

Behandling af herpes labialis i almen praksis



Johanne Bruun Jeppesen
Marie Sørensen
Jane Svensson
Vejleder: Jette Kolding Kristensen.

Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	side 3
Formål.....	side 4
Metode.....	side 4
Resultater.....	side 5
Diskussion.....	side 9
Konklusion.....	side 10
Referenceliste.....	side 11
Appendix.....	side 13

Introduktion

Herpes Simplex Labialis (HSL) er en almindeligt forekommende infektion forårsaget af Herpes Simplex Virus ((HSV), hovedsageligt type 1. Efter primærinfektionen, som ofte optræder i barndommen, ligger viruset latent i trigeminus ganglion. Periodelvis herefter kan der komme udbrud, hvor virus via nerven transporterer sig ud til huden, hvor der sker en virusreplikation, og der kommer klinisk HSL læsion. (1)

60-90% af den voksne befolkning er seropositive for HSV-1, men kun 20-40% af voksne oplever recidiverende udbrud af forkølelsessår. Lidelsen er således velkendt for mange, mild og selvbegrænsende hos immunkompetente, men for den enkelte kan det, udover den lokale irritation, være meget kosmetisk generende med psykosociale følger. (2)

Det klassiske udbrud af forkølelsessår starter med prodrom i form af kløende, prikkende eller sviende fornemmelse på læben eller perioralt. Herefter udvikles erythem, der progredierer til papel/ødem. Dette udvikler sig videre til vesikler, der siden brister og danner sår. Såret bliver skorpebelagt, skorpen falder af og læsionen heler til normal hud. Et udbrud varer typisk 8-10 dage. Under udbruddet udskilles virus (især i de tidlige stadier), og der er risiko for smitte. Diagnosen stilles oftest ud fra anamnesen samt udseende på udslættet, men det er også muligt at lave podning fra såret for at bekræfte, at det drejer sig om HSV. (1)

Patogenesen i en HSL infektion involverer både viral destruktion af celler samt det immunmedierede respons. Det erhvervede immunforsvar bekæmper hurtigt reinfektionen, og en stor del af de efterfølgende gener menes at kunne tilskrives inflammationen forårsaget af immunresponsen. (3)

Forkølelsessår er længe blevet behandlet med antiviral medicin, systemisk eller lokalt. Dette har vist at nedsætte varigheden af læsionen, men effekten er ganske beskeden. Binyrebarkhormon har velkendt antiinflammatorisk effekt og ud fra teorien om, at en stor del af symptomerne ved forkølelsessår kan tilskrives inflammationen, er der kommet en kombinationscreme med acyclovir og hydrokortison på markedet. (4)

Teoretisk kan vi forestille os, at tilsætning af binyrebarkhormon kan have en gunstig effekt på omfanget af læsionerne og varighed af udbruddet samt nedsætte sandsynligheden for, at et udbrud udvikler sig til sårstadiet. Man kan dog også forestille sig, at den immundæmpende behandling har

negativ virkning på immunforsvarets evne til at bekæmpe virus og dermed måske forlænge smitteperioden.

Formål

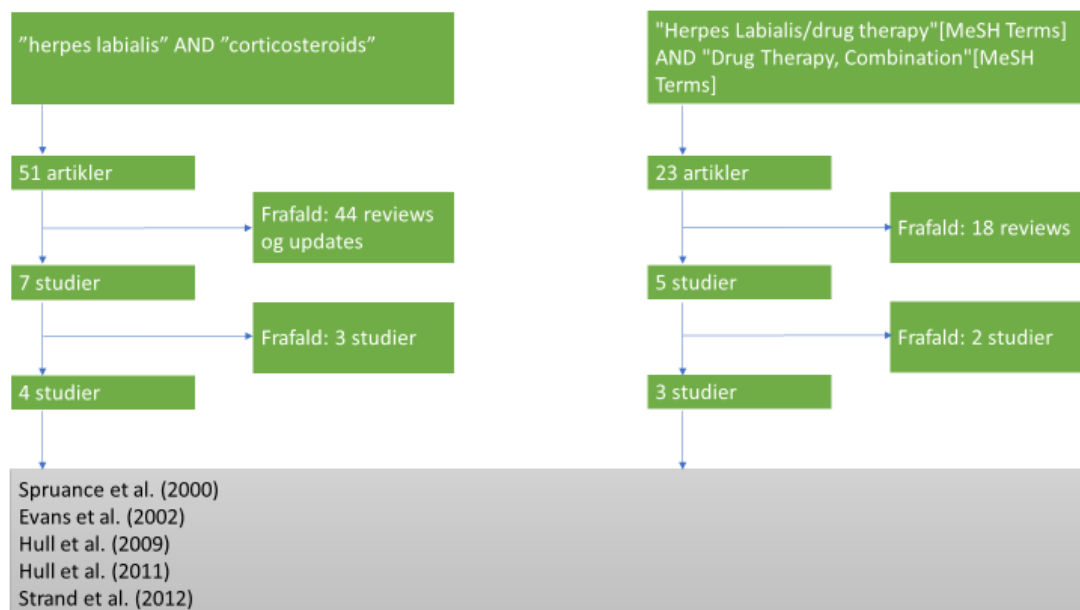
Vi vil i opgaven undersøge, hvorvidt kombinationen af antiviral og anti-inflammatorisk behandling signifikant reducerer:

1. andel af anfald, der udvikler sig fra prodomfase til sårstadiet
2. varigheden af klassiske udbrud af forkølelsessår

Metode

Opgaven bygger på et systematisk litteraturstudie.

Vi har søgt på databasen PubMed efter studier, hvor man har undersøgt effekten af behandling med lokalsteroid ved recidiverende herpes labialis. Søgestrategien er vist i figur 1.



Figur 1

Ud fra søgeordene "herpes labialis" AND "corticosteroids" fandt vi 51 artikler, hvoraf 7 beskrev kliniske forsøg. Af disse ekskluderede vi 3 ud fra titel/resume (ét omhandlede herpes ved nyretransplanterede, ét testede primært stressinducering af herpes, og det sidste var fra 1969 og beskrev overordnet brug af lokalsteroid). Vi endte således med 4 studier ud fra denne søgning. Desuden foretog vi en anden søgning efter "MeSH Terms" plukket fra de først fundne artikler. Ud fra "Herpes Labialis/drug therapy"[MeSH Terms] AND "Drug Therapy, Combination"[MeSH Terms] fandt vi 23 artikler, hvoraf 5 beskrev kliniske forsøg. Af disse kunne to umiddelbart ekskluderes ud fra titel/resume, idet de ikke omhandlede brug af lokalsteroid. Af de tre studier vi fandt ved denne søgning var der to, der overlappede med de tidligere fundne. Vi endte således med ét nyt studie ved denne søgning.

Resultater

Vi har gennemgået 4 studier, der alle kigger på effekten af binyrebarkhormoncreme til behandling af herpes labialis. Derudover et studie (Strand et al. 2011) der primært kigger på bivirkninger til behandlingen. De fire studier inkluderer i alt 1990 personer. For gennemgang af de enkelte studier skematisk henvises til appendix.

Selvom de 4 studier alle kigger på effekten af binyrebarkhormoncreme, er interventionerne ikke ens. Et studie (Spruance et al. 2000) benytter udover creme også peroral famciclovir. 2 studier (Evans et al. 2002 og Hull et al. 2009) benytter hormoncreme vs. placebo creme, og det sidste studie (Hull et al. 2011) har udover en gruppe, der benytter hormoncreme to kontrolgrupper hvor 1 gruppe anvender Acyclovir creme og 1 gruppe anvender placebo creme.

2 af studierne (Spruance et al. 2000 og Evans et al. 2002) benytter UV bestråling til at inducere forkølelsessårene.

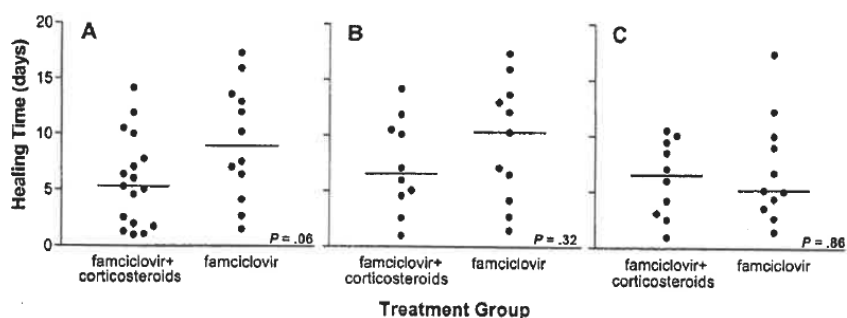
Samlet set viser studierne at binyrebarkhormoncreme, når det tillægges antiviral behandling, reducerer andel af udbrud, der udvikler sig til klassiske herpeslæsioner. Denne reduktion dog kun signifikant i 2 studier (Hull et al. 2009 og Hull et al. 2011)

Endvidere ses en reduktion i varigheden af de klassiske udbrud. 2 studier finder denne reduktion signifikant (Hull et al. 2009 og Evans et al. 2011). Hull et al. 2011 finder reduktionen i varigheden af udbrud signifikant når kombinationscremen sammenlignes med placebo, men ikke ved sammenligning med aciclovircreme.

Spruance et al. (2000) Studiet viser, at helingstiden er kortere hos patienterne i kombinationsgruppen sammenlignet med famciclovir alene. (5,3 vs 8,9 dage, p-værdi er 0,06). Denne forskel kan dog skyldes, at der er flere læsioner i kombinationsgruppen der ikke udvikler sig til klassiske læsioner. Spruance har derfor gentaget beregningerne vedrørende helingstiden uden at medregne de læsioner der ikke udvikler sig til klassiske læsioner og så bliver resultatet, at der fortsat er forskel med kortere helingstid i kombinationsgruppen, dog fortsat ikke signifikant.

Hvis definitionen af heling ændres således at effektmålet ikke længere er normal hud, men tab af skorpe, er der ingen signifikant forskel mellem de to grupper.

I figuren nedenfor ses på læsion helingstiden.



A viser helingstiden for alle læsioner fra medicinstart til der ses normal hud.
 B viser helingstiden for klassiske læsioner fra medicin start til der ses normal hud
 C viser helingstiden for klassiske læsioner fra medicin start til tab af skorpe.

Når man kigger på andel af anfald der ikke udviklede sig til sårstadiet var der i kombinationsgruppen 7 ud af 17 (41%) læsioner der ikke udviklede sig til sårstadiet mod 1 ud af 12 (8%) i monoterapigruppen der ikke udviklede sig til sårstadiet (p=0,09).

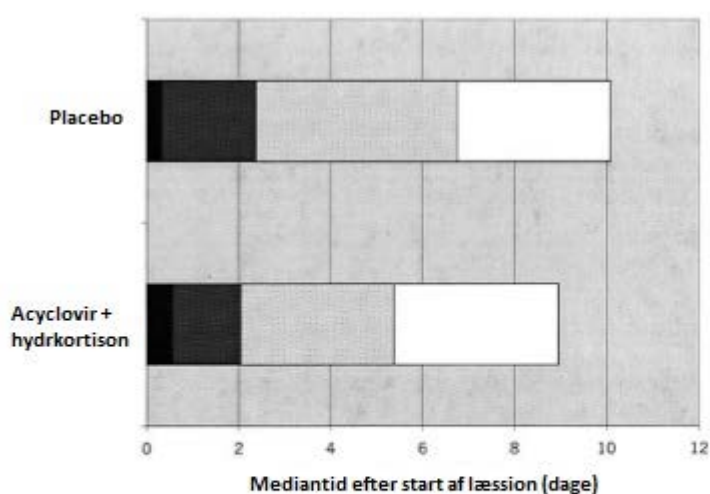
Evans et al. (2002) tester i et RCT- studie med 380 deltagere virkningen af lokal kombinationsbehandling med acyclovir 5% og hydrokortison 1% testet mod placebocreme. I dette studie forsøges forkølelsessår induceret vha. UV bestråling og behandlingen initieres på 2. dag uafhængigt af symptomer.

Her finder de at den gennemsnitlige varighed af sårene er signifikant nedsat; 9,0 vs. 10,1 dage. (fig. 3)

Desuden ses en tendens til at færre i interventionsgruppen udvikler en klassisk forsinket læsion. Dette dog ikke statistisk signifikant.

Der beskrives en tendens til, at sårene bliver mindre i areal og mindre ømme hos den gruppe, der modtager behandling. Der blev ikke påvist forskel i oplevet smerte i de to grupper. Det omtales kort, at der ud fra podninger ikke findes forskel i antallet af positive podninger i de to grupper, ligesom der ikke findes forskel i hvor længe efter initieret behandling, der blev fundet virus i podningerne.

Det er ud fra designet uafklaret om effekterne kan tilskrives acyclovir eller hydrokortison alene.



Figur 3. Median varigheden af de forskellige stadier hos patienter med klassisk læsion. Den sorte farve illustrerer stadiet med papler, herefter følger vesikelstadiet og sårskorpe stadiet, de hvide bokse dækker over tiden fra tab af hård skorpe til der kommer normal hud.

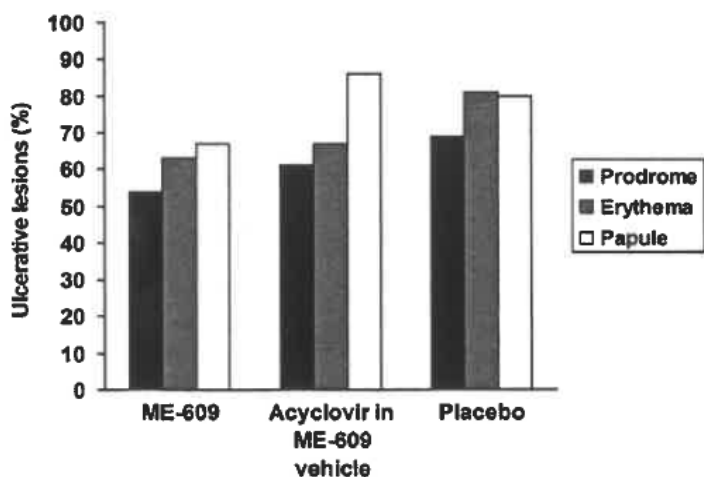
Hull et al. (2009) påviser i et lille pilot studie med 39 deltagere en signifikant effekt af peroral valacyclovir og lokal clobetasol gel på recidiverende forkølelsessår. Mest interessant blev i studiet påvist et signifikant nedsat antal af klassiske læsioner i gruppen der modtog behandling med valacyclovir og clobetasol gel. Således ses i placebo-placebo gruppen, at 3 ud af 19 læsioner ikke udvikler sig længere end til papel stadiet, mens 10 ud af 20 læsioner i interventionsgruppen går i sig selv uden at nå sårstadiet.

Det er ud fra studiedesignet uafklaret om effekterne kan skyldes valacyclovir eller clobetasol alene.

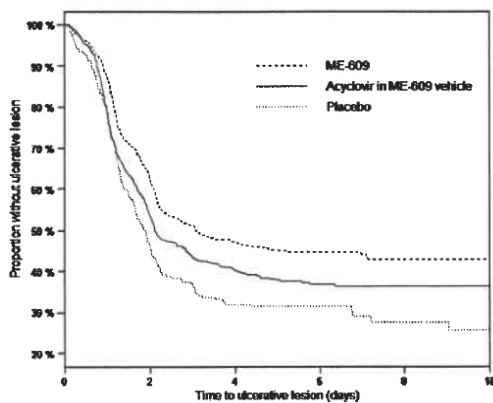
Hull et al. (2011) er et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret RCT-studie, der som primære effektmål undersøger om hydrokortison i behandlingen af herpes labialis forhindrer udviklingen af herpes-udbrud, der når det ulcerative (sår dannende) stadie.

Studiet er udført med i alt 1443 patienter, alder ≥ 18 år, som har haft mindst 3 herpes-udbrud i løbet af det foregående år og i mindst 50% af tilfælde har haft prodromsymptomer samt at mindst 75% af udbrud har udviklet sig til det ulcerative stadie. Eksklusionskriterierne var hudsygdomme og allergi overfor hydrokortison, acyclovir eller øvrige indholdsstoffer i cremerne anvendt i studiet.

Deltagerne blev inddelt i 3 grupper, og skulle ved prodromsymptomer smøre med creme indeholdende hhv. ME-609 (acyclovir 5%, hydrokortison 1%), acyclovir 5% eller placebo.



Forfatterne konkluderer, at kombinationsbehandling med acyclovir og hydrokortison øger andelen af herpesudbrud, der ikke når videre fra prodromfasen til det ulcerative stadie, samt at varighed af udbruddet og tiden til opheling fra sårstadie til normal hud nedsættes. Derudover mindskes størrelsen af det involverede hudområde både under det enkelte udbrud og alle udbrud til sammen i løbet af studieperioden sammenlignet med både acyclovir og placebo. Endvidere undersøges, om hydrokortison nedsætter graden af ømhed i huden under et herpesudbrud. I studiet findes der reduktion i ømhed ved brug af kombinationsbehandling sammenlignet med placebo, men ingen forskel sammenlignet med acyclovir alene.



Strand et al. (2011) beskriver vha. et åbent observationsstudie forekomsten af bivirkninger til kombinationscreme (4% acyclovir og 1% hydrokortison) hos immunkompetente 12-17 årige. Dette således et effektmål uden for vores formåls afgrænsning, men i studiet findes sekundært tendens til flere 'aborted lesions'. Således oplever 60% recidiv der ikke når sårstadiet (mod beskrevet spontanrate på omkring 25%). Af 134 der bruger cremen i testperioden registreres kun én med bivirkning der kan tilskrives behandlingen (hudinflammation). Det konkluderes derfor at cremen tolereres godt, hvilket også harmonerer med de tidligere studier.

Diskussion

Det er velkendt at lokalbehandling med hydrokortison ved kortvarigt brug er veltolereret og uskadeligt. Dog er der risiko for forværring af eksisterende hudlidelser såsom akne, perioral dermatitis og rosacea.

Kombinationsbehandling af herpes labialis med acyclovir og binyrebarkhormon er relativt nyt, og der foreligger kun få studier, der omhandler denne behandling.(4) Vi fandt således kun ét større studie, Hull et al. 2011, der isoleret undersøger effekten af tilføjelse af hydrokortison til lokalbehandling af herpes labialis. Af samme grund er vores studier ikke fuldt ud sammenlignelige, da de ikke har samme design og intervention, men dog alle inkluderer kombinationsbehandling. Resultaterne af de studier, vi har inkluderet i vores opgave, viser at der er en statistisk signifikant ekstra gevinst ved at tillægge binyrebarkhormon til antiviral medicin ved behandlingen af herpes labialis, om end det kan diskuteres, hvorvidt effekten er stor nok til at det har klinisk betydning. Det er værd at bemærke, at forfatterne til samtlige studier har tilknytning til lægemiddelindustrien,

hvilket er en åbenlys interessekonflikt og kan have påvirket studieresultaterne i retning af, at kombinationen har gavnlig effekt.

Endvidere undrer vi os over, om den almindelige hverdag kan være som i studierne, hvor behandling skal påbegyndes allerede inden for 1 time (5 og 7). Dette vil ligeledes øge sandsynligheden for, at man medtager udbrud, der i realiteten ikke er herpesudbrud og aldrig ville have videreudviklet sig fra den lokale hudirritation, hvilket vil give en falsk positiv effekt af behandlingen.

2 af studierne (5 og 6) inducerer herpes labialis via UV bestråling, og i det ene studie (6) opstartes behandling på fast tidspunkt uafhængigt af symptomer. Dette er igen medvirkende til at resultaterne ikke direkte kan overføres til klinisk hverdag.

Ingen af studierne undersøger den isolerede effekt af lokalbehandling med hydrokortison. Dette kunne være interessant, da virus hurtigt bekæmpes af det erhvervede immunforsvar og da symptomer og gener i høj grad vurderes at være forårsaget af effekterne af dette. Man kan dog forestille sig, at den immundæmpende effekt af binyrebarkhormon ville have en u hensigtsmæssig effekt på bekæmpelsen af herpesvirus og medføre længere helingstid og øget risiko for recidiv.

Konklusion

Der er begrænset evidens på området. Ud fra det ovenstående kan vi konkludere, at der er en lille reducerende effekt på andel af udbrud, der udvikler sig til fuldbårne, klassiske herpeslæsioner med vesikler og sår dannelse. Ligeledes ses en lille reduktion i varigheden af udbrud. Man kan dog diskutere, om den effekt der ses i studierne kan overføres direkte til den praktiske hverdag og om det er klinisk interessant.

Referencer

- 1) Lægehåndbogen: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/vesikulaere-tilstande/herpes-simplex-hudinfektion/>
- 2) Christopher M. Hull, MD, Johan Harmenberg, MD, PhD, Eva Arlander, PhD, Fred Aoki, MD, Johan Bring, PhD, Börje Dårpo, MD, PhD, Myron J. Levin, MD, Stephen Tyring, MD, PhD, Spotswood L. Spruance, MD, and the 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; vol. 64: page 696.e1-11.
- 3) Johan Harmenberg, Bo Öberg and Spotswood Spruance. Prevention of Ulcerative Lesions by Episodic Treatment of Recurrent Herpes Labialis: A Literature Review. *Acta Dermato-Venerologica* 2010; vol. 90: page 122-130.
- 4) Anders Strand, MD, PhD, Disa Böttinger, DVM, PhD, Larry N. Gever, Pharm.D, and William Wheeler, PhD. Safety and Tolerability of Combination Acyclovir 5% and Hydrocortisone 1% Cream in Adolescents with Recurrent Herpes Simplex Labialis. *Pediatric Dermatology* 2012; vol. 29, No. 1: page 105-110.
- 5) Spotswood L. Spruance and Mark B. McKeough. Combination Treatment with Famciclovir and a Topical Corticosteroid Gel versus Famciclovir alone for Experimental Ultraviolet Radiation-Induces Herpes Simplex Labialis: A Pilot Study. *The Journal of Infectious Diseases Society of America* 2000; vol. 181: page 1906-10.
- 6) T. G. Evans, D. I. Bernstein, G. W. Raborn, J. Harmenberg, J. Kowalski, and S. L. Spruance. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Topical 5% Acyclovir-1% Hydrocortisone Cream (ME-609) for Treatment of UV Radiation-Induced Herpes Labialis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 2002: page 1870-74.

7) C. Hull, M. McKeough, K. Sebastian, J. Kriesel, S. Spruance. Valacyclovir and topical Clobetasol gel for the episodic treatment of herpes labialis: a patient-initiated, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2009; vol. 23: page 263-267.

Artikel	Design	Deltagere	Lokalisation	Intervention	Effektmål	Resultater
Spruance et al. 2000.	RCT Dobbelt blindet pilot studie.	<p><u>Inklusionskriterier</u> 49 frivillige fundet gennem reklame. 18 år eller ældre. Tidl. historik med med herpes labialis efter sol eksponering.</p> <p><u>Eksklusionskriterier</u> Gravide eller ammende. 30 dage inden inklusionen må de ikke have fået antiviral behandling eller vaccine, ej heller herpes labialis udbrud. Pt. med psykiatrisk diagnose. Hvis pt. blev vurderet til ikke at kunne følge protokol.</p>	University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City	<p>Patienterne i studet blev alle udsat for UVR (ultraviolet radiation)</p> <p>1.gruppe: Famciclovir tbl. 500 mg *3 dgl i 5 dage + corticosteoid gel (0,05% Lidex gel) i 5 dage.</p> <p>2.gruppe: Famciclovir (samme dosis som ovenstående) + samt antiviral creme Fulgt med hyppige besøg (dag 1,2,4,8 og 21 efter UV stråling) og patienterne noterede også selv i dagbog.</p>	Læsionsstørrelse. Modning af læsionerne. Helingstid Smerteniveau Virusprøve	<p><u>Modning af læsionerne:</u> Højere frekvens af aborterede læsioner i binyrebarkhormongruppen. 41% mod 8%, (p=0,09)</p> <p><u>Helingstid:</u> Kortere i binyrebarkhormongruppen, dog ikke signifikant (p=0,06), men flere i den gruppe havde aborterede læsioner, og da man sorterede disse fra og kun kiggede på klassiske læsioner var forkortningstiden 6,6 vs 10,3 dage. (p=0,32)</p> <p><u>Læsionstørrelse:</u> Væsentlig reduceret i binyrebarkhormongruppen. Gennemsnitlige max størrelse i corticosteorid gruppen 48 mm², mod 162 mm² (p=0,02)</p> <p><u>Smerteniveau:</u> Forskel i hvor hyppigt der blev rapporteret om smerte 10 pt. (59%) i corticosteoridgruppen mod 12 pt.(100%) (P=0,02). Ingen forskel vedr. højeste smerteniveau eller varigheden af smerte.</p> <p><u>Virusprøve:</u> Ingen forskel i positive viruspodninger mellem de to grupper.</p>

Artikel	Design	Deltagere	Lokalisation	Intervention	Effektmål	Resultater
Evans et al. 2002	RCT Dobbelt blindet	<p>417 inkluderes i studiet. Heraf frafald af 37 pga. usikker reaktion på UV bestråling. 380 udsættes for UV bestråling. (190 i hver gruppe)</p> <p>Heraf udvikler 145 en læsion. Af disse er der 120 der udvikler læsion på dag 2-7. (50 i interventionsgruppen og 70 i placebogruppen)</p> <p>Inklusionskriterier: ≥ 18 år. Min. 2 episoder med recidiv af herpes labialis efter eksponering for sollys indenfor det seneste år. Negativ graviditetstest Acceptabel præventionsform</p> <p>Eksklusionskriterier: Graviditet Deltagelses i andet forsøg med reaktivering af herpes med UV bestråling indenfor de seneste tre måneder Episode med herpes labialis indenfor de seneste 30 dage</p>	4 Universitetsklinikker i Nord Amerika	<p>UV bestråling</p> <p>Dag 2: Lokalbehandling: 5% acyclovir og 1% hydrokortison Vs. Placebo</p> <p>Applikation 6 x dagligt i 5 dage på hele det bestrålede område.</p>	<p>Læsioner udviklet dag 2-7.</p> <p>Første læsion.</p>	<p>Mediantid til heling reduceret til 9,0 dage vs. 10,1 i placebogruppen (P=0,037)</p> <p>Tendens til færre med klassisk forsinket læsion</p> <p>Tendens til mindre areal.</p> <p>Ingen effekt på smerte</p> <p>Tendens til nedsat forekomst af ømhed og nedsat grad af ømhed.</p>

Artikel	Design	Deltagere	Lokalisation	Intervention	Effekt mål	Resultater
Hull et al. 2009	RCT Dobbeltblindet Pilot studie	81 inkluderes i studiet, heraf udvikler 42 læsion i studieperioden. 3 færdiggør ikke. ⇒ 39 Heraf modtager 20 studiemedicin og 19 placebo Inklusionskriterier: ≥ 18 år I øvrigt raske ≥ 3 læsioner det sidste år Fertile kvinder: prævention Eksklusionskriterier: Eksperimentiel medicin indenfor de sidste 4 uger Herpes simplex vaccinerede Corticosteroid indenfor de sidste 30 dage Kronisk sygdom Hudlidelse Misbrug Kendt allergi mod indhold Gravide + ammende	University of Utah (august 2004 – Marts 2007)	2 g peroral valacyclovir 2 gange i første døgn + 0,05% clobetasol gel lokalbehandling 2 gange dagligt i 3 døgn Vs. Tilsvarende placebo-placebo Patientinitieret	Læsionstørrelse Forebyggelse af egentlige læsioner ('aborted lesions') Varighed Smerte Bivirkninger Efterfølgende recidiv/sekundære læsioner	'aborted lesions': Signifikant større andel: (50% vs 15,8% ; P= 0,04) Varighed: Reduceres signifikant (2,18-5,8 dage vs. 2,95-9,3 dage ; P=0,002) Læsionstørrelse: Reduceres signifikant (9,7-13,5mm vs 54-60mm ; P=0,002) Smerte: ingen forskel Bivirkninger: ingen forskel. Ingen alvorlige. Efterfølgende recidiv/sekundære læsioner: Ingen forskel.

Artikel	Design	Deltagere	Lokalisation	Intervention	Effekt mål	Resultater
Hull et al. 2011	RCT, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie	1443 ≥ 18 år Min. 3 herpes-udbrud i løbet af det foregående år, min. 50 % af tilfælde med prodromsymptomer og min. 75% af udbrud med udvikling til det ulcerative stadie. Eksklusionskriterier: Hudsygdomme, allergi overfor hydrokortison, acyclovir eller øvrige indholdsstoffer i cremerne anvendt i studiet.	51 steder i USA og 4 steder i Canada	1. ME-609 creme (5% acyclovir, 1% hydrokortison) n = 601 Kontrolgrupper: 1. Acyclovir 5% creme n = 610 2. Placebo creme n = 232 Applikation x 5 daglig i 5 dage.	Primære: forebyggelse af herpes-udbrud, målt på andel af udbrud, der blev standset inden det ulcerative stadie. Sekundære: 1. Varighed af udbrud fra behandlingsstart til tab af sårskorpe. 2. Ophelingstid til normal hud 3. Størrelse af udbrud i vesikel-, sår- og skorpestadierne. 4. Samlede størrelse af udbrud i løbet af ét udbrud 5. Samlede størrelse af alle udbrud lagt sammen. 6. Varighed af ømhed i huden ved udbrud.	Andel af patienter der ikke oplevede udbrud, der nåede det ulcerative stadie var størst i interventionsgruppen: ME-609: 42% Acyclovir: 35% Placebo: 26% Varighed af udbrud var signifikant kortere i ME-609-gruppen (5,7 dage) sammenlignet med placebo-gruppen (6,5 dage).(p<0,01) Ophelingstiden fra ulcerative stadie blev ligeledes reduceret 1,4 dag sammenlignet med placebo. (p=0,002) og 0,3 dag sammenlignet med acyclovir (p=0,3). Både samlede udbrudsstørrelse i løbet af ét og alle sammenlagte udbrud blev reduceret. Ingen forskel i varighed af ømhed i huden mellem ME-609- og acyclovirgrupperne, men reduceret sammenlignet med placebo.

Artikel	Design	Deltagere	Lokalisation	Intervention	Effektmål	Resultater
Strand et al. 2011	Single-arm, åbent, fase 3 studie	254 inkluderes i studiet, heraf udvikler 134 læsion i studieperioden. 1 udgår pga bivirkninger 1 udgår af anden årsag ⇒ 132 Inklusionskriterier: 12-17 år ≥ 2 læsioner det sidste år Immunkompetente Eksklusionskriterier: Hudlidelse Kendt allergi mod indhold Brug af medicin (antiviral eller corticosteroid) indenfor to uger før. Gravide + ammende	6 steder i Sverige 20 steder i Rusland	5% acyclovir+ 1%hydrokortison lokalbehandling 5 x dagligt i 5 dage Patientinitieret	Bivirkninger Fra behandlingsstart til 2-4 uger efter sidste behandling. Sekundært noteres: Areal Stadie	1 oplever bivirkning (hudinflammation) og udgår. Sekundært: 60% har ikke- ulcerative læsioner ('aborted lesions')