

Kompleksowe leczenie opryszczki wargowej

Comprehensive treatment of herpes simplex virus

Aleksandra Lesiak^{1,2}, Joanna Narbutt^{1,2}

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. M. Kierstan, J. Narbutt, A. Lesiak w Łodzi

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem opryszczki *herpes simplex virus* towarzyszy ludziom od tysięcy lat. Schorzenie to opisywane było już przez starożytnych Egipcjan. Najczęściej występującą postacią kliniczną zakażenia HSV jest nadal opryszczka błony śluzowej jamy ustnej i skóry okolicy okołowargowej (*herpes labialis*), wywołwana głównie przez wirusa HSV-1. Prowadzone w połowie ubiegłego stulecia badania pozwoliły na stwierdzenie, że typ 1 wirusa wywołuje najczęściej zakażenia powyżej talii, natomiast typ 2 wirusa opryszczki — infekcje w okolicy okołogenitalnej oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Pomimo poglądów panujących wśród pacjentów, że opryszczka, inaczej „zimno”, to relatywnie banalna choroba, w naszej opinii uzasadnione jest leczenie tej jednostki chorobowej. Po pierwsze, wdrożenie terapii skracza czas trwania choroby, co zmniejsza stres związany z kosmetycznym defektem występowania zmian w obrębie wargi. Po drugie, zastosowanie leczenia zmniejsza również dolegliwości subiektywne takie jak mrowienie, ból, pieczenie. Lekiem najczęściej wykorzystywanym w leczeniu opryszczki jest acyklowir, skuteczny zwłaszcza w hamowaniu replikacji HSV. Niemniej, z kompleksowego punktu widzenia lekarza praktyka oraz na podstawie obiektywnych danych, stosowanie terapii skojarzonej, to znaczy podawanie leku ogólnego zawierającego acyklowir i stosowanie jednocześnie leczenia miejscowego przyczynia się do skrócenia czasu trwania choroby, a także zmniejszenia dolegliwości bólowych. Lek doustny skutecznie hamuje replikację wirusa HSV i zmniejsza częstotliwość nawrotów, a leczenie miejscowe acyklowirem łagodzi zmiany skórne i zmniejsza ryzyko ich rozprzestrzeniania się.

Forum Derm. 2017; 3, 4: 147–151

Słowa kluczowe: opryszczka wargowa, objawy, leczenie

ABSTRACT

Herpes simplex virus infection has been accompanying people for thousands of years. This disease was already described by the ancient Egyptians. The most common clinical form of HSV infection is still herpes labialis, mainly caused by the HSV-1 virus. Research conducted in the middle of the last century allowed to conclude that type 1 of the virus most often causes infections above the waist, while type 2 of herpes virus — infection in anogenital area and meningitis.

Despite the views among patients that herpes, or 'cold', is a relatively trivial disease, in our opinion it is justified to treat this disease entity. First; implementation of the therapy shortens the duration of the disease, which reduces the stress associated with the cosmetic defect of the occurrence of changes within the lip. Secondly; the use of treatment also reduces subjective symptoms such as tingling, pain or burning. The drug most often used in the treatment of herpes is acyclovir, effective especially in inhibiting HSV replication. Nevertheless, from a comprehensive physician's point of view and on the basis of objective data, the use of combination therapy, i.e. the administration of a general drug containing acyclovir and the simultaneous use of topical treatment leads to shortening of the disease duration as well as reducing pain. The oral drug effectively inhibits the replication of the HSV virus and reduces the frequency of relapses, and local treatment with acyclovir relieves skin changes and reduces the risk of their spread.

Forum Derm. 2017; 3, 4: 147–151

Key words: herpes labialis, symptoms, treatment

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw., Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. M. Kierstan, J. Narbutt, A. Lesiak,
ul. Kościuszki 93, 90–436 Łódź, tel.: 692 065 698, fax: 42 636 06 61, e-mail: lesiak_ola@interia.pl

WSTĘP

Zakażenie wirusem opryszczki (HSV, *herpes simplex virus*) towarzyszy ludziom od tysięcy lat. Schorzenie to opisywane było już przez starożytnych Egipcjan. Pisano o nim na glinianych sumeryjskich tabliczkach z III tysiąclecia p.n.e. Zapisy na ten temat widnieją również w antycznych manuskryptach, głównie w pismach Hipokratesa, któremu zawdzięczamy łacińską nazwę — „*Hermes*”. Grecy uczeni określali zakażenie HSV jako „pełzanie” lub „czołganie”, odzwierciedlając w ten sposób tendencję tego schorzenia do rozprzestrzeniania się na skórze. W XVIII wieku nadworny lekarz króla Ludwika XIV w swoim opracowaniu „*De mortis benefis*” opisał przypadki „*genitalia Hermes*”, zaobserwowane u francuskich prostytutek [1–4].

Najczęściej występującą postacią kliniczną zakażenia HSV jest nadal opryszczka błony śluzowej jamy ustnej i skóry okolicy okołowargowej (*herpes labialis*), wywoływana głównie przez wirusa HSV-1. Prowadzone w połowie ubiegłego stulecia badania pozwoliły na stwierdzenie, że typ 1 wirusa wywołuje najczęściej zakażenia powyżej talii oraz zakażenia mózgu u osób dorosłych, natomiast typ 2 wirusa opryszczki — infekcje w okolicy okołogenitalnej oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Aczkolwiek możliwe jest, by wirus HSV-2 wywołał opryszczkę wargową, a HSV-1 — narządów płciowych. Ta ostatnia sytuacja występuje częściej.

Skala zakażeń HSV-1 i HSV-2 nie jest łatwa do określenia, ponieważ często choroba ta przebiega bezobjawowo lub z wystąpieniem niewielkich objawów, poza tym opryszczka nie należy do schorzeń, które wymagają zgłoszenia do rejestru zakażeń.

Statystyki podają, że co trzeci Polak powyżej 15. roku życia ma objawy tej jednostki chorobowej, która często nawraca [4–6]. W Polsce przeciwciała swoiste dla HSV-1 posiada ponad 89,9% populacji. Poziom serokonwersji jest zróżnicowany w obrębie województw, najwyższy odnotowano w województwie zachodnio-pomorskim, natomiast najmniejsza serokonwersja występuje w rejonach wschodnich. Podobnie jak w wielu innych państwach, odsetek populacji eksponowanej na HSV-1 w naszym kraju jest wyższy wśród kobiet [7–9].

Na zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych w większym stopniu narażone są kobiety w wieku średnim, a także te, u których występują inne choroby zakaźne przenoszone drogą płciową, choroby układu moczowego oraz waginoza bakteryjna. Przeprowadzone badania wskazują, że zakażenie opryszczką częściej występuje u osób rasy czarnej. Do czynników ryzyka możemy też zaliczyć inicjację seksualną w bardzo młodym wieku, dużą liczbę partnerów płciowych, niestosowanie prezerwatyw, niski poziom wykształcenia i złą sytuację materialną [11–13].

Do zakażenia opryszczką dochodzi poprzez kontakt z osobą zakażoną, bądź będącą nosicielem wirusa. Choroba przenoszona jest poprzez wydzieliny, takie jak ślina, łzy, wydzieliny z dróg płciowych i układu moczowego, do kontaktu z którymi dochodzi w wyniku przerywania ciągłości skóry lub błon śluzowych. Zakażenie HSV-1 może wystąpić w wyniku dotykania i używania tych samych przedmiotów, co nosiciel wirusa, natomiast do zakażenia HSV-2 dochodzi poprzez kontakty seksualne. Wirus opryszczki typu HSV-1 po wnikięciu do organizmu migruje do komórek nerwowych zwoju trójdzielnego, natomiast HSV-2 — do zwoju lędźwiowo-krzyżowego [14–15].

Zakażenie może mieć charakter pierwotny lub nawrotowy. Zakażenie pierwotne może przebiegać bezobjawowo, co zazwyczaj występuje częściej. Objawowe zakażenie pierwotne może występować pod postacią opryszczkowego zapalenia jamy ustnej i dziąseł, zanokcicy opryszczkowej, opryszczki zapaśników, opryszczkowego zapalenia mózgu, wyprysku opryszczkowego oraz opryszczki genitalnej. Opryszczka wargowa może wystąpić jednorazowo, ale bardzo często ma charakter nawrotowy. Z reguły nawroty mają mniej nasilony przebieg i trwają krócej, aczkolwiek nawrotowość zmian jest stresująca i niepokojąca dla pacjentów. Ocenia się, że około 15–40% zakażonych wirusem HSV-1 ma nawrotowy przebieg choroby. W początkowym jej okresie dochodzi do uczucia mrowienia, pieczenia, swędzenia w miejscu, w którym pojawiają się bolące pęcherzyki wypełnione treścią surowiczą. Następnie pokrywy pęcherzyków pękają i powstają nadżerki pokrywane się strupem. Proces gojenia w zakażeniu pierwotnym trwa nawet 2 tygodnie, a w nawrocie zmian chorobowych — kilka dni.

Na zakażenie opryszczkowym zapaleniem jamy ustnej i dziąseł (*herpetic gingivostomatitis*) narażone są przede wszystkim dzieci do 5 roku życia. W większości przypadków choroba przebiega łagodnie i skąpoobjawowo. Przy wystąpieniu pełnych objawów, które utrzymują się 1–2 tygodnie, stan chorego jest na tyle poważny, że często wymaga leczenia szpitalnego.

U dziecka występuje gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i znaczne osłabienie. W jamie ustnej pojawiają się drobne pęcherzyki, które pękają, co prowadzi do powstania bolesnych nadżerek i owrzodzeń. Pęcherzyki mogą się tworzyć także na skórze dłoni i twarzy, gdzie wirus dostaje się poprzez ślinę.

U osób dorosłych wystąpienie zakażenia pierwotnego o takim przebiegu i objawach zdarza się bardzo rzadko.

Niekiedy powikłaniem opryszczki wargowej może być wyprysk opryszczkowy Kaposiego (*eczema herpeticum Kaposi*), czyli rozległe zmiany opryszczkowe w przebiegu infekcji pierwotnej lub wtórnej, które dotyczą osób z obniżoną odpornością oraz pacjentów z rozległymi zmianami zapalnymi skóry, długo stosujących miejscowe glikokorty-

kosteroidy. Typowym przykładem są chorzy z atopowym zapaleniem skóry. Stan pacjentów zazwyczaj jest ciężki i wymaga leczenia ogólnego, często w warunkach szpitalnych.

Podstawową metodą rozpoznania opryszczki wargowej jest ocena objawów oraz wywiad. Najbardziej miarodajnym sposobem identyfikacji wirusa HSV, pobranego z pęcherzyków, jest hodowla komórkowa, stosowana podczas szpitalnego leczenia pacjenta. Do wykrycia obecności przeciwciał anti-HSV w klasie IgG i IgM wykorzystuje się metody immunoenzymatyczne, jednak nie są one tak czułe [16–17].

Czynniki, które sprzyjają nawrotom choroby to stres, fizyczne przemęczenie organizmu, infekcje głównie górnego odcinka dróg oddechowych, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, urazy w okolicy ust, menstruacja oraz przyjmowanie leków immunosupresyjnych. Z drugiej jednak strony u części pacjentów pojawienie się zmian nie jest poprzedzone żadnym innym zdarzeniem. Interesującym jest fakt zmniejszenia nawrotów opryszczki wargowej u palaczy, ale wątpliwe, by ktokolwiek z lekarzy oferował taką formę profilaktyki przed nawrotami choroby. Należy pamiętać, że u ponad połowy osób zakażenie wirusem jest bezobjawowe [17].

Obecnie szczególną grupę ryzyka nawrotów zakażenia HSV stanowią osoby poddające się zabiegom z zakresu medycyny estetycznej. W literaturze istnieją opisy przypadków reaktywacji infekcji po zabiegu powiększenia ust, a także opis ciężkich przebiegów zakażenia, np. o typie reakcji na ciało obce lub obrzęku naczyniowo-ruchowego [18, 19]. Dlatego też, u pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku HSV, poddających się zabiegom z zakresu medycyny estetycznej (powiększanie ust, laser frakcyjny CO₂, mezoterapia igłowa, osocze bogatopłytkowe), powinno się profilaktycznie podawać acyklowir w dawce 2 × 400mg przez 5 dni.

DLACZEGO OPRYSZCZKĘ WARGOWĄ POWINNO SIĘ LECZYĆ?

Pomimo poglądów panujących wśród pacjentów, że opryszczka, inaczej „zimno”, to relatywnie banalna choroba, w naszej opinii uzasadnione jest leczenie tej jednostki chorobowej. Po pierwsze; wdrożenie terapii skraca czas trwa-

nia choroby, co zmniejsza stres związany z kosmetycznym defektem występowania zmian w obrębie wargi. Po drugie; zastosowanie leczenia zmniejsza również dolegliwości subiektywne takie jak mrowienie, ból, pieczenie. Ponadto zastosowanie terapii w okresie prodromalnym, tzn. przed pojawieniem się aktywnych zmian, może całkowicie zredukować objawy choroby i poprawić jakość życia pacjentów. Do leczenia pacjentów z opryszczką wargową, a zwłaszcza w przypadkach jej nawrotów, zachęca również wysoki profil bezpieczeństwa stosowanych leków przeciwwirusowych, zarówno tych doustnych, jaki i tych do stosowania miejscowego.

JAK LECZYĆ?

W leczeniu opryszczki wargowej lekarz musi podjąć decyzję, jaki schemat leczenia wybierze w konkretnym przypadku.

Czy u pacjenta zastosować leczenie objawowe, tzw. epizodyczne tylko w momencie występowania czynnej choroby, czy zastosować leczenie przewlekłe, tzw. supresyjne. Leczenie objawowe doustnym lekiem przeciwwirusowym zawsze powinno być uzupełnione o leczenie miejscowe, a leczenie supresyjne z reguły polega na przewlekłym stosowaniu leków doustnych (4-6 miesięcy). Preparaty miejscowe powinny dołączać się w okresie ponownego pojawienia się zmian skórnych. Tabela 1 przedstawia racjonalne przesłanki do stosowania leczenia epizodycznego lub supresyjnego [6, 21–22].

Lekiem najczęściej wykorzystywanym w leczeniu opryszczki jest acyklowir, skuteczny zwłaszcza w hamowaniu replikacji HSV-1. Lek łagodzi ból i przyspiesza gojenie się zmian chorobowych, zwłaszcza podany w pierwszej dobie wystąpienia choroby lub w okresie prodromalnym. Skuteczność acyklowiru w leczeniu jest bardzo wysoka; oporność na ten lek wykazuje < 1% populacji. Oporność może być wyższa, do 10%, u osób z obniżoną odpornością lub leczonych immunosupresyjnie. Acyklowir jest dość dobrze tolerowany przez pacjentów, a wśród objawów ubocznych wymieniane są najczęściej bóle głowy, dolegliwości żołądkowe-jelitowe i nefrotoksyczność.

Tabela 1. Leczenie objawowe kontra leczenie supresyjne

| Leczenie objawowe, gdy... | Leczenie supresyjne, gdy... |
|--|---|
| Rzadkie nawroty | Częste nawroty |
| Łagodny do umiarkowanego przebieg choroby | Ciężki przebieg choroby |
| Preferencja pacjenta | Preferencja pacjenta |
| Bez objawów rumienia wielopostaciowego | Występowały epizody rumienia wielopostaciowego |
| Bez rozszianych zmian na skórze o typie wyprysku Kaposiego | Występował wyprysk Kaposiego |
| Objawy prodromalne dobrze zdefiniowane | Brak objawów prodromalnych |
| Leczenie supresyjne nie zmniejszyło liczby nawrotów | Leczenie supresyjne zmniejszyło liczbę nawrotów |

W leczeniu opryszczki acyklowir stosowany jest doustnie na ogół w dawce 200 mg 5 razy dziennie lub 400 mg 3 razy dziennie przez 5–10 dni lub w ciężkich przypadkach 5 mg/kg dożylnie co 8 godzin przez 5–7 dni. W nawrocie choroby acyklowir podawany jest w dawce 400 mg p.o. 3 razy dziennie lub 200 mg p.o. 5 razy dziennie lub 800 mg 2 razy dziennie przez 5 dni. W leczeniu supresyjnym nawrotów acyklowir należy stosować w dawce 400 mg p.o. 2 razy dziennie przez 4–6 miesięcy.

Przeprowadzona w 2008 roku analiza dostępnego piśmiennictwa wykazała, że stosowanie acyklowiru w dawce 400 mg 5 razy dziennie skraca czas trwania infekcji o 1 dzień i zmniejsza czas trwania dolegliwości bólowych o 1,3 dni. Natomiast stosowanie doustne acyklowiru w dawce 400 mg 2 razy dziennie przez okres 4 miesięcy zmniejsza liczbę nawrotów choroby o 53%. Istotnym elementem terapii wydaje się także stosowanie preparatów miejscowych zawierających acyklowir. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że miejscowa aplikacja 5% kremu z acyklowirem skraca czas trwania choroby o 2 dni. Niestety, preparat miejscowy w przeciwieństwie do ogólnie stosowanego nie wpływa na odczuwanie dolegliwości bólowych. Wydaje się również, iż forma żelu i kremu jest bardziej akceptowalna, niż preparat w formie maści. Obecnie na rynku nowością jest acyklowir w postaci lipożelu, który poza swoimi właściwościami leczniczymi działa chłodząca i jest niewidoczny po nałożeniu, co istotnie wpływa na jego walory kosmetyczne [21].

W innym badaniu połączenie ogólnie stosowanego walacyklowiru z miejscowym żelem zawierającym 0,05% klobetazol istotnie skracało czas terapii, zmniejszało średnicę zmian skórnych i liczbę aktywnych zmian, aczkolwiek badanie to zostało przeprowadzone na małej grupie pacjentów ($n = 42$) [22].

Interesującym osiągnięciem jest wprowadzenie na rynek w USA tabletki zawierającej 50mg acyklowiru, którą przykleja się na śluzówkę policzka, a następnie, w ciągu 6 kolejnych godzin, dochodzi do jej powolnego całkowitego rozpuszczenia. Badanie to przeprowadzono w grupie 700 pacjentów i wykazano, że jednorazowa terapia wydłuża czas remisji choroby z 40 dni do 105 dni, stąd też ta forma terapii wydaje się bardzo obiecująca [23–24].

Do leków, które mogą być stosowane w leczeniu opryszczki, można zaliczyć także walacyklowir, pencyklowir, famcyklowir, foskarnet oraz cidofovir, jednak w polskiej lekoterapii preparaty te nie są na ogół wykorzystywane.

Niedawno na rynku pojawiły się również urządzenia do termoterapii zmian skórnych w przebiegu opryszczki, ale aparatura ta nie posiada jeszcze odpowiednich certyfikatów medycznych [6, 21].

Niemniej jednak, z kompleksowego punktu widzenia lekarza praktyka oraz na podstawie obiektywnych danych, stosowanie terapii skojarzonej, tzn. podawanie leku ogólnego zawierającego acyklowir i stosowanie jednocześnie leczenia miejscowego przyczynia się do skrócenia czasu trwania choroby, a także zmniejszenia dolegliwości bólowych. Lek doustny skutecznie hamuje replikację wirusa HSV i zmniejsza częstotliwość nawrotów, a leczenie miejscowe acyklowirem łagodzi zmiany skórne i zmniejsza ryzyko ich rozprzestrzeniania się. Taki sposób postępowania prowadzi do lepszego stosowania się do zaleceń lekarskich, a szybkie wyeliminowanie objawów choroby — do poprawy jakości życia pacjentów.

Podziękowania

Praca finansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503/5–064–01/503–01.

PIŚMIENNICTWO

- Costello M, Sabatini L, Yungbluth P. Herpes Simplex Virus infections and current methods for laboratory detection. *Clin Microbiol NewsL*. 2006; 28: 185–192.
- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(21): 1604–1613, indexed in Pubmed: [12419786](#).
- Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology*. 2009; 6: 40, doi: [10.1186/1743-422X-6-40](#), indexed in Pubmed: [19348670](#).
- Żaba R. Opryszczka, półpasiec, ospa wietrzna. Wydawnictwo Termedia. Poznań 2011, rozdział III : 45–83.
- Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, et al. Immune, stress, and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 86(1): 48–54, indexed in Pubmed: [9690245](#).
- Rosen T. Recurrent Herpes Labialis in Adults: New Tricks for an Old Dog. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(3): s49–s53, indexed in Pubmed: [28301628](#).
- Wolf R, Wolf D, Ruocco V. The benefits of smoking in skin diseases. *Clin Dermatol*. 1998; 16(5): 641–647, indexed in Pubmed: [9787977](#).
- Braun-Falco O, Pelwig G, Wolf H, Burgdorf WHC. Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, tom I : 59–68.
- Cieśluk B, Majewska A. Wirus opryszczki pospolitej typu I (HSV-1) – epidemiologia i kliniczne postaci nietypowych zakażeń. *Zakażenia*. 2006; 6: 71–72.
- Majewska A, Krawczyk E, Łuczak M. Opryszczka narządów płciowych (genital herpes) – obraz kliniczny i możliwe następstwa zakażenia. *Zakażenia* 2005;5: 61-62. : 64–66.
- Majewska A, Łuczak M. Wirusy opryszczki pospolitej – wczoraj i dziś. *Przegl Dermatol*. 2008; 95: 585–587.
- Enright AM, Prober CG. Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(4): 889–908, viii, doi: [10.1016/j.pcl.2004.03.005](#), indexed in Pubmed: [15275980](#).
- Figlerowicz M. Najczęstsze postaci kliniczne zakażeń wywołanych przez wirusy z rodziny Herpesviridae. *Prze Lek*. 2006; 8: 61–67.
- Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. PZWL, Warszawa 2008.
- Mroczkowski TF, Teofoli P, Ferranti G. Opryszczka narządów płciowych. In: *Choroby przenoszone drogą płciową*. Czelej, Lublin : 183–206.
- Peterslund NA. Herpesvirus infection: an overview of the clinical manifestations. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1991; 80: 15–20.
- Wysocki J, Salamon-Słowińska D. Zakażenie wirusami Herpes simplex – postaci kliniczne i ich leczenie. *Zakażenia*. 2003; 3: 62–67.

18. Rudolph CM, Müllegger RR, Schuller-Petrovic S, et al. Unusual herpes simplex virus infection mimicking foreign body reaction after cosmetic lip augmentation with expanded polytetrafluoroethylene threads. *Dermatol Surg.* 2003; 29(2): 195–197, indexed in Pubmed: [12562355](#).
19. Dougherty AL, Rashid RM, Bangert CA. Angioedema-type swelling and herpes simplex virus reactivation following hyaluronic acid injection for lip augmentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(1): e21–e22, doi: [10.1016/j.jaad.2010.11.043](#), indexed in Pubmed: [21679801](#).
20. Dzieciatkowski T, Rola A, Majewska A, et al. Leki stosowane w leczeniu zakażeń herpeswirusami ludzi. *Post Mikrobiol.* 2007; 3: 211–221.
21. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med.* 2008; 168(11): 1137–1144, doi: [10.1001/archinte.168.11.1137](#), indexed in Pubmed: [18541820](#).
22. Hull C, McKeough M, Sebastian K, et al. Valacyclovir and topical clobetasol gel for the episodic treatment of herpes labialis: a patient-initiated, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(3): 263–267, doi: [10.1111/j.1468-3083.2008.03047.x](#), indexed in Pubmed: [19143902](#).
23. Hull CM, Harmenberg J, Arlander E, et al. ME-609 Study Group. Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(4): 696.e1–696.11, doi: [10.1016/j.jaad.2010.08.012](#), indexed in Pubmed: [20851499](#).
24. Bieber T, Chosidow O, Bodsworth N, et al. LIP Study Group. Efficacy and safety of aciclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP Trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(7): 791–798, indexed in Pubmed: [25007361](#).