

meer spreekt. Daarnaast kan ook zijn schrijven gestoord zijn, ook al heeft de patiënt geen stoornis in de motoriek.⁶ Daarbij komt dat de spraak moeilijk verstaanbaar kan zijn, wat veroorzaakt wordt door onduidelijke of vreemde articulatie en monotonie.⁷ Het is vaak verhelderend om aan de directe omgeving van de CVA-patiënt te vragen hoe het gaat met de communicatie van de patiënt.

Een recidief CVA doet de communicatiestoornis verergeren of terugkeren. Ook het wegvallen van de partner, zoals bij meneer Post, kan van grote invloed zijn op de communicatiemogelijkheden. Door de communicatiestoornis kan de CVA-patiënt problemen hebben in het sociale verkeer, waardoor hij in een sociaal isolement terecht kan komen. Veel CVA-patiënten krijgen, als gevolg hiervan, een depressie.⁸

De hier beschreven kenmerken en situaties die de aandacht van de huisarts vereisen (zie *tabel*) kan de huisarts als handvat gebruiken bij onderzoek en controle bij CVA-patiënten of als leidraad voor verwijzing naar de eerstelijns logopedist.

Conclusie

Er zijn verschillende logopedische stoornissen die de huisarts in zijn praktijk kan tegenkomen bij CVA-patiënten. Deze stoornissen zijn in veel gevallen moeilijk te signaleren. Toch is het van groot

belang dat de huisarts alert is op deze signalen en indien nodig de CVA-patiënt verwijst naar de eerstelijns logopedist. Dit zal de kwaliteit van leven van deze categorie CVA-patiënt ten goede komen.

Literatuur

- 1 Wigersma L, Van Berkestijn LGM, Giesen P. Eindtermen huisartsenopleiding. Leiden: LUMC, 2000.
- 2 Been H, Van de Meent M, Van der Ree Doolaard G, Rijken A. Verwijzen van CVA-patiënten door de huisarts naar de eerstelijns logopedist. Utrecht: Hogeschool Utrecht, 2007.
- 3 Verheij RA, Te Brake JHM, Abrahamse H, Van den Hoogen H, Braspenning J, Jabaaij L, et al. Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/WOK, 2006.
- 4 Siepman TAM, Koudstaal PJ, Poos MJJC, Gijsen R. Neemt het aantal mensen met beroerte toe of af? Bilthoven: RIVM, 2004.
- 5 Logemann J. Slikstoornissen, onderzoek en behandeling. Lisse: Swets & Zeitlinger, 2000.
- 6 LaPointe LL. Aphasia and related neurogenic language disorders. Stuttgart: Thieme, 2005.
- 7 Dharmaperwira-Prins R. Dysartrie en verbale apraxie (I): beschrijving, onderzoek, behandeling: DYVA-onderzoek (II): dysartrie en verbale apraxie onderzoek. Amsterdam: Harcourt Book Publishers, 2005.
- 8 Looor HI. Leven na een beroerte: een drie jaar durend observatie-onderzoek vanuit de huisartspraktijk, naar de gevolgen van een cerebrovasculair accident [Proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1998.

Kleine kwalen

Herpes labialis

W Opstelten, A Knuistingh Neven, JAH Eekhof

Inleiding

Herpes labialis, ook wel koortslip of koortsuitslag genoemd, is een veelvoorkomende aandoening. De aan de huisarts gepresenteerde incidentie bedraagt ongeveer 1,6 en de prevalentie 2,5 per 1000 patiënten per jaar.¹ Bij naar schatting eenderde van de patiënten treden recidieven op. Voor patiënten met een goed functionerend immuunsysteem is het een onschuldige, maar vaak hinderlijke aandoening die in ongeveer 10 dagen spontaan geneest. Herpes labialis is besmettelijk voor patiënten die niet eerder met het virus besmet zijn en voor patiënten met een verzwakt immuun-

systeem – zoals bij hiv-besmetting of tijdens chemotherapie – en kan door orogeenitaal contact leiden tot genitale herpes.

Achtergrond

Definitie

Herpes labialis is een, vaak recidiverende, uitslag van huid en slijmvliezen (vooral de lippen) die wordt gekenmerkt door erytheem en blaasjes. Tegelijk met de uitslag en ook al daarvoor, voelt de patiënt een branderige pijn.

Etiologie

Herpes labialis wordt veroorzaakt door het herpes simplexvirus type 1 (HSV-1). Ook besmetting met type 2 (HSV-2) kan tot (primaire) herpes labialis leiden, maar dit type veroorzaakt zelden een recidief van herpes labialis. De primo-infectie met HSV-1 treedt meestal op voor het twintigste levensjaar. Bij ongeveer 80% van de adolescenten kunnen antistoffen tegen het virus worden aangetroffen. Waarschijnlijk ten gevolge van verbeterde sociaal-economische omstandigheden in geïndustrialiseerde landen ligt de

Auteursgegevens

Nederlands Huisartsen Genootschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: dr. W. Opstelten, huisarts; afdeling Public Health en Eerstelijns geneeskunde LUMC: dr. A. Knuistingh Neven, dr. J.A.H. Eekhof, huisartsen-epidemiologen.

Correspondentie: J.A.H.Eekhof@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

leeftijd waarop eerste besmetting plaatsvindt de laatste decennia hoger dan voorheen. Deze epidemiologische trendverandering heeft tot gevolg dat een primo-infectie zich, door orogenitaal contact, vaker zal manifesteren als een genitale herpes.

Na de primo-infectie trekt het virus zich via de sensibele zenuw terug in het bijbehorende ganglion (meestal het ganglion trigeminale) om daar levenslang latent aanwezig te blijven. Stimuli zoals koorts, menstruatie, zonlicht en bovensteluchtweginfecties kunnen het virus reactiveren, waarna het via de zenuw weer terug naar de epitheelcellen gaat. In tegenstelling tot de primo-infectie, waarbij alle orale slijmvliezen betrokken kunnen zijn, beperken recidiefinfecties zich tot de mucosa van het palatum durum of, bij oudere kinderen en volwassenen, de lippen.² Vanaf de leeftijd van ongeveer 35 jaar neemt het aantal recidieven af.³

Diagnostiek

De diagnostiek in de huisartsenpraktijk beperkt zich tot anamnese en lichamelijk onderzoek. Een primo-infectie met HSV-1 verloopt vaak asymptomatisch. Wanneer er wel symptomen zijn, betreft dit bij jonge kinderen vaak het beeld van een stomatitis herpetica met kleine blaasjes en ulcera (2-10 mm) voorin en rond de mond, op de tong en op de lippen, gepaard met koorts.⁴ Bij volwassenen staan keelpijn en cervicale lymfklierzwellen op de voorgrond, net zoals bij de ziekte van Pfeiffer het geval is. Recidieven kenmerken zich door een branderige huiduitslag op de lippen en rond de mond (papels, vesiculae, crustae). In naar schatting 25% van de recidieven geneest de infectie voordat er blaasjes zijn gevormd.

Veelgebruikte behandelingen

Vaak worden indifferente of antivirale crèmes voorgeschreven. Sporadisch worden orale antivirale middelen gegeven.

Methode

We zochten in januari 2007 in het Cochrane Trial Register (trefwoord *herpes labialis*) en in MEDLINE (MeSH-termen *herpes labialis* en *therapy*) naar RCT's, meta-analyses en reviews. We sloten alleen Duits-, Engels- en Nederlandstalige artikelen in en lieten onderzoeken met immunocompromiteerde patiënten buiten beschouwing. Alle in dit literatuuroverzicht genoemde onderzoeken zijn gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd.

Klinische vragen

Welke behandeling is effectief in de acute/prodromale fase van een recidief?

Indifferente crèmes. In een onderzoek onder 46 patiënten bleek vroegtijdige behandeling van herpes labialis met zinkoxide/glycinecrème de genezingsduur te bekorten (5,0 versus 6,5 dagen).⁵ De crème werd overdag iedere 2 uur aangebracht, zo snel mogelijk na de eerste symptomen en totdat de klachten verdwenen waren. In een onderzoek onder 79 patiënten naar de werkzaamheid van 1%-zinksulfaatgel dat op soortgelijke wijze werd aangebracht, bleek na 5 dagen 50% van de patiënten klachtenvrij versus 35% in de placebogroep.⁶

Anesthetische crème. De in Nederland verkrijgbare lidocaïne/prilocaïne-crème is niet onderzocht bij patiënten met herpes labialis.

Antivirale crèmes. In 10 onderzoeken waarbij het aantal geïncludeerde patiënten varieerde van 30 tot 673 is het effect van aciclovir-crème beoordeeld.⁷⁻¹⁶ De crème moest vijfmaal daags gedurende 5 dagen worden aangebracht. Steeds werd met de behandeling gestart bij de eerste prodromale symptomen. In geen van deze onderzoeken werd een afname van pijnklachten waargenomen. In 8 onderzoeken werd wel een bekorting van de genezingsduur gezien, variërend van een halve (4,3 versus 4,8) tot tweeënhalve (5,7 versus 8,3) dag. In 2 onderzoeken met 534 en 2209 patiënten liet penciclovir-crème soortgelijke effecten zien.^{17,18} Bovendien liet een van deze onderzoeken een afname van de pijn duur zien (3,5 versus 4,1 dagen).¹⁸ Penciclovir-crème moet echter, met uitzondering van de nacht, iedere 2 uur worden aangebracht, om welke reden het minder praktisch is dan aciclovir-crème.

Orale antivirale middelen. In 5 onderzoeken is het effect van orale antivirale middelen beoordeeld. Uit het eerste (n = 149) bleek geen effect van aciclovir (vijfmaal daags 200 mg gedurende 5 dagen) op de duur van pijn en genezing.¹⁹ In een tweede onderzoek (n = 174) nam bij een hogere dosering (vijfmaal daags 400 mg gedurende 5 dagen) de duur van de symptomen wel af (8,1 versus 12,5 dagen).²⁰ Twee onderzoeken gingen het effect na van valaciclovir.²¹ Het eerste onderzoek (n = 1524) met een eendaagse kuur van tweemaal daags 2000 mg liet een verkorting van de duur van de symptomen zien met een dag (4,0 versus 5,0 dagen). Bij het tweede onderzoek (n = 1627), met een tweedaagse kuur – tweemaal daags 2000 mg op de eerste en tweemaal daags 1000 mg op de tweede dag – was het effect iets kleiner: 4,5 versus 5,0 dagen. Behandeling met famciclovir in 2 verschillende behandelingschema's, namelijk eenmalige dosering van 1500 mg of gedurende een dag tweemaal 750 mg, was onderwerp van onderzoek bij 701 patiënten.²² De patiënten in de famciclovirgroepen hadden een kortere mediane duur tot het genezen van de eerste laesies vergeleken met placebo (respectievelijk 4,4, 4,0 en 6,2 dagen).

Ook in al deze onderzoeken werd met de behandeling gestart bij de eerste prodromale symptomen.

Applicatie van warmte. Sinds kort is in Nederland een apparaatje in de vorm van een lippenstift (Hotkiss®) verkrijgbaar, dat bij symptomen van herpes labialis op de gevoelige huid geplaatst kan worden. Binnen enkele seconden vindt opwarming tot 50 °C plaats, waardoor virusreproductie en daarmee de vorming van blaasjes geremd zou worden. Gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van deze behandeling is echter niet gepubliceerd.

Welke behandeling is op de korte termijn effectief ter preventie van recidieven?

Zonnebrandcrème. In een crossovertrial werden 38 patiënten blootgesteld aan experimenteel UV-licht, waarbij het profylactische effect van zonnebrandcrème werd beoordeeld. Bij applicatie hiervan kreeg geen van de proefpersonen herpes labialis, bij gebruik van placebo 71%.²³ Bescherming met een zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor onder natuurlijke omstandigheden

leidde in een onderzoek onder 51 patiënten echter niet tot een verminderde incidentie van herpes labialis.²⁴

Antivirale crèmes. In een onderzoek onder 196 patiënten die bekend waren met recidiverende door zonlicht uitgelokte herpeslabialis-infecties bleek aciclovircrème, aangebracht 5 minuten na experimentele UV-belichting, niet effectief met betrekking tot de frequentie en ernst van herpes labialis.²⁵ In een onderzoek onder natuurlijke omstandigheden bij 196 skiërs bleek wel een profylactisch effect van aciclovircrème (vijfmaal daags gedurende 3 tot 7 dagen, begonnen minstens 12 uur voor zonexpositie).²⁶ In de aciclovirgroep ontwikkelde 21% van de skiërs herpeslaesies, in de placebogroep 40%. Wellicht is dit effect niet alleen toe te schrijven aan de antivirale, maar ook aan de UV-licht absorberende eigenschap van aciclovir.²⁷

Orale antivirale middelen. Bij 147 skiërs is het effect van systemische toediening van aciclovir beoordeeld. Het ging hierbij om een tweemaal daagse behandeling gedurende maximaal 7 dagen met 400 mg die 12 uur voor zonexpositie werd gestart: bij 7% in de aciclovirgroep en bij 26% in de placebogroep ontwikkelde zich een koortslip.²⁸ Onder experimentele omstandigheden bleek oraal aciclovir (vijfmaal daags 200 mg, begonnen 7 dagen vóór of 5 minuten ná UV-lichtexpositie) niet de vorming van vroege (binnen 48 uur) herpeslaesies te voorkomen, maar wel die van late (2 tot 7 dagen na expositie) laesies. In een later onderzoek (n = 239) met tweemaal daags 800 mg gedurende 3-7 dagen waarbij de behandeling 12-24 uur voor zonexpositie werd gestart, bleek echter van een profylactisch effect van oraal aciclovir geen sprake.²⁹

Welke behandeling is op lange termijn effectief ter preventie van recidieven?

Antivirale crèmes. Hoewel langdurige profylactische applicatie van antivirale crème op voorhand onpraktisch lijkt, zijn naar deze interventie 2 kleine crossoveronderzoeken uitgevoerd waarin aciclovircrème gedurende 16 weken twee- of viermaal daags werd aangebracht bij respectievelijk 16 en 23 patiënten.^{30,31} Alleen bij de viermaal daagse applicatie was er een klein verschil in het gemiddelde aantal dagen met symptomen ten opzichte van placebo (12,2 versus 17,4) en met laesies (9,5 versus 12,4 dagen).³¹

Orale antivirale middelen. In een crossovertrial kregen 11 patiënten gedurende 12 weken viermaal daags 200 mg aciclovir. In de behandelgroep kregen 2 patiënten een recidief tegen 9 in de placebogroep.³² In een soortgelijk onderzoek kregen 22 patiënten gedurende 4 maanden tweemaal daags 400 mg aciclovir. Ook deze profylaxe reduceerde het aantal herpesrecidieven (gemiddeld 0,85 versus 1,80 episodes per patiënt).³³ Een gepoolde analyse van 2 onderzoeken met in totaal 98 patiënten liet zien dat eenmaal daagse toediening van 500 mg valaciclovir gedurende 4 maanden de tijd tot eerste recidief verlengde van 9,6 naar 13,1 weken. Gedurende deze periode was 60% van de patiënten in de valaciclovirgroep vrij van recidieven versus 38% in de placebogroep.³⁴

Bijwerkingen

Indifferente crèmes. Bijwerkingen van zinkoxide/glycinecrème waren voornamelijk branderigheid en jeuk en van zinksulfaatgel vooral schraalheid en een gespannen gevoel, welke vaker optraden dan bij placebogebruik.^{5,6} Bijwerkingen van zonnebrandcrème werden niet gerapporteerd.

Antivirale crèmes. De gerapporteerde bijwerkingen van aciclovir- en penciclovircrème waren niet anders of frequenter dan bij placebogebruik.⁷⁻¹⁸

Orale antivirale middelen. De meest gerapporteerde bijwerkingen van orale antivirale middelen waren hoofdpijn en misselijkheid, ongeacht dosering en duur van het gebruik.^{21,22,33,34}

Conclusie

In een normpraktijk ziet de huisarts jaarlijks slechts enkele patiënten met herpes labialis. Veel patiënten consulteren hun huisarts niet voor deze aandoening die vanzelf weer overgaat, maar gebruiken op eigen initiatief vrij verkrijgbare middelen. Behandeling met indifferente (zinkoxide, zinksulfaat) en antivirale crèmes heeft een marginaal gunstig effect op de duur van de klachten, mits vroegtijdig toegepast. Dit geldt ook voor orale antivirale middelen. Antivirale medicatie (crème of oraal) gestart voor expositie aan een uitlokkende factor (zonlicht) zou enige bescherming tegen herpes labialis kunnen bieden, hoewel de onderzoeksresultaten tegenstrijdig zijn. Ook onderzoeken met zonnebrandcrème laten heterogene resultaten zien: onder experimentele omstandigheden werd enige bescherming aangetoond, welke onder natuurlijke omstandigheden niet bevestigd kon worden. Op langere termijn kan het aantal recidieven beperkt worden door orale antivirale medicatie.

De bijdragen in de serie Kleine kwalen worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuistingh Neven en Th.J.M. Verheij. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg (nu 4e editie 2001: ISBN 90-352-2412-4). Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.

Literatuur

- 1 Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Utrecht, Bilthoven: NIVEL, RIVM, 2004.
- 2 Esmann J. The many challenges of facial herpes simplex virus infection. J Antimicrob Chemother 2001;47 Suppl T1:17-27.
- 3 Straus SE, Rooney JF, Sever JL, Seidlin M, Nusinoff-Lehrman S, Cremer K. NIH Conference. Herpes simplex virus infection: biology, treatment, and prevention. Ann Intern Med 1985;103:404-19.
- 4 Opstelten W. Stomatitis herpetica. In: Eekhof JAH, Knuistingh Neven A, Verheij TJM, redactie. Kleine kwalen bij kinderen. Maarssen: Elsevier, 2005.
- 5 Godfrey HR, Godfrey NJ, Godfrey JC, Riley D. A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with topical zinc oxide/glycine. Altern Ther Health Med 2001;7:49-56.
- 6 Kneist W, Hempel B, Borelli S. Klinische Doppelblindprüfung mit Zinksulfat topisch bei Herpes labialis recidivans [Clinical double-blind trial of topical zinc sulfate for herpes labialis recidivans]. Arzneimittelforschung 1995;45:624-6.
- 7 Van Vloten WA, Swart RN, Pot F. Topical acyclovir therapy in patients

- with recurrent orofacial herpes simplex infections. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 Suppl B:89-93.
- 8 Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2238-43.
 - 9 Spruance SL, Schnipper LE, Overall JC Jr, Kern ER, Wester B, Modlin J, et al. Treatment of herpes simplex labialis with topical acyclovir in polyethylene glycol. *J Infect Dis* 1982;146:85-90.
 - 10 Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1699-701.
 - 11 Fiddian AP, Ivanyi L. Topical acyclovir in the management of recurrent herpes labialis. *Br J Dermatol* 1983;109:321-6.
 - 12 Shaw M, King M, Best JM, Banatvala JE, Gibson JR, Klaber MR. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:7-9.
 - 13 Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Percy J, Samuels S. Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: a double-blind randomized trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:676-9.
 - 14 Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Houle L. Herpes labialis treatment with acyclovir 5 per cent ointment. *J Can Dent Assoc* 1989;55:135-7.
 - 15 Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, Harmenberg J, Kowalski J, Spruance SL. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1870-4.
 - 16 Horwitz E, Pisanty S, Czerninski R, Helser M, Eliav E, Touitou E. A clinical evaluation of a novel liposomal carrier for acyclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:700-5.
 - 17 Boon R, Goodman JJ, Martinez J, Marks GL, Gamble M, Welch C. Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Penciclovir Cream Herpes Labialis Study Group. Clin Ther* 2000;22:76-90.
 - 18 Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Topical Penciclovir Collaborative Study Group. JAMA* 1997;277:1374-9.
 - 19 Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Tyrrell LD, Samuels SM. Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Dent Assoc* 1987;115:38-42.
 - 20 Spruance SL, Stewart JC, Rowe NH, McKeough MB, Wenerstrom G, Freeman DJ. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis* 1990;161:185-90.
 - 21 Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, Vargas-Cortes M, Barber J, Hill J, et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1072-80.
 - 22 Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J, et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:47-53.
 - 23 Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, Dillon M, Wohlenberg CR, Banks S, et al. Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991;338:1419-22.
 - 24 Mills J, Hauer L, Gottlieb A, Dromgoole S, Spruance S. Recurrent herpes labialis in skiers. Clinical observations and effect of sunscreen. *Am J Sports Med* 1987;15:76-8.
 - 25 Spruance SL, Freeman DJ, Stewart JC, McKeough MB, Wenerstrom LG, Krueger GG, et al. The natural history of ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis and response to therapy with peroral and topical formulations of acyclovir. *J Infect Dis* 1991;163:728-34.
 - 26 Raborn GW, Martel AY, Grace MG, McGaw WT. Herpes labialis in skiers: randomized clinical trial of acyclovir cream versus placebo. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:641-5.
 - 27 Spruance SL, Kriesel JD. Treatment of herpes simplex labialis. *Herpes* 2002;9:64-9.
 - 28 Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, Davis LG, Mills J. Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA* 1988;260:1597-9.
 - 29 Raborn GW, Martel AY, Grace MG, McGaw WT. Oral acyclovir in prevention of herpes labialis. A randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:55-9.
 - 30 Fawcett HA, Wansbrough-Jones MH, Clark AE, Leigh IM. Prophylactic topical acyclovir for frequent recurrent herpes simplex infection with and without erythema multiforme. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:798-9.
 - 31 Gibson JR, Klaber MR, Harvey SG, Tosti A, Jones D, Yeo JM. Prophylaxis against herpes labialis with acyclovir cream--a placebo-controlled study. *Dermatologica* 1986;172:104-7.
 - 32 Meyrick Thomas RH, Dodd HJ, Yeo JM, Kirby JD. Oral acyclovir in the suppression of recurrent non-genital herpes simplex virus infection. *Br J Dermatol* 1985;113:731-5.
 - 33 Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, Dumois JA, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;118:268-72.
 - 34 Baker D, Eisen D. Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis* 2003;71:239-42.