

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Überlegungen und Empfehlungen zur Patientensicherheit bei der Anwendung moderner Gonadotropinpräparate

Herrler A, Beneke H

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (3), 132-137

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Überlegungen und Empfehlungen zur Patientensicherheit bei der Anwendung moderner Gonadotropinpräparate

A. Herrler¹, H. Beneke²

Die Einführung von Gonadotropinen in die Fertilitätstherapie stellt einen Meilenstein in der Gynäkologie dar. Ursprünglich wurden diese aus humanen Hypophysen gewonnen und lagen in nur sehr geringen Konzentrationen vor (5 %). Das Versterben von Patientinnen im Rahmen einer Fertilitätstherapie an einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung führte zu einer Umstellung auf die Gewinnung von Gonadotropinen aus humanem Urin. Durch jahrelange Verbesserungen der Isolationsverfahren ist die Reinheit extrem verbessert worden. Und doch enthalten diese Präparate immer noch diverse nicht identifizierter Proteine (bis zu 20 %), die auch in der Beschreibung der Präparate nicht erwähnt werden. Die Einführung von rekombinanten FSH- und LH-Produkten hat zu Reinheiten von über 99 % geführt. Aber auch in diesen Verfahren kommt es, wenn auch nur zu geringfügigen, Kontaminationen mit Fremdproteinen.

Im Zeitalter von HIV und vCJD sollte man bei der Nutzung von Präparaten mit nicht-definierten Proteinanteilen sehr sensibel sein. Im Interesse der Patienten ist hier eine absolut transparente Informationspolitik seitens aller Hersteller von Gonadotropinpräparaten zu fordern. Da einige unserer Nachbarländer hier bereits spezielle Informationsstrategien verfolgen, sollte Deutschland dem in keinerlei Weise nachstehen.

Schlüsselwörter: Gonadotropine, Reinheit, Arzneimittelsicherheit, Verbraucherschutz

Advisement and Recommendation regarding Patients' Safety in Gonadotrophin-Utilisation. The introduction of gonadotrophins into the treatment of infertility is one milestone of gynaecology. Originally, they have been extracted from human pituitary glands. Those extracts have been of only low purity (5 %). The infection of women during fertility treatment by Creutzfeld-Jakob disease led to new sources for FSH/LH recovered from: human urine. Urinary gonadotrophin products are of much higher purity by modern methods of extraction, but still are contaminated by different not identified and not declared proteins (up to 20 % in so called pure products). Recently recombinant FSH/LH products have been introduced to the market, featuring a purity of more than 99 %. But also they are contaminated with low amounts (< 0.9 %) of proteins aside to FSH and LH.

In the era of vCJD and HIV the administration of products containing not identified proteins should be handled with high cautiousness. In patients interest a total transparency has to be required from all producer of gonadotrophins. As some European neighbours already have introduced special forms of declaration in this context, the same has to be thought of and advised for Germany. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2008; 5 (3): 132-7.**

Key words: gonadotrophins, pureness, pharmaceutical drug safety, consumer protection

Es erwies sich als eine wissenschaftliche Revolution, als Reproduktionsmediziner, Gynäkologen und Biochemiker in der Mitte des vorigen Jahrhunderts einen Weg fanden, körpereigene Proteohormone zur Regelung und Stimulierung der Ovarien bei Patientinnen einzusetzen, deren Schicksal „Kinderlosigkeit“ unabweidbar erschien. Diese Proteohormone sind die natürlichen hypophysären Gonadotropine FSH und LH. Während es der Pharmakologie und synthetischen Chemie bereits schon jahrzehntelang gelungen war, Steroidhormone zu isolieren und chemisch herzustellen, ja auch zahlreiche variable Moleküle, die nicht in der Natur vorkommen, als besondere Pharmaka zu produzieren, beispielhaft das Ethinylestradiol als oral wirksames Östrogen im Jahre 1938, gab es noch keine Verfahren, FSH oder LH synthetisch herzustellen. Der einzig ver-

nünftige Weg schien die Gewinnung dieser Hormone aus menschlichen Körperflüssigkeiten oder Geweben. Stets aber müssen bei solchen Isolierungsverfahren aus biologischem Material gewisse Restrisiken im wahrsten Sinne des Wortes in Kauf genommen werden. Das Risiko besteht aus zahlreichen menschlichen Proteinen, die neben den gewünschten FSH- und LH-Molekülen in der Präparation nicht restlos zu entfernen sind. Besorgniserregend können darüber hinaus auch Kontaminationen mit Prionen sein, die als gefährdende Komponenten in den gegenwärtigen Gonadotropinpräparaten vorkommen könnten, was jedoch bislang weder positiv noch negativ zweifelsfrei nachgewiesen worden ist. Gerade aus dieser Unsicherheit heraus wäre es sinnvoll, die Forschung auf diesem Gebiet zu intensivieren. Internationale Konferenzen fordern zumindest eine

bessere Rückverfolgung der Spenderquellen für die Produktion heutiger hochgereinigter Gonadotropinpräparate. Die seit 1996 auf dem Markt befindlichen rekombinanten Gonadotropinpräparate, die sämtlich auf gentechnisch produziertes Material zurückgehen, vermeiden diese Kontamination aus humanen Molekülkomponenten produktionstechnisch bedingt völlig. Dennoch sind auch in diesen Präparaten Proteinkontaminationen aus den rekombinanten Herstellungsverfahren möglich, z. B. aus den transfizierten Säugetierzellen oder den teilweise nicht restlos definierten Kulturmedien (Serumpräparationen). Die Produzenten setzen alles daran, in Zukunft „serumfreie“ Kulturmedien zu verwenden. Aus allen diesen Gründen sind sicherlich Überlegungen angezeigt, die Patientensicherheit bei Anwendung von modernen pharmakologischen Gona-

Eingegangen: 12.04.2008; angenommen nach Revision: 14.07.2008

Aus dem ¹Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, und der ²Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Andreas Herrler, Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, D-52057 Aachen, Wendlingweg 2; E-Mail: aherrler@ukaachen.de

dotropinpräparaten gegenüber jeglicher biologischer therapeutischer Wirksamkeit und gegenüber allen ökonomischen Argumenten abzuwägen. Am Ende solcher Überlegungen sollten im Interesse der Patienten der Reproduktionsmedizin auch Empfehlungen stehen, diese Patientensicherheit durch völlig transparente Informationen seitens aller Hersteller von Gonadotropinpräparaten zu unterstützen.

Entwicklung der Gonadotropinpräparate

Die in der Reproduktionsmedizin therapeutisch eingesetzten Gonadotropine wurden bis in die späten 1980er-Jahre ausschließlich als Extrakte aus humanen Geweben bzw. Flüssigkeiten gewonnen. Zur Gewinnung dieser Präparate sind diverse Aufreinigungsschritte und -verfahren nötig, die über zahlreiche Jahre deutlich optimiert wurden, aber dennoch immer noch verbesserungswürdig sind. Seit 1996 stehen jetzt auch rekombinant erzeugte Gonadotropine kommerziell zur Verfügung, die mittels molekularbiologischer Methoden hergestellt werden. Diese Präparate erreichen eine über 99%ige biologische Reinheit, das heißt, die Verunreinigung mit Fremdproteinen wurde im Vergleich zu den herkömmlichen Präparaten auf weniger als 0,9 % reduziert.

Mitte des 20. Jahrhunderts unternahm man die ersten therapeutischen Schritte unter Nutzung von Gonadotropinen tierischen Ursprungs (z. B. PMSG/„Pregnant Mare Serum Gonadotropin“), was durch die Auslösung von Antikörperreaktionen zu Problemen führte [1, 2]. Diese Antikörperreaktionen neutralisierten in erster Linie die Aktivität der Gonadotropine. Daher setzte man sich zum Ziel, Gonadotropine menschlichen Ursprungs zu extrahieren und aufzureinigen. Als Quelle hierfür nutzte man anfänglich mit Erfolg humane Hypophysenextrakte [3, 4]. Als 4 australische Patientinnen nach Gabe von hypophysären Gonadotropinen an den Folgen einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJD) starben, wurde diese Behandlung aufgegeben [5–8]. Vergleichbar zu diesen durch Gonadotropinpräparate induzierten Infektionen entwickelten 194 Patienten nach einer Therapie mit Wach-

tumshormon humanen Ursprungs eine Creutzfeld-Jakob-Erkrankung mit tödlichen Folgen [9].

Diese Beispiele, ebenso wie die „HIV-Katastrophe“ der Hämophiliepatienten [10] und die Problematik mit Virushepatitiden [11], zeigen deutlich die Problematik des potenziellen Infektionsrisikos von Präparaten humanen Ursprungs. Bedingt durch derartige iatrogen induzierte Erkrankungen mit Todesfolgen wurden verstärkt Anstrengungen unternommen, um Alternativen zu finden. Da die seit den frühen 1960er-Jahren aus humanem Urin aufgereinigten Gonadotropine recht erfolgreich therapeutisch eingesetzt wurden [12] konzentrierte man sich nun auf die Weiterentwicklung solcher Präparate.

Aber diese Präparate wiesen anfangs lediglich eine Konzentration von maximal 5 % FSH auf, mit einer nur geringen spezifischen biologischen Aktivität. Trotz intensiver technischer Weiterentwicklung der Aufreinigungsschritte erreichen die meisten der heute erhältlichen „hochreinen“ hMG-Präparate nur einen Reinheitsgrad von unter 70 %. Urinäre FSH-Präparate sind in ihrer Reinheit und spezifischen Aktivität zum Teil weiter entwickelt worden, dennoch muss man bei einigen Präparaten mit Kontami-

nationen von anderen Proteinen bis zu 23 % rechnen [13]. Die rekombinanten Gonadotropine hingegen dürfen als reine pharmakologische Formulierungen bezeichnet werden, da sie durch die Nutzung der molekularen Aufarbeitung eine Reinheit von über 99 % erreicht haben.

Kontamination der Gonadotropinpräparate mit „Fremdproteinen“

Mittels gelelektrophoretischer Auftrennungen und spezifischer Immunoassays wurden in den urinären Präparaten zahlreiche andere Proteine (Abb. 1) nachgewiesen, während in den rekombinanten Präparaten ausschließlich die FSH α - und β -Ketten nachweisbar sind [13–15].

Diese Verunreinigungen bzw. Beimengung von anderen humanen Proteinen können zu Begleitreaktionen führen, die in Einzelfällen einen Abbruch der Therapie erforderlich machen. Auch bei hochgereinigten FSH-Präparaten kommt es gelegentlich, wie bereits vor 70 Jahren beim Einsatz von PMSG, zu allergischen Reaktionen [17].

In einer Proteomik-basierten Studie konnten mindestens 16 zusätzliche

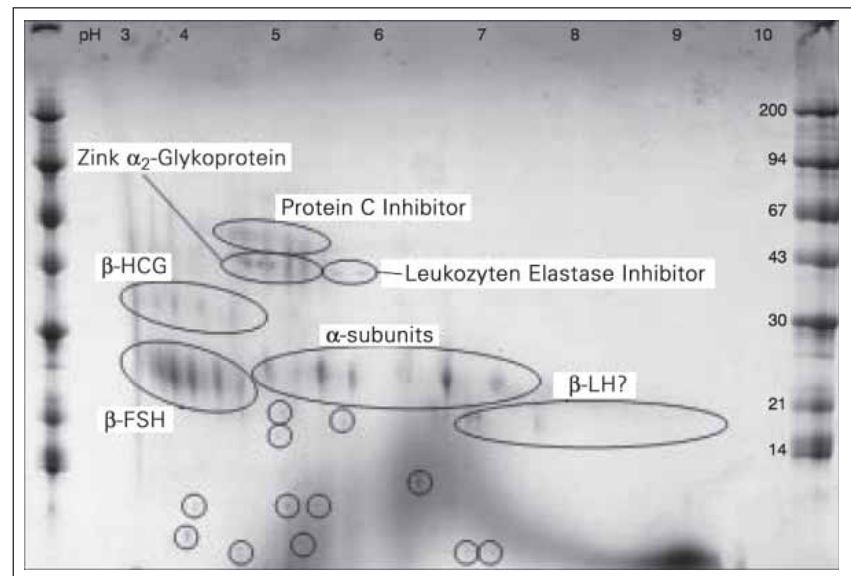


Abbildung 1: Eine zweidimensionale SDS-PAGE eines HMG-HP-Präparates (Menapur®-Charge 02706 A). Die elektrophoretisch getrennten und silbergefärbten Spots wurden mittels Massenspektrometrie (MS-MS) ansequenziert und identifiziert sowie mit zweidimensionalen Gelen von aufgetrennten rekombinanten Referenz-Gonadotropinpräparaten verglichen. Die eingekreisten Spots in niedermolekularen Bereich (unterer Bildabschnitt) sind noch nicht identifiziert worden. Die eingekreisten Gruppen von Spots im höhermolekularen Bereich tragen bereits Proteinamen, die identifiziert wurden. Besonders aufschlussreich sind die β -Untereinheiten der Gonadotropine (α -subunits) sowie die β -Untereinheiten der Gonadotropine (β -FSH, β -LH, β -HCG). Nachdruck aus [15], mit freundlicher Genehmigung von Reproductive Healthcare Ltd.

Proteine in hMG-Präparaten nachgewiesen werden.

Neben β LH und β hCG wurden unter anderem Transferrin, Tumornekrosefaktor-Bindungsprotein (TNF-BP), Immunglobulinderivate, Urokinase, epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Zink α_2 -Glykoprotein, Protein-C-Inhibitor und der Leukozyten-Elastase-

Inhibitor (LEI) gefunden [14, 15]. Ebenso konnten in FSH-Präparaten (hier: Urofoltropin/ Bravelle®) diverse andere Proteine nachgewiesen werden [13, 16]. Auch hier zeigten sich der Protein-C-Inhibitor und der Leukozyten-Elastase-Inhibitor. Daneben wurden α_2 -Antiplasmin und das IGF-BP7 nachgewiesen. In hochgereinigtem urinärem FSH (hier: Fostimon®)

wurden Substanzen wie Serumalbumin, der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und das Eosinophile-derived Neurotoxin (EDN) nachgewiesen. Wir müssen vermuten, dass es sich bei den nachgewiesenen Proteinen um biologisch aktive Faktoren (Tab. 1) handelt. Zum Beispiel ist der LEI ein Immunmodulator, während der EDN die Immunreaktion aktiviert. EGF ist an diversen Regulationsketten beteiligt und interagiert mit dem IGF-BP7. Albumin ist ein unspezifisches Transportprotein und gilt als biochemischer Regulator des osmotischen Druckes. Es ist hinsichtlich seiner biologischen Aktivität selbst eher unproblematisch, jedoch von den an das Albumin unspezifisch gebundenen Proteinen könnte ein infektiologisches Risiko ausgehen, auch wenn nach einem 1998 veröffentlichten Reviewartikel ein klinisch relevantes Risiko nicht nachweisbar ist [18]. Auch wenn aus diesen sogenannten „Fremdproteinen“ und den Erfahrungen in der Praxis eine direkte Gesundheitsgefährdung nicht abzuleiten ist, wird nach Tapper [19] ein Restrisiko, insbesondere im Hinblick auf bislang noch nicht identifizierte Faktoren, mit letzter Sicherheit nicht auszuschließen sein [19].

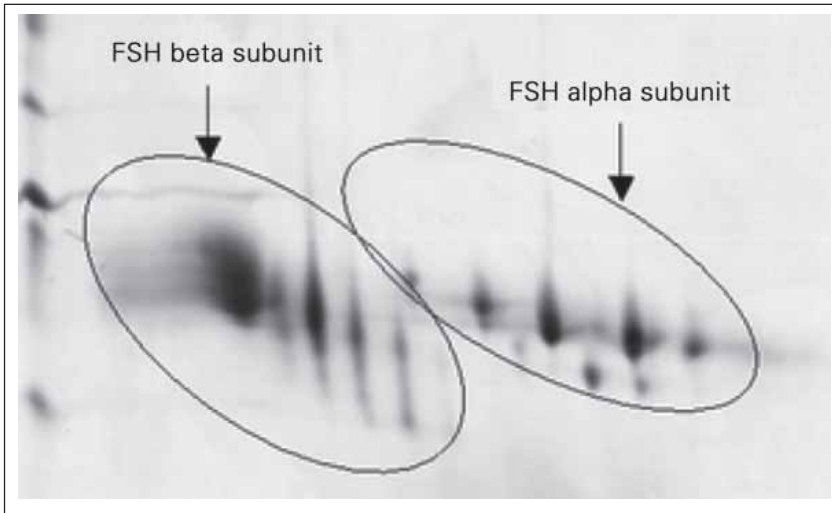


Abbildung 2: Eine zweidimensionale SDS PAGE eines rekombinanten humanen FSH Präparates (Gonal-f®). In diesem Präparat lassen sich nur die zwei Untereinheiten des FSH (α - und β -Untereinheit) in ihren verschiedenen Glykolisierungsformen nachweisen. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Maria Lispi und Merck Serono.

Tabelle 1: In urinären Gonadotropinpräparaten identifizierte andere humane Proteine und ihre diskutierten biologischen Funktionen.

In urinären Gonadotropinpräparaten zusätzlich nachgewiesene Proteine	Biologische Funktion
Leukozyten-Elastase-Inhibitor (LEI)	Immunmodulator: Zytosolische Komponente von Makrophagen der Lunge und Leukozyten des Blutes (inhibiert die neutrophile Elastase).
Protein-C-Inhibitor	Mitglied der Familie der Serpinproteine im Plasma und Urin. Es ist von Heparin abhängig und in der Lage, Serinendopeptidasen zu inhibieren.
Alpha-2-Antiplasmin Precursor	Der wichtigste Inhibitor des Plasmins, involviert in die Regulation der intravasculären Fibrinolyse
Insulin like growth factor binding protein 7-Precursor (IGFBP-7)	Lösliche Proteine, die den Insulin like Growth Faktor binden und dessen biologische Aktivität auf zellulärer Ebene modulieren
FLJ13710	Thrombospondin type I (THSD4) hat keine bisher nachgewiesene biologische Funktion
Transferrin	Transferrin ist ein Transportprotein, das zwei Bindungsstellen für dreifach positiv geladene Eisenionen, Fe ³⁺ , besitzt und hauptsächlich für die Eisenversorgung der Körperzellen verantwortlich ist.
Tumornekrosefaktor-Bindungsprotein (TNF-BP)	Bindungsprotein für TNF, das als Mediator bei Autoimmunkrankheiten wie Arthritis eine Rolle spielt
Immunglobulinderivate	Antikörper (Immunglobuline) sind Proteine aus der Klasse der γ -Globuline, die als Reaktion auf bestimmte eingedrungene Fremdstoffe, als Antigene bezeichnet, gebildet werden. Sie dienen der Abwehr dieser Fremdstoffe.
Urokinase	Urokinase setzt Plasminogen zu Plasmin um, welches eine Serinprotease ist, die diverse Proteine im Plasma und insbesondere Fibringerinsel auflöst (Fibrinolyse).
Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF)	Der epidermale Wachstumsfaktor ist ein Protein, das bei der Einleitung der Mitose als Signalmolekül auftritt. Es stimuliert die Ausbildung einer Reihe von Zelltypen.
Zinkreiches α_2 -Glykoprotein	Zinkreiches α_2 -Glykoprotein (ZAG) ist in verschiedenen humanen malignen Tumoren überexprimiert und als Faktor bekannt, der die Lipolyse in Adipozyten stimuliert.
Albumin	Unspezifisches, vielfältig essenzielles Transportprotein
Eosinophile-derived neurotoxin (EDN)	Aktiviert die Immunreaktion

Gefahr einer Prionen-Transmission

In den vergangenen Jahren wurde besonders im Zusammenhang mit der BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie bzw. neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung/vCJD) und der dadurch ausgelösten Krise in England über die potenzielle Übertragung einer TSE (transmissible spongiforme Enzephalopathie, zu ihnen zählen Scrapie, BSE und CJD bzw. vCJD) durch pharmazeutische Produkte, die aus humanen Zellen/Flüssigkeiten gewonnen wurden, diskutiert [20]. Im Kontext mit urinären Präparaten ist dabei zu beachten, dass die Niere als ein potenziell mit pathogenen Prionen (PrP^{Sc}) belastetes Organ angesehen wird [21]. Darüber hinaus werden Prionen nach exogener Aufnahme initial von Makrophagen inkorporiert. Diese mit Prionen belasteten Makrophagen können bei der Aufreinigung des Urins zerstört werden und die infektiösen Prionen freisetzen. Weiterhin ist zu bedenken, dass urinäre Gonadotropinpräparate lokale Immunreaktionen auslösen, die vereinzelt sogar zu einem Abbruch der Therapie führen. Gerade diese Umstände könnten eine Aufnahme von Prionen durch Immunzellen, in denen sie sich vermehren, begünstigen.

Die Arbeit von Shaked et al. [22], in der der Nachweis von PrP^{Sc} im Urin von TSE-infizierten Hamstern bereits vor der Erkrankung beschrieben wurde, hat für umfassende Diskussionen in diversen Ländern gesorgt. In Folgearbeiten konnten diese Resultate zwar nicht verifiziert werden [23–25], die Arbeitsgruppe um Aguzzi hat aber 2005 in einer Publikation in Science [26] einen neuen Sachverhalt aufgezeigt. In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass bei mit Prionen infizierten Mäusen, die zusätzlich an einer Nephritis erkrankt waren, der Urin für gesunde Mäuse infektiös bezüglich TSE war, obwohl in Immunoassays der Nachweis von Prionen nicht gelang. Die Autoren gehen deshalb davon aus, dass Patienten, die an einer vCJD oder CJD leiden und zusätzlich an einer Nephritis erkrankt sind, welche häufig von einer massiven Leukozyteninfiltration begleitet ist, mit einer Prionurie zu rechnen ist. Daher ist bei solchen Patienten eine urinäre Ausscheidung und Übertragung von Prionen nicht

auszuschließen. Die Pharmahersteller urinärer Präparate gehen derzeit davon aus, dass die gängigen Aufreinigungsverfahren Prionen eliminieren bzw. inaktivieren. Eine wissenschaftliche Bestätigung dieser Annahme liegt jedoch bis heute nicht vor.

Wir müssen nach dem Stand des Wissens davon ausgehen, dass sowohl von Plasmaprodukten als auch urinären Produkten, zumindest im Hinblick auf eine vCJD- oder CJD-Transmission, ein nur minimales Risiko ausgeht [27, 28].

Biologische Sicherheit von Gonadotropinpräparaten

Obwohl die Wahrscheinlichkeit, dass vCJD oder CJD über urinaire Produkte übertragen werden, gering ist, forderte man auf der Konferenz zur „Bio-safety of Urinary Derived Medical Products“ (Buenos Aires 2004) dennoch, dass bei der Erzeugung urinärer Präparate verstärkte Sicherheitsmaßnahmen notwendig sind, um letztlich eine Infektion von Patienten durch Gonadotropinpräparate auszuschließen [28]. In diesem Zusammenhang wird eine dezidierte Untersuchung der Spender auf bestimmte Krankheiten oder im Vorfeld durchgeführte Therapien gefordert. Gerade die Kontrolle der Spender stellt jedoch ein Problem dar. Die in den vergangenen 20 Jahren weltweit bemerkenswert angestiegenen Therapiezahlen in der assistierten Reproduktion haben die Nachfrage nach Gonadotropinpräparaten drastisch erhöht. Der Bedarf an humanem Urin für die Herstellung von Isolierungspräparaten ist um das 10-Fache angestiegen, und damit ist auch die Anzahl der Spender signifikant größer. Die größte Menge dieses Rohstoffs wird heute in Südamerika und China gesammelt, da in diesen Teilen der Erde eine weitestgehende Freiheit von BSE-Erkrankungen zu verzeichnen ist.

Die Gewinnung von humanen Körperflüssigkeiten als Grundlage für die Erzeugung von Pharmaka bleibt dennoch problematisch, da weder die Proben auf einzelne Spender zurückverfolgt werden können noch für die individuelle Gesundheit der Spender garantiert werden kann. Bedingt durch die variierende Zusammensetzung der Spender, mit variie-

render Proteinzusammensetzung im Urin, kann auch das Spektrum der Proteine im Endprodukt stark abweichen [13]. Diese begrenzte Möglichkeit der Qualitätskontrolle des Ausgangsmaterials, in Verbindung mit der zum Teil beträchtlichen „Fremdproteinkontamination“ von urinären Gonadotropinpräparaten, birgt ein schwierig zu kontrollierendes Risiko für die Patienten.

Bei rekombinanten Gonadotropinpräparaten stellt sich dieser Aspekt in anderer Weise dar. Auf der Basis molekular- und zellbiologischer Herstellungsverfahren steht eine überschaubare Menge eines standardisiert produzierten rekombinanten Produktes zur Verfügung. Als zu kontrollierende Faktoren stehen die transfizierten CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovarian Cells) und das zum Teil in der Zellkultur noch eingesetzte fetale Kälberserum im Fokus. Während die Zellen hoch definiert und stabil sind, kann das fetale Kälberserum chargenabhängig variieren. Daher müsste man in Zukunft auf das Serum verzichten, um folglich ein hoch definiertes System zu verwenden. Die Produktion könnte jederzeit an die „Marktbedürfnisse“ angepasst werden, ohne die Varianz des resultierenden Produktes zu ändern. Die Anwendung hoch effizienter Reinigungsmethoden garantiert für eine mehr als 99%ige Reinheit.

Information der Patienten

Auch wenn bis heute keine durch die „Fremdprotein“-Belastung in Gonadotropinpräparaten bedingten Gesundheitsschäden bekannt geworden sind, ist eine vollständige Aufklärung der Patienten nach unseren Erfahrungen mit HIV und BSE zu fordern. Zur Aufklärung über die potenziellen Restriktionen für den Patienten haben bereits diverse Länder auf den Umstand der „Fremdprotein“-Kontamination urinärer Gonadotropinprodukte mit dem Erlass einer Reihe von Richtlinien reagiert. Hierbei wurden z. B. Länder wie Großbritannien, Irland, die Niederlande, Frankreich und Italien als Ursprungsländer für die Sammlung humaner Flüssigkeiten ausgeschlossen; im Weiteren werden sogar Spender, die Blutkonserven aus diesen Ländern erhalten haben, und solche, die sich länger als 6 Monate in Großbritannien aufgehalten haben, von

der Spende ausgeschlossen [28]. Da aber bei urinären Produkten die Chargen nicht bis zum einzelnen Spender zurückverfolgt werden können, besteht hier eine gewisse Unsicherheit. Daher führte Frankreich bereits 1996 einen Warnhinweis über eine potenzielle Gefährdung durch Viren in den Produktinformationen zu urinären Gonadotropinen ein. Im selben Jahr veröffentlichte das *Australian Drug Evaluation Committee* eine Resolution (Nr. 6034) zum Austausch urinärer Gonadotropine durch rekombinante. Wegen des Auftretens der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bei einer 25-jährigen Italienerin verboten die MCA und CSM in England den Einsatz eines hochgereinigten Gonadotropinpräparates, da Urinspenden aus Italien für dessen Herstellung zugelassen waren. Während Nachbarländer Deutschlands wie die Schweiz und Frankreich aus den oben aufgeführten Gründen vorschreiben, dass in den Produktinformationen urinärer Präparate auf die potenzielle Gefahr einer Infektion hingewiesen wird, ist dies in Deutschland bisher nicht der Fall (Schweiz: „Die aktive Substanz dieses Präparates wurde aus humanem Urin extrahiert. Daher kann die Gefahr einer Übertragung bekannter oder unbekannter Pathogene nicht ausgeschlossen werden“. Frankreich: „Das Risiko der Übertragung infektiöser Agenzien, einschließlich solcher unbekannter Natur, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn Pharmaka humanen Ursprungs verabreicht werden“) [29]. Das schweizerische Heilmittelinstitut *Swissmedic* hat auf der Basis des Urteils HM04.054 der Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel vom März 2005 das Anbringen von Warnhinweisen auf aus menschlichem Urin gewonnenen Arzneimitteln erlassen, da nach einem Gutachten (A. Aguzzi, Schweizerisches Referenzzentrum für menschliche Prionen-Krankheiten), die Möglichkeit einer Übertragung von Erregern der varianten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) durch urinäre Präparate nicht ausgeschlossen werden kann. Ergänzend sei erwähnt, dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Zulassungen für Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder dessen Bestandteilen gewonnen werden und deren Anwendung somit ein vergleichbares potenzielles Risiko der Infek-

tionsübertragung mit sich bringt, mit einem entsprechenden Warnhinweis versehen („Bei Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln können Infektionen aufgrund einer Übertragung von Infektionserregern nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt besonders auch für Erreger bislang unbekannter Natur.“ [aktuelle Fachinformation des Fachinfo-Service zu *Atenativ*[®]; singemäß gleiche Formulierungen: aktuelle Fachinformationen des Fachinfo-Service zu *AT III* thermoinaktiviert Immuno, *Beriplex*[®] P/N 250/500, *Ceprotrin*[®], *Kybernin*[®] HS, *Octaplex*[®] 500] u. a.).

Schlussfolgerungen

Die Qualität und Sicherheit aller Gonadotropinpräparate hat sich in den vergangenen 30 Jahren entscheidend verbessert. Die Optimierung der Reinigungsverfahren hat dazu geführt, dass die heutigen Präparate urinären Ursprungs als „hochrein“ bezeichnet werden dürfen. Die höchste Stufe der Reinheit wurde mit der Entwicklung der rekombinanten Gonadotropine erreicht. Heute stehen dem Patienten folglich 2 Präparateformen zur Auswahl, einerseits rekombinant erzeugte, andererseits aufgereinigte urinäre Produkte. Im Sinne der Verbraucherinformation steht es den Patienten zu, dass sie über die Vor- und Nachteile beider Produkte umfassend informiert werden.

Eine mögliche Belastung der Gonadotropinpräparate humanen, urinären Ursprungs mit sogenannten „Fremdproteinen“ birgt ein nicht völlig auszuschließendes Risiko. Eine direkte Gesundheitsgefährdung ist durch urinäre Präparate bisher nicht nachgewiesen worden. Indessen erinnert uns die historische Betrachtung der HIV- und vCJD-Infektionen daran, dass die Humanmedizin immer mit neuen, unbekanntem Infektionsquellen rechnen muss, obwohl unser umfangreiches Wissens stetig wächst. Pharmaprodukte können gezielt nur dann auf Infektionsquellen abgesucht und „durchleuchtet“ werden, wenn man diese kennt und definiert. Es ist aus diesem Grunde schwer, sich vor neuen unbekanntem Infektionsquellen zu schützen. Insbesondere Pharmaprodukte aus menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten stellen ein besonderes Risiko dar, da nicht einmal eine sogenannte „Speziesbarriere“ besteht. Beachtet man das Recht des Verbrauchers auf weitgehende Sicherheit, so sollten Informationen über potenzielle Arzneimittelgefahren stets weitergegeben werden. Da einige Länder (Schweiz, Frankreich) diese Informationsstrategie bei humanen urinären Gonadotropinpräparaten bereits verfolgen, sollte man auch in Deutschland eine spezielle Information für urinäre Gonadotropinpräparate, entsprechend den Erfahrungen dieser Länder, erwägen und empfehlen.

Relevanz für die Praxis

In den vergangenen 30 Jahren hat sich die Qualität der Gonadotropinpräparate gravierend verbessert. Trotzdem enthalten die in der Fertilitätstherapie sehr häufig eingesetzten FSH/LH-Präparate vielfach diverse, nicht weiter spezifizierter Proteine – zum Teil in nicht geringem Umfang. Im Zeitalter von HIV und vCJD sollte in den Produktinformationen auf diese Proteinfractionen hingewiesen werden, wie es auch in unseren Nachbarländern üblich ist.

Literatur:

1. Zondek B, Sulman F. The Antigonadotropic Factor. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1942; 1–185.
2. Rydeberg E. The use of pregnant mare's serum and human chorionic gonadotropins in ovarian insufficiency. In: Greenblatt B (ed). Ovation. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1966; 75–89.
3. Bettendorf G, Apostolakis M, Voigt KD. Darstellung von Gonadotropin aus menschlichen Hypophysen-Gonadotropin. *Acta Endocrinol* 1962; 41: 1–13.
4. Apostolakis M, Bettendorf G, Voigt KD. Klinisch-experimentelle Studien mit menschi-

chem hypophysären Gonadotropin. *Acta Endocrinol* 1962; 41: 14–20.

5. Lunenfeld B. Gonadotropine und Infertilität – ein historischer Überblick. *Archiv Gynecol Obstet* 1995; 257: 1–4.
6. Cochius JJ, Mack K, Burns III. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient human pituitary derived gonadotrophin. *Aust N Z J med* 1969; 20: 592.
7. Collins S, Masters CL. Iatrogen and zoonotic Creutzfeldt-Jakob diseases: the Australian perspective. *Med J Aust* 1996; 164: 598–602.
8. Dumble LD, Klein RD. Creutzfeldt-Jakob disease legacy for Australian women treated with

- human pituitary gonadotropins. *Lancet* 1992; 340: 848.
9. Brown P, Brandel JP, Preese M, Sato T, Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: The warning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389–93.
 10. Levine PH The acquired immunodeficiency syndrome in persons with hemophilia. *Ann Intern Med* 1985; 103: 723–6.
 11. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 2006; 45: 607–16.
 12. Lunenfeld B, Menzi A, Volet B. Clinical effects of human post menopausal gonadotropins. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1960; (Suppl. 51): 587.
 13. Lispi M, Bassett R, Crisci C, Mancinelli M, Martelli F, Ceccarelli D, De Bellis C, Mendola D. Comparative assessment of the consistency and quality of a highly purified FSH extracted from human urine (urofollitropin) and a recombinant human FSH (follitropin alpha). *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 179–93.
 14. Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins. *Hum Reprod* 1994; 9: 2291–9.
 15. van de Weijer B, Mulders J, Bos E, Verhaert P, van den Hooven H. Compositional analyses of a human menopausal gonadotropin preparation extracted from urine (menotropin) and identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 547–57.
 16. Lispi M, Richert S, Jone C, Giartosio CE, Bassett RM, Van Dorssellaer A. Identification and characterisation of Protein contaminants in urinary derived follitropin using proteomics techniques. *ESHRE* 2006a; P333.
 17. Battaglia C, Salvatori M, Regnani G, Primavera MR, Genazzani AR, Artini PG, Volpe A. Allergic reaction to a highly purified urinary follicle stimulating hormone preparation in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 158–61.
 18. McClelland DBL. Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. *Transfusion* 1998; 38: 690–9.
 19. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl. 1): 3–7.
 20. Committee on Safety of Medicines. Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices Opinion on the risk quantification for CJD transmission via substances of human origin. 1998.
 21. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513–29.
 22. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem* 2001; 276: 31479–82.
 23. Furukawa H, Dohura K, Okuwaki R, Shirabe S, Yamamoto K, Udono H, Ito T, Katamine S, Niwa M. A pitfall in diagnosis of human prion diseases using detection of protease-resistant prion protein in urine. Contamination with bacterial outer membrane proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 23661–7.
 24. Serban A, Legname G, Hansen K, Kovaleva N, Prusiner SB. Immunoglobulins in urine of hamsters with scrapie. *J Biol Chem* 2004; 279: 48817–20.
 25. Head MW, Kouverianou E, Taylor L, Green A, Knight R. Evaluation of urinary PrP^{Sc} as a diagnostic test for sporadic, variant, and familial CJD. *Neurology* 2005; 64: 1794–6.
 26. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, Kranich J, Schwarz P, Gaspert A, Seifert B, Miele G, Aguzzi A. Coincident Scrapie Infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science* 2005; 310: 324–6.
 27. Reichel H, Balen A, Janesn CAM. Prion transmission in blood and urine: what are the implications for recombinant and urinary-derived gonadotropins? *Hum Reprod* 2002; 17: 2501–8.
 28. Balen AH, Lumholtz IB. Consensus statement on the bio-safety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeld-Jakob disease. *Hum Reprod* 2005; 20: 2994–9.
 29. Brixius K, Maur A. Die Auslegung des Gefahrenbegriffs im Kontext arzneimittelrechtlicher Auflagen. *Pharmarecht* 2007, 14.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)