

LongoVital® i behandlingen af herpes labialis

Anne Pedersen

LongoVital® (LV) er en urtebaseret tablet tilsat den i Danmark anbefalede dosis af vitaminer. Formålet med arbejdet var at undersøge LV's mulige forebyggende virkning på udbrud af recidiverende herpes labialis (RHL) gennem fire mdr.s daglig indtagelse i en placebokontrolleret, dobbeltblind, randomiseret, klinisk undersøgelse. Efter fire mdr. med enten LV eller placebo blev patienterne fulgt i yderligere fire mdr. Der blev foretaget registrering af antal, varighed og maksimal størrelse af udbrud samt subjektive vurderinger af samme. Syvogtyve patienter fik LV og 25 fik placebo.

Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to grupper mht. antal, varighed og størrelse af udbruddene. I LV-gruppen blev alle tre parametre dog reduceret efter to mdr., og reduktionen i antal af udbrud varede i hele opfølgingsperioden. Efter de fire mdr. vurderede signifikant flere patienter i LV-gruppen end i placebogruppen at antal og varighed af udbrud var reduceret sammenholdt med før undersøgelsen.

Konkluderende kunne det ikke påvises at LV var bedre end placebo i forebyggelsen af herpes labialis, selvom LV-gruppen havde færre udbrud efter to mdr., og alle de subjektive evalueringer var til fordel for LV.

Artiklen er baseret på et arbejde som tidligere er publiceret i *Oral Diseases* 2001; 7: 221-5.

Den primære infektion med herpes simplex-virus type 1 (HSV-1) eller type 2 (HSV-2) forløber normalt helt uden symptomer. Afhængig af alder og socioøkonomiske forhold vil ca. 80% af befolkningen have antistoffer mod HSV (1). Både HSV-1 og HSV-2 kan føre til orofacialt og/eller genitalt udslæt. HSV-1 er i ca. 80% af tilfældene årsag til det orofaciale udslæt, mens HSV-2 er årsagen i ca. 20% af tilfældene (Fig. 1).

Efter den primære infektion antages det at HSV forbliver latent resten af livet i trigeminus-ganglierne. Herfra kan virus reaktiveres af en lang række faktorer. De mest kendte er psykisk og fysisk stress, sollys, hormonelle svingninger, fysisk traume og ikke mindst immunsuppression. Reaktivering vil typisk føre til herpes labialis (HL, »forkølelsessår«), som ca. 20% af den voksne befolkning periodisk lider af (2,3).

Systemiske antivirale behandlinger som selektivt hæmmer DNA-replikationen af virus, fx acyclovir (4-6), valaciclovir og penciclovir (7,8), kan muligvis forebygge recidiver.

LongoVital® (LV) (DK reg. nr. 5178/75) er en tablet, baseret på tørrede, pulveriserede urter af paprika, rosmarinblade, pebermynteblade, røllikeblomst, hvidtjørnblade og -blomster samt græskarkerner, og tilsat de nationalt anbefalede doser af vitaminer.

LV har været på det skandinaviske marked siden 1975, og tidligere placebokontrollerede undersøgelser har vist en forebyggende virkning af tableterne på udbrud af recidiverende aftøs stomatitis (9,10), og hos patienter med parodontose har de medført en reduktion i graden af tandkødsblødning (*Stoltze et al.*: ikke publicerede resultater). Den kliniske virkning hos begge patientkategorier må formentlig tilskrives de påviste sideløbende forbedringer i det cellulære immunforsvar. Daglig indtagelse af LV har desuden vist sig at have en gavnlig virkning på kliniske og immuninflammatoriske sygdomsmarkører hos patienter med Sjögrens syndrom (11).

Pilotobservationer har peget i retning af at LV kunne være til gavn i forebyggelsen af HL. Formålet med nærværende arbejde var derfor at undersøge om fire mdr.s daglig indtagelse af LV sammenlignet med placebo ville have en forebyggende virkning på recidiverende HL (RHL).

Materiale og metoder

Patienter

Undersøgelsespopulationen bestod af 52 patienter, 40 kvinder og 12 mænd, med en gennemsnitsalder på 36 år (variation: 19-57 år). Det estimerede gennemsnitlige antal udbrud af RHL året forinden var 10,3 (variation: 4-45). Yderligere beskrivelse af patienterne fremgår af Tabel 1.

Inden undersøgelsens start blev forsøgsprotokollen godkendt af den lokale videnskabetiske komité. På baggrund af skriftlig information om undersøgelsen blev der indhentet såvel mundtlig som skriftlig accept om deltagelse.

Ved undersøgelsens start blev patienterne instrueret i så vidt muligt ikke at ændre indtagelse af medicamina, vitaminer og/eller kosttilskud, samt rygevaner gennem forsøgsperioden. De fik endvidere lov til at anvende de lindrende former for medikamenter som de vanligt anvendte ved udbrud af RHL.

Objektivt forekom alle patienterne ved fysisk og psykisk godt helbred. Tre patienter udgik før undersøgelsens afslutning af grunde som ikke var relateret til forsøgsmedicinen.

Undersøgelsen var designet som et klinisk, prospektivt, dobbeltblindt forsøg over otte mdr. De første fire mdr. fik patienterne på randomiseret vis enten LV eller placebo og blev herefter evalueret på ny efter fire mdr. LV-tabletterne var drageret så de ikke kunne skelnes fra placebotabletterne, som bestod af laktose.

Ved undersøgelsens start (dag 0) blev der udleveret forsøgstabletter sammen med skriftlig information om at tage tre tabletter hver dag sammen med morgenmaden. Desuden blev der udleveret registreringskemaer til udfyldelse ved hvert udbrud. På disse blev der registreret dato for start og ophør af symptomer, samt graden af smerter/ubehag for



Fig. 1. Et typisk udbrud af herpes labialis med multiple vesikler omkring underlæben.

Fig. 1. A typical outbreak of herpes labialis with vesicular eruptions of the lower lip.

Tabel 1. Karakteristika for undersøgelsespopulationen: 52 patienter med recidiverende herpes labialis (RHL).

Generelt	n	Prædisponerende faktorer for RHL		Vanlig behandling af RHL			
			n	Lokal		Systemisk	
				n		n	
Allergiske tendenser	16	Psykisk stress	40	Acyclovir salve	43	Acyclovir	3
Rygning	13	Fysisk stress	38	Diverse	14	Zink	1
Astma	3	Mekanisk traume	19				
Eksem	1	Forkølelse	21				
Nedsat stofskifte	1	Sollys	38				
Migræne	1	Præmenstruelt	16				
Dagligt medicinforbrug							
Næsespray	3						
Antikonception	2						
Acyclovir 4-800 mg	2						
Brug af kosttilskud							
Vitaminer alene	12						
Diverse	31 ¹⁾						

¹⁾ Fiskeolie, levertran, hvidløg, ginseng, gerimax, jern, calcium, zink, krom, selen, LongoVital® (n=3), homøopatisk medicin

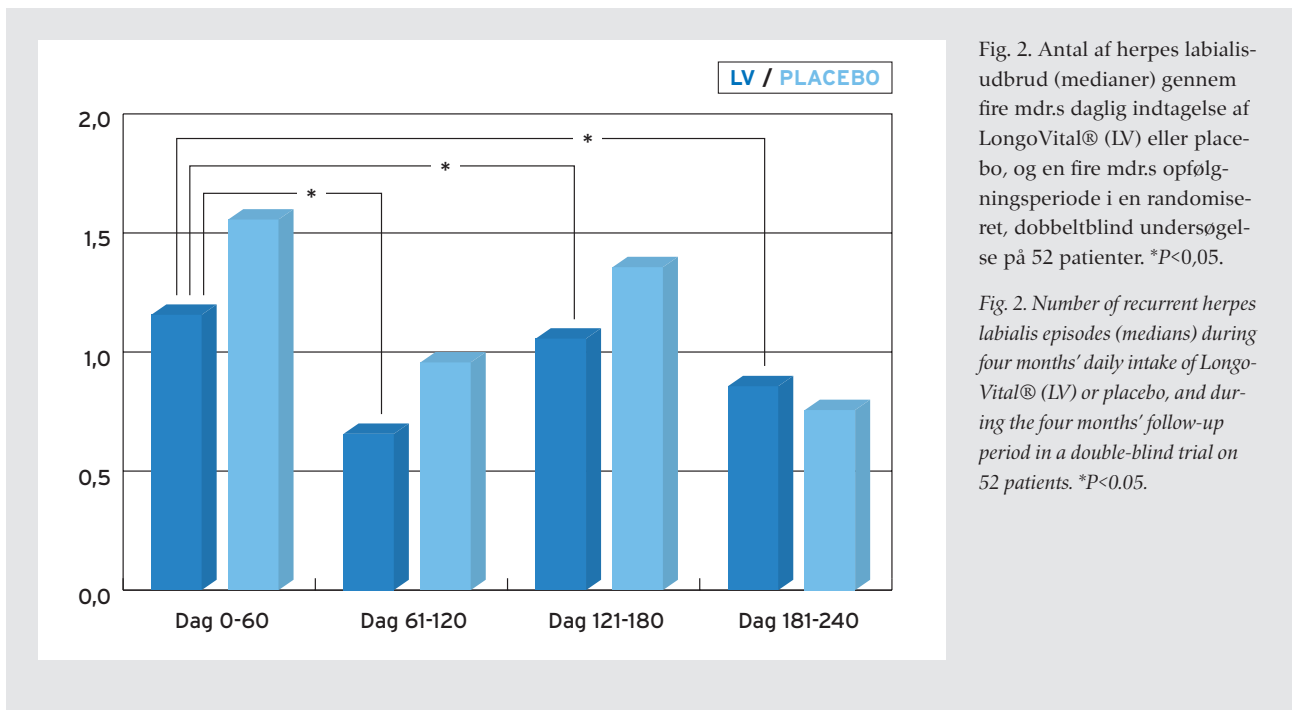


Fig. 2. Antal af herpes labialis-udbrud (medianer) gennem fire mdr.s daglig indtagelse af LongoVital® (LV) eller placebo, og en fire mdr.s opfølgningsperiode i en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse på 52 patienter. * $P < 0,05$.

Fig. 2. Number of recurrent herpes labialis episodes (medians) during four months' daily intake of LongoVital® (LV) or placebo, and during the four months' follow-up period in a double-blind trial on 52 patients. * $P < 0.05$.

hver dag ved udbrud på en 100 mm visuel analog skala. På skemaerne blev patienterne desuden bedt om at registrere den maksimale størrelse af sårene ved udbrud, samt at notere hvilken lindrende behandling de havde brugt.

Evalueringer

Patienterne returnerede registreringsskemaerne efter én md. (dag 30), efter fire mdr. (dag 120 (tabletterapiets afslutning)) og endelig efter otte mdr. (dag 240). Dag 120 blev patienterne bedt om at vurdere om antal og varighed samt smerte/ubehag ved udbruddene var »uændret«, »tiltaget« eller »reduceret« sammenholdt med før undersøgelsen. Dag 240 blev de samme spørgsmål stillet på basis af deres RHL-oplevelse i opfølgingsperioden sammenholdt med før respektiv under tabletterapiet. Dag 240 blev patienterne endelig også adspurgt om periodepræference: »tabletterapiet«, »opfølgingsperioden« eller »ingen periodepræference«.

Behandlingseffekt

Behandlingseffekten blev vurderet ud fra følgende kriterier:

- 1) antal af udbrud,
- 2) varighed af smerte/ubehag,
- 3) maksimal synlig størrelse af læsionerne,
- 4) subjektiv helhedsvurdering af antal, varighed og smerte/ubehag ved udbruddene, og
- 5) subjektiv periodepræference.

Statistiske metoder

Friedmans og Wilcoxon's test for parrede observationer blev anvendt til analyse af data inden for samme gruppe, og parametrene imellem blev analyseret vha. Mann-Whitneys U-test. Frekvenser blev testet med fortegnstesten.

P -værdier under 0,05 (tosidet) blev betragtet som statistisk signifikante.

Resultater

Det estimerede antal af RHL-udbrud året før undersøgelsen tenderede til at være højere i placebo- end i LV-gruppen ($P=0,09$). I de tidligere studier med LV har det været to mdr. før en positiv effekt har kunnet påvises. De kliniske parametre i denne undersøgelse blev derfor evalueret over en periode på to mdr.

Antal af udbrud

Der var ingen statistisk signifikant forskel i antallet af udbrud mellem LV- og placebo-gruppen i nogen af perioderne (Fig. 2). I LV-gruppen kom der dog en signifikant reduktion i antallet af udbrud efter to mdr. (Fig. 2, $P < 0,05$). Denne reduktion persisterede i hele opfølgingsperioden.

Varigheden af udbrud

Der var ingen statistisk signifikant forskel i varigheden af udbrud mellem LV- og placebo-gruppen i nogen af perioderne

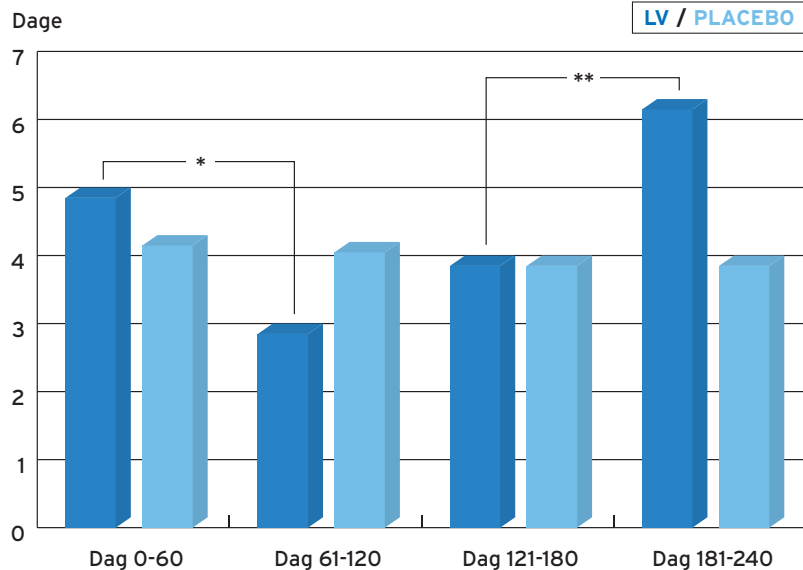


Fig. 3. Varigheden af herpes labialis-udbrud (medianer) gennem fire mdr.s daglig indtagelse af LongoVital® (LV) eller placebo, og en fire mdr.s opfølgingsperiode i en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse på 52 patienter. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Fig. 3. Duration of recurrent herpes labialis episodes (medians) during four months' daily intake of LongoVital® (LV) or placebo, and during the four months' follow-up period in a double-blind trial on 52 patients. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

(Fig. 3). I LV-gruppen faldt varigheden af udbrud dog signifikant efter to mdr. (Fig. 3, $P < 0,05$) og steg på ny i opfølgingsperioden (Fig. 2, $P < 0,01$).

Maksimal størrelse af udbrud

Der var ingen statistisk signifikant forskel i udbruddenes maksimale størrelse mellem LV- og placebogruppen i nogen af perioderne (Fig. 4). I LV-gruppen faldt udbruddenes størrelse dog signifikant efter to mdr.s indtagelse (Fig. 4, $P < 0,05$). Denne reduktion varede to mdr. efter tabletindtagelsens ophør (Fig. 4).

Subjektive evalueringer af antal, varighed og smerte/ubehag ved udbrud

Dag 120: Signifikant flere patienter i LV- end i placebogruppen vurderede antallet af udbrud (20 vs. 12, $P < 0,05$) og varigheden af udbruddene (16 vs. 8, $P < 0,05$) til at være reduceret sammenholdt med før undersøgelsen. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne mht. smerte/ubehag fra udbruddene.

Dag 240: Der var ingen signifikant forskel mellem de to gruppers vurderinger fra opfølgingsperioden sammenholdt med før undersøgelsen. Signifikant flere patienter i LV-gruppen vurderede dog at varighed og smerte/ubehag ved udbrud i opfølgingsperioden var tiltaget sammenholdt med tabletperioden ($P < 0,01$).

Periodepræference

Der var ingen signifikant forskel i periodepræference mellem de to grupper.

Diskussion

Der findes ingen entydig dokumentation for at systemiske, specifikke antivirale behandlinger med acyclovir (4-6), valaciclovir og penciclovir (7,8) har en forebyggende virkning på udbrud af RHL.

I nærværende undersøgelse reducerede LV sammenholdt med placebo ikke signifikant antal, varighed eller størrelse af herpesudbruddene. I LV-gruppen kom der dog en signifikant reduktion af alle tre RHL-parametre efter to mdr.s indtagelse. Reduktionen i antallet af udbrud varede i fire mdr. efter tabletindtagelsens ophør, og reduktionen i læsionernes størrelse varede i to mdr. efter tabletindtagelsens ophør. Varigheden af udbrud steg signifikant i opfølgingsperioden.

Efter tabletperioden på fire mdr. var de subjektive vurderinger signifikant til fordel for LV, og efter opfølgingsperioden vurderede flere patienter i LV-gruppen end i placebogruppen at alle sygdomsparametre var øget sammenholdt med tabletperioden.

RHL-parametrene faldt i LV-gruppen, men der var ingen signifikante forskelle mellem de to grupper. En delvis forklaring herpå kunne være at placebogruppen syntes at lide af RHL i sværere grad end LV-gruppen, idet det estimerede an-

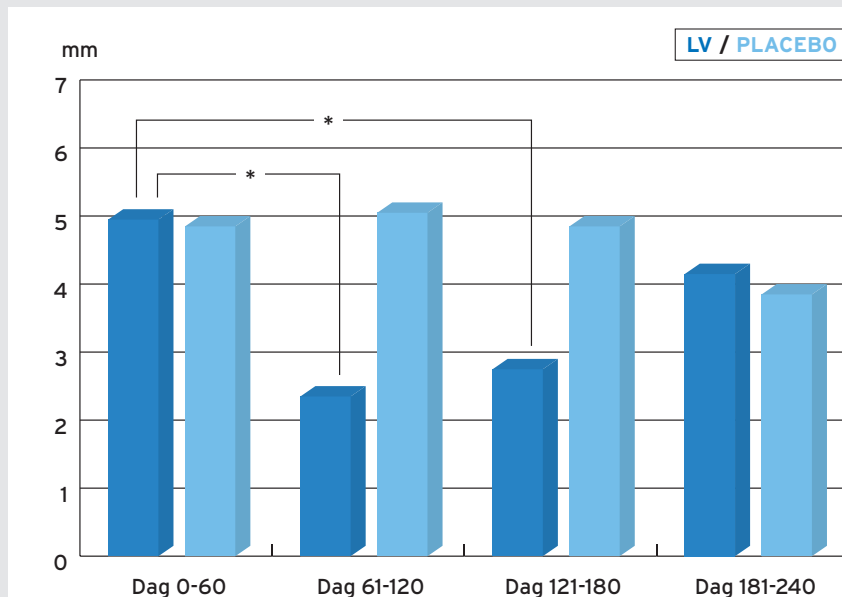


Fig. 4. Maksimal størrelse af herpes labialis udbrud (medianer) gennem fire mdr.s daglig indtagelse af LongoVital® (LV) eller placebo, og en fire mdr.s opfølgingsperiode i en dobbeltblind, randomiseret undersøgelse på 52 patienter. * $P < 0,05$.

Fig. 4. Maximal size of recurrent herpes labialis lesions (medians) during four months's daily intake of LongoVital® (LV) or placebo, and during the four months' follow-up period in a double-blind trial on 52 patients. * $P < 0.05$.

tal af udbrud året forinden var højere i placebogruppen.

I de tidligere studier med LV på patienter med recidiverende aftøs stomatitis (9,10) og parodontose (Stoltze *et al.*: ikke publicerede resultater) blev der påvist en samtidig bedring af det cellulære immunforsvar. En sådan kunne også være forklaringen på den gavnlige virkning på RHL i LV-gruppen, idet et nedsat cellulært immunforsvar er en vigtig faktor for infektion med HSV (1). LV's indvirkning på immunsystemet skyldes formentlig en synergisme mellem vitaminerne og diverse sporstoffer i urterne (12).

Konkluderende viste undersøgelsen at LV ikke var bedre end placebo i forebyggelsen af recidiverende herpes labialis, men LV-gruppen havde dog færre udbrud efter to mdr.s indtagelse, og de subjektive vurderinger var alle til fordel for LV.

Undersøgelsen er udført med økonomisk støtte fra Paramedical A/S.

English summary

LongoVital® in the treatment of herpes labialis

LongoVital® (LV) (DK. Reg. No. 5178/75) is a herbal-based tablet enriched with the recommended daily doses of vitamins. The present study was undertaken to investigate possible prevention of recurrent herpes labialis (RHL) during four months' daily intake of LV in a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial.

Patients with a minimum of four yearly HL episodes were

included in the study. They were given either LV or placebo for four months and followed-up for another four months. The number, duration and maximal size of lesions were assessed.

Twenty-seven patients received LV and 25 patients placebo. There were no statistically significant differences between LV and placebo groups with respect to number, duration and size of lesions. Within the LV group, however, there was a decrease in all three parameters after two months' intake of LV ($P < 0.05$). The decrease in the number of HL episodes in the LV group lasted during the entire follow-up period ($P < 0.05$). At the end of the medication period, significantly more patients in the LV-group than in the placebo group assessed the number and duration of recurrences to be reduced compared with before the trial ($P < 0.05$).

Concludingly, LV was not superior to placebo in the prevention of RHL, although subjective assessments were in favour of LV, and the LV group had less episodes after two months on the tablets.

Litteratur

- Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology*. New York: Raven Press; 1990. p. 1852-4.
- Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 27 (Suppl 36); 1976. p. 103.
- 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.
4. Spruance SL, Stewart JCB, Rowe NH, McKeough MB, Wenerstrom G, Freeman DJ. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis* 1990; 161: 185-90.
 5. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, Dumois JA, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 268-72.
 6. Raborn GW, Martel AY, Grace MGA, McFaw WT. Oral acyclovir in prevention of herpes labialis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 55-9.
 7. Spruance SL, Rowe NH, Raborn GW, Thibodeau EA, D'Ambrosio JA, Bernstein DI. Peroral famciclovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis: A double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, multicenter trial. *J Infect Dis* 1999; 179:303-10.
 8. Emmert DH. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1697-706, 1708.
 9. Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. LongoVital® in the prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990a; 19: 371-5.
 10. Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Ryder L, Winther K. Immunomodulation by LongoVital® in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990b; 19: 376-80.
 11. Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, Høier-Madsen M. LongoVital in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 533-8.
 12. Chandra RK, Newberne PM. In: Chandra RK, Newberne PM, editors. Nutrition, immunity and infection. Mechanisms of interaction. New York: Plenum Press; 1977.

Forfatter

Anne Pedersen, specialtandlæge, dr. et lic. odont.
Jyllinge Centret 21, 4040 Jyllinge