bei der Erstdiagnose der KCE und im Verlauf nach 6 Wochen, 6 Monaten und einem Jahr

Abbildung 17: Entwicklung der Nummuli bei 6 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr Follow-up unter verschiedenen Therapieschemata

Abbildung 18: Verlauf des Schirmer-Tests 6 Wochen, 6 Monate und ein Jahr nach der KCE-Infektion

Abbildung 19: Follow-up des Schirmer-Tests in Bezug auf Nummuli

Abbildung 20: Pachymetrie vor der Erstdiagnose und bis zur einem Jahr nach KCE-Infektion

Abbildung 21: Verlauf der K1-Werte in Bezug auf Nummuli

Abbildung 22: Verlauf der K2-Werte in Bezug auf Nummuli

Abbildung 23: Verlauf der Kmax-Werte in Bezug auf Nummuli

Abbildung 24: Verlauf des Astigmatismus in Bezug auf die KCE-Infektion

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Infektionsquellen der sekundären KCE-Infektionen

Tabelle 2: Räumlichkeitsverteilung der internen und externen KCE-Fälle vor Infektionsbeginn

Tabelle 3: Augenärztliche Untersuchungen und Behandlungen bei internen KCE-Infektionen

Tabelle 4: Klinisches Erscheinungsbild bei der Erstdiagnose der KCE eingeteilt nach Infektionsquelle (primär vs. sekundär)

Tabelle 5: Klinisches Erscheinungsbild bei der Erstdiagnose der KCE, eingeteilt nach Infektionsquelle (intern vs. extern)

12 Publikationen

Martin C, Tschernig T, Hamon L, Daas L, Seitz B (2020) Cornea from body donors in anatomy department: valuable unse for clinical transplantation and experimental research. BMC Ophthalmol 20:284

Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, Seitz B (2022) Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin exp Ophthalmol 260(1):173-180

Martin C, Berger T, Daas L, Seitz B, Suffo S (2023) Traumatische Zyklodialyse – von der Zyklopexie ab interno bis zur DMEK: ein Fallbericht. Klin Monbl Augenheilkd 240(03):278-282

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Durch die Anfertigung dieser Dissertation habe erste Einblicke in wissenschaftliches Arbeiten erhalten, wofür ich mich recht herzlich bedanken möchte.

Für eine exzellente Betreuung und Unterstützung sowie die Möglichkeit dieser Promotion möchte ich mich bei Frau Dr. Ursula Löw bedanken, die mir jederzeit für Ratschläge und Anregungen zur Seite stand.

Frau Prof. Dr. med. Barbara Gärtner, Leiterin der Krankenhaushygiene des Universitätsklinikum Saarland, Homburg (Saar) danke ich für die fachliche Unterstützung und Führung durch die Richtlinien des hygienischen Konzepts.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Albert Heim, stellvertretender Institutsdirektor der medizinische Hochschule Hannover (MHH) danke ich für die Auswertung der viralen Proben.

Zuletzt danke ich meinem Ehemann, Herrn Lesan Vadim für die Datenauswertung und Statistik sowie für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation während meines Studiums und meiner Dissertation.

14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.