



Organ der  
Deutschen  
Ophthalmologischen  
Gesellschaft

#### Schriftleitung

Gerhard K. Lang, Ulm  
Gabriele E. Lang, Ulm

#### Herausgeber

N. Bornfeld, Essen  
G. I. W. Duncker, Halle  
J. Esser, Essen  
G. Grabner, Salzburg  
G. Eckert, Senden  
(Aktuelle Augenheilkunde)  
I. Schipper, Luzern

#### Editorial Office

A. Cucera, Ulm

#### Herausgeber Schwerpunktthemen

N. E. Bechrakis, Innsbruck  
N. Bornfeld, Essen

**Onkologie und Pathologie**

W. Behrens-Baumann, Magdeburg  
A. Heiligenhaus, Münster  
**Entzündliche Erkrankungen**

G. I. W. Duncker, Halle  
G. Geerling, Würzburg  
**Hornhaut und Sklera**

K.-H. Emmerich, Darmstadt  
H.-W. Meyer-Rüsenberg, Hagen  
**Ophthalmoplastische Chirurgie**

C. Erb, Berlin  
**Glaukom**

J. Esser, Essen  
**Strabologie und Kinderophthalmologie**

R. Guthoff, Rostock  
**Neue Technologien**

H. Helbig, Regensburg  
A. Jousen, Berlin  
**Retina und Glaskörper**

T. Kohnen, Frankfurt a. Main  
**Katarakt und Linse**

H. Wilhelm, Tübingen  
**Neuroophthalmologie**

#### Wissenschaftlicher Beirat

M. Becker, Zürich  
W. Behrens-Baumann, Magdeburg  
M. Blum, Erfurt  
J. J. De Laey, Gent  
C. Erb, Berlin  
G. Geerling, Würzburg  
F. Grehn, Würzburg  
R. Grewe, Münster  
S. Grisanti, Lübeck  
R. Guthoff, Rostock  
H. Hoerauf, Göttingen  
A. Jousen, Berlin  
A. Kampik, München  
K. U. Löffler, Bonn  
C. H. Meyer, Bonn  
D. Mojon, St. Gallen  
D. Pauleikhoff, Münster  
T. Reinhard, Freiburg  
J. M. Rohrbach, Tübingen  
K. P. Steuhl, Essen  
Z. Zagórski, Lublin

#### Editor emeritus

G. O. H. Naumann, Erlangen

#### Verlag

**Georg Thieme Verlag KG**  
Rüdigerstraße 14  
D-70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20  
D-70451 Stuttgart

1863 von Karl Wilhelm v. Zehender im Zusammenwirken mit Theodor Sämisch und Albrecht von Graefe gegründet, um den Bedürfnissen des am Patienten tätigen Augenarztes in Klinik und Praxis zu dienen. Die Leser werden seitdem fortlaufend über Ergebnisse und Probleme der klinischen Forschung durch die Publikation von Originalarbeiten, Beobachtungen und Übersichtsartikeln unterrichtet.

Gelistet im Journal Citation Report:  
aktueller Impact Factor (2008) = 0,470

# Herpes-simplex-Keratitis. Ein kurzer Überblick zur aktuellen Therapie

## Herpes Simplex Keratitis. A Short Overview of the Current Therapy

### Autor

W. Behrens-Baumann

### Institut

Universitäts-Augenklinik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

### Schlüsselwörter

- Kornea
- Infektiologie
- Herpes simplex

### Key words

- cornea
- infectiology
- herpes simplex

### Zusammenfassung

In dieser Übersicht werden aktuelle Therapieempfehlungen zur Herpes-simplex-Keratitis gegeben. Dabei sind nach einer Literaturrecherche Daten von 2000 bis einschließlich 2009 zusätzlich zu früheren zusammengefasst. Im Wesentlichen werden die medikamentöse Behandlung der oberflächlichen, epithelialen Keratitis, der tiefen, stromalen Keratitis, der Rezidivprophylaxe und der metaherpetischen Keratitis behandelt. Schließlich wird ein Therapieschema präsentiert.

### Abstract

In this review the current recommendations for the treatment of Herpes simplex keratitis are given – based on the literature, especially from 2000 till 2009. The medical treatment of epithelial, deep stromal keratitis, the prevention of recurrences and metaherpetic keratitis are discussed. Finally, a therapy scheme is presented.

### Einleitung

Die Herpes-simplex-Keratitis (HSK) ist ein ophthalmologischer Dauerbrenner – und wird es wohl auch solange bleiben, bis es gelingt, die in den Ganglien „eingenisteten“ latenten Viren medikamentös zu eradizieren. Immerhin sind mehr als 80% der immunkompetenten Erwachsenen seropositiv für Herpes-simplex-Viren (HSV) – also infiziert. Viele entwickeln allerdings keine klinisch erkennbare Erkrankung, während andere schwere Verläufe mit häufigen Rezidiven aufweisen. Das liegt u.a. offenbar daran, dass HSV-Stämme unterschiedlich virulent sind [1–3] und es wesentlich ist, mit welchem Stamm (ob relativ avirulent oder hochvirulent) man primär infiziert wird. Kaufman hat daher geradezu von einem „virulogischem Roulette“ zu Beginn unseres Lebens gesprochen – mit Auswirkung für den weiteren, zukünftigen Verlauf des Individuums [4], wobei auch der individuelle Immunstatus relevant sein mag. Allerdings können bei rezidivierender HSK in etwa einem Drittel superinfizierte Hornhäute mit unterschiedlichen HSV-1-Stämmen gefunden werden [5, 6]. In der vorliegenden Arbeit soll ein kurzer Überblick zur aktuellen Therapie der HSK gegeben werden.

### Methodik

In PubMed wurden unter dem Schlüsselwort „herpes simplex keratitis“ 700 Literaturstellen der Jahrgänge 2000–2009 gefunden. Daraus wurden 141 aufgrund des Titels berücksichtigt. Zusätzlich wurde auf umfangreiche Literatur früherer Jahrgänge zurückgegriffen. Weiterhin sei auf das hervorragende Buch „Color Atlas of Herpetic Eye Disease. A Practical Guide to Clinical Management“ von R. Sundmacher hingewiesen, in dem der Autor seine jahrzehntelange Erfahrung wiedergibt [7].

### Ergebnisse und Diskussion

Da sich die HSK pathogenetisch und klinisch unterschiedlich präsentiert, müssen auch differente Therapiekonzepte verwendet werden.

### Epitheliale Herpes-simplex-Keratitis

Für diese oberflächliche, wegen ihrer bäumchenartigen Anfärbbarkeit auch als Keratitis dendritica bezeichnete HSK sind die ersten antiviralen topischen Substanzen entwickelt worden. Idoxuridin (IDU), Iododexoxytidine (IDC) und Adenin-Arabinosid (Ara-A, Vidarabin) müs-

**eingereicht** 4.2.2010  
**akzeptiert** 14.2.2010

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245289>

Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227: 388–392 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Wolfgang Behrens-Baumann**  
Universitäts-Augenklinik,  
Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg  
Tel.: ++49/391/671 35 71  
Fax: ++49/391/671 35 70  
augenklinik@ovgu.de

sen aufgrund ihrer Toxizität als historisch und heute obsolet bezeichnet werden, da es bessere Mittel gibt. Eine umfassende Übersicht bietet auch Wilhelmus [8].

**Aciclovir (ACV).** Diese Substanz liegt als 3%-ige Augensalbe vor und gilt derzeit wegen ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit als „erste Wahl“. ACV wird als „prodrug“ durch die virale (!) Thymidinkinase zur aktiven Form Triphosphat phosphoryliert, welches die Synthese der viralen DNA inhibiert [9]. Es erfasst sowohl HSV-1- als auch HSV-2-Stämme. ACV beeinflusst intakte (nicht infizierte) Zellen praktisch nicht, sodass es gut verträglich ist. Die normale Dosierung beträgt 5 × täglich.

Nachteilig ist die galenische Formulierung als Augensalbe mit Visusbeeinträchtigung und dadurch reduzierter „Compliance“ bzw. Therapieabbruch. Weitere ACV-Analoga werden daher als Augentropfen entwickelt, z.B. A-5021 mit 20-fach stärkerer Wirkung in vitro [10–12].

**Valaciclovir (VACV)** ist ein „prodrug“ von ACV und wird nach oraler Einnahme rasch zu ACV gewandelt. Die resultierende Bioverfügbarkeit ist drei- bis fünfmal stärker als orales ACV. Die Dosierung beträgt 3 × 1 g täglich, allerdings sind die Kosten beträchtlich. Die Verträglichkeit ist gut, sodass es bei Personen, die (topisches) ACV nicht tolerieren (z.B. Kinder, Parkinsonkranke), eine Alternative darstellt [13, 14].

**Trifluorthymidin (TFT)** hemmt die Thymidylat-Synthetase sowohl von HSV als auch von nicht infizierten Zellen und ist daher relativ (epithel-)toxisch. Keratinisation der Lidkanten und Verschluss der Tränenpünktchen sind ebenfalls als Nebenwirkungen bekannt. Daher sollte ACV bevorzugt werden. Andererseits benötigt TFT nicht die virale Thymidinkinase (TK), sodass auch TK-negative Viren erfasst werden. TK-Proteinpolymorphismus bzw. -Mutation kann bei Gesunden bis zu 6,4% betragen [15], bei Immunkompromittierten bis zu 14% [16, 17, 9] und erklärt ACV-Resistenzen [18].

**Bromovinyldeoxyuridin (BVDU, Brivudin)** ist ebenso wirksam wie TFT, wirkt allerdings nicht auf HSV-Typ-2-Stämme. Letztere verursachen immerhin etwa 5% HSK-Fälle, lassen sich aber klinisch nicht von HSV-1-verursachten HSK unterscheiden. Da eine einfache und kostengünstige Labormethode zur Differenzierung beider Stämme nicht zur Verfügung steht, ist Brivudin derzeit nicht zugelassen [7]. Allerdings wird z.Zt. eine multizentrische Studie durchgeführt, sodass eine Markteinführung zu erwarten ist.

**Foscarnet (Phosphonoformat, PFA)** ist ebenso gut wirksam wie TFT [19]. Es blockiert die virusspezifische DNA-Polymerase [20], sodass auch ACV-resistente Viren erfasst werden [21, 17]. Obwohl die topische Verträglichkeit gut ist, wird die Substanz – vermutlich aus Kostengründen – derzeit nicht als Ophthalmikum angeboten.

**Ganciclovir (GCV)** wird topisch als 0,15% Augengel vertrieben. Der Wirkmechanismus und die Wirksamkeit sind dem ACV vergleichbar [22]. Ebenso wie ACV wird es durch die HSV-TK zu GCV-Triphosphat, dem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Die Verträglichkeit soll als wässriges Augengel besser sein als ACV-Augensalbe [22]. Die galenische Formulierung als Carbomer erlaubt eine lange Kontaktzeit und erleichtert die Aufnahme [23]. Vier klinische Studien in Europa, Afrika und Asien demonstrieren GCV als mindestens gleich gut oder besser als ACV hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit [24]. Tierexperimentell penetriert es in die Hornhaut und das Kammerwasser [25]. Die Dosierung beträgt 5 × täglich.

Die mechanische Entfernung (Debridement) des infizierten Hornhautepithels mittels Thermokauter führt in 65% der Keratitis dendritica innerhalb von drei Tagen und in 80% innerhalb

von sieben Tagen zur Heilung [26]. Die Abrasio kann auch mit einem Hockeymesser erfolgen. Wegen der restlichen 20% mit längerer Heilungsdauer, wiederholten abrasiones und der Möglichkeit nachfolgender Hornhautschäden und -narben sind antivirale Mittel zu bevorzugen [7].

Die Applikation von TFT oder ACV führt nicht zu einer erhöhten bakteriellen Infektionsrate, z.B. durch *Staphylococcus aureus* [27, 28], wie es für IDU beschrieben worden ist [29].

### Tiefe stromale Herpes-simplex-Keratitis

Bei dieser Form der HSK ist die Therapie aus zwei Gründen völlig anders und viel schwieriger als bei der oberflächlichen: a) Zum einen muss das antivirale Mittel in die Tiefe penetrieren und b) muss zum anderen die überschießende körpereigene Reaktion gebremst werden.

► ad a) Da TFT nicht durch das Epithel in das Stroma gelangen kann, ist es bei dieser Lokalisation unbrauchbar. Wie auch bei der epithelialen HSK ist ACV das Mittel der ersten Wahl. Sowohl bei topischer als auch bei oraler Gabe penetriert es in die Hornhaut und in das Kammerwasser wie auch Ganciclovir.

► ad b) Bei der stromalen HSK mit ihren Unterformen nekrotisierender Typ, nicht nekrotisierender Typ und Mischtyp – in einer Studie mit 104 Patienten jeweils 88%, 7%, 5% [30] – kommt es neben dem Virusbefall zur körpereigenen Immunantwort [31]. Besonders der nicht nekrotisierende Typ weist eine heftige stromale Inflammation, u.a. vermittelt durch CD4<sup>+</sup> T-Zellen, aber auch Zytokine wie Interleukin2 (IL-2), IL-12, IL-1α und IL-6 auf [32]. Diese Entzündung kann sich fokal, multifokal oder diffus präsentieren und zur Verdünnung, Vernarbung und Neovaskularisation der Hornhaut führen [33].

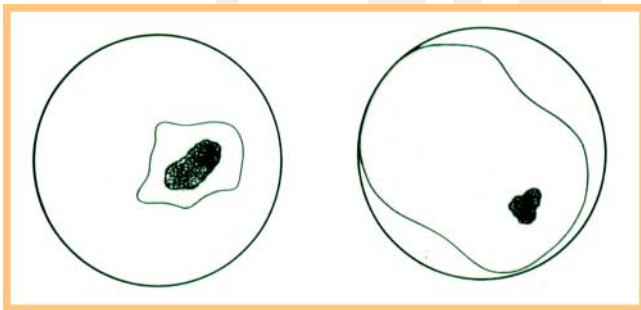
Zur Reduzierung der Inflammation sind neben topischen antiviralen Mitteln topische Kortikosteroide geeignet [31, 34, 35]. Orales ACV zusätzlich ist nutzlos [30]. Alleinige Virustatika führen nicht zum Erfolg [36]. Bei der Kombinationstherapie ist es wichtig, die Steroide langsam auszuschleichen, z.B. über zehn Wochen wie in der HEDS (Herpetic Eye Disease Study) [35]. Gelegentlich ist eine niedrig dosierte Steroidgabe (z.B. 1 Tr. jeden 2. Tag) langfristig oder permanent notwendig. Besonders anfangs sollte die Dosierung (z.B. 5 × täglich Prednisolonacetat) titriert werden, da die Immunantwort auch nicht völlig unterdrückt werden soll. Im Prinzip reagiert der Körper auf die viralen Erreger ähnlich wie bei der Keratomykose, der bakteriellen Keratitis oder Endophthalmitis [37, 38], sodass eine entsprechende Kombinationstherapie sinnvoll und notwendig ist [39–44].

Die stromale HSK kann weiter unterteilt werden in eine interstitielle HSK als Folge rezidivierender epithelialer HSK mit persistierendem HSV [7], in eine ulzerierende (nekrotisierende) HSK mit drohender Descemetozele und Perforation sowie in eine HSV-Endotheliitis mit speckigen Beschlägen und disziformer Keratitis. Diese Unterteilung führt zu differenzierter Therapie (► **Tab. 1**).

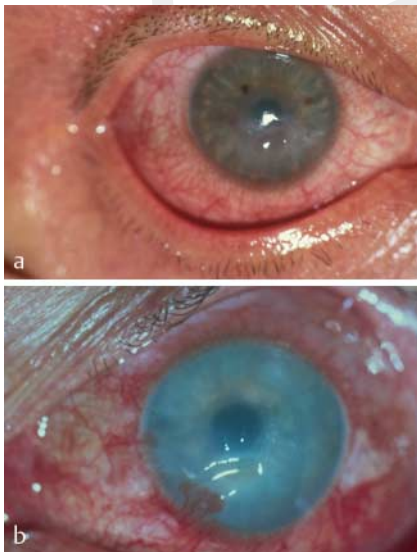
Im Falle von Kontraindikationen für Steroide oder Nichtansprechen kann auch topisches Cyclosporin A (CsA) mit gutem Erfolg gegeben werden. Dabei sind sowohl 2% CsA gelöst in künstlichen Tränen [45] oder in Erdnussöl [46] als auch 0,05% [47] zu verwenden – jeweils unter dem Schutz von ACV. Eine weitere Therapiemöglichkeit besonders bei nekrotisierender HSK besteht in der Amniontransplantation [48–50]. Schließlich scheinen Anti-VEGF-Antikörper einen günstigen Einfluss auf

**Tab. 1** HSK-Therapieschema nach Behrens-Baumann 2010 ([www.med.uni-magdeburg.de/augenklinik](http://www.med.uni-magdeburg.de/augenklinik)). [Abkürzungen: HSK: Herpes-simplex-Keratitis, K.: Keratitis, top.: topisch, syst.: systemisch, ACV: Aciclovir, GCV: Ganciclovir, TFT: Trifluorhthymidin, tgl.: täglich, Vit.: Vitamin, SL: Spaltlampe, KG: Körpergewicht, Kp: Keratoplastik].

	ACV top.	ACV syst.	GCV top.	TFT top.	Steroide top.	Steroide syst.
1. epitheliale HSK (K. dendritica)	5 × tgl.	–	alternativ	bei Th.-Versagen nach ACV oder GCV	–	–
2. stromale HSK						
2.1. interstitielle	5 × tgl.	–	alternativ	–	anfangs z. B. 3- bis 5 × tgl. SL-Kontrolle!	–
2.2. ulzerierende	5 × tgl.	5 × 400 mg tgl.	alternativ	–	–	nach KG z. B. 80 mg Prednisolon
2.3. Endotheliitis mit K. disciformis	5 × tgl.	5 × 400 mg tgl. anfangs	alternativ	–	z. B. 5 × tgl.	–
3. Rezidivprophylaxe	5 × tgl.	2 × 400 mg tgl. über Monate	alternativ	–	nach Kp ja	–
4. metaherpetische K.	–	–	–	–	–	–
nur „Oberflächenregeneration“: künstliche Tränen, Vit. A, Eigenserum etc.						



**Abb. 1** Schema: links: metaherpetische Keratitis mit schmaler Hornhauttrübung um Ulkus. rechts: nekrotische HSK mit weitläufiger Stroma-trübung um Ulkus.



**Abb. 2** a metaherpetische Keratitis, außerhalb umschriebenem Ulkus mit schmal angrenzender Trübung Iris klar erkennbar. b nekrotisierende HSK, Iris auch weit außerhalb des Ulkus nur unscharf erkennbar.

Inflammation und Neovaskularisation der stromalen HSK zu haben, wie tierexperimentell nachgewiesen werden konnte [51].

### Rezidivprophylaxe der HSK

In zahlreichen Studien führte orales ACV langfristig (> zwölf Monate) zu einer deutlichen Reduzierung der HSK-Rezidive [52–58]. Auch bei Kindern konnte die Rezidivrate gesenkt

werden [59]. Ein besonderes Problem bei rezidivierender HSK stellen ACV-resistente HSV-Stämme dar, sodass auf TK-unabhängige Medikamente umgestellt werden muss [60].

Rezidive treten häufig nach Augenoperationen auf, sodass eine ACV-Prophylaxe bei Patienten mit entsprechender Anamnese sinnvoll erscheint [61]. Das gilt besonders für Hornhauttransplantationen bei HSK. Dabei wird 2 × 400 mg ACV täglich gegeben. Da die meisten Rezidive innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftreten, wird ACV mindestens für diesen Zeitraum empfohlen. Sowohl mit oralem ACV [54, 55, 62] als auch topischen antiviralen Mitteln [63, 64] konnte die Rezidivrate reduziert werden.

Alternativ wird auch VACV zur Rezidivprophylaxe mit gutem Erfolg verordnet [58].

### Metaherpetische Keratitis (MK)

Als Folge einer HSK kann es zu einer Schädigung der epithelialen Basalmembran mit verminderter Adhäsion und Abhebung des Hornhautepithels sowie Ulzeration kommen – ohne aktive Virusreplikation [65, 66]. Eine Therapie mit antiviralen Mitteln ist daher sinnlos und sollte wegen mehr oder weniger epithelotoxischer Potenz unterbleiben.

Oberflächenfreundliche Maßnahmen wie künstliche Tränenflüssigkeiten, Vitamin A, Eigenserum oder therapeutische Kontaktlinsen sind meist hilfreich.

Zur Differenzialdiagnose zwischen der ulzerierenden/nekrotisierenden HSK (mit Viren!) und der metaherpetischen ulzerierenden Keratitis (ohne Viren!) mögen **Abb. 1** und **Abb. 2** beitragen. Die jeweilige Therapie ist also völlig different: einerseits eine Kombination aus ACV und Kortikosteroiden, andererseits unspezifisch mit Benetzungsmitteln.

### Übersicht

Zusammenfassend werden in **Tab. 1** die verschiedenen Therapieoptionen bei den unterschiedlichen HSK-formen aufgeführt.

**Interessenkonflikt:** Nein

### Literatur

- 1 Wander AH, Centifanto YM, Kaufman HE. Strain specificity of clinical isolates of herpes simplex virus. Arch Ophthalmol 1980; 98: 1458–1461

- 2 Kaufman HE, Centifanto-Fitzgerald YM, Varnell ED. Herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 1983; 90: 700–706
- 3 Kaufman HE. Update on antiviral agents. *Ophthalmology* 1985; 92: 533–536
- 4 Kaufman HE. A new understanding of ocular herpetic disease. *Am J Ophthalmol* 1982; 33: 119–121
- 5 Remeijer L, Maertzdorf J, Doornenbal P et al. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet* 2001; 357: 442
- 6 Remeijer L, Maertzdorf J, Buitenwerf J et al. Corneal herpes simplex virus type 1 superinfection in patients with recrudescing herpetic keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 358–363
- 7 Sundmacher R. Color atlas of herpetic eye disease. A practical guide to clinical management Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009
- 8 Wilhelmus KR. Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis [Review]. The Cochrane Collaboration. John Wiley and Sons, Ltd; 2009
- 9 Stránská R, Schuurman R, Nienhuis E et al. Survey of aciclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization. *J Clin Virol* 2005; 32: 7–18
- 10 Iwayama S, Ono N, Ohmura Y et al. Antiherpesvirus activities of (1'S,2'R)-9-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'yl]methyl]guanidine (A-5021) in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1666–1670
- 11 Iwayama S, Ohmura Y, Suzuki K et al. Evaluation of anti-herpesvirus activity of (1'S,2'R)-9-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'yl]methyl]guanidine (A-5021) in mice. *Antiviral Res* 1999; 42: 139–148
- 12 Itahashi M, Higaki S, Sugahara D et al. A-5021. A new Acyclovir analogue inhibits murine herpetic keratitis. *Cornea* 2008; 27: 334–338
- 13 Sozen E, Avunduk AM, Akyol N. Comparison of efficacy of oral valacyclovir and topical acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis: a randomized clinical trial. *Chemotherapy* 2006; 52: 29–31
- 14 Higaki S, Itahashi M, Deai T et al. Effect of oral valaciclovir on herpetic keratitis. *Cornea* 2006; 25: S64–S67
- 15 Duan R, de Vries RD, Osterhaus ADME et al. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J Infect Dis* 2008; 198: 659–663
- 16 Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ et al. Herpes simplex virus resistance to Acyclovir and Penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 114–128
- 17 Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 242–249
- 18 Power WJ, Benedict-Smith A, Hillery M et al. Randomised double-blind trial of bromovinyldeoxyuridine (BVDU) and trifluorothymidine (TFT) in dendritic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 649–651
- 19 Behrens-Baumann W. Phosphonoformate (Foscarnet, PFA) versus Trifluorothymidine in the treatment of keratitis dendritica in the human. A double-blind, randomized, preliminary trial. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 690–692
- 20 Helgstrand E, Eriksson B, Johansson NG et al. Trisodium phosphonoformate, a new antiviral compound. *Science* 1978; 201: 819–821
- 21 Levin MJ, Weinberg A, Leary JJ et al. Development of Acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum. *Pediatric Infect Dis J* 2001; 20: 1094–1097
- 22 Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin Ophthalmol* 2007; 4: 441–453
- 23 Hoh HB, Hurley C, Claoue C et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 140–143
- 24 Kaufman HE. Ganciclovir: a promising topical antiviral gel for herpetic keratitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 367–375
- 25 Zhang J, Gao C, Wang L. Ocular pharmacokinetics and bioavailability of 0.2% ganciclovir in-situ gelling eye drops. *Chin J Ophthalmol* 2006; 42: 637–641
- 26 Sundmacher R. Herpestherapie und -prophylaxe. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 169: 308–325
- 27 Behrens-Baumann W, Weber U, Ansorg R. Trifluorothymidin und bakterielle Hornhautinfektion. Eine tierexperimentelle Studie München; 1981: 291–294
- 28 Behrens-Baumann W, Weber U, Ansorg R. Azyklovir und bakterielle Hornhautinfektion. Eine tierexperimentelle Studie. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1981; 78: 399–401
- 29 Yamaguchi K, Okumoto M, Stern G et al. Idoxuridine and bacterial corneal infection. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 202–205
- 30 Barron BA, Gee L, Hauck WW et al. Herpetic eye disease study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1871–1882
- 31 Knickelbein JE, Hendricks RL, Charukamnoetkanok P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 226–234
- 32 Inoue Y. Immunological aspects of herpetic stromal keratitis. *Sem Ophthalmol* 2008; 23: 221–227
- 33 Wilhelmus KR. Diagnosis and management of herpes simplex stromal keratitis. *Cornea* 1987; 6: 286–291
- 34 Collum LMT, Logan P, Ravenscroft T. Acyclovir (Zovirax) in herpetic disciform keratitis. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 115–118
- 35 Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW et al. Herpetic eye disease study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1883–1896
- 36 Behrens-Baumann W, Quentin CD, Vogel M. Acyclovir versus Trifluorothymidin in der Therapie der stromalen Herpes-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 189: 286–288
- 37 Pleyer U, Mondino BJ, Adamus SA et al. Immune response to Staphylococcus epidermidis endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2650–2663
- 38 Kain HL. Prinzipien in der Behandlung der Endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210: 274–288
- 39 Behrens-Baumann W, Paul HH, Ansorg R. Der Einfluss von Cortison bei der Behandlung der Pseudomonas-aeruginosa-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1981; 178: 200–202
- 40 Behrens-Baumann W, Küster M. Der Einfluss von Kortikosteroiden bei der antimykotischen Therapie der Candida-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 191: 222–225
- 41 Schreiber W, Olbrisch A, Vorwerk CK et al. Combined topical fluconazole and corticosteroid treatment for experimental candida albicans keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2634–2643
- 42 Behrens-Baumann W, Pleyer U. Therapie und Prognose der bakteriellen Keratitis. *Ophthalmologie* 2007; 104: 15–20
- 43 Behrens-Baumann W. Zur aktuellen Therapie der postoperativen Endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 919–923
- 44 Behrens-Baumann W. Diagnostik und Therapie der Keratomycose. *Ophthalmologie* 2009; 106: 471–481
- 45 Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 405–408
- 46 Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 435–438
- 47 Rao SN. Treatment of herpes simplex Virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05%. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 771–772
- 48 Heiligenhaus A, Bauer D, Meller D et al. Improvement of HSV-1 necrotizing keratitis with amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1969–1974
- 49 Heiligenhaus A, Li H, Hernandez Galindo EE et al. Management of acute ulcerative and necrotizing herpes simplex and zoster keratitis with amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1215–1219
- 50 Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. *Ophthalmology* 2007; 114: 1476–1481
- 51 Saravia M, Zapata G, Ferraiolo P et al. Anti-VEGF monoclonal antibody-induced regression of corneal neovascularization and inflammation in a rabbit model of herpetic stromal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1409–1416
- 52 Barney NP, Foster CS. A prospective randomized trial of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea* 1994; 13: 232–236
- 53 Simon AL, Pavan-Langston D. Long-term oral aciclovir therapy. Effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 1996; 103: 1399–1405
- 54 van Rooij J, Rijnveld WJ, Remeijer LJ et al. A retrospective study on the effectiveness of oral acyclovir to prevent herpes simplex recurrence in corneal grafts. *Eur J Ophthalmol* 1995; 4: 214–218
- 55 van Rooij J, Rijnveld WJ, Remeijer L et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. A placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology* 2003; 110: 1916–1919
- 56 Herpetic Eye Disease Study Group (HEDS). Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 300–306

- 57 *Uchoa UBC, Rezende RA, Carrasco MA et al.* Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1702–1704
- 58 *Miserocchi E, Modorati G, Galli L et al.* Efficacy of Valacyclovir vs Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 547–551
- 59 *Schwartz GS, Holland EJ.* Oral acyclovir for the management of herpes simplex virus keratitis in children. *Ophthalmology* 2000; 107: 278–282
- 60 *Duan R, de Vries RD, van Dun JM et al.* Acyclovir susceptibility and genetic characteristics of sequential herpes simplex virus type 1 corneal isolates from patients with recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis* 2009; 200 : 1402–1414
- 61 *Kaye S, Choudhary A.* Herpes simplex keratitis. *Progr Ret Eye Res* 2006; 25: 355–380
- 62 *Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH et al.* Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 445–449
- 63 *Foster CS, Duncan J.* Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 336–343
- 64 *Moyes AL, Sugar A, Musch DC et al.* Antiviral therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 601–607
- 65 *Kaufman HE.* Epithelial erosion syndrome: metaherpetic keratitis. *Am J Ophthalmol* 1964; 57: 983–987
- 66 *Kaufman HE.* Treatment of oral diseases of the cornea and external eye. *Progr Ret Eye Res* 2000; 19: 69–85

