

성기단순포진의 권고치료

박흥재

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 비뇨기과학교실

Recommended Managements for the Herpes Genitalia

Heung Jae Park

Department of Urology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Herpes simplex virus (HSV) is a member of herpesviridae family viruses, which belong to DNA viruses. HSV-associated diseases are one of the most widespread infection and most genital herpes is caused by HSV type 2 (HSV-2). Treatment of genital herpes is complex. In addition to administration of the standard antiviral medications, an ideal management protocol should also address various aspects of the disease. Oral acyclovir, valacyclovir, and famciclovir are recommended for routine treatment. Long-term suppressive therapy is effective in reducing recurrence rate as well as the risk of transmission to others. However, antiviral drugs cannot cure HSV infection and persist during the lifetime of the host, often in latent form. Management of the sex partner, appropriate counseling, and prevention advice or education are equally important in management of genital herpes. This review provides a summary of several important recent guidelines regarding recommended management for the herpes genitalia.

Keywords: Herpes genitalis; Antiviral agents; Therapy

Received: 19 February, 2014

Revised: 3 March, 2014

Accepted: 3 March, 2014

Copyright © 2014, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Correspondence to: Heung Jae Park
Department of Urology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29, Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2237, Fax: +82-2-2001-2247
E-mail: tigerhj@dreamwiz.com

서 론

단순포진은 전 세계 정상 성인의 약 60-90%에서 감염이 확인될 정도로 널리 퍼져 있는 감염 질환이다.¹ 이 중 성기단순포진(genital herpes)은 궤양성 성매개감염(ulcerative sexually transmitted infection) 중 가장 흔한 원인이다.¹ 주로 herpes simplex virus (HSV) 2형의 감염이지만 최근 1형에 의한 감염도 증가하는 추세이다.² 한 번 감염이 일어나면 바이러스는 평생 인체 내에 잠복 형태로 존재하며, 면역이 저하된 환자에서는 심각한 합병증을 일으키기도 한다. 또한 이러한 병의 잠복성으로 재발이 매우 흔하고 환자에게 정신적인 스트

레스를 주게 된다. 하지만, 아직까지 바이러스를 완전히 치료할 수 있는 치료법은 없는 상태이며 감염을 예방할 수 있는 백신도 개발되지 않았다.

국내에서 이루어진 산부인과 및 비뇨기과 외래를 방문한 환자들을 대상으로 한 설문조사에서도 재발성 성기단순포진을 경험한 적이 있는 환자의 비율이 전체 방문자 중 39.5%를 차지하였다.³

대표적인 치료 가이드라인인, British Association for Sexual Health and HIV, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European guideline for the management of genital herpes 등의 치료법에 대한 지침들 사이에 약간씩 차이가

Table 1. Recommended treatment of initial genital herpes in Korean guidelines¹¹

Grade of recommendation	Regimen
A ^a	Recommended regimens for first clinical episode of genital herpes - Valacyclovir 1 g orally twice a day for 7-10 days, or - Famciclovir 250 mg orally three times a day for 7-10 days, or - Acyclovir 400 mg orally three times a day for 7-10 days, or - Acyclovir 200 mg orally five times a day for 7-10 days
A	Intravenous (IV) acyclovir therapy should be provided for patients who have severe herpes simplex virus disease that necessitate hospitalization. The recommended regimen is acyclovir 5-10 mg/kg IV every 8 hours for 2-7 days or until clinical improvement is observed, followed by oral antiviral therapy to complete at least 10 days of total therapy.
A	It's more effective to initiate the antiviral therapy as early as possible after onset of the clinical episode. - Valacyclovir within 3 days - Famciclovir within 5 days - Acyclovir within 5-7 days

Valacyclovir, famciclovir, acyclovir are all effective in reducing the severity and duration of episode. Choice should be made by individual clinicians, taking cost of therapy and likely compliance into account.
^a: Evidence at level Ia (meta-analysis of randomized controlled trials) or Ib (at least one randomized controlled trial).
 Adapted from sexually transmitted infections Korean guidelines, with permission.

있어 혼돈스러운 부분도 있다.

이런 지침들 중 2010년에 개정된 유럽 및 CDC 가이드라인과 이를 토대로 2011년도에 한국 질병관리본부와 대한요로생식기감염학회에서 발간한 성매개감염 진료지침을 정리하고자 한다.

본 론

1. 최초발현감염(First-Episode Genital Herpes)

최초발현 성기단순포진에서 항바이러스요법은 증상을 경감하고 부작용을 예방하는 데 매우 효과적인 치료로, 임상적 진단만으로도 항바이러스요법을 시작할 수 있다. 증상 시작 5일 이내이거나 새로운 병변이 계속 생기는 환자들에서 항바이러스제 치료를 시작하는데, 현재 사용이 가능한 3가지 약물(acyclovir, valacyclovir, famciclovir) 모두 증상의 정도 및 기간을 감소시키는 데 효과적이다.⁴⁶ 하지만 항바이러스제는 잠복해있는 바이러스가 완전히 박멸되지 않고, 치료를 중단했을 때 재발을 억제할 수도 없다.⁷⁸ 또한 바르는 국소항바이러스요법(topical agents)은 효과가 경구용 약물보다 떨어지고 이런 국소항바이러스를 사용하는 것이 acyclovir-resistant strains와 관련성을 가지고 있기 때문에 권장되지 않는다.⁹

약물의 정맥주사는 환자가 약을 삼킬 수 없거나 구토 등으로 경구용 약물의 복용이 불가능한 경우에 고려할 수 있다. 유럽 가이드라인에서는 acyclovir 200 mg 1일 5회, acyclovir 400 mg 1일 3회, famciclovir 250 mg 1일 3회, valacyclovir 500 mg 1일 2회를 권장하고 있고 기간은 5일로 서술하고 있다.⁵ 하지만 많은 수의 환자들이 5일 이상 증상이 지속되므로 증상이 지속되고 새로운 병변이 생기거나 합병증이 있는 경우에는 5일 이상 사용하도록 권하고 있다.⁴ CDC 가이드라인은 7-10일을 사용할 것을 권고하고 있고, valacyclovir의 경우 1 g 1일 2회로 용량에 약간의 차이가 있고 10일 이후에도 상처 회복이 지연되는 경우에는 치료 기간을 연장하라고 권유한다.^{4,5,10} Table 1은 성매개감염 진료지침(2011년)의 권장요법이다.¹¹ Table 1의 여러 요법들 중 acyclovir 400 mg 하루 3회, 7-10일간 경구 투여 방법은 임상 시험을 한 바 없으며 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서도 승인되지 않았으나 CDC에서는 권유하는 방법이다.⁴ 반면 acyclovir 200 mg 하루 5회 또는 valacyclovir 1 g 하루 2회, 7-10일간 투여하는 방법은 randomized controlled trials로 효과가 증명되었고 FDA 승인 및 CDC 권장 요법이다.⁴

국내 보험기준은 acyclovir의 경우 단순포진 치료로 200 mg을 1일 5회(4시간 간격), 5일까지 허가되어 있고, 단순포진 예방에 사용하는 경우는 200 mg 1일 4회(6시간 간격), 또는 400 mg 1일 2회 그 후 200 mg 1일 2-3회로 감량하도록 되어있다. 정맥주사의 경우는 5 mg/kg를 8시간마다 intravenous (IV), 5일이 허가사항이다(소아 250 mg/m²). Valacyclovir는 치료의 경우 1회 500 mg 1일 2회, 재발성 5일, 증상이 심하면 10일까지 투여할 수 있고, 재발 억제를 위해서는 1일 500 mg (1회 또는 2회 분복), 면역저하환자는 500 mg 1일 2회로 되어있다. 안전한 성생활을 병행하는 경우 억제요법으로 성기포진 전염감소를 위해서는 연간 9회 이하로 재발하고 면역기능이 정상인 이성애 성인의 경우 500 mg 1일 1회로 되어있다. Famciclovir는 초발성 성기단순포진은 250 mg 1일 3회, 5일간 사용하게 되어 있고, 급성 재발성 성기단순포진은 125 mg 1일 2회, 5일간이 허가사항이다. 재발성 성기단순포진의 억제는 250 mg 1일 2회로 되어있다.

이 외에 보존적 치료로 saline bathing, 국소 진통요법을 같이 할 수 있다. 국소 마취제를 사용하는 것은 sensitization의 문제가 있을 수 있으나 lidocaine은 이런 민감 반응이 극히 드물어 성기단순포진에서도 젤 또는 연고의 형태로 사용이 가능하다. 하지만, benzocaine은 민감반응의 문제로 사용이 금지되어 있다.¹²

2. 합병증의 치료(Treatment of Genital Herpes Complications)

요정체, 뇌수막염, 전신증상이 심한 경우나 치료에 부정적

Table 2. Recommended treatment of recurrent genital herpes in European and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines^{4,5}

European guidelines (2010)		
5 days regimen	Acyclovir	200 mg, five times a day 400 mg, three times a day
	Valacyclovir	500 mg, twice a day
	Famciclovir	125 mg, twice a day
Short-course regimen	Acyclovir	800 mg, three times a day for 2 days
	Famciclovir	1 g, twice a day for 1 day
	Valacyclovir	500 mg, twice a day for 3 days
CDC guidelines (2010)		
Acyclovir		400 mg, three times a day for 5 days 800 mg, twice a day for 5 days 800 mg, three times a day for 2 days
	Famciclovir	125 mg, twice a day for 5 days 1 g, twice a day for 1 day 500 mg once, followed by 250 mg twice a day for 2 days
	Valacyclovir	500 mg, twice a day for 3 days 1 g, once a day for 5 days

Modified from the European guideline for the management of genital herpes and sexually transmitted disease treatment guidelines of CDC.

인 주위환경인 경우 입원을 고려할 수 있고, 도뇨관 유지가 필요한 경우에는 치골상부방광루 설치술이 증상 완화에 더 도움이 될지 고려해야 한다.⁵ Superinfection은 매우 드물지만 감염 2주째에 발생할 수 있고 국소 증상이 다시 재발하는 경우(recrudescence)에 의심할 수 있으며 candida 감염이 흔하게 관련되어 있다.⁵

위와 같이 중증의 상태를 보이는 경우 intravenous acyclovir 치료가 필요하고, 용량은 5-10 mg/kg IV, 8시간 간격, 2-7일 정도 또는 임상적인 호전을 보일 때까지 투여하며 이후에 경구 항바이러스제로 바꾸고 적어도 전체 치료 기간은 10일 정도가 필요하다. 신장 기능이 저하된 환자에서는 acyclovir의 용량 조절이 필요하다(CDC 가이드라인, 2010).^{4,6}

3. 재발성 성기단순포진(Recurrent Genital Herpes)

재발성 성기단순포진의 치료는 크게 간헐적 일시 요법(episodic antiviral treatment), 지속 억제 요법(suppressive therapy), 보존적 치료(supportive therapy only)로 나누어 볼 수 있다. 많은 수의 환자들에서 증상이 경미한 경우에는 생리식염수(saline bathing), 국소 바세린 도포(topical petroleum jelly) 등과 같은 보존적 치료만으로도 충분하다.

1) 간헐적 일시 요법(episodic antiviral therapy for recurrent genital herpes)

Acyclovir, valacyclovir 그리고 famciclovir 3가지 약물 모두 재발성 성기단순포진의 증상 정도 및 기간을 줄이는 데 효과적이다. 약물을 투여하는 경우 증상 기간을 평균 1-2일 정도 단축할 수 있고, 약제들 간의 치료 효과 비교 연구에서 더

Table 3. Recommended treatment of recurrent genital herpes in Korean guidelines¹¹

Grade of recommendation	Regimen
A ^a	Recommended regimens for recurrent genital herpes - Valacyclovir 500 mg orally twice a day for 5 days, or - Valacyclovir 1 g orally once a day for 5 days, or - Famciclovir 125 mg orally twice a day for 5 days, or - Acyclovir 400 mg orally three times a day for 5 days, or - Acyclovir 800 mg orally three times a day for 2 days
B ^b	It's more effective to initiate the antiviral therapy as early as possible after onset of the clinical episode. - Valacyclovir within 12 hours - Famciclovir within 6 hours

Valacyclovir, famciclovir, acyclovir are all effective in reducing the severity and duration of episode. Choice should be made by individual clinicians, taking cost of therapy and likely compliance into account.

^a:Evidence at level Ia (meta-analysis of randomized controlled trials) or Ib (at least one randomized controlled trial). ^b:Evidence at level IIa (at least one well-designed controlled study without randomization), IIb (at least one other type of well-designed quasi-experimental study) or III (well-designed non-experimental descriptive studies).

Adapted from sexually transmitted infections Korean guidelines, with permission.

우월한 약물은 없었다.¹³⁻¹⁵ 치료 효과를 나타내기 위해서는 병변이 시작하여 1일 이내이거나 전구증상이 있을 때 치료를 시작해야 한다.¹⁶ Table 2는 유럽 및 CDC 가이드라인에서 제시하고 있는 3가지 약물의 투여 방법 및 기간이고,^{5,6} Table 3은 성매개감염 진료지침(2011년)의 권고안이다.¹¹

2) 지속 억제 요법

성기단순포진 환자 중 연간 6회 이상 재발하는 환자의 70-80%에서 지속 억제 요법이 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁷⁻²⁰ 이런 억제 요법은 재발 횟수가 적은 환자들에서도 효과가 있다.⁵ Acyclovir를 최대 6년간, valacyclovir나 famciclovir는 최대 1년간 사용한 환자에서 안정성과 효과는 잘 확립되어 있고, 자주 재발하는 환자들에서 간헐적 일시 요법에 비해서 지속적인 억제 요법이 삶의 질 향상에 더 효과가 좋았다는 보고도 있다.^{21,22} 재발성 성기단순포진의 재발 빈도는 시일이 지나면서 점점 줄어들기 때문에 억제요법을 하는 동안에 정기적으로 환자와 지속요법을 유지할지에 대해서 상의할 필요가 있다.

Acyclovir의 적절한 하루 투약 용량은 800 mg이다.⁵ 한 연구에서 200 mg 1일 4회 복용이 400 mg 1일 2회 복용보다 아주 미미하게 우월한 것으로 보고되었다.²³ Valacyclovir 250 mg 1일 2회 복용법은 acyclovir 400 mg 1일 2회 요법과 거의 동일한 효과가 있었다.⁵ Acyclovir 1일 1회 요법은 성기단순포진의 재발을 예방하지는 못하였고, valacyclovir는 1일 1회

Table 4. Recommended suppressive treatment of recurrent genital herpes in Korean guidelines¹¹

Grade of recommendation	Regimen
A ^a	Suppressive therapy for recurrent genital herpes - Valacyclovir 500 mg orally once a day (≤9 episodes per year), or - Valacyclovir 1,000 mg orally once a day (≥10 episodes per year), or - Famciclovir 250 mg orally twice a day, or - Acyclovir 400 mg orally twice a day
A	Safety and efficacy have been documented among patients receiving daily therapy with: - Valacyclovir for 1 year - Famciclovir for 4 months - Acyclovir for 6 years

Suppressive therapy for recurrent genital herpes was not included in the health insurance allowance benefit in Korea.

^a:Evidence at level Ia (meta-analysis of randomized controlled trials) or Ib (at least one randomized controlled trial).

Adapted from sexually transmitted infections Korean guidelines, with permission.

요법과 1일 2회 요법이 같은 효과를 보이는데 대해서는 이견이 있다.⁵ 일 년에 10회 미만의 재발을 보이는 환자의 경우에는 valacyclovir 1일 투여량이 500 mg이 적당하지만, 10회 이상 재발하는 경우에는 250 mg 1일 2회 또는 1 g 1일 1회 요법이 필요할 수 있다고 유럽 가이드라인에서 제시하고 있고,^{5,24} CDC 가이드라인에서는 valacyclovir 500 mg 1일 1회 요법은 다른 valacyclovir 또는 acyclovir 요법들과 비교해서 1년에 10회 이상 재발하는 환자에서는 효과가 떨어진다고 서술하고 있는 차이점을 보인다(Table 4).⁶ Valacyclovir 500 mg 1일 1회 요법과 famciclovir 250 mg 1일 2회 요법간의 억제 효과에 차이는 없었고, 임상적인 반응이 불충분한 일부의 환자에서는 억제 용량을 2배로 증가할 필요가 있다.²⁵ 일반적인 용량에서 혈액검사를 통한 모니터링은 불필요하고, valacyclovir에서 간혹 경미한 두통이나 오심이 나타날 수 있다.⁵ Table 4는 CDC 가이드라인 및 성매개감염 진료지침(2011년)의 억제 요법들로 두 지침에 차이는 없다.^{6,11}

3) 지속 요법 중 바이러스 흘림 및 전파(viral shedding and transmission on suppressive therapy)

무증상 바이러스흘림(subclinical virus shedding)은 HSV-1, HSV-2 모두에서 발생하나, HSV-2에서 보다 흔하게 발생하고 감염 후 첫 1년에 가장 많이 생기는 것으로 보고된다.⁵ 3가지 약제 모두 증상 및 무증상 바이러스흘림을 억제한다.^{5,6,11} 바이러스흘림의 억제가 항상 감염의 전파를 감소시키는 것은 아니지만, 1년에 10회 미만의 재발을 보이는 환자에서 valacyclovir 500 mg 1일 1회 억제요법은 serodiscordant couples에서 감염 전파를 약 50% 정도 감소시키는 것으로 보고되었다.²⁶ 그러므로 이런 경우에는 콘돔의 사용 및 선택적인 금욕(sexual

Table 5. CDC recommended episodic and suppressive treatment of genital herpes in persons with HIV⁶

Episodic infection (for 5-10 days)	Acyclovir	400 mg, three times a day
	Famciclovir	500 mg, twice a day
Daily suppressive therapy	Valacyclovir	1 g, twice a day
	Acyclovir	400-800 mg, twice to three times a day
	Famciclovir	500 mg, twice a day
	Valacyclovir	500 mg, twice a day

CDC: Centers for Disease Control and Prevention, HIV: human immunodeficiency virus.

Adapted from the sexually transmitted disease treatment guidelines of CDC.

abstinence)과 함께 valacyclovir 억제 요법을 고려할 수 있다.⁵

4. Human Immunodeficiency Virus 감염 환자에서의 치료

1) 최초발현감염

면역결핍 환자에서 HSV 감염은 지속적이고 심한 형태로 나타날 수 있다. Human immunodeficiency virus (HIV) 감염 환자에서 발생한 HSV 병변은 심하고, 통증을 동반하며, 비정형적으로 나타날 수 있으며, HSV 흘림 현상도 증가한다.¹¹

HIV 감염 환자들에서 최초발현 성기단순포진에 대한 임상 시험은 없지만, 대부분의 전문가들은 일반적인 용량보다 증량된 요법을 권장한다.⁵ 하지만, 정상적인 cluster of differentiation 4 (CD4) 수치를 보이는 경우에는 표준요법을 고려할 수 있다.⁵ HIV가 진행된 경우에는 평균 용량의 2배를 고려해야 하며, 3-5일 이후에도 새로운 병변이 형성되는 경우에는 좀 더 고용량을 사용해야 한다.^{5,6,11} 유럽 가이드라인에서 제시하고 있는 용법은 다음과 같다.⁵

- (1) Acyclovir 200-400 mg 1일 5회
- (2) Acyclovir 400-800 mg 1일 3회
- (3) Valacyclovir 500 mg-1 g 1일 2회
- (4) Famciclovir 250-500 mg 1일 3회

치료 기간은 5-10일, 적어도 재상피화가 이루어질 때까지 필요하다.

2) 재발성 감염

CDC 가이드라인에서 제시하고 있는 재발성 감염에서의 간헐적 또는 억제요법은 Table 5와 같다.⁶

항바이러스 치료에도 병변이 지속되거나 재발하는 경우에는 HSV resistance를 고려해서 viral isolate 및 sensitivity test가 필요하다.⁹ 이런 경우에는 HIV 전문가에게 자문을 구해야 하며 다른 치료방법을 모색해야 한다. Acyclovir에 저항성을 가지는 경우에는 valacyclovir 및 famciclovir에도 대부분 저항

성을 보인다. 이런 경우에는 foscarnet (40 mg/kg IV, 8시간 간격) 또는 cidofovir (5 mg/kg, 1주 1회)가 효과가 있을 수 있다.⁶ 매일 억제요법을 하는 경우가 간헐적 요법에 비해서 acyclovir-resistant HSV의 발생이 더 적었다는 보고가 있다.²⁷

5. 백신

이론적으로 바이러스의 전파를 막는 가장 좋은 방법은 백신이지만, 성기단순포진에 대한 효과적인 백신은 아직 개발되지 않았다.²⁸ 일부 연구들에서 HSV type 2 glycoprotein D 백신이 HSV-seronegative (HSV-1, 2 모두 음성인 경우) 여성의 성기단순포진 감염을 예방하는 효과가 보고되었지만, 남성 또는 HSV-1에 양성인 여성에서는 예방효과가 없었다.^{29,30}

결 론

성기단순포진은 치료는 가능하지만 완치는 불가능한 질환이다. 치료는 개인의 상황을 고려해야 하며, 여러 용법들 중에서 환자에게 가장 편한 용법에 대한 상담도 필요하다. 또한 이런 약물 투여 외에도 질환 성격이나, 병의 전파를 예방하기 위한 상담 그리고 에이즈와의 관계 등에 대해서도 교육이 필요하다.

REFERENCES

1. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:737-63.
2. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-73.
3. Lee CB, Choe HS, Hwang SJ, Lee SJ, Cho YH. Epidemiological characteristics of genital herpes and condyloma acuminata in patients presenting to urologic and gynecologic clinics in Korea. *J Infect Chemother* 2011;17:351-7.
4. Katz AR, Lee MV, Wasserman GM. Sexually transmitted disease (STD) update: a review of the CDC 2010 STD treatment guidelines and epidemiologic trends of common STDs in Hawai'i. *Hawaii J Med Public Health* 2012;71:68-73.
5. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al; IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22:1-10.
6. Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:20-5.
7. Corey L, Benedetti J, Critchlow C, Mertz G, Douglas J, Fife K, et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(Suppl B):79-88.
8. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24:481-6.
9. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, et al; Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003;163:76-80.
10. Martin JM, Villalon G, Jorda E. Update on the treatment of genital herpes. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:22-32.
11. Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. Sexually transmitted infections Korean guidelines. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation, 2011.
12. Weightman W, Turner T. Allergic contact dermatitis from lignocaine: report of 29 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1998;39:265-6.
13. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikstrom K, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982;2:571-3.
14. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. *JAMA* 1996;276:44-9.
15. Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-35.
16. Spruance SL, Overall JC Jr, Kern ER, Krueger GG, Pliam V, Miller W. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. *N Engl J Med* 1977;297:69-75.
17. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, Kraus SJ, Fowler SL, Goade D, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:343-9.
18. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *JAMA* 1998;280:887-92.
19. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital

- herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 1998;178:603-10.
20. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN; Valtrex HS230017 Study Group. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Dis* 2003;30:226-31.
 21. Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, Conant MA, Eron LJ, Batenhorst RL, et al. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. A 5-year benchmark. *Acyclovir Study Group. Arch Dermatol* 1993;129:582-7.
 22. Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ, Hill EL, Boone GS. Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of > or = 6 years of chronic suppression with acyclovir. *Acyclovir Study Group. J Infect Dis* 1994;169:1338-41.
 23. Mindel A, Faherty A, Carney O, Patou G, Freris M, Williams P. Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet* 1988;1:926-8.
 24. Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume JC, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:238-46.
 25. Geretti AM. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 4:iv31-4.
 26. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al; Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
 27. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007;196:266-70.
 28. Kaliaperumal K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. *Dermatol Ther* 2008;21:196-204.
 29. Bernstein DI, Aoki FY, Tyring SK, Stanberry LR, St-Pierre C, Shafran SD, et al; GlaxoSmithKline Herpes Vaccine Study Group. Safety and immunogenicity of glycoprotein D-adjuvant genital herpes vaccine. *Clin Infect Dis* 2005;40:1271-81.
 30. Rajcani J, Durmanova V. Developments in herpes simplex virus vaccines: old problems and new challenges. *Folia Microbiol (Praha)* 2006;51:67-85.