

# GÜRTELROSE: INTERAKTIONEN BEACHTEN



Eine Erkrankung an Gürtelrose/Herpes zoster ist bei älteren Menschen häufig. In Deutschland erkranken hieran jährlich 1,3 Prozent der Menschen mit 70 Jahren und älter.[1] Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 25 bis 50 Prozent, das heißt, jeder zweite bis vierte Bundesbürger erkrankt im Laufe seines Lebens an einer Gürtelrose.[2] Der folgende Artikel erläutert, welche Interaktionen beim Einsatz des Wirkstoffs Brivudin (Zostex® und Generika) zum Tragen kommen können.

**D**as Varizella zoster Virus, das bei Erstinfektion im Kindesalter die Windpocken auslöst und nach deren Abheilen in den Spinal- und Hirnnervenganglien lebenslang schlummert, kann in erster Linie bei immungeschwächten Menschen eine Zweiterkrankung in Form von Gürtelrose auslösen. In Europa geht man davon aus, dass die Bevölkerung zu 90 Prozent mit dem Virus durchseucht ist.[3] Herkömmlich wird die Erkrankung im Frühstadium mit gruppiertem Bläschenbildung einseitig entlang der sensiblen Nervenbahnen, vorrangig an der Brust, aber auch am Nacken und im Gesichts- und Augenbereich, mit Aciclovir (Zovirax® und Generika) oral behandelt, sofern der Patient als hinreichend immunkompetent bezeichnet werden kann. Stark immunsupprimierte Patienten sollten hingegen parenteral versorgt werden. Die orale Einnahme von Aciclovir ist für den Patienten unpraktisch, da fünfmal täglich daran gedacht werden muss, die Tabletten einzunehmen. Deswegen wird anstelle von Aciclovir unter anderem gerne Brivudin verordnet, das nur einmal täglich do-

siert wird und hochspezifisch das Varizella zoster Virus und den verwandten Herpes simplex 1 Virus hemmt. Eine Zulassung besteht für orales Brivudin jedoch derzeit in Deutschland nur für die Behandlung der Gürtelrose bei immunkompetenten Erwachsenen. Neben Aciclovir und Brivudin stehen als weitere Nukleosidanaloga Valaciclovir (Valtrex® und Generika) und Famciclovir (Famvir®) zur systemischen Behandlung der Gürtelrose auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zur Verfügung. Die vier antiviralen Wirkstoffe Aciclovir, Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir werden nach der aktuellen deutschsprachigen AWMF-Leitlinie gleichrangig empfohlen.

Brivudin wird nach Resorption in der Leber durch die Thymidinphosphorylase umgewandelt in ein Uracil-derivat, welches als 2,4-Pyrimidindion an die Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) irreversibel bindet.[4] Die DPD stellt im menschlichen Körper das Schlüsselenzym für den Abbau von Pyrimidinen dar. Bei nicht intakter DPD, wie sie Menschen mit der autosomal-re-

zessiv vererbten DPD-Defizienz in sich tragen, kumulieren Pyrimidinanaloga wie der Antimetabolit 5-FU und massive Toxizitätserscheinungen treten auf. Diese Menschen mit einem nicht intakten DPYD-Gen dürfen mit Pyrimidinanaloga wie 5-FU nicht behandelt werden und es wird immer wieder diskutiert, ob eine vorgeschaltete DPD-Testung vor 5-FU-Therapiebeginn im Hinblick auf eine Steigerung der Patientensicherheit eingeführt werden sollte.[5] Die vormals lückenhafte Zuverlässigkeit der Bestimmung der DPD-Aktivität mittels der Bestimmung nur einzelner kurzer Genabschnitte ist durch die neueren Verfahren des „next generation sequencing“ erheblich verbessert worden, sodass die Diskussion über die regelhafte Vorabtestung wieder Fahrt aufgenommen hat. Patienten mit DPD-Defizienz weisen unter 5-FU-Therapie nicht nur die üblichen Nebenwirkungen wie Diarrhöe und Hand-Fuß-Syndrom, sondern auch Myelosuppression, Fieber, Mukositis, Somnolenz, Verwirrtheit und fulminante Ileitis/Colitis auf. Eine Hospitalisierung ist dann dringend geboten.

Im Ergebnis zeichnet sich bei gleichzeitiger Verabreichung von 5-FU und Brivudin das gleiche klinische Bild wie bei Menschen mit DPD-Defizienz unter einer 5-FU-Therapie ab. Nach einer siebentägigen Therapie mit Brivudin erholt sich das Enzym infolge der irreversiblen Hemmung erst vollständig nach einem Ablauf von vier Wochen. Valaciclovir als Prodrug von Aciclovir, Aciclovir selbst und Famciclovir sind Guaninderivate und interagieren deshalb nicht mit der DPD.

### Absolute Kontraindikation

Eine Gürtelrose bei Krebspatienten ist wie bei allen Patienten mit geschwächtem Immunsystem besonders häufig. Insofern muss man sich grundsätzlich fragen, ob der Einsatz von Brivudin bei Krebspatienten einen off-label Gebrauch darstellt. Denn die Substanz trägt nur eine Zulassung für den Einsatz bei immunkompetenten Erwachsenen. Da viele Krebspatienten, zum Beispiel Patienten mit Kolorektal-, Mamma- oder Magenkarzinom, mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder den Prodrugs Capecitabin (Xeloda® und Generika) oder Tegafur (enthalten unter anderem in Teysuno®) behandelt werden, kann eine Kombination von Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen wie 5-FU durchaus vorkommen. 5-FU findet aber auch nicht selten Einsatz in lokaler Anwendung zur Behandlung von Warzen und aktinischer Keratose oder oberflächlichen Basaliomen (Handelspräparate beispielsweise Verrumal®, Efudix®). Daneben existiert mit dem weiteren Fluoropyrimidin Flucytosin/Ancotil® ein parenteral zu infundierendes Antimykotikum. Für alle genannten Fluoropyrimidine besteht für die gleichzeitige Gabe mit Brivudin eine absolute Kontraindikation. Diese findet sich in den zugehörigen Fachinformationen prominent platziert direkt im An-

schluss an die Anwendungsgebiete der verschiedenen Arzneimittel. Jedoch werden leider immer wieder Fälle schwerer Komplikationen infolge einer gleichzeitigen Gabe mit teils letalem Ausgang berichtet.[6]

### Auswertung für Bayern

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wies Ende 2018 darauf hin, dass – obwohl die beschriebene schwerwiegende Interaktion seit Langem bekannt ist – nach wie vor eine hohe Anzahl an diesbezüglichen Medikationsfehlern gemeldet werden und sich darunter auch immer wieder Todesfälle finden lassen. Im Zeitraum 2008 bis 2017 lassen sich in der WHO-eigenen Pharmakovigilanzdatenbank Vigibase 22 Fallberichte von Interaktionen zwischen Brivudin und 5-FU/Capecitabin finden, von denen 15 tödlich endeten.[7] Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft verschickte Anfang März dieses Jahres eine gleichlautende „Drug Safety Mail“.[8] Wir haben nun in Bayern für das Jahr 2018 untersucht, ob sich auch in den aktuellen bayerischen Verwaltungsdaten ähnliche Fälle finden lassen. Getrennt für die vier Quartale im Jahr 2018 ließen sich insgesamt 66 Patienten finden, die innerhalb eines Quartals Brivudin und 5-FU/Capecitabin bekommen haben. Nach Abgleich des Verordnungzeitpunkts wurde bei 28 Patienten hiervon ein mutmaßlich angemessener Sicherheitsabstand von vier Wochen eingehalten, bei 38 Patienten nicht. Nicht dargestellt werden konnte hierbei, ob Patienten jeweils zum Ende oder Anfang eines Quartals noch zusätzlich beide Wirkstoffe erhalten haben, da sich die Auswertung auf das jeweilige Quartal bezog. Entsprechend könnte es eine zusätzliche Dunkelziffer an Fällen an der Quartalsgrenze

geben. Die Rezepte der 38 Patienten, die zum Teil am gleichen Tag von derselben Praxis beide Wirkstoffe verordnet bekamen, wurden von vier Hautärzten und 18 Hausärzten ausgestellt. 16 Patienten bekamen die beiden Wirkstoffe von unterschiedlichen Ärzten. Am häufigsten fand sich die Kombination aus Haut- und Hausärzten. Alle 38 Patienten erhielten 5-FU zur topischen Anwendung. Hier scheint ein hoher Aufklärungsbedarf vorzuliegen, dem wir unter anderem mithilfe dieses Artikels begegnen wollen. Auch in den Fachinformationen der topisch anzuwendenden Präparate (Aktikerall®, Efudix®, Verrucutan®, Verrumal®) findet sich der Hinweis auf die absolute Kontraindikation direkt im Text hinter der Benennung der Anwendungsgebiete. Der zunächst plausibel erscheinende Einwand, dass eine topische Anwendung in der Regel eine erheblich geringere Exposition bewirkt, ist aus Sicherheitsaspekten heraus kategorisch abzulehnen, zumal drei gleich wirksame Substanzen zur Behandlung der Gürtelrose alternativ zur Verfügung stehen.

*Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)*

[1] Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 50, 13. Dezember 2018

[2] AWMF S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“, 013-023, 2019

[3] Beutler, Kappeler, Pharmazeutische Zeitung 2006, 19,

[4] De Clercq E., Biochem Pharmacol 2004, 68 (12): 2301-2315.

[5] Saif MW, Cancer Genom Proteom 2013, 10 (2): 89-92.

[6] Rätz Bravo AE et al., Acta Oncol 2009, 48 (4): 631-633; Baena-Canada JM et al., Nat Rev Clin Oncol 2010, 7 (1): 55-58

[7] [https://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter6\\_18/en/](https://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter6_18/en/)

[8] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-11.html>