

Transdermale Applikation von Ribonucleinsäuren in der Pädiatrie

Dr. rer. nat. Gerhard Gerster¹

Die Therapie degenerativer Erkrankungen oder auch von Organ-Unterfunktionen mit Ribonucleinsäuren (RNA) muß parenteral durchgeführt werden. Bei peroraler Applikation werden die Wirkstoffe im Gastrointestinaltrakt zu einem großen Teil abgebaut. Die notwendigen Dosen liegen daher bei peroraler Applikation etwa zehnmal höher als bei parenteraler Gabe. Wegen der universelleren Verfügbarkeit führten praktisch alle Arbeitskreise vergleichende Untersuchungen dieser Art mit RNA aus Hefe durch. Allerdings liegen die hierbei notwendigen Mengen etwa um den Faktor 100 über den therapeutisch wirksamen Dosen von organspezifischen RNA, isoliert aus entsprechenden Organen von Säugetieren.

Fuks (6) verglich in 2 Untergruppen die Wirksamkeit der oralen Gabe von 2 g Hefe-RNA pro Tag und der parenteralen Gabe von 200-300 mg pro Tag bei Patienten mit tapetoretinalen Dystrophien vom Typ Stargardt und Franceschetti gegen eine Kontrollgruppe. Die Behandlungsdauer betrug 4-5 Wochen. In beiden RNA-Gruppen wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Verbesse-

rung der Sehschärfe und der Hell-Dunkel-Adaption erzielt. Die Ergebnisse waren in der Untergruppe "parenteral" tendenziell besser als bei "oral". In einer ähnlich angelegten Studie gelangte Shershevskaja zu vergleichbaren Ergebnissen (9).

Bereits mehr als 10 Jahre vorher hatte Cameron die Wirkungen von Hefe-RNA bei geriatrischen Patienten mit Hirnleistungsstörungen (schwere Gedächtnisstörungen und Verwirrheitszustände) untersucht. Dabei setzte er in der ersten Studie Gesamtmengen von 4 – 5 g Hefe-RNA intravenös (4 – 5 Einzelgaben) gegen Gesamtmengen von 10 – 20 g peroral ein (1). Auch in dieser Studie waren die Ergebnisse bei parenteraler Gabe tendenziell besser als bei peroraler Gabe. In späteren Studien (wie z. B. in 2) wurden bei verlängerter Behandlungszeit größere Gesamtmengen in beiden RNA-Gruppen eingesetzt. Die allgemeine Tendenz, daß trotz 10-fach höherer Dosierung die orale Gabe etwas schlechtere Wirkung zeigte, blieb in allen späteren Studien erhalten.

Die ersten Hinweise in der Literatur zur transdermalen Applikation von RNA stammen von Davis und Forst (3 - 5). Sie setzten RNA zur Therapie der Symptome einer experimentell durch Mycobacterium

¹ Laboratorium Prof. Dr. H. Dyckerhoff, Robert-Perthel-Str. 49, D-50739 Köln

butyricum erzeugten Arthritis bei Ratten ein. Dabei zeigte auch die Applikation von RNA in Form einer Salbe eine deutliche antiarthritische und antiphlogistische Wirkung.

Mit organspezifischen RNA aus der Nebennierenrinde (Regeneresen® Nebennierenrinde) erzielte Leuchte gute Erfolge bei Neurodermitis (7). Da auch Kinder, die sich unter keinen Umständen eine Spritze geben lassen wollten, zu ihren Patienten zählten, ließ sie in solchen Fällen die Injektionslösung durch die Eltern in die Haut einreiben. Nach einigen Wochen waren die Symptome der Neurodermitis verschwunden (8).

Das Problem der Spritzenphobie bei Kleinkindern hat eine rationale Erklärung. Da ab einem gewissen Alter die spätere Anzahl sensibler Nervenendigungen bereits vollzählig vorhanden ist, ist die Rezeptordichte wegen der geringeren Körperoberfläche beim Kleinkind weitaus höher als beim Erwachsenen. Daraus resultiert eine größere Schmerzempfindlichkeit. Die Angst vor Injektionen ist daher besonders bei solchen Kindern von Bedeutung, die sich wegen bestimmter Entwicklungsstörungen oder Organ-Unterfunktionen einer längerfristigen Therapie mit RNA unterziehen müssen. Während die orale Applikation durch die (mindestens) 10fach größere Menge aus Kostengründen meist keine Alternative darstellt, könnte die transdermale Applikation einen Ausweg bieten.

Die bisher vorliegenden Daten zeigen, daß parenterale und transdermale Applikation etwa gleiche therapeutische Effekte aufweisen. Dabei ist zu bemerken, daß bei den zitierten Untersuchungen mit transdermalen Applikation generell nicht die

Haut als Zielorgan behandelt worden war, sondern die Gelenke oder endokrine Organe. Bei der Verwendung von Regeneresen® könnte ein pharmazeutischer Gesichtspunkt für die transdermale Wirksamkeit von Bedeutung sein. Die Injektionslösung wird nicht mit physiologischer NaCl-Lösung isotonisiert, sondern mit einer Mischung der beiden Aminosäuren Alanin und Phenylalanin. Beide Aminosäuren sind in ihrem Lösungsverhalten gegenüber lyophilen und lipophilen Flüssigkeiten ambivalent und können daher als Carrier für bestimmte Stoffe fungieren wie die Polyanionen RNA, die als Natriumsalz in der Injektionslösung vorliegen.

Selbst wenn ein gewisser Wirkungsverlust bei der transdermalen Applikation auftreten sollte, wäre er gegen die Folgeprobleme der Spritzenphobie abzuwägen. Durch die aus der Angst resultierenden vegetativen Blockaden, insbesondere bei langen Behandlungszeiten, ist bei jeder therapeutischen Maßnahme mit Wirkungsverlusten zu rechnen. So gesehen dürfte eine (postulierte) Wirkungsminderung bei transdermalen Applikation das kleinere Übel sein. Die Möglichkeiten einer transdermalen Langzeitbehandlung sollen im folgenden an zwei Beispielen ausführlicher dargestellt werden.

Bei beiden Kindern wurde die Original-Injektionslösung in eine Spritze aufgezo-gen und hieraus (ohne Nadel) auf die Haut im Bauchbereich aufgetropft und großflächig eingerieben.

Nierendysplasie (männlich, geb. 23.04.1997)

Die Schwangerschaft der Mutter verlief weitgehend normal. Gegen Ende der

Schwangerschaft traten kurz nacheinander zwei Blasenentzündungen auf, die beide Male antibiotisch behandelt wurden (mit Amoxicillin + Clavulansäure bzw. Amoxicillin allein). Die Geburt erfolgte mit Vakuumextraktion. Bedingt durch Trinkschwäche reduzierte sich das Geburtsgewicht von 3070 g bis zum Beginn der 7. Lebenswoche auf 2800 g. Das sehr blasse Kind wurde dann im Kinderhospital untersucht, wo zunächst ein Blut-pH-Wert von 6,9 festgestellt wurde. Ein vorliegender Harnwegsinfekt wurde per infusionem wiederum mit Amoxicillin behandelt.

Nach dem Abklingen der Infektion blieben die Nierenwerte immer noch pathologisch. Das Kreatinin lag bei 100 µmol/l, die gesamte Nierenfunktion war auf 30% reduziert. Diagnose: Nieren-Dysplasie. Zusätzlich hatte der Patient einen starken Reflux, da beide Harnleiter nicht korrekt in die Blase mündeten. Da der Patient

noch nicht OP-fähig war, wurde dieses Problem 2 Monate lang durch einen transpubischen Katheter behandelt. Die Nierenfunktion besserte sich durch den kontinuierlichen Harnabfluß leider nicht, vielmehr mußte ein erneuter Harnwegsinfekt wieder antibiotisch behandelt werden (Ciprofloxacin).

Mit 5 Monaten (Anfang Oktober) hatte das Kind ein Gewicht von 5,7 kg erreicht. Um wegen des Reflux einen Harnwegsinfekt zu vermeiden, wurden 2 mal täglich 2 ml Trimethoprim + Sulfamethoxazol verabreicht. Die motorische und sonstige Entwicklung war weitgehend normal verlaufen. Über die renale Funktion gibt Tabelle 1 einen Überblick.

Mitte November 1997 wurde mit einer Therapie mit Regeneresen® begonnen. Da voraussichtlich große Gesamtmengen an Niere erforderlich sein würden und die Mutter nicht täglich zum Spritzen in die

Tab. 1: männlicher Patient (geb. 23.04.1997) mit Niereninsuffizienz bei Nierendysplasie: Beginn der Therapie mit RNA am 15.11.1997; bis September 1997 erfolgte die Ernährung per Sonde, danach mit Schoppen und teilweise fester Nahrung

	01.07.1997	29.08.1997	17.11.1997	15.04.1998
Blutwerte				
Kreatinin (µmol/l)	101	100	107	84
Harnstoff (mmol/l)	8,3	4,2	7,4	8,3
Gesamteiweiß (mg/l)	53	erhöht	k. A.	k. A.
Parathormon (pg/ml)	118	k. A.	k. A.	59
Kalium (mmol/l)	normal	normal	4,6	normal
Nieren und Harnwerte				
Nierengröße rechts / links (mm)	36 / 34			
Harndichte (mg/l)	1007	k. A.	1007	1007
Körpergröße und Gewicht				
Körpergröße (cm)	53	57	64,1	69,6
Gewicht (kg)	3,81	5,07	6,13	7,8

Praxis kommen konnte, wurde vereinbart, daß diese Sorte von Regeneresen® von der Mutter in die Haut des Patienten einmassiert werden sollte. Dies wurde an allen injektionsfreien Tagen durchgeführt. Zweimal wöchentlich wurden Regeneresen® für den Regelkreis der Nierenfunktion gespritzt: Hypothalamus, Hypophyse, Nebenniere, alternierend jeweils 1 Ampulle zu 5 ml, verteilt auf 2 Injektionsstellen. Die erste Injektion erfolgte am 15.11.1997, die erste transdermale Applikation am 16.11.1997. Bis 10.03.1998 wurde das nachstehend genannte Schema monatlich wiederholt:

transdermal: 20 Amp. Niere
parenteral: 3 Amp. Hypophyse masc
3 Amp. Nebenniere total
2 Amp. Hypothalamus

Ab 10.03.1998 wurde die Therapie weniger intensiv fortgeführt: 2-3 intramuskuläre Injektionen pro Monat und 1-2 Einreibungen mit Niere pro Woche. Die Ergebnisse einer Kontrolluntersuchung der Universitäts-Kinderklinik Zürich vom April 1998 sind in Tabelle 1 enthalten.

Das Wachstum des Kindes verlief etwa entlang der 3. Perzentile. Trotz des Wachstums war der Kreatininwert seit Beginn der Therapie mit Regeneresen® im November 1997 rückläufig und hatte im April 1998 erstmalig einen Wert von 84 µmol/l erreicht.

Schilddrüsen-Dysplasie (weiblich, geb. 11.07.1997)

Nach einer normal verlaufenen Schwangerschaft erfolgte die Geburt der Patientin etwa termingerecht spontan unter Wehentropf. Größe 49 cm, Gewicht 3130 g. Am 15.07.1997 wurde sie bei einem Bilirubinwert von 10 mg/dl und einem Gewicht von 3030 g aus der Klinik entlassen. Wegen eines zunehmenden Ikterus und des im Neugeborenen-Screening sehr hohen TSH-Wertes erfolgte eine Neuaufnahme am 17.07.1997. Die Laborwerte der Schilddrüse sind in Tabelle 2 enthalten.

Die Schilddrüsen-Sonographie zeigte eine deutlich sichtbare symmetrische, von der Form her typische Gewebeanlage, wobei

Tab. 2: Transdermale Therapie mit RNA bei einer Patientin (geb. 11.07.1997) mit angeborener Hypothyreose

Datum	Regeneresen®	L-Thyroxin µg/die	TSH pU/ml	T3	T4 µg/dl	ft4
16.07.1997		25	127,6			1,24
18.07.1997		25	256,5	33	1,8	1,26
				408,0		
21.07.1997			366,9	125	7,0	
23.07.1997		25	203,6	170	10,2	
25.07.1997			120,2	161	11,3	
29.07.1997		25	35,3	94	8,7	1,31
04.08.1997			23,48			1,26
13.08.1997			7,53			1,55
26.08.1997		37,5	5,04	60,1	2,39	
05.09.1997	Schilddrüse	50				
08.09.1997	Hypothalamus					
11.09.1997	Thymus					

Fortsetzung ...

Datum	Regeneresen®	L-Thyroxin µg/die	TSH pU/ml	T3	T4 µg/dl	tT4
14.09.1997	Hypophyse					
17.09.-26.09.1997	wie 5.09.-14.09.1997					
29.09.1 997	Schilddrüse					
02.10.1997	Schilddrüse					
13.10.1997		50	< 0,02	196	19,0	3,31
16.10.1997		37,5				
03.10. - 20.10.1997	Pause					
21.10.1 997	Schilddrüse					
24.10.1 997	Hypothalamus					
27.10.1 997	Schilddrüse					
29.10.1 997	Hypophyse					
31.10.1 997	Schilddrüse					
03.11.1 997	Schilddrüse					
05.11.1997	Thymus					
08.11.1997	Schilddrüse		~ 0,02	175	15,1	1,69
10.11.1997	Schilddrüse					
12.11.1997	Thymus					
15.12.1997	Schilddrüse					
17.12.1997	Thymus					
19.12.1997	Schilddrüse					
22.12.1997	Schilddrüse					
25.12.1997	Thymus					
27.12.1997	Thymus					
29.12.1997-30.01.1998	9 Amp. Schilddrüse 5 Amp. Thymus (2x Schilddrüse + 1x Thymus/Woche)					
26.01.1998		31,25	0,24		13,1	1,22
30.01.1998-10.03.1998		26				
02.02.1998-28.02.1998	8 Amp. Schilddrüse 4 Amp. Thymus (2x Schilddrüse + 1x Thymus/Woche)	26				
09.03.1998		26	47,4	159	10,8	0,92
11.03.1998		31,25				
12.03.1998	½ Amp. Schilddrüse	31,25				
03.04.1998		31,25	15,56	238	14,8	1,16
16.04.1998	½ Amp. Hypophyse					
05.05.1998	½ Amp. Nebenniere					
14.05.1998		37,5	14,79	127		0,81
20.05.1998	⅓ Amp. Hypophyse					
23.05. + 25.05.1998	Je 2ml Schilddrüse					
28.05.1998	2 ml Thymus		9,02	159	12,2	1,03
Juni 1998	Pause					
24.07. + 25.07.1998	1,5 ml + 2 ml Nebenniere					
26.07. + 27.07.1998	Je 2,5 ml Schilddrüse					
03.08.1998	1,5 ml Hypophyse					
04.08.1998	1 ml Nebenniere					
05.08.1998	1 ml Hypophyse					
06.08.1998	1,5 ml Nebenniere					
03.09.1998		43,75	2,41	215	13,1	1,02
Referenzbereiche			0,35-4,5	60-180	4,5-10,9	0,6-1,8

Tab. 3: Entwicklung von Körpergewicht und Dosierung von L-Thyroxin bei der Patientin mit angeborener Hypothyreose (geb. 11.07.1997). Beginn der Therapie mit RNA am 05.09.1997

Datum	Körpergewicht (g)	L-Thyroxin (µg/die)
11.07.1997	3130	-
05.08.1997	3716	25
26.08.1997	4750	37,5
13.09.1997	5510	50
06.10.1997	5960	50
26.10.1997	6210	37,5
08.11.1997	6520	37,5
15.12.1997	7120	37,5
26.01.1998	7760	31,25
14.05.1998	8440	37,5
02.11.1998	8800	43,75

es jedoch nicht sicher zu beurteilen war, ob es sich um normales Schilddrüsenparenchym oder um Ersatzgewebe bzw. funktionell minderwertiges Gewebe handelte.

Während des Klinikaufenthaltes besserte sich die Bilirubinämie und auch das Trinkverhalten der Patientin. Das Entlassungsgewicht am 05.08.1997 betrug 3716 g. Zu Hause wurde die Patientin weiter voll gestillt, am 15.12.1997 hatte sie ein Körpergewicht von 7120 g erreicht bei einer Größe von 65 cm. Alle weiteren Werte des Körpergewichts sind in Tabelle 3 enthalten. Es zeigt sich, daß die Therapie mit Regeneresen® bei der Patientin zu einem Bedarf an L-Thyroxin führte, der deutlich unter dem Bedarf einer Vollsubstitution mit 6-8 µg/kg KG liegt. Wurde dies nicht beachtet, ergaben Laborwerte und klinische Befunde das Bild einer latenten Hyperthyreose.

Vorläufige Bewertung

Die ersten Erfahrungen an Kindern scheinen die bisher publizierten Ergebnisse zur transdermalen Applizierbarkeit von RNA zu bestätigen. Bei den bisher behandelten Säuglingen mit Nieren- und Schilddrüsen-Dysplasie trat jeweils einige Zeit nach dem Beginn der Therapie mit RNA eine Trendwende im Verlauf der Erkrankung auf. Wichtig ist dabei die Mitbehandlung des Regelkreises des jeweiligen Organs. Bei der Patientin mit Schilddrüsen-Dysplasie normalisierte sich die TSH-Ausschüttung beispielsweise erst im 14. Lebensmonat. Vorher waren häufige Phasen von erhöhten TSH-Werten trotz erhöhter Schilddrüsenhormonwerte festzustellen.

Bei beiden Fällen zeigte es sich, daß die Behandlung über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden muß. Gerade hierbei ist von besonderer Bedeutung, daß die

kleinen Patienten nicht gespritzt werden müssen, sondern transdermal behandelt werden können.

Literatur

D. E. Cameron: Am. J. Psychiatrie 114, 943 (1958)

D. E. Cameron: Geriatrics 16, 74 – 81 (1961)

Davis: Journal of the American Podiatry Association 71, 482 – 486 (1981)

Davis: Journal of the American Podiatry Association 75, 229 – 237 (1985)

Forst: Journal of the American Podiatry Association 69, 643 – 656 (1979)

Fuks: Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR 26, 63 – 68 (1971)

G. Leuchte: Erfahrungsheilkunde 42, 473 (1993)

G. Leuchte: persönliche Mitteilung vom 22.10.1995

Shershevskaia: Westn. Oftamol. 3, 59 – 63 (1971)