

Herpes simplex keratitisekben végzett perforáló keratoplasztika posztoperatív terápiaja

Süveges Ildikó dr. ■ Füst Ágnes dr. ■ Imre László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: A herpes simplex vírus által okozott szaruhártya-gyulladás a leggyakoribb oka a cornea centrumában kialakuló hegnek, amely látásvesztést okozhat. **Célkitűzés:** A szerzők célul tűzték ki a perforáló keratoplasztika eredményességének felmérését a szisztémás antiherpeses és immunosuppresszív terápia alkalmazásának tükrében. **Módszer:** Perforáló keratoplasztikán átesett 12 betegen végezték a retrospektív randomizált vizsgálatot. A műtéti beavatkozásig eltelt idő az első keratitis megjelenésétől számítva átlag 18 év volt (5–40 év). A műtéti indikáció 9 esetben a látás javítása, 3 esetben a cornea perforációjának megelőzése volt. Szisztémás kezelésként 9 beteg herpeszvírus elleni (acyclovir) és immunosuppresszív (mycophenolat mofetil), 2 beteg csak herpeszvírus elleni kezelést kapott, egy betegnél nem alkalmaztak szisztémás terápiát. Az átlagos követési idő 53,1 hónap volt (16–84 hó). **Eredmények:** A látásjavító célú 9 műtét közül 8 esetben a transzplantátum átlátszóan, ereződés nélkül gyógyult. Mind a 8 beteg acyclovir és mycophenolat mofetil kezelésben részesült. Egy esetben – amikor a beteg szisztémás kezelést nem kapott – recidíva és rejectio is fellépett. Az akut gyulladásos tünetekben végzett műtétek közül egyben gyógyult a transzplantátum átlátszóan, recidíva- és rejectio mentesen; a beteg acyclovir és mycophenolat mofetil terápiaiban részesült. Két esetben recidíva és rejectio is fellépett. Ezek közül egyben a beteg acyclovir és mycophenolat mofetil, egyben csak acyclovirkezelést kapott. A látóélesség minden esetben javult, 3 esetben a látást egyéb tényezők befolyásolták. **Következtetések:** A szisztémás acyclovir és mycophenolat mofetil terápia sikerrel alkalmazható herpes simplex keratitisben végzett perforáló keratoplasztikák után. Az acyclovir csökkenti a recidívák számát, a mycophenolat mofetil a transzplantátum rejectióját. A műtét időpontjának megválasztása döntő; a gyulladásmentes, heges állapotban végzett műtétek jobb eredménnyel kecsegtetnek. *Orv. Hetil., 2013, 154(52), 2065–2070.*

Kulcsszavak: herpes simplex keratitis, perforáló keratoplasztika, posztoperatív terápia

Postoperative therapy of penetrating keratoplasty in herpes simplex keratitis

Introduction: Keratitis due to herpes simplex infection is a common cause of corneal damage resulting in impaired vision. **Aim:** The aim of this study was to assess the outcome of penetrating keratoplasties in patients treated with systemic antiviral and immunosuppressive drugs. **Method:** The authors retrospectively analysed data of 12 patients who underwent penetrating keratoplasty. The average age at onset of the first keratitis preceding surgery was 18 years (between 5 and 40 years). The indication for surgery in 9 cases was to improve vision and in 3 patient to prevent corneal perforation. Nine patients were given both acyclovir and mycophenolate mofetil, as anti-viral agent and immunosuppressive treatment, respectively. Two patients were treated with anti-viral agent only while one patient received no systemic therapy. The average follow-up time was 53.1 months (between 16 and 84 months). **Results:** Of the 9 patients who underwent surgery for improving vision, 8 patients had transparent grafts during follow up without vascularization. All eight patients had been treated with acyclovir and mycophenolate mofetil. In one patient who had no systemic treatment recurrence and graft rejection was observed. Only one of the surgeries performed in acute stage of inflammation resulted in a properly healed transparent graft without recurrence and rejection. In this patient acyclovir and mycophenolate mofetil therapy had been given previously. In two cases the preventive – full or partial – systemic treatment had no effect. The visual acuity improved in all cases. In three patients visual acuity was influenced by some other factors as well. **Conclusions:** The systemic acyclovir and mycophenolat mofetil therapy is

fairly successful in perforating keratoplasty due to herpes simplex infection. Acyclovir decreases the risk of recurrence, while mycophenolate mofetil may prevent graft rejection. The timing of surgery is decisive; it leads to better results when performed in a scarred, noninflammatory state.

Keywords: herpes simplex keratitis, perforating keratoplasty, postoperative treatment

Süveges, I., Füst, Á., Imre, L. (2013). [Postoperative therapy of penetrating keratoplasty in herpes simplex keratitis]. *Orv. Hetil.*, 154(52), 2065–2070.

(Beérkezett: 2013. október 27.; elfogadva: 2013. november 7.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

AC = acyclovir; CsA = cyclosporin A; HSV = herpes simplex vírus; HZV = herpes zoster vírus; MMF = mycophenolat mofetil; PK = perforáló keratoplasztika

A herpes simplex vírus által okozott szaruhártya-gyulladás a leggyakoribb oka a cornea centrumában kialakuló hegnek, amely vaksághoz vezető látásromlást okoz. A látást visszaadhatja a perforáló keratoplasztika, amelynek lényege, hogy az átlátszatlan, beteg corneaszövet helyére átlátszó donorcornea kerül. Az ereztelen, immunológiai privilegizált cornea eseteiben a transzplantáció általában sikeres, a transzplantátum 78–96%-ban átlátszóan, kilökődési reakció nélkül gyógyul. Más a helyzet a herpes simplex vírus (HSV) által okozott corneahomályokban végzett transzplantációkban. A recipiens ilyenkor erezett, a cornea immunprivilegizált volta elvész, gyakran gyulladós folyamat is fennáll. Ezt a kilökődés szempontjából magas kockázatú transzplantációt a herpes recidívája is fenyegeti. E két tényező miatt a cornea HSV által okozott megbetegedéseiben végzett corneatranszplantációk közel sem kecsegtetnek olyan eredménnyel, mint más corneabetegségekben [1].

Míg korábban a perforáló keratoplasztika (PK) a kilökődési reakció vagy a herpeszrecidíva miatt sikertelen volt és a transzplantátum egy-két év alatt elszürkült, addig a múlt század 80-as éveitől történő posztoperatív herpeszellenes kezelések némi sikert hoztak. Ez a terápia lokális antivirális kezelést jelentett, és az acyclovir szemcsepp alkalmazásával a recidívák száma csökkent. Jelentősebb recidívacsökkenést lehetett elérni orális antivirális gyógyszer alkalmazásával, amelynek hatásosságáról többen beszámoltak. A Herpetic Eye Disease Study Group [2] foglalta össze az orális antiherpeticumok hatásosságát.

A kilökődési reakciók csökkentését jelentette a lokális kortikoszteroid alkalmazása mellett bevezetett peroralis immunmoduláns gyógyszer, amely kezdetben a cyclosporin A (CsA), majd a mycophenolat mofetil (MMF) volt [3]. Egyes klinikai vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy a peroralisan adott antiherpeticum és az MMF erősíti egymás hatását, a transzplantátum hosszú ideig recidívamentes marad, és kilökődési reakció sem lép fel [4].

A herpeszes corneagyulladások sokszor éveken keresztül recidiválnak, sőt néha akár többéves szünetek is előfordulnak. A folyamat végén kialakul a cornea centrumában egy többé-kevésbé vaskos erezett heg, amely a pupilla területében elhelyezkedve jelentős látásromlást okoz. Ebben a stádiumban fellépő recidíva akár a cornea kifekélyesedését is létrehozhatja, amely a cornea perforációjához vezethet. Ezért érdemes a PK-t elvégezni lehetőleg gyulladásmentes állapotban, amikor a fentiekben leírt kezelésekkel hosszú távon is jó eredményeket érhetünk el.

Saját betegeink kezelésének ismertetésével mutatjuk be eredményeinket; jó látást tudtunk elérni PK-val és az utána alkalmazott szisztémás antivirális és immunmoduláns terápiával.

Betegek és módszer

Vizsgálatainkat retrospektív módon, válogatott beteganyagon végeztük. A vizsgálatokba azokat a személyeket válogattuk be, akiknek követési idejük minimum egy év volt és a posztoperatív lefolyást folyamatosan követni tudtuk. Feltétel volt az is, hogy valamennyi esetben HSV-1 ellen ellenanyagot lehetett kimutatni: IgG-t minden esetben, IgA-t 5 esetben ELISA-technikával. A fenti kritériumoknak 12 beteg felelt meg. A betegek adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Figyelemre méltó, hogy a műtéig eltelt idő a HSV-keratitis első megjelenésétől számítva átlag 18 év volt (5 és 40 év között váltakozva).

1. táblázat | A betegek adatai

Átlagéletkor:	47 év (20–75 év)
Férfi/nő:	4/8
HSV-keratitis első megjelenése a műtét előtt:	18 év (5–40 év)
HSV-1-szerológia:	IgG-pozitív minden esetben, IgA is pozitív: 6 esetben
Műtéti indikáció:	9 esetben látásjavítás 3 esetben sürgősségi műtét corneaperforáció veszélye miatt

2. táblázat | A betegek részletes adatai

Nem, életkor (év)	Visus műtét előtt	Visus műtét után	Terápia	Recidiva	Rejectio	Ereződés	Követési idő (hó)
1. férfi, 50 éves	0,15	1,0 cc	AC+MMF	–	–	–	52
2. nő, 58 éves	kml	0,05 ambl.	AC+MMF	–	–	–	48
3. nő, 45 éves	0,1	0,5	AC+MMF	–	–	–	43
4. férfi, 36 éves	0,02	0,6	AC+MMF	–	–	–	55
5. férfi, 48 éves	szeou (Desc.)	0,5 kat.	AC+MMF	–	–	–	60
6. nő, 20 éves	kml	1,0	AC+MMF	–	–	–	62
7. nő, 35 éves	szeou	0,1	–	1–2/év	34 hó	+	84
8. nő, 66 éves	kml (Desc.)	0,02	AC+MMF	–	13 hó	+	36
9. nő, 45 éves	kml	0,1	AC+MMF	–	–	–	16
10. férfi, 75 éves	0,15	0,3	AC	–	–	–	60
11. nő, 58 éves	fé	0,2	AC+MMF	–	28 hó	+	60
12. nő, 30 éves	0,03 ulcus	0,8 kl	AC+Csa lok.	13 hó	18 hó	+	72

Rövidítések: AC – acyclovir, ambl. – amblyopia, cc – cum correctionem, Csa – cyclosporin A, Desc – Descemetokele, fé – fényérzés, kat. – katarakta, kl – kontaktlencse, kml – kézmozgás látás, lok. – lokálisan, MMF – mycophenolat mofetil, szeou – szem előtt olvas ujjakat

A műtétet gyulladás- és recidívamentes állapotban 9 esetben, 2 esetben descemetokele miatt, egy esetben gyulladás fennállásakor végeztük. A követési idő átlag 53,1 hónap volt (16–84 hó).

A műtét perforáló keratoplasztika volt, amit minden esetben kézi trepánnal végeztünk. A donor rögzítése tova futó vagy egyes 10/0-s monofil nejlonszálalattal történt, amit a műtétet követően 10–18 hónap elteltével távolítottunk el. A varrat eltávolításának időpontja a donorcornea illeszkedéséről függött. A műtétek közben és után műtéttechnikai komplikáció nem lépett fel.

A betegek részletes adatait a 2. táblázatban tüntettük fel. A posztoperatív terápia lokális és szisztémás kezelést jelentett. Egy esetben nem történt szisztémás kezelés (7. eset), két esetben peroralis AC- (10. és 12. eset), 9 esetben peroralis AC- és MMF-terápiát alkalmaztunk. A peroralis kezeléseket egy évig folytattuk, kivéve a 4. esetet, ahol a terápia 6 hónap utáni abbahagyását követően epithelialis rejectio jött létre (1. A ábra és 1. B ábra), amelyet a terápia ismételt alkalmazásával sikerült kontrollálni. Az AC dózisa 5×200 mg, az MMF-é 2×1000 mg volt. Máj-, vesefunkció és vérkép ellenőrzése az MMF protokolljának megfelelően történt: egy esetben sem találtunk a normálistól eltérő adatokat a gyógyszer alkalmazása idején.

Lokális kezelésként minden esetben kortikoszteroid szemcseppet (esetenként antibiotikummal kombinálva), egy esetben CsA szemcseppet alkalmaztunk.

A HSV-keratitis recidívája két esetben fordult elő (7. és 12. eset), a transzplantátum rejectiója 5 esetben lépett fel. Ez utóbbiak közül 4 esetben jött létre a késői szakban különböző fokú mély és/vagy felületes erződés (7., 8., 11., 12. eset).

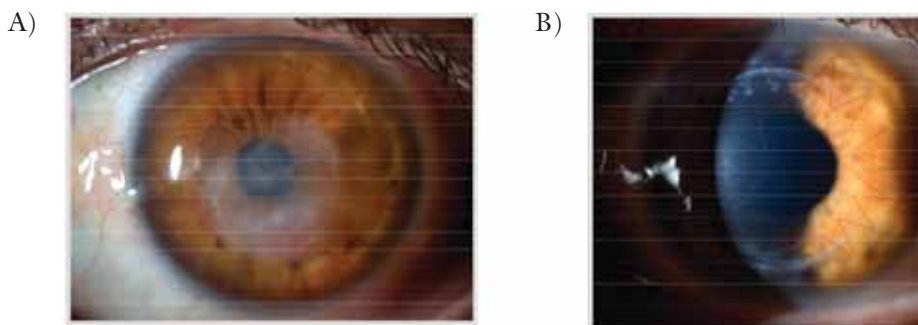
Eredmények

A műtét indikációja 9 esetben látásjavítás volt, a cornea ezertt hege gyulladásmentes állapotban volt. Ezek közül csak egy esetben alakult ki recidíva és rejectio. Ebben az esetben (7. eset) a beteg nem kapott posztoperatív szisztémás terápiát. Három esetben a műtét indikációt akut gyulladásos tünetek jelentették: egyben a cornea-szövet elvékonyodása (12. eset), 2 betegben perforáció előtti állapotot észleltünk (descemetokele, 5. és 8. eset) (2. A ábra és 2. B ábra). A 3 eset közül 2 esetben történt recidíva és rejectio a késői posztoperatív szakban (8. és 12. eset), a 12. esetben a recidíva az egyéves antivirális szisztémás kezelés elhagyása után.

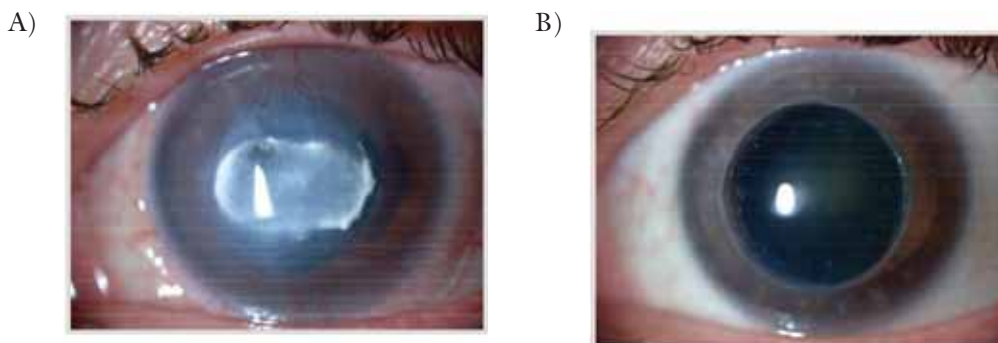
A transzplantátum 10 esetben átlátszóan gyógyult. A látóélesség a 9 gyulladásmentes állapotban operált szemén minden esetben jelentősen javult. A visust egyéb szembetegségek is befolyásolták; a 2. betegben amblyopia, a 10. betegben időskori maculadegeneráció. A 9. betegben a visust a műtét után kialakult astigmia befolyásolta. Két esetben (7. és 8. beteg) a transzplantátum erződése befolyásolta a transzparenciát, ezért csökkent a látóélesség, azonban ezekben az esetekben is gyulladásmentes állapot volt a követési idő alatt (84, ill. 36 hónap).

A HSV-keratitis recidíváját 10 esetben sikerült elkerülni. Egy esetben a recidíva az antivirális kezelés ellenére következett be (12. eset), egy másik esetben nem alkalmaztunk szisztémás antivirális terápiát.

A transzplantátum rejectióját a 4. betegben a peroralis kezelés visszaállításával sikerült megállítani, a többi 4 esetben (7., 8., 11., 12. beteg) lokális kortikoszteroid és antivirális szemcsepp alkalmazása elégséges volt a ki-lökődés leállítására.



1. ábra | A 4. eset műtét előtt. Tipikus HSV-keratitis utáni centrális heg ereződéssel (A). Műtét után fél évvel rejectiót tünetet a transzplantátumban (B)



2. ábra | Az 5. eset műtét előtt: Descemetokele a centrális hegben (A). 48 hónappal a műtét után. A tágan maradt pupilla hosszú hatású tágítók következménye (B)

Megbeszélés

Az iparosodott államokban a felnőtt lakosság 90%-a fertőzött lehet a HSV-1 vírussal [4], de az első szervi megbetegedés a gazdaszervezet és a vírus latenciájának, illetve aktiválódásának kölcsönhatása kapcsán alakul ki. Tehát a keratitis első megjelenése nem az első vírusinfekció tünete. A vírus a ganglion ciliare-ban megélve időnként kirajzik, ami a betegség kiújulását jelentheti. Nagyon valószínű, hogy az első fertőzés még gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban történik, ezért legtöbbször az első keratitis is fiatal korban jelenik meg.

A pupilla területének megfelelően a cornea centrumában elhelyezkedő heg a látást jelentősen rontja, az ismételt fellépő gyulladások pedig a beteg egész életében bármikor felléphetnek. A látás javításának egyetlen módja a perforáló keratoplasztika (PK). A HSV-keratitisekben végzett corneatranszplantációk a rossz prognosztikájú csoportba tartoztak egészen a múlt század végéig. A transzplantátumot nemcsak a kilökődés fenyegette, hanem a HSV recidívája is. Kilökődési reakció nagy százalékban lépett fel, aminek okát az ereződött recipiensben látták. *Foster és Duncan* [5] eseteiben csak 39%-ban maradt a transzplantátum tiszta, aminek okát abban látták, hogy erezett volt a recipiens vagy corneafekély is fennállt, és intraocularis gyulladás sem volt ritka. Arra következtettek, hogy a transzplantáció előtti konzervatív kezelés gyulladásmentes körülményeket teremt, és ilyenkor jobb prognózissal számolhatunk PK után. Hasonlóan

rossz eredményről számoltak be *Lombolt és mtsai* [6], akik a HSV recidíváját 44%-nak, a rejectiót 46%-nak találták az első két évben. A sürgősségi PK eseteiben szignifikánsan rosszabb eredményt kaptak. Több szerző bizonyította klinikai esettanulmányban [6, 7], hogy az ún. sürgősségi PK után a cornea gyulladással állapota, erezett volt miatt más etiológia kapcsán is rosszabb eredményt várhatunk. *Maijer és mtsai* [7] eseteiben a transzplantátum a sürgősségi PK-nál 67,9%-ban, az átlagos kockázatu csoportban 86,9%-ban maradt tiszta. A szisztémás immunszuppressziót fontosnak tartják a transzplantátum túlélése szempontjából.

Saját eseteinkben akut gyulladással állapotban csak fenyegető perforáció eseteiben végeztünk sürgősségi PK-t. Egy eset kivételével (8. eset) a műtét után alkalmazott szisztémás kezelés segítségével sikerült a transzplantátum átlátszóságát megőrizni annak ellenére, hogy többszöri recidíva, illetve rejectio is fellépett a követési idő alatt.

Bár eseteink kis száma miatt átfogó statisztikai elemzést nem végeztünk, a 12 eset közül, akik kaptak szisztémás antivirális gyógyszert, csak egyben lépett fel recidíva. A Herpetic Eye Disease Study Group [2] állásfoglalása óta bevonult a profilaktikusan alkalmazott antivirális szer létjogosultsága a herpeses corneafolyamatok megelőzésére is. Hatványozottan érvényes ez azokban a PK-esetekben is, amelyeket HSV-1 által okozott corneafolyamatokban végzünk. Hatásosságát több szerző bizonyította [8, 9, 10, 11, 12]. A recidíva megelőzése azért

is fontos, mert recidíva esetén fokozott a kilökődés veszélye is, illetve a recidíva csökkenésével csökken a rejectio is [8, 9]. Ötéves követési idő alatt szignifikánsan ($p = 0,037$) csökkent a recidívák száma a peroralis AC-val kezelt operáltakban a placebo csoporttal szemben [9]. Angol adatok szerint 403, PK-n átesett beteg adatait követve egyharmaddal kevesebb esetben jött létre recidíva az AC-val kezelt betegek körében [10]. A közleményben felhívják a figyelmet arra, hogy minden esetben szükséges antivirális kezelést alkalmazni, hacsak nem áll fenn az AC kontraindikációja. Az AC adagjának vonatkozásában megoszlanak a vélemények. Magunk 5×200 mg dózisban alkalmaztuk (ennek oka részben a szemész recept-felírási lehetőségében is rejlik), ilyen dózisban ajánlotta az első közlemény, amely a témával foglalkozott [4]. Emeltebb dózis feltétlenül szükséges herpes zooster vírus (HZV) okozta keratitis esetében, azonban a betegek körében ilyen nem fordult elő. Mások 2×400 mg dózist ajánlanak, ami kedvezőbb a beteg szempontjából a ritkább gyógyszeresedés miatt [8]. Napi adagban 800–1000 mg szükséges.

A fentiekben már említettük, hogy a kezelés a rejectiót is csökkenti, mégis szükséges az immunosuppresszív terápia alkalmazása, amellyel tovább növelhető a transzplantátum túlélésének az ideje. *Reis és mtsai* [4] egy rövid tanulmányban felhívták a figyelmet, hogy MMF és AC együttes adása nullára csökkentette a recidívát és a rejectiót 15 beteg esetében 9 hónap alatt. Ugyanez a munkacsoport korábban CsA-t alkalmazott [3], de megállapították, hogy az MMF jobb hatású [13], aminek az az oka, hogy a két gyógyszer között szinergista hatás áll fenn. A peroralis antivirális és immunosuppresszív kezelés hatásosságát mások is bizonyították [11]. Saját esetünk a kombinált terápia hatásosságát bizonyítja: az AC- és MMF-terápiát kapottak közül csak egy esetben lépett fel rejectio 28 hónap elteltével a műtét után, tehát több mint egy évvel a kezelés abbahagyása után. Magunk az MMF-et egy évig alkalmaztuk 2×1000 mg dózisban, ami egyezik az irodalmi adatok által ajánlottakkal [4, 13].

Felmerül a kérdés: meddig szükséges a kombinált terápia folytatása? Magunk egy évig alkalmaztuk, a 4. esetben megszakítással. Utóbbi esetben fél év után ugyanis rejectio alakult ki, ami az abbahagyott kezelés folytatását indokolta. A terápiát ebben az esetben is egy évig folytattuk, a követési idő alatt (55 hó) nem alakult ki újabb recidíva és rejectio sem jött létre. Egyes szerzők fél évig javasolják az antivirális terápia folytatását [8], mások egyéves, sőt hosszabb időt is szükségesnek tartanak [10]. Saját betegek közül a 12. betegnél 18 hónappal a műtét után és egy hónappal az AC abbahagyása után keletkezett recidíva. Ennél a betegnél ismét az AC alkalmazását tartottuk szükségesnek, amelynek további egy évig való alkalmazása a transzplantátum túlélését eredményezte jó látóélességgel.

Többen vizsgálták az érződés hatását a transzplantátum túlélésére. Egyesek azt találták, hogy a recipiens érzettség nincs kapcsolatban a transzplantátum túlélésével [6], mások a transzplantátum elégtelenségét összefüggésbe hozták annak mély érződésével [10]. Eseteinkben a transzplantátumok környezetében a recipiens érzettség csökkent vagy az erek elzáródtak. Négy esetben (7., 8., 11. és 12. beteg) alakult ki a transzplantátumban felszínes és mély érződés, amikor a rejectió tünetek előtérbe kerültek. Minden esetben a transzplantátum perifériáját érintették, amely jelentős látásromlást csak a 8. betegnél okozott. Ennél a betegnél azonban a műtét előtt más kockázati faktor is fennállt (descemet-okele).

Újabb vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a vírus a cornea szövetében is kerülhet latens állapotba, majd aktiválódhat [14]. A vírus-DNS jelenléte a corneában régóta ismert, vírust azonban eddig még nem sikerült kimutatni. A vírus jelenléte a corneában transzplantációs problémát is felvet: átvihető-e a donorcorneával a vírus, amely később a gazdaszervezetben aktiválódik? A donorszövet ilyen irányú szűrése egyelőre nem kritérium, nem is lehetséges, mert a vírus kimutatásához a jelenlegi módszerek nem elégségesek. Eddig egy olyan közlemény jelent meg az irodalomban, hogy HSV-fertőzésen át nem esett beteg szaruhártya-átültetésével vittek át HSV-vírust, amely a transzplantátum kilökődését okozta [15]. Az ismételt PK alkalmából eltávolított első korongban a vírus-DNS-t kimutatták. A donor által átvitt fertőzés lehetősége felveti azt a kérdést, hogy HSV-fertőzésben végzett PK után minden esetben szükségszerűen alkalmazzuk a szisztémás antivirális kezelést a transzplantátum túlélése érdekében.

Összefoglalva: Eseteink kis száma miatt nagyobb statisztikai elemzést nem végezhetünk, mégis megállapíthatjuk, hogy az AC és MMF kombinált terápia sikerrel alkalmazható a recidíva és rejectio kivédésére HSV által okozott keratitisekben.

Irodalom

- [1] *Ficker, L. A., Kirkness, C. M., Rice, N. S., et al.*: Longterm prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis. *Eye (Lond.)*, 1988, 2, 400–408.
- [2] *Herpetic Eye Disease Study Group*: Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease. Effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch. Ophthalmol.*, 2000, 118, 1030–1036.
- [3] *Reis, A., Reinhard, T., Voiculescu, A., et al.*: Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.*, 1999, 83, 1268–1271.
- [4] *Reis, A., Reinhard, T., Voiculescu, A., et al.*: Hochaktive antivirale und immunosuppressive Kombinationstherapie mit Acyclovir und Mycophenolatmofetil nach Keratoplastik bei herpetischer Grunderkrankung. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2001, 218, 183–186. [German]
- [5] *Foster, C. S., Duncan, J.*: Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1981, 92, 336–343.
- [6] *Lombolt, J. A., Baggesen, K., Ehlers, N.*: Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1995, 73, 29–32.
- [7] *Maier, P., Böhringer, D., Reinhard, T.*: Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2007, 245, 351–359.

- [8] *Garcia, D. D., Farjo, Q., Musch, D. C., et al.*: Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea*, 2007, 26, 930–934.
- [9] *Jansen, A. F., Rijneveld, W. J., Remeijer, L., et al.*: Five-year follow-up on the effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Cornea*, 2009, 28, 843–845.
- [10] *Goodfellow, J. F. B., Nabili, S., Jones, M. N. A., et al.*: Antiviral treatment following penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Eye*, 2011, 25, 470–474.
- [11] *Maier, A. K., Özlügedik, S., Rottler, J., et al.*: Efficacy of postoperative immunosuppression after keratoplasty in herpetic keratitis. *Cornea*, 2011, 30, 1398–1405.
- [12] *Van Rooij, J., Rijneveld, W. J., Remeijer, L., et al.*: Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Ophthalmology*, 2003, 110, 1916–1919.
- [13] *Birnbaum, F., Böhringer, D., Sokolovska, Y., et al.*: Immunosuppression with cyclosporine A and mycophenolate mofetil after penetrating high-risk keratoplasty: a retrospective study. *Transplantation*, 2005, 79, 964–968.
- [14] *Kennedy, D. P., Clement, C., Arceneaux, R. L., et al.*: Ocular herpes simplex virus type 1: Is the cornea a reservoir for viral latency or a fast pit stop? *Cornea*, 2011, 30, 251–259.
- [15] *Gatzioufas, Z., Hasenfus, A., Gyöngyössi, B., et al.*: Repeat corneal graft failure due to graft-to-host herpetic infection. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.*, 2013, 3, 24.

(Süveges Ildikó dr.,
 Budapest, Mária u. 39., 1085
 e-mail: suveges.ildiko@med.semmelweis-univ.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.