

Redaktion

Prof. Dr. P. Fritsch, Innsbruck
Prof. Dr. W. Vanscheidt, Höchenschwand

Die Beiträge der Rubrik Weiterbildung sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Hautarzt ohne Schwerpunktbezeichnung notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem niedergelassenen Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

Bei komplizierten Fällen werden Indikation und Dosierung von Virustatika häufig kontrovers diskutiert

Die meisten neueren Wirkstoffe sind derzeit nur für bestimmte Indikationen zugelassen

Therapie von Varizella-Zoster- und Herpes-simplex-Virusbedingten Erkrankungen

Teil 1: Virustatische Agenzien

Die Entdeckung und Zulassung von Aciclovir stellte 1977 einen Meilenstein der antiviralen Chemotherapie dar, da mit dieser Substanz erstmals ein spezifisch antiviral wirksamer Wirkstoff zur Verfügung stand. Seither hat Aciclovir in verschiedenen Darreichungsformen große Akzeptanz und weite Verbreitung bei der Therapie von Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Herpes-simplex-Virus- (HSV-)bedingten Erkrankungen in der dermatologischen Praxis gefunden. Seit kurzem sind weitere antivirale Substanzen (Valaciclovir, Famciclovir, Brivudin) für bestimmte Indikationen zugelassen, andere Indikationen sind derzeit in klinischer Prüfung. Weitere Virustatika durchlaufen derzeit verschiedene Stufen des Zulassungsverfahrens.

Im Gegensatz zu den gebräuchlichen Standarddosierungen bei unkomplizierten Fällen wird der Dermatologe jedoch häufig mit komplizierteren Fällen (z. B. Varizella beim Erwachsenen oder in der Schwangerschaft, antiviraler Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion etc.) konfrontiert, bei denen die Indikationsstellung und Dosierung einer antiviralen Therapie kontrovers diskutiert wird. Ohne diese Kontroversen aufheben zu können, soll dieser zweiteilige Beitrag die wissenschaftliche Basis für praktische Therapieempfehlungen darlegen. Folgende Lerninhalte werden vermittelt:

- ▶ **Struktur, Pharmakologie, Wirkung und Nebenwirkung der virustatischen Agenzien unter besonderer Berücksichtigung neuer Substanzen,**
- ▶ **Indikationen und Kontraindikationen für Virustatika,**
- ▶ **adjuvante Therapiemaßnahmen,**
- ▶ **Indikationen für aktive und passive Immunisierung,**
- ▶ **Therapie der postzosterischen Neuralgie.**

Wirkstoffe antiviraler Chemotherapie

Eine Vielzahl antiviraler Wirkstoffe (Tabelle 1) mit unterschiedlicher Virusspezifität (Tabelle 2) und daraus resultierenden Indikationen (auf die Therapieempfehlungen wird in Teil 2 eingegangen) befindet sich auf dem Markt oder in (prä)klinischen Untersuchungsphasen des Zulassungsverfahrens [2, 15]. Hierbei ist zu beachten, dass die meisten neueren Wirkstoffe derzeit nur für bestimmte Indikationen zugelassen sind, die sich in der klinischen (Phase-III-) Untersuchung wenigstens als mit Aciclovir gleichwertig erwiesen haben. Die meisten abgeschlossen Studien (z. B. bei Valaciclovir und Famciclovir) verglichen die orale Gabe mit oraler Aciclovir-Therapie. Die Zulassung dieser Substanzen ist daher für Indikationen gegeben, bei denen bisher die Indikation für eine orale Aciclovir-Therapie bestand. Die Indikationen für intra-

Tabelle 1

Wirkstoffe der antiviralen Chemotherapie von HSV- und VZV-bedingten Erkrankungen**I. Nucleosidanaloga**

1. Arabinofuranosyladenin (Vidarabin)
2. Azyklische Nucleosidanaloga (v. a. Derivate des Adenin und Guanin):
 - Aciclovir
 - Valaciclovir
 - Famciclovir
 - Penciclovir
 - Ganciclovir
 - Lobucavir
3. 5-substituierte 2'-Desoxyuridine:
 - Idoxuridin (IDU)
 - Trifluridin (TFT)
 - Ethyldeoxyuridin (EDU)
 - Brivudin (BVDU)
 - Sorivudin (BVaraU)
 - Karbozyklisches BVDU (C-BVDU)
 - 4'-Thio-BVDU (S-BVDU)
 - Bromthienyldeoxyuridin (BTDU)

II. Phosphonate Foscarnet (PFA)**III. Nucleotidanaloga (= phosphoryliertes Nucleosid)**

- Azyklische Nucleosidphosphonate:
 - Cidofovir (HPMPC)
 - Zyklisches HPMPC (c-HPMPC)

IV. Langkettige Fettalkohole n-Docosanol

venöse Verabreichung von Aciclovir sind daher bis auf weiteres unverändert gültig [55]. Weitere Indikationen sind derzeit in klinischer Prüfung, weshalb in den kommenden Jahren mit einer Ausweitung der Indikationen für die neueren Wirkstoffe zu rechnen ist. Die Kenntnis dieser Substanzen, ihrer Spezifität, Wirkungen und Nebenwirkungen ist für den Dermatologen unabdingbar, um aus der Fülle der Agenzien die für den Einzelfall optimale Therapie zu wählen.

Vidarabin

Vidarabin (9- β -D-Arabinofuranosyladenin, Ara-A) ist als Inhibitor der viralen DNS-Polymerase seit 1964 auf dem Markt und heute außer bei ophthalmologischen Indikationen nur noch von historischem Interesse. Bei der Behandlung von VZV-Infektionen und Herpesenzephalitis war Vidarabin systemisch gegenüber Aciclovir hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung unterlegen und wurde daher durch Aciclovir ersetzt [15]. Derzeit ist Vidarabin in Deutschland nur noch zugelassen als Vidarabin 3% Thilo[®] Salbe für HSV-Infektionen der Haut und Schleimhäute, Zoster, Vaccinia-Infektionen sowie oberflächliche HSV-Infektionen der Kornea.

Aciclovir

Aciclovir (ACV; 9-[2-Hydroxyethoxymethyl]guanin; z. B. Zovirax[®]) ist ein Derivat des Guanins (Acicloguanosin). Nach Aufnahme in eine durch ein empfindliches Virus infizierte Zelle erfolgt die initiale Phosphorylierung von Aciclovir durch die **virale Thymidinkinase** zu Acicloguanosin-Monophosphat. Nach einer weiteren Umwandlung durch zelluläre Enzyme in Acicloguanosin-Triphosphat wirkt dieses kompetitiv als Inhibitor und alternatives Substrat der viralen DNS-Polymerase, wodurch ein DNA-Kettenabbruch erfolgt [51]. Die Virusreplikation ist damit gestört [2,

Vidarabin ist derzeit in Deutschland nur noch als Salbe zugelassen

► **Virale Thymidinkinase**

Für ACV empfindlich sind HSV 1, HSV 2 und VZV. Die Empfindlichkeit von VZV im Vergleich zu HSV beträgt nur etwa 1/10

Aciclovir ist ausschließlich während der floriden Virusinfektion mit Replikation wirksam

► **Resistenzentwicklung**

► **Reduzierte Inzidenz und Dauer von postzosterischer Neuralgie**

► **Topische Aciclovir-Präparate**

► **Insgesamt geringe Toxizität**

Tabelle 2

Experimentell oder klinisch nachgewiesene Wirksamkeit bestimmter antiviraler Wirkstoffe. (Nach [4, 15, 61])

Wirkstoff	Wirksam gegen
Aciclovir	HSV, VZV, CMV, EBV, Herpes simiae
Valaciclovir	HSV, VZV, CMV
Famciclovir	HSV, VZV, HBV
Penciclovir	HSV, VZV, HBV
Ganciclovir	CMV, HSV, VZV, EBV, HHV 6, HHV 8, Herpes simiae
Lobucavir	HSV, VZV, CMV, Hepatitis B, HIV
Vidarabin	HSV, VZV
Idoxuridin (IDU)	HSV, VZV
Trifluridin (TFT)	HSV, VZV
Ethyldeoxyuridin (EDU)	HSV, VZV
Brivudin (BVDU)	nur HSV 1 (nicht HSV 2!), VZV, EBV
Sorivudin (BVaraU)	nur HSV 1 (nicht HSV 2!), VZV, EBV
Karbozyklisches BVDU (C-BVDU)	nur HSV 1 (nicht HSV 2!), VZV, EBV
4'-Thio-BVDU (S-BVDU)	nur HSV 1 (nicht HSV 2!), VZV, EBV
Bromothiendyldeoxyuridin (BTDU)	nur HSV 1 (nicht HSV 2!), VZV, EBV
Foscarnet (PFA)	HSV, VZV, CMV, HHV 6, HHV 8
Cidofovir (HPMPC)	HSV, VZV, CMV, EBV, HHV 6, HHV 7, einige HPV, Vaccinia virus, einige humane Adenoviren

51]. Die humane DNS-Polymerase ist dagegen um Faktor 30–50 weniger empfindlich, weshalb kaum unerwünschte Wirkungen auftreten [4]. Für ACV empfindlich sind HSV 1, HSV 2 und VZV, wobei die Empfindlichkeit von VZV im Vergleich zu HSV nur etwa 1/10 beträgt [4], woraus die unterschiedlichen Dosierungsschemata resultieren. Wie alle aufgeführten antiviralen Substanzen ist Aciclovir ausschließlich während der floriden Virusinfektion mit Replikation wirksam. Auch unter Aciclovir-Therapie ist (bei Immunkompetenten) die Bildung krankheitsspezifischer Antikörper nachweisbar [51]. Bei latenter Virusinfektion ist ACV wirkungslos, da keine Replikation und keine Elimination erfolgen [10, 75]. ACV (p.o.) kann allerdings im Tiermodell und beim Menschen die Reaktivierung bei latenter HSV-Infektion verhindern [4, 25]. Eine ► **Resistenzentwicklung** gegen Aciclovir kann durch Deletion der Virus-Thymidinkinase (TK) entstehen. Dies bedeutet, dass neben Aciclovir alle anderen TK-abhängigen Chemotherapeutika (Valaciclovir, Famciclovir, Penciclovir, Brivudin, Sorivudin, Ganciclovir) unwirksam sind. Diese Resistenzentwicklung wurde bei HSV, seltener auch bei VZV beobachtet [85]. Bei immunkompetenten Patienten ist sie sehr selten, betrifft aber 11–17 % der Immunsupprimierten mit HSV [53]!

Bezüglich der neurotrophen Beteiligung wurde in mehreren Studien bei adäquater Aciclovir-Therapie eine kürzere Dauer der akuten Schmerzen bei Zoster und eine ► **reduzierte Inzidenz und Dauer von postzosterischer Neuralgie** nachgewiesen [16, 81]. Aciclovir hat eine geringe Bioverfügbarkeit (nur 15–30 %) bei oraler Gabe [2] und eine kurze Halbwertszeit (HWZ): Plasma-HWZ 2,5 h; intrazelluläre HWZ 1–2 h [4]. Unter Anwendung von ► **topischen Aciclovir-Präparaten** konnte in klinischen Studien bei rezidivierender HSV-Infektion zwar eine Reduktion des Virustiters, aber kein Einfluss auf die Bläschenentwicklung, Dauer und Schwere der Erkrankung nachgewiesen werden [42, 64].

Bei ► **insgesamt geringer Toxizität** sind als Nebenwirkungen bekannt: lokale Entzündung bzw. Thrombophlebitis bei i.v.-Applikation, selten Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, reversibles akutes Nierenversagen (fast ausschließlich nach i.v.-Applikation durch Kristallisation in den renalen Tubuli), reversible Neurotoxizität [4]. Ein Einzelfall mit reproduzierbarer reaktiver Zystitis und Makrohämaturie unter intravenöser (5 mg/kg KG) Aciclovir-Therapie sind im eigenen Patientengut beobachtet und gemeldet worden.

► **Kein erhöhtes Risiko einer Fruchtschädigung**

► **Inaktive Vorstufe des Aciclovir**

► **Hohe orale Bioverfügbarkeit**

► **Plasmawirkstoffspiegel**

Valaciclovir zeigt im Vergleich zu oraler Aciclovir-Gabe eine kürzere Dauer der akuten und der postzosterischen Schmerzen

► **Inaktive Vorstufe des Penciclovir**

► **Aktivität gegen das humane Hepatitis-B-Virus**

Dauer und Stärke der akuten und postzosterischen Schmerzen können bei raschem Therapiebeginn verkürzt werden

► **Topisch angewandtes Penciclovir**

Aus retrospektiver Auswertung bei akzidenteller Aciclovir-Therapie bei 380 Schwangeren im 1. Trimenon ist bisher ► **kein erhöhtes Risiko einer Fruchtschädigung** bekannt [53]. In der ersten prospektiven, noch nicht publizierten Beobachtungsstudie über 1.117 pränatale Aciclovir-Expositionen, wovon 712 im 1. Trimenon erfolgten, zeigte sich ebenfalls kein erhöhtes Missbildungsrisiko [56]. Für eine abschließende Bewertung ist jedoch diese Fallzahl zu klein.

Valaciclovir

Valaciclovir (VACV; l-Valylester des Aciclovir; Valtrex®) ist eine ► **inaktive Vorstufe des Aciclovir** mit einer 3- bis 5-mal höheren oralen Bioverfügbarkeit bei ähnlicher Toxizität und Pharmakokinetik wie Aciclovir [2, 4]. Die ► **hohe orale Bioverfügbarkeit** wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt [53]. Nach Resorption erfolgt im Gastrointestinaltrakt und der Leber eine rasche enzymatische Umwandlung durch eine Hydrolase in Aciclovir (aktiver Wirkstoff; [4]). Die ► **Plasmawirkstoffspiegel** erreichen durchschnittliche Konzentrationen in der Größenordnung von therapeutischen intravenösen Aciclovir-Gaben [4, 53], ohne deren Spitzenpeaks zu erreichen, die für die renalen Nebenwirkungen hauptsächlich verantwortlich gemacht werden [53]. Inwieweit diese Spitzenspiegel von therapeutischer Bedeutung sind, ist noch nicht bekannt. Ob die orale Valaciclovir-Gabe eine Alternative zu intravenöser Aciclovir-Therapie bei bestimmten Indikationen darstellt, muss noch wissenschaftlich untersucht werden, wie auch die Wirkung bei Immunsupprimierten [53]. In den bisherigen Studien wurde ausschließlich die orale Valaciclovir- gegen die orale Aciclovir-Gabe bei Immunkompetenten bei genitalem Herpes und Zoster untersucht (s. unten; [14]). Dabei zeigte sich im Vergleich zu oraler Gabe von Aciclovir sowohl eine um 7–13 Tage kürzere Dauer akuter Zoster-Schmerzen als auch eine kürzere Dauer postzosterischer Schmerzen [6]. Auf die Inzidenz von postzosterischen Schmerzen bestand kein Einfluss [6].

Das Nebenwirkungs-(NW-)Profil ist identisch mit dem von Aciclovir [2, 6]. Bezüglich Verträglichkeit und NW während der Schwangerschaft liegen bislang keine Erfahrungen vor.

Famciclovir

Famciclovir (FCV; Diacetyylester des 6-Deoxypenciclovir; Famvir®) ist eine ► **inaktive Vorstufe des Penciclovir** (PCV) mit hoher Bioverfügbarkeit. Bei einer über 70%igen Resorption [2, 5] findet im Darm die Umwandlung in den aktiven Wirkstoff Penciclovir (=9-[4-Hydroxy-3-hydroxymethyl-but-1-yl]guanin), ein azyklisches Guanosinanalogen, statt: Die initiale Phosphorylierung erfolgt durch die virale Thymidinkinase zu Penciclovir-Monophosphat, die weitere Umwandlung durch zelluläre Enzyme zu Penciclovir-Triphosphat. Dieses bindet an die virale DNS-Polymerase und inaktiviert diese, wodurch die Virusreplikation gestört wird. Penciclovir ist wie Aciclovir mit absteigender Empfindlichkeit wirksam gegen HSV 1, HSV 2, VZV [54] und zeigt eine ► **Aktivität gegen das humane Hepatitis-B-Virus** [15]. Penciclovir hemmt die DNA-Polymerase weniger effektiv als Aciclovir, ist bezüglich der Plasma-HWZ identisch mit Aciclovir, hat jedoch eine lange intrazelluläre HWZ (7–20 h; [2]). Die orale Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme geringfügig beeinträchtigt [54].

Eine Verkürzung (insbesondere im Vergleich zu oral verabreichtem Aciclovir) von sowohl Dauer und Stärke [82] der akuten Schmerzen als auch Dauer, nicht aber Inzidenz von postzosterischen Schmerzen [2, 54] bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 48 h nach Auftreten der Hauterscheinungen [54, 81] ist belegt. Auch wurde eine Wirksamkeit bei rekurrentem Herpes genitalis im Schub und als Prophylaxe nachgewiesen [2, 54]. Im Tiermodell wurde unter Penciclovir eine Verhinderung von Latenzentstehung beobachtet [54]. Diese Beobachtung wird derzeit in klinischen Studien bei Patienten mit Primärinfektion mit Herpes genitalis überprüft [39]. Im Tierversuch war ► **topisch angewandtes Penciclovir** deutlich wirksamer als topisches Aciclovir [54]. Eine signifikante Wirksamkeit von 1% und 5% Penciclovircreme bei der Behandlung von Herpes labialis [2, 14] wurde auch bei freiwilligen Probanden nachgewiesen, sofern sie spätestens 72 h nach Infektion lokal angewandt wurde. In Deutsch-

1% und 5% Penciclovircreme eignet sich zur Behandlung von Herpes labialis

► **Geringe Toxizität**

In Fällen von Aciclovir-Resistenz besteht meistens auch Resistenz gegen Penciclovir

► **Stark wirksam gegen das humane Zytomegalievirus (HCMV)**

► **Geringe orale Bioverfügbarkeit**
► **Hohe Knochenmarkstoxizität**

► **Rasche Resistenzentwicklung**

► **Kreuzresistenzuntersuchungen**

Lobucavir ist auch wirksam bei Ganciclovir-resistentem humanem CMV

► **Erstes antivirales Chemotherapeutikum**
► **Signifikante Toxizität bei systemischer Gabe**

land ist Penciclovir für diese Indikation in 1%iger Konzentration als Vectavir®-Cre-
me erhältlich. Eine intravenöse Zubereitung von Penciclovir wird derzeit entwickelt
[4].

Bei ► **geringer Toxizität** ist das Nebenwirkungsprofil dem des Aciclovir ähnlich.
Pharmakokinetische Interaktionen insbesondere mit Allopurinol, Cimetidin, Theo-
phyllin, Digoxin und Cidovudine bestehen nicht [54], jedoch möglicherweise mit Me-
dikamenten, die die hepatische Oxidation erfordern oder hemmen [4]. Im Tiermo-
dell wurde eine Mutagenität und Karzinogenität von Famciclovir festgestellt [4]. In
Fällen von Aciclovir-Resistenz besteht meistens, aber nicht immer, auch Resistenz ge-
gen Penciclovir [2].

Ganciclovir

Ganciclovir (GVC; 9-[1,3-Dihydroxypropoxymethyl]guanine; Cymeven® i.v. Trocken-
substanz) ist prinzipiell wirksam gegen alle replikativen Herpesviren, insbesondere
► **stark wirksam gegen das humane Zytomegalievirus (HCMV)**. Nahezu ausschließ-
liche Indikation besteht für CMV bei lebensbedrohlicher bzw. das Augenlicht bedro-
hender Erkrankung bei Immunsupprimierten. Die Umwandlung von Ganciclovir in
Ganciclovir-Monophosphat erfolgt durch virale Enzyme (bei CMV durch UL97-Kina-
se), anschließend durch zelluläre Enzyme in Ganciclovir-Triphosphat. Ganciclovir
verfügt über eine ► **geringe orale Bioverfügbarkeit** (4–75%), eine intrazelluläre HWZ
>6 h, eine ► **hohe Knochenmarkstoxizität**, insbesondere mit Granulozytopenie. Sel-
tenere Nebenwirkungen sind Niereninsuffizienz, Fieber, Kopfschmerzen, Thrombo-
phlebitis am Infusionsort, Hautausschläge und Enzephalopathie [4]. Es ist mutagen,
karzinogen und im Tierversuch immunsuppressiv. ► **Rasche Resistenzentwicklung**
tritt ein [2].

Lobucavir

Lobucavir (LBV; 1R-1 α ,2b,3 α -9-[2,3-bis(hydroxymethyl)-cyclobutyl]-guanin) ist ein
Desoxyguanosin-Nukleosidanalogon mit einem ähnlich breiten antiviralen Wir-
kungsspektrum wie Ganciclovir bei höherer oraler Bioverfügbarkeit (40%) und gu-
ter Verträglichkeit [2, 71]. Lobucavir ist einerseits ein Substrat für herpesvirale Thy-
midinkinase und UL97-Proteinkinase, wird aber auch unabhängig von viralen Enzy-
men von zellulären Enzymen in seine aktive Form überführt [71]. Wie sich in tierex-
perimentellen ► **Kreuzresistenzuntersuchungen** zeigte, war Cidofovir-, Foscarnet-
und Ganciclovir-resistentes murines CMV nicht resistent gegen Lobucavir [71]. Lo-
bucavir ist auch wirksam bei Ganciclovir-resistentem humanem CMV und befindet
sich derzeit in Phase I klinischer Untersuchungen für die Therapie von CMV-Infek-
tion bei Aids-Patienten, rekurrenten Herpes-simplex-Infektionen und chronischer
Hepatitis-B-(HBV-)Infektion [71].

Idoxuridin

Idoxuridin (IDU, Zostrum®-Lösung; Virunguent® Salbe; Ophtal® Augensalbe) wurde
1959 als ► **erstes antivirales Chemotherapeutikum** entdeckt. Aufgrund der ► **signi-
fikanten Toxizität bei systemischer Gabe** ist die Anwendung beschränkt auf die topi-
sche Gabe bei Herpes simplex und unkomplizierter Zosterinfektion. Es zeigt eine ra-
sche Austrocknung der Bläschen und im Vergleich zu oralem Aciclovir ein früheres
Sistieren der Bläschenneubildung und Hyperästhesie in der Idoxuridin-Gruppe [50].
Kein Unterschied bestand bezüglich der Frequenz im Auftreten der postzosterischen
Neuralgie. Als Nebenwirkung traten Kontaktallergien auf. Idoxuridin wird heute noch
bei der Behandlung von Herpeskeratitis eingesetzt (Ophtal® Augensalbe).

Trifluridin

Trifluridin (Triflumann Augentropfen®, -salbe®) ist bereits seit 1962 auf Markt. Dies-
es Nukleosidanalogon wird topisch eingesetzt bei herpetischer Keratitis. Intrazel-

Brivudin übertrifft in seiner Wirksamkeit alle anderen antiviralen Wirkstoffe

- ▶ **Stark wirksam gegen HSV 1 und VZV**
- ▶ **Unwirksamkeit gegenüber HSV 2**

Klinische Anwendung findet Brivudin seit Jahren in Form von 0,1 % Augentropfen bei Herpeskeratitis

Cave: Keine gleichzeitige Einnahme von 5-Fluorouracil und Brivudin

- ▶ **Phase III der klinischen Prüfung**

Die Einnahme von 5-Fluorouracil (5-FU) stellt eine Kontraindikation dar

luläre Triphosphorylierung durch zelluläre Enzyme (d. h. TK unabhängig) ergibt den aktiven Wirkstoff [32].

Brivudin

Brivudin (BVDU, [E]-[2-Bromovinyl]-2'-desoxyuridin; Zostex® Tabletten) ist ein potenter und selektiver antiherpesviraler Wirkstoff und übertrifft in seiner Wirksamkeit alle anderen antiviralen Wirkstoffe einschließlich Aciclovir und ältere 5-substituierte 2'-Desoxyuridine wie IDU, TFT und EDU (Tabelle 1; [15]). Die 2(E)-Bromovinylgruppe mit dem Brominanteil in trans-Stellung ist bei Brivudin und den strukturell ähnlichen Wirkstoffen BVaraU, C-BVDU, S-BVDU, BTDU für die hohe Selektivität und Wirksamkeit ursächlich. Die Umwandlung in die aktive Komponente (Triphosphat) erfolgt durch konsekutive Enzymreaktionen von viraler Thymidinkinase, i.G. zu Aciclovir viraler Thymidylatkinase und zellulären Enzymen [2]. Das BVDU-Triphosphat wirkt zugleich als kompetitiver Inhibitor des natürlichen Substrats (dTTP) der DNA-Replikation und als alternatives Substrat mit Inkorporation in die virale DNA [15]. Brivudin ist ▶ **stark wirksam gegen HSV 1 und VZV**, jedoch unwirksam gegen HSV 2, CMV, HHV 6, HHV 7 [15]. Die ▶ **Unwirksamkeit gegenüber HSV 2** resultiert aus dem Unvermögen der HSV-2-Thymidinkinase, BVDU-Monophosphat in Diphosphat umzuwandeln.

Klinische Anwendung findet Brivudin seit Jahren in Form von 0,1 % Augentropfen bei Herpeskeratitis, insbesondere bei Resistenz gegen andere antivirale Substanzen (z. B. IDU, TFT, Ara-A, ACV). Erste klinische Studien zeigten bei der Therapie von HSV 1 und VZV-Infektionen ein sehr rasches Ansprechen der Hauterscheinungen bei immunsupprimierten Erwachsenen (7,5 mg p.o./kg KG/Tag für 5 Tage) und Kindern (15 mg p.o./kg KG/Tag für 5 Tage; [15, 50]). Ein Therapiebeginn ist bis 48 h nach Auftreten erster Hauterscheinungen bei Zoster sinnvoll [50]. Klinische Anwendung findet Brivudin seit Jahren in Form von 0,1 % Augentropfen bei Herpeskeratitis. In einer Doppelblindstudie zeigte sich die orale Gabe von 7,5 mg p.o./kg KG/Tag für 5 Tage in der Zostertherapie dem Standardschema der intravenösen Aciclovir-Therapie gleichwertig [15], Daten zur postzosterischen Neuralgie liegen hingegen für Brivudin nicht vor [84]. Weitere vergleichende Studien und Dosisfindungsstudien bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten sind derzeit in Europa im Gange. Auf dem deutschen Markt ist Brivudin zugelassen bei akutem Herpes Zoster im ersten Anfangsstadium bei immunkompetenten Erwachsenen. Die seit 2001 gültige Dosierungsempfehlung ist 1×125 mg p.o./kg.

Bekannte Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, gelegentlich Kopfschmerzen, Proteinurie, Glukosurie, reversible Blutbildveränderungen, Anstieg von Transaminasen, Kreatinin, Bilirubin, Harnstoff im Serum. Gleichzeitige Einnahme von 5-Fluorouracil, Tegafur und anderer Antimetabolite stellt eine Gegenanzeige für Brivudin dar, da deren Wirkung durch Verlängerung der HWZ verstärkt wird, was zu Todesfällen führen kann.

Sorivudin

Sorivudin (BVaraU; 1-β-D-Arabinofuranosyl-[E]-5-[2-Bromovinyl]uracil, Brovavir) ist wie Brivudin ein Arabinosyluracil-Analogon und mit diesem chemisch eng verwandt. Die Überführung in die aktive Form erfolgt wie bei Brivudin. Derzeit befindet sich der Wirkstoff in der ▶ **Phase III der klinischen Prüfung**. In vitro ist Sorivudin 1000-mal wirksamer als Aciclovir, in vivo aufgrund seiner guten oralen Bioverfügbarkeit (90 %) 5000-mal wirksamer bei VZV als Aciclovir, ähnlich wirksam bei HSV 1. Gegen HSV 2 und CVM ist es unwirksam [2, 79]. Ein plazebokontrollierter Einsatz bei Varizellen im Erwachsenenalter und bei Zoster bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten verlief erfolgreich mit Verkürzung der Krankheitsdauer. Die Dosierung besteht in einer Einmaldosis von 40 mg p.o./Tag [79]. Ein Therapiebeginn ist bis 72 h nach Manifestation erster Hauterscheinungen sinnvoll. Wie bei Brivudin stellt die Einnahme von 5-Fluorouracil (5-FU) eine Kontraindikation für Sorivudin dar, da der durch die Darmflora produzierte Sorivudinmetabolit Bromovinyluracil als Inhibitor der Dehydropyrimidindehydrogenase wirkt, die für die Metabolisierung von 5-FU und verwandter Substanzen erforderlich ist. Todesfäl-

Foscarnet inhibiert direkt ohne vorherige Wirkstoffmodifikation

► **Wirksam bei Aciclovir-Resistenz**

► **Starke Nephrotoxizität**

Die Umwandlung in den aktiven Wirkstoff erfolgt unabhängig von viralen Enzymen

► **Breites antivirales Wirkspektrum**

► **Topische Anwendung**

le durch Knochenmarksuppression sind bei Einnahme beider Substanzen aufgetreten [2,78].

Foscarnet

Foscarnet (PFA; Phosphonoform Säure; Foscavir® Infusionslösung, Triapten® Antiviralcreme) ist ein Pyrophosphatanalogon. Es inhibiert direkt die herpesvirale Polymerase und reverse Transkriptase von HIV durch Bindung an die Pyrophosphatbindungsstelle der Enzyme ohne vorherige Wirkstoffmodifikation. Foscarnet ist prinzipiell wirksam gegen alle Herpesviren (insbesondere HSV, VZV, CMV) und HIV [4]. Insbesondere ist Foscarnet ► **wirksam bei Aciclovir-Resistenz**. Die Anwendung erfolgt intravenös. Foscarnet wird nicht metabolisiert und wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Als häufige Nebenwirkungen sind ► **starke Nephrotoxizität**, Hypokalziämie durch Chelatbildung von Wirkstoffen mit zweiwertigen Metallkationen, Übelkeit und Erbrechen bekannt. Seltener treten Myelosuppression und infolge von Elektrolytverschiebungen Krämpfe auf [4].

Eine lokale Anwendung mit Triapten®-Antiviralcreme ist zugelassen für rezidivierende Haut- und Schleimhautinfektionen durch HSV 1 und HSV 2. Insbesondere wurde kasuistisch über die erfolgreiche Behandlung von TK-negativen HSV-2-bedingten vulvären Ulzerationen mit 1% Foscarnet-Creme berichtet, die therapieresistent waren für hochdosierte orale Aciclovir-, Valaciclovir- und lokale TFT-Therapie [68]. Nebenwirkungen sind lokale Reizerscheinungen und Ulzerationen [4].

Cidofovir

Cidofovir (= [S]-1-[3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl]cytosin = HPMPC, GS 504) ist ein Nukleotidanalogen. Es wird durch Endozytose in die Zelle aufgenommen. Die Umwandlung in den aktiven Wirkstoff erfolgt unabhängig von viralen Enzymen (TK bzw. UL 97) durch zelluläre Enzyme. Das Diphosphat des Cidofovir hemmt kompetitiv die herpesvirale DNA-Polymerase und stellt gleichzeitig ein alternatives Substrat anstelle von dCTP dar. Cidofovir verfügt über ein ► **breites antivirales Wirkspektrum**: HSV 1, HSV 2, TK-negative HSV 1 und HSV 2, VZV, CMV, EBV, HPV. Es ist 100-mal potenter und selektiver gegen CMV als Foscarnet. Cidofovir hat eine lange intrazelluläre HWZ (17–30 h), einzelne Metabolite haben sogar Halbwertszeiten bis 87 h [15]. Nach einer einzelnen Verabreichung hält die Wirkung mehrere Tage bis Wochen an. Die systemische Therapie erfolgt intravenös. Kürzlich wurde Cidofovir von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für CMV-Retinitis bei Aids zugelassen. Weitere Indikationen (systemische CMV-Infektion, HSV- und VZV-Infektion insbesondere mit Aciclovir-resistenten Stämmen, EBV-assoziierte Erkrankungen) für eine systemische Cidofovirtherapie werden bei immunsupprimierten Patienten derzeit in klinischen Untersuchungen überprüft, und kasuistisch wird bereits über erfolgreiche Resultate berichtet [15, 40].

Zusätzlich zeigten Untersuchungen zur ► **topischen Anwendung** von 0,3%, 1% oder 3% Gel bei mukokutanen HPV-Akanthomen, mukokutanen Manifestationen von Aciclovir-resistenten und gleichzeitig Foscarnet-resistenten Herpesvirusstämmen [67] und rezidivierendem Herpes simplex genitalis 24 h nach Symptombeginn viel versprechende Ergebnisse bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten [14, 15]. Augentropfen waren wirksam bei HSV- oder Adenoviruskeratokonjunktivitis. Als Nebenwirkungen sind zu beachten: eine starke Nephrotoxizität, die durch Gabe von Probenecid gesenkt werden kann, Proteinurie und Neutropenie [2].

n-Docosanol

n-Docosanol (=Behenylalkohol) gehört zu einer chemisch völlig anderen Substanzklasse, einem katalytisch hydrogenierten Gemisch pflanzlicher Fettsäuren, dessen angenommener Wirkungsmechanismus in der Hemmung der Fusion von Viren mit der Zellmembran und damit Hemmung der viralen Inkorporation in die Zelle besteht. Eine 10%ige Cremezubereitung befindet sich derzeit mit viel versprechenden

Ergebnissen bei rekurrentem Herpes labialis in Phase-III-Untersuchungen [2]. Als Nebenwirkung ist eine geringe Toxizität bekannt.

Teil 2 dieses Beitrages in der nächsten Ausgabe von „Der Hautarzt“ behandelt praktische Hinweise zur Durchführung der antiviralen Therapie und Therapieempfehlungen für die einzelnen Indikationen. Ebenso enthält Teil 2 die vollständige Literaturliste der zitierten Artikel.

Fragen und Antworten zur Zertifizierung durch die DDA

1. Ein Therapiebeginn mit antiviralen Wirkstoffen ist sinnvoll

- a) bei Varizellen bis 24 h nach Auftreten der Hauterscheinungen,
- b) bei Herpes-genitalis-Erstinfektion bis 72 h nach Auftreten der Hauterscheinungen,
- c) bei Zoster bis 72 h nach Auftreten der Hauterscheinungen,
- d) bei Immunsupprimierten länger, solange frische Hauterscheinungen entstehen.

2. Aciclovir

- a) ist bei Varizelleninfektionen wirksamer als bei Herpes simplex,
- b) ist nur während der floriden Virusinfektion wirksam,
- c) ist auch bei einer latenten Virusinfektion wirksam,
- d) kann die Inzidenz und Dauer post-zosterischer Neuralgien reduzieren.

3. Für Brivudin gilt:

- a) Es übertrifft in seiner Wirksamkeit alle anderen antiviralen Wirkstoffe.
- b) Es ist das erste antivirale Chemotherapeutikum.
- c) Es ist unwirksam gegenüber dem Varizellen-Zoster-Virus.
- d) Es ist unwirksam gegenüber dem HSV-2-Virus.
- e) Es darf nicht gleichzeitig mit 5-Fluoruracil eingenommen werden.

4. Welche Aussage trifft zu?

- a) Aciclovir hat eine geringe Toxizität.
- b) Idoxuridin sollte wegen seiner hohen Toxizität nur topisch appliziert werden.
- c) Die systemische Gabe von Brivudin führt häufig zum akuten Nierenversagen.
- d) Aciclovir führte bei akzidenteller Einnahme im 1. Trimenon überproportional zu Fruchtschädigung.

5. Welche Aussage zur Resistenzentwicklung trifft zu?

- a) Eine Aciclovir-Resistenz tritt v. a. bei Immunsupprimierten auf.
- b) Bei Aciclovir-Resistenz besteht auch eine Resistenz gegenüber Brivudin und Valaciclovir.
- c) Bei Aciclovir-Resistenz besteht auch eine Resistenz gegenüber Famciclovir.
- d) Ganciclovir weist eine rasche Resistenzentwicklung auf.

Mehrere richtige Antworten sind möglich

Die Antworten folgen in Heft 7/2001

Wenn Sie einen Fortbildungspunkt erwerben wollen...

- Tragen Sie bitte die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 473 ein (Kästchen rechts oben)
- Erläuterungen finden Sie auf der gegenüberliegenden Seite des Zertifizierungsbogens

**Einsendeschluss
27. Mai 2001**

Antworten aus Heft 3/2001

1 a, b, c; 2 a-e; 3 a-e; 4 c; 5 a-e