

HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARININ SAĞALTIMINDA YENİ GELİŞMELER

Deniz GÖKENGİN

Son yıllarda, antiviral sağaltıma ilişkin çalışmalar, sıklığı giderek artmakta olan HIV ve hepatit virüsleriyle oluşan infeksiyonların sağaltımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak, HIV ile infekte ve AIDS'li hastalar başta olmak üzere, transplantasyonlar ve malinitelere bağlı bağışık yetmezliklerin artması, bu hasta gruplarında herpesvirüslerin neden olduğu infeksiyonların giderek artış göstermesine neden olmuştur. Ayrıca, HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 gibi herpervirüslerin HIV infeksiyonlarının patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (14). Tüm bu nedenlerden dolayı, herpesvirüs infeksiyonlarının sağaltımı da en az HIV infeksiyonunun sağaltımı kadar önem kazanmıştır.

Herpesvirüs infeksiyonlarının sağaltımında günümüze değin en çok kullanılmış ve en fazla deneyim kazanılmış olan ilaç asiklovirdir (ACV). Asiklovir ile 10 yılı aşkın bir süre boyunca elde edilmiş olan deneyimler, bu ilacın birçok herpesvirüs infeksiyonunun sağaltımında etkili ve başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak, son yıllarda, özellikle bağışık yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan sitomegalovirüs (CMV), HHV-8 ve Epstein-Barr virüs (EBV) gibi virüslere bağlı ciddi infeksiyonlarda bu ilacın etkili olmaması, ayrıca yine aynı hasta grubunda görülen, herpes simpleks virüs (HSV)-1 ve -2 ile varisella-zoster virüsüne (VZV) bağlı infeksiyonlarda, ACV'ye dirençli kökenlerin görülmeye başlanması, yeni antivirallerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır (23).

Günümüzde, bağışıklığı yeterli ve yetersiz hastalardaki HSV ve VZV'ye bağlı infeksiyonların sağaltımı için önerilen ilaçlar ACV, famsiklovir (FCV), valasiklovir (VCV) ve foskarnettir (5,17,29,30).

Asiklovir, bağışıklık sistemi sağlam veya yetersiz olan hastalardaki primer ve rekürren genital herpes, primer jinjivostomatit ve rekürren labiyal herpes, herpetik ansefalit, proktit ve keratit gibi hastalıkların sağaltımında günümüze değin başarıyla kullanılmıştır ve halen ilk seçenek ilaç olma özelliğini korumaktadır (6,32,37). Bu ilaç, primer infeksiyonun erken döneminde uygulandığında, virüs atılım süresini ve iyileşme zamanını kısaltmakta ve lezyonların iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ancak nüks oranı üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır (10,11,37) ve rekürren epizotlardaki yararları ise daha kısıtlıdır.

Asiklovirin epizodik genital herpes sağaltımı için önerilen dozları 5-10 gün süreyle 200 mgx5/gün, diğer mukokütanöz infeksiyonlar ve oküler infeksiyonlar için 400 mgx5/gün, genital herpesin sürekli baskılanması içinse 1-6 yıl süreyle günde 800-1000 mg'dır (6,10-13). Bağışık yetmezliği olan hastalarda 4 ay boyunca yüksek doz (800 mgx4/gün) kullanımının, virüs atılımını tam olarak durdurduğu gösterilmiştir (32).

Famsiklovir ve valasiklovirin kullanıma sunulmasıyla birlikte, bu ilaçların HSV infeksiyonlarının sağaltımında kullanımına ilişkin, plasebo ve ACV ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmış ve her iki ilacın da plasebodan üstün ve ACV'den daha düşük dozlarda en az ACV kadar etkili oldukları ortaya çıkmıştır. Her iki ilaç da ACV'den daha iyi absorbe olmaktadır; ancak ACV'ye dirençli kökenler üzerinde etkili değildirler ve klinik etkinlik açısından AVC'ye bir üstünlükleri saptanmamıştır.

Valasiklovirin, birincil genital herpesin sağaltımında 10 gün süreyle 1000 mgx2 gün,

rekürren herpesin epizodik sağaltımında ise 5 gün süreyle 500 mgx2/gün dozda kullanılması önerilmektedir. Bu dozlarla yapılan çalışmalarda etkinliği, plasebodan çok üstün, ACV'ye ise eşdeğer bulunmuştur (6,14,15,32,37). VCV'nin sürekli baskılayıcı sağaltımındaki değeri de araştırılmış ve henüz yeterli deneyim olmamakla birlikte, etkili bulunmuştur. Bu konudaki farklı çalışmalarda değişik doz uygulamaları yapılmış ve 250 mgx2/gün veya 500 mgx1/gün şeklindeki uygulamaların ACV'nin etkinliği ile eşdeğer olduğu saptanmıştır (16,17,32).

Valasiklovirin, HIV ile infekte kişilerde, 1 yıl süreyle 500 mgx2/gün dozda verildiğinde, anogenital HSV nükslerini de ACV'ye eşdeğer bir etkinlik göstererek önlediği görülmüştür (13).

HSV infeksiyonlarının sağaltımı amacıyla yakın zamanda kullanıma sunulmuş olan FCV de benzer infeksiyonlarda etkili bulunmuştur. FCV, birincil ve rekürren genital herpesin epizodik sağaltımında 5-10 gün süreyle 125-500 mgx3/gün dozlarda kullanıldığında, virüs atılım zamanını kısaltmak, lezyon iyileşmesini ve semptomların kaybolmasını hızlandırmak açısından plasebodan üstün ve en az ACV kadar etkili bulunmuştur (19,20). Sürekli baskılayıcı sağaltım için FCV ile yapılan çalışmalar henüz yeterince uzun bir zamanı kapsamamakla birlikte, 125-250 mgx2-3/günlük dozların plaseboya göre üstün etkinlik gösterdikleri ve günde 250 mgx2 şeklindeki doz uygulamasının ise en etkili rejim olduğu belirlenmiştir (21). FCV'nin ayrıca, ultraviyole ile indüklenen herpes labiyalisin sağaltımında, 5 gün süre ile 500 mgx3 şeklinde uygulandığında, lezyonların ortaya çıkışını geciktirdiği ve iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (22).

Famsiklovir ve valasiklovirin kullanımını kısıtlayan iki faktörden biri, parenteral uygulamaları, diğeri de ACV'ye dirençli kökenler üzerinde etkili olmamalarıdır (32). Pensiklovir (PCV) parenteral kullanım olanağı, foskarnet de ACV'ye dirençli kökenlere de etkili olma özellikleri ile, özellikle bu iki faktörün önem taşıdığı, immün yetmezliği olan hastalarda FCV ve VCV'ye üstünlük taşımaktadırlar.

Bağışık yetmezliği olan hastalarda HSV'nin sağaltımı için intravenöz PCV 7 gün boyunca günde 5 mg/kgx2-3 dozda kullanılmış ve ACV ile karşılaştırılmıştır. PCV'nin tüm dozları, lezyonların iyileşme zamanı, virüs atılımının sonlanması ve yan etkiler açısından ACV'ye eşdeğer bulunmuştur (18). Ayrıca PCV'nin % 1'lik krem formu herpes labiyalisin topikal sağaltımında denenmiş, lezyonların ve ağrının iyileşmesini hızlandırma ve virüs salınımının süresini kısaltmada plaseboya göre üstün bulunmuştur.

HSV-1'e bağlı stromal keratitin sağaltımı için de çalışmalar sürdürülmektedir. ACV'nin oftalmik pomadı ile uygulanan topikal sağaltıma, topikal siklosporin A eklenmesinin, hem nekrotizan hem de nonekrotizan keratitin iyileşmesine önemli ölçüde katkı sağladığı görülmektedir (15).

Herpesvirüsler grubundan varisella-zoster virüsünün oluşturduğu hastalıklardan biri olan suçiçeğinin, bağışıklığı yeterli konakta sağaltımı mutlak gerekli değildir. Ancak, ilk 24 saat içinde başladığı takdirde, günde 20 mg/kgx3 dozda, 5-7 gün süre ile uygulanan ACV'nin, bu hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (10,17). Diğer taraftan, aynı virüsün neden olduğu herpes zoster ise ağır seyirli ve ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, lezyonların iyileşmesini hızlandırmak, ağrıyı azaltmak ve postherpetik nevraljiyi önlemek için sağaltılması gerekmektedir. Bu amaç için ACV yıllarca kullanılmış ve yüksek doz ACV'nin (800 mgx5/gün) lezyonların süresini kısalttığı, fakat akut ağrı ve postherpetik nevralji üzerinde bir etkisi bulunmadığı anlaşılmıştır (25). FCV'nin ise, sağaltıma erken başlamak koşuluyla, 250-750 mgx3/gün şeklinde kullanıldığında, ACV'ye göre akut ağrıda daha hızlı bir iyileşme sağladığı ve postherpetik nevralji oranını azalttığı gözlenmiştir (16,26,27). Benzer şekilde VCV'nin de (1000 mgx3/gün),

akut ağrının iyileşmesinde ACV'ye göre daha etkili olduğu ancak postherpetik nevralji üzerinde etkisinin bulunmadığı saptanmıştır (29).

Bir diğer herpesvirüs olan CMV, transplantasyon hastalarında ciddi infeksiyonlar oluşturarak organ reddine yol açması ve AIDS'li hastalarda görme kaybıyla sonuçlanan retinitin etkeni olması nedenleriyle günümüzde önemi giderek artan virüsler arasında bulunmaktadır.

Yakın zamana dek, CMV replikasyonu üzerinde etkili bulunan gansiklovir (GCV), yalnız AIDS'li hastalardaki retinitlerin sağaltımında damar içi yoldan kullanılmaktaydı. Günümüzde, retinit sağaltımı için GCV'nin alternatif uygulama yolları denenmekte ve bunun yanı sıra, yeni ilaçların da kullanımı gündeme gelmektedir. Ayrıca, bu ilaçlardan bazılarının trasplantasyon sonrası profilaktik kullanımları da araştırılmaktadır.

CMV retinitinin sağaltımı için onaylanmış ilaçlar, GCV (oral, damar içi, göz içi implant), foskarnet, sidofovir ve fomivirsendir. Bu ilaçlar arasında en çok tercih edilen, damar içi yoldan uygulanan GCV'dir. GCV'nin, başlangıçta 14-21 gün boyunca 5 mg/kgx2 dozda uygulanması, daha sonra dozu 5 mg/kg/gün şeklinde ayarlanarak yaşam boyu idame sağaltımına geçilmesi önerilmektedir (10,17,30). Yeni tanı konulmuş retinit olgularında % 90-100 etkilidir. Ancak, olguların % 8'inde 3 ay içinde direnç, idame sağaltımı sırasında ise ilacın gözde terapötik düzeylerin altında kalması nedeniyle nüks gelişebildiği bildirilmektedir (21).

Uzun süre boyunca damar içi yoldan GCV kullanımı sırasında, katetere bağlı komplikasyonların gelişmesi nedeniyle, damar içi rejime bir alternatif olarak oral GCV kullanımı gündeme gelmiştir. Oral GCV kullanımında direnç gelişimi ve hastalığın ilerlemesi, damar içi yoldan kullanıma göre daha hızlı olmaktadır (dirençli köken oranı % 6.5/3.1) (11). Ayrıca, biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, sık aralıklarla kullanılması gerekmektedir. Düşük dozda (3 g/gün) uygulanan oral GCV, özellikle görmeyi tehdit eder düzeydeki hastalıklarda önerilmezken, yüksek doz (4.5 veya 6 g/gün) GCV, uzun süreli baskılayıcı sağaltımda, kateterle ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için tercih edilebilir (10,21).

Gansiklovir ayrıca, CMV retinitinde intravitreal implant şeklinde de kullanılmaktadır. İmplant ile göz içinde elde edilen ilaç düzeylerinin, damar içi uygulama ile elde edilenden yaklaşık 4 kat daha fazla olması nedeniyle, retinit gelişme süresi damar içi sağaltımdakine göre belirgin derecede daha uzundur. Özellikle oral GCV ile birlikte kullanılması halinde, etkinliği daha da artmakta ve standart uygulamadan daha üstün bulunmaktadır (32).

Oral veya damar içi GCV kullanan hastalarda dikkati çeken bir başka özellik de bu hastalarda Kaposi sarkomu gelişme riskinin sırasıyla % 75 ve % 93 oranında azalmış olmasıdır (32).

Foskarnet, hem asiklovire dirençli HSV, hem de gansiklovire dirençli CMV kökenleri ile oluşan infeksiyonların sağaltımında önerilen bir ilaçtır (2,30). İndüksiyon sağaltımı (90 mg/kgx2/gün) 14-21 gün uygulandıktan sonra, 90 mg/kg/gün'lük doz uygulaması ile yaşam boyu idame sağaltımı sürdürülür. Ancak bu ilaçla da nüksler kaçınılmazdır (21,32). Oral GCV ile kombine şekilde intravitreal foskarnet uygulaması da CMV retinitinin sağaltımı için bir diğer alternatiftir (32).

Sidofovir hem insan herpesvirüslerine, hem de adeno, poks ve papovavirüslere etkili olduğu gösterilmiş bir antiviraldir. CMV retinitinde iki hafta boyunca haftada bir kez 5 mg/kg damar içi yoldan kullanıldıktan sonra, yaşam boyu iki haftada bir 5 mg/kg dozda uygulanması önerilmektedir (21). Sidofovir ayrıca, AIDS'li hastalardaki ACV'ye yanıt vermeyen mukokütanöz lezyonlarda % 1'lik krem şeklinde de kullanılmış ve lezyonların iyileşmesinde, virüs atılımının ve ağrının azalmasında etkili bulunmuştur (32).

Fomivirsen, diğer ilaçlara tolerans gösteremeyen veya bu ilaçların kullanımının kont-

rendike olduğu ya da daha önceki sağaltımlara yeterli yanıt vermemiş AIDS'li hastalardaki CMV retinitinde, oral GCV ile kombine edilmesi önerilen, alternatif bir ilaçtır. On beş gün boyunca günde 330 µg dozda uygulandıktan sonra, yaşam boyu aylık uygulamalara geçilir.

Son yıllarda, transplantasyon sonrası CMV ve EBV'ye bağlı olarak gelişen komplikasyon ve hastalıkların önlenmesi amacıyla, çeşitli antivirallerin profilaktik olarak kullanımları konusunda çalışmalar yapılmıştır. Kemik iliği, böbrek ve kalp transplantasyonlarından sonra CMV'ye bağlı aktif enfeksiyon, organ reddi, kalp damarlarında ateroskleroz ve ölüm gibi istenmeyen komplikasyonların gelişme olasılığı yüksektir. Kalp transplantasyonu yapılmış olan hastalarda, operasyon sonrasındaki ilk hafta içinde başlanan ve 4 hafta boyunca uygulanan GCV'nin, özellikle seronegatif alıcılarda, hastanın kalsiyum blokeri ilaçlar kullanmaması koşuluyla, transplantasyon sonrası koroner arter hastalığı gelişmesini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. (36). Benzer şekilde, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda, 3 ay boyunca VCV kullanılmasının, hem seronegatif, hem de seropozitif olgularda CMV enfeksiyonu gelişme insidansını, ayrıca, sadece seronegatif alıcılardaki akut greft reddini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, her iki hasta grubunda HSV'ye bağlı, seronegatif alıcılarda ise herpesvirüs dışı enfeksiyonların sıklığını da azalttığı saptanmıştır (20).

EBV transplant hastalarında, enfeksiyöz mononükleoz benzeri hastalıktan, lenfomalara kadar değişen bir spektrum içinde, lenfoproliferatif bozukluklara yol açmaktadır. Yakın zamanda yapılmış olan iki çalışma, bazı antiviral ilaçların, bu komplikasyonların gelişmesini engellemek amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Oertel ve arkadaşları (26), kalp transplantasyonundan 3 yıl sonra akut red belirtileri gösteren ve EBV'ye bağlı B hücresi lenfoproliferasyonu kanıtları bulunan bir hastada 1 ay süreyle foskarnet kullanımı sonucunda, pulmoner tutuluşun tamamen gerilediğini göstermişlerdir. Benzer şekilde bir başka çalışmada, transplantasyondan yıllar sonra, ACV kullanımının, özellikle güçlü immüno-süpresif etkiye sahip bir ilaç olan mikofenolat mofetil ile birlikte olduğunda, hem primer, hem de reaktive olmuş EBV enfeksiyonlarına karşı belirgin korunma sağladığı gösterilmiştir (3).

KAYNAKLAR

- 1- Balfour Jr HH: Management of CMV disease with antiviral drugs, *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7):S849 (1990).
- 2- Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1546 (1995).
- 3- Birkeland SA, Andersen HK, Hamilton-Dutoit SJ: Preventing acute rejection, EBV infection and posttransplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation: use of acyclovir and mycophenolate mofetil in steroid-free immunosuppressive protocol, *Transplantation* 67:1209 (1999).
- 4- Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al: Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double blind clinical trial, *Genitourin Med* 2:110 (1997).
- 5- Boyd MR, Safrin S, Kern ER: Penciclovir: a review of the spectrum of activity, selectivity, and cross-resistance pattern, *Antiviral Chem Chemother* 4 (Suppl):S3 (1993).

- 6- Burkhart GC, Burkhart KM: Perspectives concerning genital herpes, *Infect Med* 16:525 (1999).
- 7- Davey PG: New antiviral drugs, *Br Med J* 300:793 (1990).
- 8- Degreef H and the Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group: Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients, *Int J Antimicrob Agents* 4:241 (1994).
- 9- Diaz-Mitoma F, Subbald RG, Shafron SD and the Collaborative Famciclovir Genital Herpes Suppression Group: Famciclovir suppression of recurrent genital herpes, *36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans (1996).
- 10- Dobkin JF: Oral ganciclovir: A new option for CMV, *Infect Med* 12:158 (1995).
- 11- Drew WL, Stempien J, Andrews J, et al: Cytomegalovirus (CMV) resistance in patients with CMV retinitis and AIDS treated with oral or intravenous ganciclovir, *J Infect Dis* 179:1352 (1999).
- 12- Drysor YJ, Dillon M, Lovett M et al: Treatment of first episodes of genital Herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized, double-blind controlled trial in normal subjects, *N Engl J Med* 308:916 (1983).
- 13- Gold J, Bell A: Valaciclovir prevents herpes simplex virus recurrences in HIV-infected individuals- A double blind controlled trial, *20th International Congress of Chemotherapy*, Sydney (1997).
- 14- Griffiths P: The herpesvirus family in the 21st century, *Antiviral Chem Chemother* 8 (Suppl 1):S11 (1997).
- 15- Heiligenhaus A, Steuhl KP: Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: A pilot study, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:435 (1999).
- 16- Irani DN, Johnson RT: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia, *Infect Med* 13:897 (1996).
- 17- Keating MR: Antiviral agents, *Mayo Clin Proc* 67:160 (1992).
- 18- Lazarus HM, Belanger R, Candoni A, Aoun M, Jurewicz R, Marks L and the Penciclovir Immunocompromised Study Group: Intravenous penciclovir for treatment of herpes simplex infections in immunocompromised patients: Results of a multicenter, acyclovir-controlled trial, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1192 (1999).
- 19- Loveless M, Harris W, Sacks S: Treatment of first episode genital herpes with famciclovir, *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington (1995).
- 20- Lowance D, Neumayer H-H, Legendre CM, Squifflet J-P, Kovarik J, Brennan PJ, Norman D, Mendez R, Keating M, Coggon GL, Crisp A, Lee IC: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation, *N Engl J Med* 340:1462 (1999).
- 21- Martin D: Treatment of cytomegalovirus retinitis, *HIV/AIDS Clinical Management*, Volume 4 (1999).
- 22- McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ: Oral acyclovir in acute herpes zoster, *Br Med J* 293:1529 (1986).
- 23- Mertz GJ: Herpes simplex virus infections, "GJ Galasso, RJ Whitley, TC Merigan (eds): *Antiviral Agents and Human Viral Disease*, 4. baski" kitabında s. 305, Lippincott-Raven Publishers (1997).
- 24- Mertz GJ, Jones CC, Mills J, et al: Long term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter, double-blind trial, *JAMA* 260:201 (1988).
- 25- 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* 1:926 (1988).

- 26- Oertel SH, Ruhnke MS, Anagnostopoulos I, Kahl AA, Frewer AF, Bechstein WO, Hummel MW, Riess HB: Treatment of Epstein-Barr virus-induced posttransplantation lymphoproliferative disorder with foscarnet alone in an adult after simultaneous heart and renal transplantation, *Transplantation* 67:765 (1999).
- 27- Patel R, Crooks RJ, Bell SR and the European/Australian Valaciclovir HSV Study Group: Once daily valaciclovir for suppression of recurrent genital herpes-the first placebo-controlled clinical trial, *1st European Congress of Chemotherapy*, Glasgow (1996).
- 28- Patel R, Delehanty J and the International Valaciclovir HSV Study Group: Valaciclovir for the treatment of first episode genital herpes, *1st European Congress of Chemotherapy*, Glasgow (1996).
- 29- Perry CM, Faulds D: Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections, *Drugs* 52:754 (1996).
- 30- Pue M, Benet LZ: Pharmacokinetics of famciclovir in man, *Antiviral Chem Chemother* 4 (Suppl):S47 (1993).
- 31- Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD for the Canadian Famciclovir Study Group: Patient initiated, twice-daily, oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, multicenter trial, *JAMA* 276:44 (1996).
- 32- Snoeck R: Treatment of herpes simplex virus infections, *Infect Med* 16:249, 256, 261 (1999).
- 33- Spruance SL, Rowe N, Raborn GW, Thibodeau E, Bernstein D, D'Ambrosio J: Oral famciclovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes labialis: A double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, multicentered trial, *Proceedings of the Interscientific Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract 205, San Fransisco (1995).
- 34- Stone KM, Wittington WL: Treatment of genital herpes, *Rev Infect Dis* 12 (Suppl):S610 (1990).
- 35- Tyring SK and the International Valaciclovir HSV Study Group: Once daily valaciclovir for suppression of genital herpes-resulting from large, international, controlled study, *American Academy of Dermatology*, San Fransisco (1997).
- 36- Valantine HA, Gao S-Z, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, Stinson EB, Brown BW, Merigan TC, Schroeder JS: Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis. A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study, *Circulation* 100:61 (1999).
- 37- Wooley P: Genital herpes: treatment guidelines, *Medscape Women's Health Journal* 2:5:<http://www.medscape.com> (1999).