

Jahrgang 14

Nr. 10

28. Mai 1992

Somatropin (R. Keller)..... 37

Kinder mit Wachstumshormonmangel haben von Somatropin den gleichen Nutzen wie vom natürlichen Hormon. Andere Indikationen für dieses teure Produkt sind zur Zeit kaum vorhanden.

Terbinafin (E. Gysling)..... 39

Mit diesem neuen oralen Antimykotikum können Nagelmykosen erfolgreicher behandelt werden als mit Griseofulvin.

Synopsis

Somatropin

R. Keller

Somatropin (biosynthetisches menschliches Wachstumshormon) eignet sich zur Substitution bei Kindern mit Wachstumshormonmangel.

Chemie/Pharmakologie

Somatropin, ein Polypeptid mit 191 Aminosäuren, ist mit der Haupt-Komponente des menschlichen Wachstumshormons («human Growth Hormone», hGH, GH) identisch. Es wird gentechnologisch hergestellt; die Synthese erfolgt in Coli-Bakterien oder in Mäusetumorzellen.

Das körpereigene Wachstumshormon wird vom Hypophysenvorderlappen produziert und pulsatil ans Blut abgegeben. Die höchsten Konzentrationen werden nachts erreicht. Die Hormonsynthese wird durch hypothalamische Hormone gesteuert: das «GH-Releasing Hormone» regt an, Somatostatin hemmt. Das Wachstumshormon vermag die Zellteilung, die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese zu stimulieren. Es steigert ausserdem die Lipolyse und reduziert die Glukoseverwertung (Anti-Insulin-Wirkung). Seine Wirkungen werden in erster Linie durch die insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF, Somatomedine) vermittelt.

Das menschliche Wachstumshormon wird seit mehreren Jahrzehnten therapeutisch eingesetzt; anfänglich wurde es aus menschlichen Hypophysen gewonnen. Bei mehreren Personen, die damit behandelt worden waren, trat jedoch eine Creutzfeldt-Jakob'sche Krankheit auf. Es wird angenommen, dass mit den Hypophysenextrakten auch der Erreger dieser letal verlaufenden Enzephalopathie

übertragen worden sei. Dies hatte zur Folge, dass Entwicklung und Zulassung des biosynthetischen Wachstumshormons Mitte der 80er Jahre recht rasch ablief. Somatropin hat die gleichen Wirkungen wie das natürliche menschliche Wachstumshormon.^{1,2}

Pharmakokinetik

Auch in seinen kinetischen Eigenschaften unterscheidet sich Somatropin offenbar nicht vom hypophysären Wachstumshormon.² Somatropin wird subkutan oder intramuskulär injiziert; die subkutane Injektion ist weniger schmerzhaft und wird deshalb vorgezogen. Von subkutan injiziertem Somatropin werden etwa 80% biologisch verfügbar, maximale Plasmakonzentrationen sind nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Nach intramuskulärer Injektion ist die biologische Verfügbarkeit praktisch 100%, maximale Plasmaspiegel werden schon nach 2 bis 3 Stunden erreicht und sind höher als nach subkutaner Applikation. Obwohl also nach subkutaner Injektion weniger Hormon in den systemischen Kreislauf gelangt, ergeben beide Verabreichungsarten gleichwertige metabolische Wirkungen. Die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Injektion beträgt etwa 30 Minuten; nach subkutaner Injektion ist sie wegen der kontinuierlichen Resorption scheinbar viel länger. Der Abbau erfolgt durch Proteasen.²

Klinik

Grundsätzlich besteht kein Zweifel, dass Kinder mit Wachstumshormonmangel von einer Hormonsubstitution profitieren. Die Fachleute sind sich aber nicht einig darüber, wie sich dieser Mangel eindeutig definieren lässt. Bedeutende Abweichungen bei den biochemischen Messungen und bei den Resultaten pharmakologischer Tests haben einzelne Zentren dazu veranlasst, sich auf klinische Kriterien zu beschränken. In Tabelle 1 sind als Beispiel die in Australien verwendeten Kriterien zusammengestellt.³

Viele Zentren machen die Diagnose eines «klassischen» Wachstumshormonmangels vom Fehlen eines genügenden Hormonspiegel-Anstiegs (auf 7 bis 10 ng/ml) bei mindestens zwei Provokationstests abhängig.

Bei Kindern mit «klassischem» Wachstumshormonmangel kann es sich um ein isoliertes Defizit oder um einen Panhypopituitarismus handeln. Studien, die noch mit dem aus Hypophysen gewonnenen Hormon durchgeführt wurden, zeigten einen eindeutigen Nutzen der Substitution. Die Beschleunigung des Wachstums ist besonders im ersten Behandlungsjahr ausgeprägt und wird dann geringer. Das Knochenalter wird nicht beeinflusst. Heute liegen zwar noch keine langfristigen Ergebnisse der Substitution mit Somatotropin vor. Die mit Hypophysenextrakten behandelten Individuen hatten jedoch gemäss verschiedenen Untersuchungen bis zum Erwachsenenalter substantielle Wachstumsgewinne zu verzeichnen.^{4,5} Man nimmt an, dass viele dieser Patienten eine annähernd normale Erwachsenengrösse erreichen können, sofern rechtzeitig und konsequent behandelt wird. Je früher die Behandlung begonnen wird, umso erfolgreicher ist sie. Wichtig ist besonders, vor der Pubertät den Wachstumsrückstand auszugleichen. Nach heutigem Wissen sollte die Therapie bis zum Schluss der Epiphysenfugen fortgeführt werden.¹⁻³

Neben dem «klassischen» Wachstumshormonmangel gilt auch ein sekundäres Hormondefizit infolge einer Hirnbestrahlung als anerkannte Indikation von Somatotropin.

Die Nutzen von Wachstumshormon ist auch beim Turner-Syndrom nachgewiesen,^{6,7} obwohl in diesen Fällen dem Minderwuchs kein Hormonmangel, sondern eine chromosomale Aberration zugrundeliegt. Beim Turner-Syndrom werden höhere Dosen und/oder eine Kombination mit einem anabolen Steroid empfohlen.

Seit biosynthetisch produziertes Wachstumshormon in grösseren Mengen zur Verfügung steht, werden noch weitere Indikationen untersucht:

Bei *gesunden Kindern mit Wachstumsdefiziten*, bei denen die Wachstumshormon-Provokationstests aber normale Ergebnisse zeigen, wird mit Somatotropin initial eine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit erreicht.⁸ Über die langfristigen Resultate weiss man jedoch noch nichts. Zudem ergab Somatotropin in einer kontrollierten Studie keine stärkere Wachstumssteigerung als das Anabolikum Oxandrolon (in der Schweiz nicht erhältlich).⁹

Die Wirksamkeit von Somatotropin wurde auch bei Kindern untersucht, bei denen eine *Wachstumsverzögerung durch eine chronische Krankheit* eingetreten ist. Untersuchungen

Tabelle 1: Klinische Kriterien des Wachstumshormonmangels

- Körpergrösse unterhalb der dritten Perzentile und
- Wachstumsgeschwindigkeit (für das Knochenalter des Kindes) unterhalb der 25. Perzentile, gemessen über 12 Monate und
- Keine Begleitkrankheit, die für ein ungenügendes Ansprechen auf Wachstumshormon verantwortlich sein könnte

bei Kindern mit chronischer juveniler Arthritis und mit chronischer Niereninsuffizienz haben bei einem Teil der Kinder eine wesentliche Wachstumsbeschleunigung zeigen können. Bei Kindern mit intrauterinem Wachstumsrückstand oder Skelettdysplasien sind die Resultate widersprüchlich oder negativ ausgefallen. Bei all diesen Patientengruppen liegen bisher keine Nachweise eines langfristigen Nutzens vor; zudem ist es schwierig, im Einzelfall die Chancen einer Somatotropinbehandlung im voraus abzuschätzen.

Diskutiert werden auch Indikationen bei *Erwachsenen*. Zunächst stellte sich die Frage, ob bei einem Wachstumshormonmangel eine Fortführung der Hormon-Substitution auch nach Abschluss des Längenwachstums sinnvoll wäre. Retrospektive Untersuchungen bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel haben gezeigt, dass solche Individuen im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung häufiger arbeitslos, seltener verheiratet und oft kinderlos sind. Über die genaueren Zusammenhänge besteht keine Klarheit. Bisher ist Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel erst in wenigen Studien Somatotropin verabreicht worden. Das Hormon ergab eine Zunahme der Muskelmasse und der Hautdicke sowie eine Abnahme des Fettgewebes.¹⁰ Der Nutzen einer solchen Therapie muss aber noch besser dokumentiert werden.

Wegen seiner anabolen Wirkungen ist Somatotropin auch bei *schweren katabolen Krankheitszuständen* eingesetzt worden, insbesondere bei Polytraumata, bei Verbrennungen und bei Sepsis. Soweit beurteilbar hat Somatotropin dabei einen günstigen Einfluss.¹¹ Ob und allenfalls wie sich hier ein zusätzliches Indikationsgebiet abstecken lässt, kann man noch nicht sagen.

Schliesslich muss die Studie bei 21 *gesunden Männern* im Alter von 61 bis 81 Jahren erwähnt werden, bei denen aufgrund eines subnormalen IGF-Spiegels ein relatives Wachstumshormondefizit vermutet wurde. Unter Somatotropin konnte nicht nur eine Zunahme der IGF-Spiegel auf «jugendliche» Werte, sondern auch eine signifikante Abnahme des Fettgewebes und eine Zunahme der Knochendichte in den Lendenwirbeln festgestellt werden.¹²

Unerwünschte Wirkungen

Somatropin führt bei etwa 2% der Behandelten zur Antikörperbildung; diese Antikörper sind in einzelnen Fällen für den Misserfolg einer Somatotropin-Verabreichung verantwortlich gemacht worden. Bei früheren Wachstumshormon-Präparaten war dieses Problem viel häufiger. An den Injektionsstellen kann es ähnlich wie bei Insulin zu einer Lipodystrophie kommen. Selten treten auch lokale urtikarielle Reaktionen auf.

Unter Somatotropin kann der Nüchtern-Blutzucker ansteigen; selten kommt es zu einem manifesten Diabetes mellitus. In einzelnen Zentren gilt aber ein bereits bestehender Diabetes als Kontraindikation für eine Somatotropinbehandlung.³ Ödeme werden besonders zu Beginn der Therapie beobachtet. Bisher sind keine negativen Langzeitfolgen bekannt.

Interaktionen: Bei Diabetikern muss die Insulindosis eventuell erhöht werden. Die Somatropinwirkung wird durch eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden beeinträchtigt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Somatropin ist unter verschiedenen Markennamen (Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Saizen®) erhältlich. Die Packungen enthalten Stechampullen mit Trockensubstanz und Lösungsmittel-Ampullen. Einzelne Präparate sind auch zur Anwendung mit einem Injektions-«Pen» erhältlich. Die Dosis wird in der Regel in internationalen Einheiten (IE) angegeben.

Kinder mit «klassischem» Wachstumshormonmangel sollten täglich, am besten abends vor dem Schlafengehen, eine subkutane Injektion mit 0,07 bis 0,10 IE pro kg Körpergewicht erhalten. Die Dosis soll sorgfältig dem Körpergewicht angepasst werden. Der Entscheid über eine Somatropin-Behandlung erfolgt am besten in einem Spezialzentrum. Da der langfristige Behandlungserfolg von einer regelmässigen Anwendung abhängt, ist eine kontinuierliche psychosoziale Betreuung wichtig.¹ Die Therapiekosten sind sehr hoch. Pro 10 kg Körpergewicht ist mit Jahreskosten von 10'000 Franken oder mehr zu rechnen.

Kommentar

Somatropin hat das aus Hypophysen gewonnene Wachstumshormon abgelöst. Unbestritten ist sein Einsatz bei Wachstumshormonmangel, gut dokumentiert auch beim Turner-Syndrom. Dank der gentechnologischen Herstellung steht das Hormon heute praktisch in unbeschränkten Mengen zur Verfügung. Deshalb sollten aber nicht fragwürdigen Indikationen Tür und Tor geöffnet werden. So ist zum Beispiel bei kleinwüchsigen Kindern (ohne nachgewiesenen Wachstumshormonmangel) ein hormoninduzierter Wachstumsschub noch längst keine Garantie für eine gesteigerte Erwachsenengrösse. Im Zusammenhang mit der erwähnten Studie bei alten Männern¹² ist bereits von einem Wundermittel, einem Jungbrunnen gesprochen worden. Dabei hat diese Studie mehr Fragen aufgeworfen als gelöst. Dass ein hoher Preis einen fragwürdigen Einsatz nicht unbedingt verhindert, zeigt der Schwarzmarkt für Wachstumshormon bei Sportlern, die es als schwer nachweisbares Dopingmittel missbrauchen. Dies alles mahnt zum vorsichtigen Umgang mit dieser Substanz.

Literatur

- 1 Laron Z, Butenandt O. *Drugs* 1991; 41: 1-8
- 2 Jørgensen JOL. *Endocr Rev* 1991; 12: 189-207
- 3 Cowell C. *Austr Prescr* 1992; 15: 29-31
- 4 Ranke M et al. *Eur J Pediatr* 1979; 132: 221-38
- 5 Burns EC et al. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 155-64
- 6 Rosenfeld RG et al. *J Pediatr* 1988; 113: 393-400
- 7 Ferrandez A et al. *Acta Paediatr Scand* 1989; Suppl 356: 87-91
- 8 Chanoine JP et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1269-75
- 9 Buyukgebiz A et al. *Arch Dis Child* 1990; 65: 448-9
- 10 Jørgensen JOL et al. *Lancet* 1989; 1: 1221-5
- 11 Ross RJM et al. *Br Med J* 1991; 303: 1147-8
- 12 Rudman D et al. *N Engl J Med* 1990; 325: 1-6

Synopsis

Terbinafin

E. Gysling

Terbinafin (Lamisil®) ist ein orales Antimykotikum, das zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Terbinafin gehört wie Naftifin (Exoderil®) zu den Allylaminen. Diese Arzneimittelgruppe unterscheidet sich chemisch von den Imidazol-Antimykotika, hat aber ein ähnliches Wirkungsspektrum. Die Wirkung beruht auf einer selektiven und spezifischen Hemmung der Squalen-Epoxidase in den Pilzzellen, wodurch dort die Ergosterol-Biosynthese verunmöglicht wird. Terbinafin wirkt insbesondere gegen Dermatophyten und Aspergillus-Arten fungizid. Gegen diese Pilze ist das neue Medikament in vitro wirksamer als viele andere Antimykotika. Gegen Hefepilze hat Terbinafin dagegen eine geringere Aktivität. Trotz guter Aktivität in vitro hat das Medikament in Tierversuchen keine Wirkung bei systemischen Mykosen (z.B. Lungen-Aspergillose) gezeigt.¹ Im Gegensatz zu den Imidazolen wird Terbinafin nur wenig an Zytochrom P450 gebunden; die Substanz sollte deshalb kaum mit der Steroidsynthese interferieren. Auch das Interaktionspotential ist offenbar geringer als bei den Imidazolen.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung werden rund 75% des Medikaments resorbiert; innerhalb von 2 Stunden werden die höchsten Plasmaspiegel gemessen. Terbinafin erreicht im Talg, im Stratum corneum und im Haar hohe Konzentrationen und diffundiert gut in die Nagelplatte. Nach einigen Wochen regelmässiger Verabreichung wird im Nagel eine weitgehend konstante Terbinafin-Konzentration erreicht.³ Da es auch stark im Fettgewebe gebunden wird, erfolgt die Ausscheidung verzögert. Auf eine initiale Plasmahalbwertszeit von etwa 15 Stunden folgt eine weitere Phase, die bis zu 100 Stunden dauern kann.⁴ Nach rund zwei Wochen soll ein Fließgleichgewicht erreicht sein. Terbinafin wird in der Leber metabolisiert; die Metaboliten werden zu 80% mit dem Urin, zu 20% mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz erfolgt die Ausscheidung verzögert. Das Medikament wird auch mit der Muttermilch ausgeschieden.

Klinische Studien

Lokal anwendbare Terbinafin-Präparate haben sich bei verschiedenen *Hautmykosen* als ähnlich oder besser wirksam wie Naftifin-Präparate erwiesen.⁵ In der Schweiz ist aber zurzeit kein lokal anwendbares Terbinafin-Präparat erhältlich. *Oral* verabreichte Antimykotika sind bei Hautmykosen nur dann sinnvoll, wenn eine Mykose auf die

lokale Therapie nicht anspricht oder besonders ausgedehnt bzw. chronisch verläuft. In einer Reihe von überwiegend kleinen Studien wurden Patienten mit Tinea corporis, Tinea cruris oder Tinea pedis während 3 bis 6 Wochen mit oralem Terbinafin (250 bis 500 mg/Tag) behandelt, was bei 70 bis 80% der Behandelten zur klinischen Besserung führte. Bei Candida-Infekten war die Erfolgsrate geringer (etwa 60%).⁶ In einer Dosis von 250 bis 500 mg täglich war Terbinafin bei Mykosen, die an den Händen oder an den Füßen lokalisiert waren, signifikant besser wirksam als *Griseofulvin* (z.B. Fulcin®, 500 bis 1000 mg/Tag).^{7,8} Bei Dermatophyosen des Stamms oder der Beine erbrachte das neue Mittel ähnliche Resultate wie *Griseofulvin* oder *Ketoconazol* (Nizoral®) per os.^{9,10} Mit Terbinafin konnte bei Nachkontrollen (nach Abschluss der Behandlung) oft noch eine weitere Besserung beobachtet werden.

Durch Dermatophyten verursachte *Nagelmykosen* können mit oralem Terbinafin erfolgreich behandelt werden. 112 Patienten mit Zehen- oder Fingernagelmykose wurden in einer Doppelblindstudie während 12 Wochen mit Terbinafin (250 mg/Tag) oder Placebo behandelt und anschliessend noch längere Zeit nachkontrolliert. In der Terbinafin-Gruppe war 36 Wochen nach Abschluss der Therapie mykologisch bei rund 80% und klinisch bei 70% eine Heilung erreicht. Die Placebothherapie führte in keinem Fall zu einer klinischen Heilung.¹¹

In einer Doppelblindstudie wurde die notwendige *Behandlungsdauer* geprüft: Patienten mit Zehennagelmykose erhielten Terbinafin (250 mg/Tag) während 6, 12 oder 24 Wochen. Die sechswöchige Behandlung war bei Zehennagelmykosen (mit einer Heilungsrate von 40% rund ein Jahr nach Behandlungsbeginn) den längeren Behandlungen unterlegen. Zwischen einer Behandlung von 12 und einer solchen von 24 Wochen ergab sich dagegen kein grosser Unterschied (Heilungsraten um 75%).¹²

Publizierte Vergleiche mit anderen Antimykotika liegen nicht vor. Bisher wurden Nagelmykosen meistens mit *Griseofulvin* behandelt, wobei trotz 6- bis 24monatiger Therapie nicht einmal die Hälfte aller Fälle geheilt wurden.

Unerwünschte Wirkungen

Etwa 10% der mit Terbinafin behandelten Personen berichten über unerwünschte Wirkungen. Im Vordergrund stehen gastrointestinale Symptome (Oberbauchbeschwerden, Brechreiz, Magenbrennen). Andere Beschwerden (z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit) sind kaum häufiger als unter Placebo. Vereinzelt kann eine Urtikaria auftreten. Ein Anstieg der Leberenzyme ist bisher ebenfalls nur in Einzelfällen beobachtet worden. Nachtrag!

Interaktionen: Bei gesunden Versuchspersonen hat Terbinafin die Ausscheidung von Coffein verlangsamt. Cimetidin (Tagamet® u.a.) verzögert, Rifampicin (Rifoldin®, Rimactan®) beschleunigt die Ausscheidung von Terbinafin.⁴

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Terbinafin (Lamisil®) ist als Tabletten zu 250 mg erhältlich; das Medikament ist zurzeit nicht kassenzulässig. Die

Tagesdosis beträgt üblicherweise 250 mg. Für Fingernagelmykosen genügt in der Regel eine Behandlung von sechs Wochen, während Zehennagelmykosen mindestens eine zwölfwöchige Behandlung erfordern. Bei Hautmykosen kann die Verabreichung auf zwei bis vier Wochen beschränkt bleiben. Kinder sollten kein Terbinafin erhalten, da das Medikament für diese Altersgruppe noch nicht dokumentiert ist. Das Medikament wird der Schwangerschaftskategorie B zugeordnet. Da es mit der Muttermilch ausgeschieden wird, soll es stillenden Frauen nicht gegeben werden. Bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (Kreatininclearance unter 50 ml/min) soll die Tagesdosis halbiert werden.

Wird eine Zehennagelmykose während 12 Wochen mit Terbinafin (250 mg/Tag) behandelt, so entstehen Kosten von 540 Franken. Eine Behandlung mit *Griseofulvin* (z.B. 500 mg Fulcin® täglich, während 9 Monaten) kostet etwas weniger (515 Franken).

Kommentar

Mit Terbinafin haben sich die Chancen, eine Nagelmykose erfolgreich behandeln zu können, offensichtlich stark verbessert. Es ist zu hoffen, dass sich das vergleichsweise vorteilhafte Nebenwirkungsprofil mit grösserer klinischer Erfahrung bestätigen wird. Sollte dies der Fall sein, so wird Terbinafin wohl sehr bald als Mittel der Wahl bei Nagelmykosen gelten. Dies wird auch zur Folge haben, dass sehr viel mehr Nagelmykosen aktiv behandelt werden. Um den entsprechenden Kostenschub einzudämmen, sollte das neue Medikament unbedingt billiger werden.

Literatur

- 1 Balfour JA, Faulds D. *Drugs* 1992; 43: 259-84
- 2 Seyffer R et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 231-3
- 3 Finlay AY. *Br J Dermatol* 1992; 126 (Suppl 39): 28-32
- 4 Jensen JC. *J Dermatol Treatm* 1990; 1 (Suppl 2): 15-8
- 5 Jones TC. *J Dermatol Treatm* 1990; 1 (Suppl 2): 29-32
- 6 Villars V, Jones TC. *J Dermatol Treatm* 1990; 1 (Suppl 2): 33-8
- 7 Savin R. *Clin Exper Dermatol* 1989; 14: 116-9
- 8 Hay RJ et al. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 243-6
- 9 Del Palacio Hernanz A et al. *Clin Exper Dermatol* 1990; 15: 210-6
- 10 De Wit RFE. *J Dermatol Treatm* 1990; 1 (Suppl 2): 41-2
- 11 Goodfield MJD et al. *Br Med J* 1992; 304: 1151-4
- 12 Van der Schroeff JG et al. *Br J Dermatol* 1992; 126 (Suppl 39): 36-9

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. R. Keller, Vordergasse 31, CH-8200 Schaffhausen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil) unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.