Doporučený postup pro diagnostiku a terapii genitálního herpesu u žen

Čes. Gynek.
2009, 74, č. 4
s. 297-302

Holub M.[1], Aster V.[1], Roubalová K.[3], Záhumenský J.[3], Radina J.[4]
[1]III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN na Bulovce, Praha
[2]Vidia s.r.o., Vestec
[3]Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN na Bulovce, Praha
[4]Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

SOUHRN

Text je návrhem doporučeného postupu u genitálního herpesu (GH) žen. Uvádí se výskyt, klinický obraz, diagnostika, prevence, profylaxe a terapie genitální HSV infekce. Cílem textu je podání přehledné informace o přístupu k iniciálnímu i recidivujícímu GH, pozornost je rovněž věnována rizikovým faktorům, jako je imunosuprese nebo gravidita. V textu jsou zmíněny také postupy vedoucí ke snížení rizika vertikálního přenosu HSV infekce a vhodná opatření pro předcházení diseminované herpetické infekci novorozenců.

1. ÚVOD

Genitální herpes (GH) je celosvětově nejčastější pohlavně přenosnou nákazou a představuje významný zdravotnický problém. Z epidemiologického hlediska je důležité, že se HSV infekce může přenést i v asymptomatickém období díky bezpříznakovému vylučování viru. V této souvislosti se upozorňuje na riziko vertikálního přenosu, které může vést ke generalizované HSV infekci novorozenců se špatnou prognózou. HSV-2 infekce, jež je nejčastější příčinou genitálních ulcerací, hraje důležitou roli i jako kofaktor přenosu infekce vyvolané virem lidské imunodeficience (HIV) případně i virů hepatitidy B a C. Recidivující GH zasluhuje pozornost i proto, že jde o dlouhodobé chronické onemocnění se značnými fyzickými a psychickými důsledky.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1. Prevalence

HSV-1 je infikováno přibližně 60 - 80 % celosvětové populace. V séroprevalenční studii provedené v roce 1989 byla v české populaci zjištěna 81% promořenost HSV-1, průměrná séroprevalence HSV-2 byla v roce 2001 2,7 %, v nejvíce zatížených věkových skupinách - tj. ženy starší než 35 let - až 14 %.

2.2. Přenos infekce

Genitální HSV infekce se přenáší při pohlavním styku, popřípadě i při orálním sexu. V graviditě představuje genitální HSV riziko vertikálního přenosu na plod nebo novorozence (viz 7.1., 7.2.). Epidemiologicky je důležitý přenos v asymptomatickém období infekce, který je zodpovědný až za 70 % všech nákaz.

2.3. Rizikové skupiny

Riziko nákazy je obecně vyšší u žen než u mužů, je zvýšeno u osob s větším počtem sexuálních partnerů a u pacientů s jinými pohlavně přenosnými nákazami. Z hlediska vertikálního přenosu představuje největší riziko pro plod či novorozence matka, která v graviditě prodělala asymptomatickou genitální primoinfekci HSV nebo iniciální GH (viz 7.1.).

3. KLINICKÝ OBRAZ

3.1. Iniciální výsev genitálního herpesu

Iniciální genitální ulcerace vyvolané HSV-2 nebo vzácněji HSV-1 jsou většinou rozsáhlé, mají charakter puchýřků se serózní tekutinou. Kryt puchýřků se posléze odlučuje a objevují se ulcerace, které jsou většinou bolestivé. Ulcerace se nejčastěji nacházejí na labia minora a ve vchodu do pochvy. GH se může objevit na perineu nebo v sakrální oblasti a může být mylně považován za recidivující herpes zoster. Při výsevu zpravidla dochází k bolestivému zduření ingvinálních lymfatických uzlin, což někdy provázejí i celkové příznaky – subfebrilie, únava, malátnost a nechutenství.

3.2. Recidivující genitální herpes

Recidivující GH (většinou po primoinfekci HSV-2; recidivující projevy genitální HSV-1 infekce jsou podstatně vzácnější) je charakteristický menším rozsahem příznaků ve srovnání s iniciálními projevy. Lokální bolestivost je u recidivujícího GH většinou mírná a trvání výsevu kratší oproti iniciální ulceraci, rovněž velikost výsevu je menší – až 10krát. Recidivám GH často předcházejí prodromální příznaky. Ulcerace při recidivujícím GH mohou mít atypický charakter, je nutné vyloučit syfilis, chlamydiovou infekci, kandidózu, lichen, pemfigus a maligní proces (především spinaliom).

3.2.1. Četnost recidiv genitálního herpesu a faktory, které jí ovlivňují

GH způsobený HSV-2 často recidivuje - více než třetina pacientek udává minimálně 6 recidiv v prvním roce po iniciálním výsevu. Časté recidivy s velkým rozsahem lokálního nálezu HG se objevují u imunodeficientních jedinců (HIV-pozitivní, pacienti s imunosupresivní terapií apod.). Pacientky s alergií a autoimunními chorobami nemají častější recidivy GH, ale je u nich nacházen větší rozsah ulcerací a ty se dlouho hojí. HIV-pozitivní ženy mají nižší počet recidiv GH při léčbě komplexní antiretrovirovou terapií (cART).

3.3. Asymptomatické vylučování viru

Asymptomatické vylučování viru do cervikovaginálního sekretu je nacházeno podstatně častěji po primoinfekci HSV-2 než po primoinfekci HSV-1. Četnost asymptomatického vylučování nezávisí na frekvenci klinicky manifestního GH.

3.4. Komplikace genitálního herpesu

Genitální HSV infekci může provázet postižení nervového systému. Vzácným, ale klinicky velmi závažným projevem HSV infekce je herpetická nekrotizující encefalitida. HSV také může být původcem meningitidy (i recidivující) s benigním průběhem. Oba typy HSV rovněž mohou vyvolávat různé typy zánětlivých neuropatií, zvláště u případů těžkých recidivujících GH.

3.5. Genitální herpes u imunokompromitovaných pacientů

GH u imunokompromitovaných pacientů bývá charakteristický rozsáhlým lokálním nálezem.

U těchto pacientů je vysoké riziko diseminace infekce do orgánů, která se může projevit jako intersticiální pneumonie, hepatitida, ezofagitida nebo peritonitida. Těžké generalizované formy infekce se vyskytují také u kongenitálně nebo perinatálně infikovaných novorozenců (viz 7.1., 7.2.).

4. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA (VIROLOGICKÉ A SÉROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ)

Volba diagnostické metody se liší podle stadia infekce. Pokud jsou u pacienta přítomny vezikuly nebo ulcerace, dává se přednost přímému průkazu viru.

4.1. Přímé diagnostické metody

4.1.1. Kultivace viru na tkáňových kulturách

Vhodným materiálem pro kultivaci je stěr z puchýřku nebo vezikulární tekutina. Stěr se provádí sterilním vatovým nebo dakronovým tamponem; odebírá se co největší množství vezikulární tekutiny a buněk ze spodiny puchýřku, aniž by došlo ke kontaminaci krví. Stěry z eflorescencí, kdy je již vytvořena krusta nebo z hnisavých ulcerací, nejsou pro izolaci vhodné. Stírací tampon se vkládá do virologického izolačního média a transportuje se na ledu do 24 hodin od odběru.

4.1.2. Průkaz virové DNA polymerázovou řetězovou reakcí

Vhodným materiálem pro vyšetření PCR je stěr z puchýřku nebo vezikulární tekutina (odběr provést sterilním vatovým nebo dakronovým tamponem; odebírá se co největší množství vezikulární tekutiny a buněk ze spodiny puchýřku, aniž by došlo ke kontaminaci krví). Stírací tampon se vkládá do sterilní zkumavky s 0,5 ml fyziologického roztoku (pufrovaný fyziologický roztok) nebo virologického transportního média. Zkumavku s tamponem lze skladovat několik dní při +4 st.C a transportovat do laboratoře při pokojové teplotě. Vyšetření PCR je vhodné i pro průkaz viru v jiných klinických materiálech, které se vyšetřují při komplikacích GH: např. v mozkomíšním moku u pacientů s neurologickými komplikacemi (viz výše), v krvi či biopsii u imunodeficientních pacientů s generalizovaným herpesem s orgánovým postižením, v krvi, moči a stěru ze spojivkového

vaku a nosohltanu u novorozenců se suspektní či manifestní kongenitální nebo perinatální infekcí (viz 7.5.1.).

4.1.3. Přímý průkaz virových antigenů v klinickém materiálu

Virové antigeny se prokazují na otiskových preparátech stěrů z ulcerací.

Citlivost a specificita imunohistochemických metod je nižší než PCR nebo kultivace viru, proto se tyto metody považují za orientační a jejich výsledky je nutné konfirmovat kultivací či PCR.

4.2. Nepřímá diagnostika

Sérologickými testy lze stanovit protilátky tříd IgA, IgM a IgG, a to druhově specifické (společné pro HSV-1 a HSV-2) i typově specifické (odlišení HSV-1 a HSV-2 infekce).

4.2.1. Vyšetření druhově specifických protilátek (anti-HSV)

Pro průkaz druhově specifických protilátek lze použít metodu ELISA, nepřímou imunofluorescenci nebo komplement-fixaci. Pro detekci IgM i IgA protilátek obvykle stačí kvalitativní testy, pro průkaz anamnestických protilátek, kde má význam i sledování jejich dynamiky, jsou vhodné testy kvantitativní.

4.2.1. Vyšetření typově specifických protilátek (anti-HSV-1 a anti-HSV-2)

Pro průkaz typově specifických protilátek lze použít testy ELISA obsahující typově specifický rekombinantní antigen (glykoproteid G). Tyto testy jsou méně citlivé a nejsou vhodné pro diferenciální diagnostiku primoinfekcí. Vyšetření typově specifických protilátek u GH poskytuje informaci o riziku přenosu infekce nebo případně asymptomatického vylučování viru a může být přínosné při stanovení diagnózy u atypických lézí. Značný význam má vyšetření typově specifických protilátek (tj. anti-HSV-1 a anti-HSV-2) u gravidních žen, u nichž jsou důležité pro posouzení rizika infekce pro plod a novorozence (viz 7.2.).

4.3. Laboratorní diagnostika u gravidních žen

Přestože se cílené preventivní vyšetřování HSV-2 infekce u gravidních v ČR neprovádí, je důležité tuto infekci zvažovat. V případě akutní ulcerace na genitálu u gravidní ženy je doporučen přímý průkaz HSV ze stěru a stanovení typově specifických protilátek anti-HSV-2. Tyto protilátky je doporučeno stanovit i v případě, že existuje anamnestický údaj o výskytu genitální ulcerace u ženy nebo u jejího partnera.

4.4. Ostatní vyšetření

U pacientek s GH je nutné vyšetřit diferenciální krevní obraz a absolutní počet lymfocytů; při hodnotě <1200 lymfocytů/mm^3 periferní krve je vhodné vyšetřit i jednotlivé lymfocytární subpopulace. Monitorování stavu humorální imunity - tj. vyšetření sérových koncentrací základních imunoglobulinů - není nutné. Vzhledem k tomu, že GH je klasická pohlavně přenosná choroba, je vhodné provést sérologické vyšetření na HIV infekci a lues. U osob s GH a chronickou renální insuficiencí, které jsou léčeny ACV, je nezbytná značná opatrnost kvůli riziku progrese renálního selhání, a je proto nutné sledovat renální parametry.

5. TERAPIE

5.1. Terapie iniciálního výsevu genitálního herpesu

Terapie iniciálního výsevu GH má dva základní cíle: ulevit pacientovi od akutních obtíží a snížit riziko recidivujícího GH. Lokální léčba krémy obsahujícími ACV nebývá efektivní. Iniciální výsev GH u pacientek, které nemají protilátky proti HSV-2 nebo HSV-1, mívá velice akutní, bolestivý průběh, často komplikovaný retencí moči. V těchto případech je indikovaná intravenózní aplikace ACV. Dávkování intravenózního ACV je 5 mg/kg každých 8 hodin, podává se 7-10 dní. Při mírnějším průběhu postačuje perorální léčba (tabulka 1).

5.2. Terapie recidivujícího genitálního herpesu

Základní terapie recidivujícího GH spočívá buď v krátkodobém nebo dlouhodobém podávání ACV nebo VCV. Při krátkodobé, tzv. epizodické terapii, se ACV nebo VCV podává při každé recidivě podobně jako při iniciální infekci. Hlavní zásadou je podání ACV včas, tj. při prvních symptomech, pokud možno ještě před vznikem lézí. Dlouhodobé podávání se využívá především u pacientek s větším počtem recidiv (většinou více než 10 ročně) a u žen s větším rozsahem lokálního postižení (tabulka 1). Terapeutickou mož-

Tab. 1. Doporučená terapie genitálního herpesu (GH) u dospělých

Iniciální GH
acyklovir 400 mg 5x denně, 10 dní
valacyklovir 1 g 2x denně, 7 dní
Recidivující GH: zkrácená epizodická terapie 3 dny
acyklovir 400 mg 5x denně
valacyklovir 1 g 2x denně
Recidivující GH: epizodická terapie 5 dní
acyklovir 400 mg 5x denně
valacyklovir 1 g 2x denně
Recidivující GH: dlouhodobá terapie - léčba alespoň 1 rok
acyklovir 400 mg 2x denně
valacyklovir 500 mg 1x denně, při počtu >10 recidiv ročně 1g 1x denně
Recidiva GH při dlouhodobé terapii
acyklovir 400 mg 5x denně, 3 - 5 dní
valacyklovir 500 mg 2x denně, 3 - 5 dní
Asymptomatické vylučování
léčba není doporučována

Tab. 2. Léčba genitálního herpesu po 28. týdnu gravidity

Iniciální výsev v měsíci před termínem porodu	Iniciální výsev více než měsíc před termínem porodu	Recidivující projevy (větší rozsah, celkové příznaky)
Acyklovir 400 mg 5x denně do porodu	Acyklovir 400 mg 5x denně 10 dní Acyklovir 400 mg 3x denně od 36. týdne do porodu	Acyklovir 400 mg 5x denně 5 dní

ností je zkrácený režim, který začíná sám pacient při prvních příznacích výsevu. Pokud je antivirotikum nasazeno včas, významně se omezí rozsah ulcerací nebo k výsevu vůbec nedojde a podávání ACV nebo VCV lze ukončit po 3 dnech.

5.3. Terapie komplikací genitálního herpesu

Serózní meningoencefalitida a závažné periferní neuropatie komplikující GH se léčí parenterálně podávaným ACV (dávka 5mg/kg po 8 hodinách) po dobu 7 dnů. Akutní nekrotizující herpetická meningoencefalitida se rovněž léčí ACV, nicméně doporučená délka terapie je 21 dnů.

5.4. Terapie genitálního herpesu imunokompromitovaných pacientů

Rozsáhlý lokální nález se u imunokompromitovaných pacientů vždy léčí antivirotikem. Podle tíže průběhu se volí léčba perorální - ACV nebo VCV po dobu 7 při recidivujícím výsevu a po dobu 10 dnů při iniciálním výsevu GH, případně je nasazena parenterální terapie - tj. ACV 5 mg/kg po 8 hodinách, po dobu 7-10 dnů. Při diseminaci HSV infekce se podává ACV vždy parenterálně po dobu 14 dnů při postižení parenchymatózních orgánů a 21 dnů při postižení CNS.

5.5. Rezistence k antivirotikům

Výskyt primární rezistence HSV k ACV nebo VCV je nízký, pohybuje se kolem 0,2 %. Vyšší výskyt rezistence byl zjištěn u imunokompromitovaných pacientů, kde dosahuje až 6 %.

Při selhání léčby je u těchto osob vhodné vyšetřit rezistenci HSV k antivirotikům.

6. PŘENOS INFEKCE A JEHO PREVENCE

6.1.1. Způsob přenosu genitální HSV infekce a metody prevence

Genitální HSV infekce se přenáší při pohlavním styku, případně i při orálním sexu. V graviditě je možný i vertikální přenos infekce (viz článek 7). Epidemiologicky je velmi důležitý přenos v asymptomatickém období infekce. V prevenci přenosu GH jsou důležité metody bariérového sexu, změna rizikového chování a případně antivirotika, která se podávají v rámci dlouhodobé terapie recidivujících projevů infekce. Je prokázáno, že tento léčebný postup vede k redukci počtu recidiv GH i ke snížení frekvence asymptomatického vylučování HSV.

6.1.2. Riziko nákazy HIV u žen s genitálním herpesem

Ženy s recidivujícím GH mají až 3krát vyšší riziko nákazy HIV. Bylo zjištěno, že pokud jsou HIV-pozitivní ženy s recidivujícím GH léčeny cART a současně dlouhodobou terapií VCV, dochází ke sníženému vylučování HIV i HSV do vaginálního sekretu.

7. GENITÁLNÍ HERPES V GRAVIDITĚ

7.1. Přenos infekce herpes simplex virem z matky na plod a novorozence

HSV se může přenést po celou dobu těhotenství i po porodu: k 5 % nákaz dochází během gravidity (kongenitální infekce), 85 % nákaz je perinatálních a 10 % infekcí vzniká postnatálně. Přesná incidence novorozenecké HSV infekce v České republice není známa.

7.2. Riziko nákazy herpes simplex virem pro plod a novorozence v závislosti na infekci matky

Nejvyšší riziko přenosu HSV infekce v graviditě bylo zaznamenáno u matek, které prodělaly primoinfekci ve třetím trimestru těhotenství: u séronegativních rodiček se symptomatickým GH v době porodu bylo zjištěno 33-40 % riziko přenosu infekce na novorozence, naproti tomu u séropozitivních symptomatických matek s anamnézou recidivujícího GH se riziko přenosu pohybuje mezi 3-4 %.

7.3. Terapie genitálního herpesu v graviditě

7.3.1. Léčba iniciálního výsevu genitálního herpesu

Při primoinfekci během gravidity lze pro potlačení replikace viru použít terapii ACV. Během 1. trimestru je doporučeno léčit pouze závažné průběhy GH při primoinfekci HSV-2 nebo HSV-1, případně generalizovanou HSV infekci (teratologická rizika – viz 7.3.2.). Iniciální výsev GH po 28. týdnu gravidity se léčí ACV vždy (tabulka 2).

7.3.2. Léčba recidivujícího genitálního herpesu

Léčbu ACV lze zvolit v průběhu gravidity i u recidivujícího GH, pokud jsou ulcerace většího rozsahu či jsou přítomny celkové příznaky (tj. horečka, dysurické obtíže a závažné neuralgie; tabulka 2). Při použití ACV v 1. a 2. trimestru gravidity je vhodné kontaktovat teratologické centrum pro zvážení rizika pro plod a doporučení další-

ho postupu. V každém případě by měly být prováděny častější ultrazvukové gynekologické kontroly na specializovaném pracovišti.

7.4. Opatření ke snížení rizika přenosu infekce herpes simplex virem na plod nebo novorozence

Při výsevu GH u matky v době porodu je indikován císařský řez. Matka je přitom současně léčena běžnou terapeutickou dávkou ACV. Vhodné je i preventivní virologické vyšetření novorozence 2. den po porodu: vyšetřují se stěry ze sliznice spojivek a nosohltanu, nesrážlivá periferní krev a moč. U žen, které prodělaly iniciální výsev GH v graviditě nebo mají v průběhu těhotenství projevy recidivujícího GH, je vhodná farmakologická profylaxe - tj. od 36. týdne gravidity ACV 3 x 400 mg denně. Tento postup snižuje vylučování HSV-2 v době porodu a redukuje i riziko císařského řezu.

7.5. Zajištění novorozence narozeného matce s výsevem genitálního herpesu

7.5.1. Diagnostické postupy u exponovaného novorozence

V případě, že dojde k předčasné ruptuře vaku blan a novorozenec je porozen císařským řezem nebo je porod spontánní, provede se následující: 1. stěr ze sliznice nosohltanu a druhý stěr ze spojivkového vaku na suchý tampon (vloží se do sterilní zkumavky s 0,5 ml sterilního fyziologického roztoku), 2. odběr 0,5 ml nesrážlivé krve do EDTA, 3. odběr moči do sterilní zkumavky a 4. u matky se provedou stěry z eflorescencí (vyšetření PCR).

7.5.2. Zajištění exponovaného novorozence antivirotiky

Do negativity výsledků je nutné novorozence staršího 34 týdnů gestačního věku zajistit ACV i.v., a to v dávce 20 mg každých 8 hod. i.v. v infuzi trvající alespoň 1 hodinu. U nedonošených dětí se prodlužuje dávkovací interval, při poruše funkce ledvin nebo jater se redukuje dávka ACV.

U rizikových dětí by rovněž měla být monitorována sérová koncentrace ACV 2 hodiny po jeho podání (doporučené hladiny jsou 2 mcg/ml). Léčba se podává u pacientů s prokázanou infekcí bez postižení CNS po dobu 14 dnů, u novorozenců s postižením CNS až 21 dnů. Do potvrzení negativního výsledku se při ošetřování novorozence dodržují zásady bariérového režimu.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM 0021620806. Text byl schválen na XI. setkání přednostů a primářů infekčních klinik a oddělení (Černý Důl, 1.-3. dubna 2009).

Seznam zkratek

ACV, acyklovir
GH, genitální herpes
cART, complex antiretroviral therapy, komplexní antiretrovirová terapie
HIV, human immunodeficiency virus, virus lidské imunodeficience
HSV, herpes simplex virus
PCR, polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
VCV, valacyklovir

LITERATURA

1. **Ashley, RL., Wald, A.** Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. Clin Microbiol Rev, 1999, 12, 1, p. 1-8.
2. **Benedetti, J., Corey, L., Ashley. R.** Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med, 1994, 121, 11, p. 847-854.
3. **Braig, S., Chanzy, B.** Management of genital herpes during pregnancy: the French experience. Herpes, 2004, 11, 2, p. 45-47.
4. **Brown, ZA., Wald, A., Morrow, RA., et al.** Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA, 2003, 289, 2, p. 203-209.
5. **Center for Diseases Control and Prevention.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR, 2002, 51, RR-6, p. 12-17.
6. **Holub, M., Labská, K., Roubalová, K.** Recidivující genitální herpes. Klin Mikrobiol Inf Lék, 2008, 14, 2, p. 52-58.
7. **Hook, EW. 3rd, Cannon, RO., Nahmias, AJ., et al.** Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in hererosexuals. J Infect Dis, 1992, 165, 2, p. 251-255.
8. **Johnson, GL., Limon, L., Trikha, G., et al.** Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. Ann Pharmacother, 1994, 28, 4, p. 460-463.
9. **Lafferty, WE., Downey, L., Celum, C., Wald A.** Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. J Infect Dis, 2000, 181, 4, p. 1454-1457.
10. **Leone, PA., Trottier, S., Miller, JM.** Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis, 2002, 34, 7, p. 958-962.
11. **Mertz, GJ., Benedetti, J., Ashley, R., et al.** Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med, 1992, 116, 3, p. 197-202.
12. **Nahass, GT., Goldstein, BA., Zhu, WY., et al.** Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. JAMA, 1992, 268, 18, p. 2541-2544.
13. **Ouedraogo, A., Nagot, N., Vergne, L., et al.** Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. AIDS, 2006, 20, 18, p. 2305-2313.
14. **Pebody, RG., Andrews, N., Brown, D., et al.** The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. Sex Transm Infect, 2004, 80, 3, p. 185-191.
15. **Posavad, CM., Wald, A., Kuntz, S., et al.** Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190, 4, p. 693-696.
16. **Pottage, JC Jr., Kessler, HA.** Herpes simplex virus resistance to acyclovir: clinical relevance. Infect Agents Dis, 1995, 4, 3, p. 115-124.
17. **Schmutzhard, J., Merete Riedel, H., Zweygberg Wirgart, B., et al.** Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. J Clin Virol, 2004, 29, 2, p. 120-126.