

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

LUDWIG M

**Aktuelles: Rekombinantes FSH in einer optimierten Präparation:
GONAL-F® Filled-by-Mass - Klinische Ergebnisse**

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (1) (Ausgabe
für Österreich), 22-24*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

REKOMBINANTES FSH IN EINER OPTIMISIERTEN PRÄPARATION: GONAL-F™ FILLED-BY-MASS – KLINISCHE ERGEBNISSE

EINLEITUNG

Die Gonadotropine stellen heute einen integralen Bestandteil bei fast jedweder Form der Sterilitätstherapie dar. Insbesondere bei Verfahren der assistierten Reproduktion haben sie einen festen Platz. Die Entwicklung der Gonadotropine ist über mehrere Stufen zu dem heutigen Standard gekommen. Diese ging über erste Präparationen aus dem Serum trächtiger Stuten über Gonadotropine aus Leichenhypophysen (HPG, hypophysäres Gonadotropin) zu den urinären Gonadotropinen (HMG, humanes Menopausengonadotropin; u-FSH, urinäres FSH; FSH-HP, urinäres hoch gereinigtes FSH).

Die Verwendung von HPG wurde Anfang der 80er Jahre eingestellt, da es zu Fällen von Creutzfeld-Jakob-Erkrankungen gekommen war. Diese waren offenbar durch die Übertragung aus den menschlichen Leichen entstanden [1, 2]. Dies war ein alarmierendes Zeichen, bedeutete es doch, daß eben die Gewinnung von Hormonpräparaten aus menschlichen Geweben oder Sekreten kein endgültig sicheres Verfahren darstellen kann.

Die Entwicklung von HMG ging über zu der von urinärem FSH und schließlich zu hochgereinigtem urinärem FSH. Letzteres konnte in verschiedenen prospektiv randomisierten Studien und abschließend in einer Meta-Analyse als dem HMG überlegen hinsichtlich der Erzielung klinischer Schwangerschaften belegt werden [3]. Die Einführung moderner DNA-Technologie resultierte Anfang der 90er Jahre in der Entwicklung von rekombinanten humanen (rh-) Gonadotropinen. 1995 wurde als erstes derartiges Präparat Follitropin- α (Gonal-F®, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) auf dem Markt eingeführt. In einer Zusammenschau mehrerer prospektiver randomisierter Studien wurde die Überlegenheit

von Gonal-F® gegenüber urinärem FSH deutlich [4]. Es folgten r-hLH (Luveris®, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) und r-hCG (Ovitrelle®, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) im Jahr 2001.

Diese Entwicklung von den Anfängen der ovariellen Stimulation Anfang des 20. Jahrhunderts bis zu der rekombinanten DNA-Technologie ist an anderer Stelle kürzlich ausführlich dargestellt worden [5].

FILLED BY MASS IM VERGLEICH ZUR ABFÜLLUNG NACH BIOLOGISCHER AKTIVITÄT

Relativ unbemerkt war mit der Einführung der rekombinanten Gonadotropine LH und hCG auch eine andere Neuerung eingetreten, die sich zumindest beim hCG auch im Namen niederschlug: Die seit über 40 Jahren herkömmliche Abfüllung nach biologischer Aktivität war durch eine Abfüllung nach Gewicht abgelöst worden. So enthält eine Durchstichflasche Ovitrelle® 250 μ g r-hCG – entsprechend etwa 6.500 I.E. Derselbe Schritt – die Ablösung der biologischen Aktivität durch Gewicht – wurde nunmehr auch für Follitropin α beschritten. Dabei entsprechen 5,5 μ g einer Aktivität von 75 I.E. Follitropin α .

Das Präparat ist erhältlich als GONAL-F™ 75 I.E. (5,5 μ g), GONAL-F™ 450 I.E./0,75 ml (33 μ g/0,75 ml) und GONAL-F™ 1050 I.E./1,75 ml (77 μ g/1,75 ml). Durch die Multi-Dose-Zubereitung besteht die Möglichkeit einer individuellen Dosisfestlegung von Tag zu Tag. Die verschiedenen Packungsgrößen erlauben diese Festlegung ohne



Verlust von Medikament. Die einmal zubereitete Lösung kann bei Raumtemperatur für 28 Tage gelagert werden.

Möglich ist diese Entwicklung dadurch geworden, daß Follitropin α über mehrere Jahre hinweg im Rahmen des standardisierten und konsistent ablaufenden Herstellungsprozesses eine hochgradig gleichbleibende Qualität bewiesen hat. Diese Qualität wiederum konnte durch physikalisch-chemische Methoden bestätigt werden [6]. Solche Methoden können die verschiedenen Isoformen von FSH, bedingt durch unterschiedliche Glykosylierungsmuster, quantifizieren. Dies ist von daher von Bedeutung, als die verschiedenen Isoformen unterschiedliche biologische Aktivität aufweisen können. Die Konsistenz des Fabrikationsprozesses (konstantes Isoformenprofil von Charge zu Charge, d. h. konstante Bioaktivität) kann dann über die Methode des „glykan mapping“ sowie über die isoelektrische Fokussierung kontrolliert werden: Die verschiedenen Glykosylierungsmuster werden hinsichtlich ihres Beitrags zur Gesamtmenge dargestellt, vergleichbar einem Fingerabdruck. Die Gesamtmenge an Protein kann dann über eine hochempfindliche SE-HPLC (size exclusion-high pressure liquid chromatography) bestimmt werden [6]. Dies ist die Voraussetzung des Abfüllens nach Masse.

Ein offensichtlicher Vorteil dieses neuen Verfahrens liegt auf der Hand – die Umgehung des herkömmlichen

Ratten-Bioassays. Dabei wurde die Gewichts Differenz vor und nach Injektion einer bestimmten Menge an Gonadotropinen verwendet, um die Bioaktivität zu kalkulieren [7]. Üblicherweise müssen für ein Testergebnis 120 bis 180 Ratten getötet werden, der Test ist aufgrund seiner biologischen Grundlage sehr unpräzise. Somit war eine Schwankung von 10–20 % einzukalkulieren, die auch in dieser Weise bei der Zulassung der Medikamente berücksichtigt worden war. Aufgrund der mangelnden Präzision des Bioassays drängten aber die Arzneimittelzulassungsbehörden in Europa und den USA darauf, hier dringend Abhilfe zu schaffen. Eine solche Forderung wäre aufgrund der natürlichen biologischen Schwankungen bei der Herstellung urinärer Produkte niemals möglich gewesen.

Fraglich ist aber natürlich, inwieweit sich diese Optimierung bei der Abfüllung der Substanz – fort von unpräzisen biologischen Tests zu hochgenauen physikalisch-chemischen Methoden – in einem klinischen Vorteil niederschlägt. Erste Ergebnisse dazu liegen bereits vor. In einer Studie wurden 220 und 223 Patientinnen entweder mit GONAL-fTM FbM bzw. Gonal F[®] herkömmlicher Abfüllung zur IVF stimuliert. Hier zeigte sich bei Verwendung von GONAL-fTM FbM eine signifikante Reduktion der notwendigen Ampullenzahl ($26,1 \pm 10,3$ vs. $29,3 \pm 11,9$; $p < 0,01$), während die Östradiolwerte signifikant höher waren (7.792 ± 4.911 vs. 6.642 ± 4.219 pmol/l; $p < 0,01$). Es konnten mehr Eizellen ($11,9 \pm 6,3$ vs. $10,8 \pm 6,8$, $p = 0,052$) und mehr Embryonen ($6,5 \pm 4,0$ vs. $5,7 \pm 3,7$; $p < 0,05$) gewonnen werden. Die Autoren dieser Untersuchung sahen die Erklärung für den positiven Effekt in der höheren Konsistenz und höheren Qualität

des Produktes – bedingt durch den Produktionsprozeß [8].

In einer anderen prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie wurden vier gesamte FSH-Produktionschargen einmal abgefüllt nach Gewicht und einmal abgefüllt nach Bestimmung der biologischen Aktivität [9]. Bei der Behandlung von insgesamt 131 Patientinnen fand sich ein relativ gut vergleichbares, klinisches Ergebnis. Eine genauere Betrachtung der Daten zeigte aber eine deutlich geringere Variationsbreite bei den Behandlungsergebnissen innerhalb der Gruppe solcher Patientinnen, die mit der neuen Präparation therapiert wurden, im Vergleich zu jenen, die das herkömmliche Medikament erhielten ($p = 0,039$).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Abfüllung von GONAL-fTM nach Gewicht (Filled-by-Mass) im Vergleich zu der herkömmlichen Präparation, die nach einem Bioassay zubereitet wird, bedeutet klinisch einen deutlichen Fortschritt hinsichtlich der Erfolge der Behandlung überhaupt, insbesondere aber hinsichtlich der Konsistenz des Behandlungserfolgs.

Der Wegfall von Ampullen – das Präparat ist nur in Durchstichflaschen als Multi-Dose-Zubereitung erhältlich – führt zu weniger Anwenderfehlern und höherem Anwenderkomfort. Der eng kontrollierte Fabrikationsprozeß schlägt sich in einer geringeren Varianz der klinischen Ergebnisse nieder. Es bedarf einer geringeren Menge an Hormon, um höhere Östradiolwerte zu erzielen und mehr Eizellen sowie Embryonen zu gewinnen.

Literatur:

1. Dumble LJ, Klein RD. Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. Lancet 1992; 340: 847–8.
2. Cochius JI, Burns RJ, Blumbergs PC, Mack K, Alderman CP. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. Aust NZ J Med 1990; 20: 592–3.
3. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 1995; 64: 347–54.
4. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. Fertil Steril 2002; 77: 711–4.
5. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. Reprod Biomed Online 2002; 5 (Suppl 1): 73–86.
6. Drievergen R, Bassett R, Baer G, Chavez E, Arpaia G, Antonetti E. Improvements in quantification of recombinant human FSH activity: SE-HPLC versus the in-vivo rat bioassay. Hum Reprod 2002; 17 (Abstract book): 163.
7. Steelman SL, Pohley FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with the human chorionic gonadotrophin. Endocrinol 1953; 53: 604–16.
8. Abuzeid MI, Kelly E, Loumaye E, Denton G, Ferrande L, Larroque S et al. A new formulation of Gonal-F (r-hFSH) filled by mass delivers more and better oocytes and embryos with a lower cumulative dose when compared with the current follitropin alfa preparation in ovarian stimulation for ART. Preliminary data. Middle East Fertil Society J 2001; 6 (Suppl 2): O33.
9. Hugues JN, Barlow DH, Rosenwaks Z, Cedrin Durnerin I, Robson S, Pidoux L et al. A new filled-by-mass manufacturing process for Gonal F delivers a more consistent clinical response. Hum Reprod 2002; 17 (Abstract book): 88.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Ludwig
Endokrinologikum Hamburg –
Zentrum für Reproduktionsmedizin
und gynäkologische Endokrinologie
D-22767 Hamburg, Lornsenstraße 6

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BA~CA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.