

Die Herstellung der Regeneresen®

Annette Korth

Begründer der Therapie mit Regeneresen® war Prof. Dr. Hanns Dyckerhoff. Er hat bereits im Jahr 1955 das Therapieprinzip bei der Firma Buer in Köln entwickelt. 1963 übernahm er mit Gründung der Firma Laboratorium Prof. Dr. H. Dyckerhoff die Herstellung der Präparate selbst.

Regeneresen® enthalten pro Ampulle zu 5 ml 6,3 mg Ribonucleinsäuren-Natriumsalz sowie als weitere Bestandteile die Aminosäuren Alanin und Phenylalanin. Ausgangsmaterial für die organspezifischen RNA sind Organe und Gewebe von Feten und von gesunden, möglichst jungen Schlachtrindern. Die Organe werden durch einen Veterinärmediziner präpariert und tiefgefroren gelagert.

Die Verarbeitung erfolgt in ausschließlich dafür bestimmten Räumen. Um eine enzymatische Zersetzung der RNA zu vermeiden, sind einige Vorsichtsmaßnahmen erforderlich wie z. B. entsprechende Schutzkleidung und Verarbeitung bei niedriger Temperatur (4°C).

Die Ribonucleinsäuren werden durch Homogenisierung der Gewebe in Lösung gebracht. In mehreren Reinigungsschritten werden dann Zellfragmente, Proteine und Desoxyribonucleinsäuren mit verschiedenen Methoden entfernt. Die Ribonucleinsäuren werden auf diese Weise immer weiter angereichert und schließlich getrocknet. Das so erhaltene Material ist in dieser Form stabil und lagerfähig. Je nach Organart erhält man sehr unterschiedliche Ausbeuten an RNA. Während der Organverarbeitung werden von verschiedenen Reinigungsstufen sowie von der als Endprodukt wichtigen RNA Inprozesskontrollen durchgeführt. Sie gewährleisten eine gleichbleibende Qualität der Wirkstoffe.

Zur Herstellung der Fertigarzneimittel wird die vorbereitete Injektionslösung in 5 ml Aufbrennampullen abgefüllt und in einem Autoklaven im gespannten Wasserdampf bei 134°C über 18 min. sterilisiert. Auch diese Arbeits-

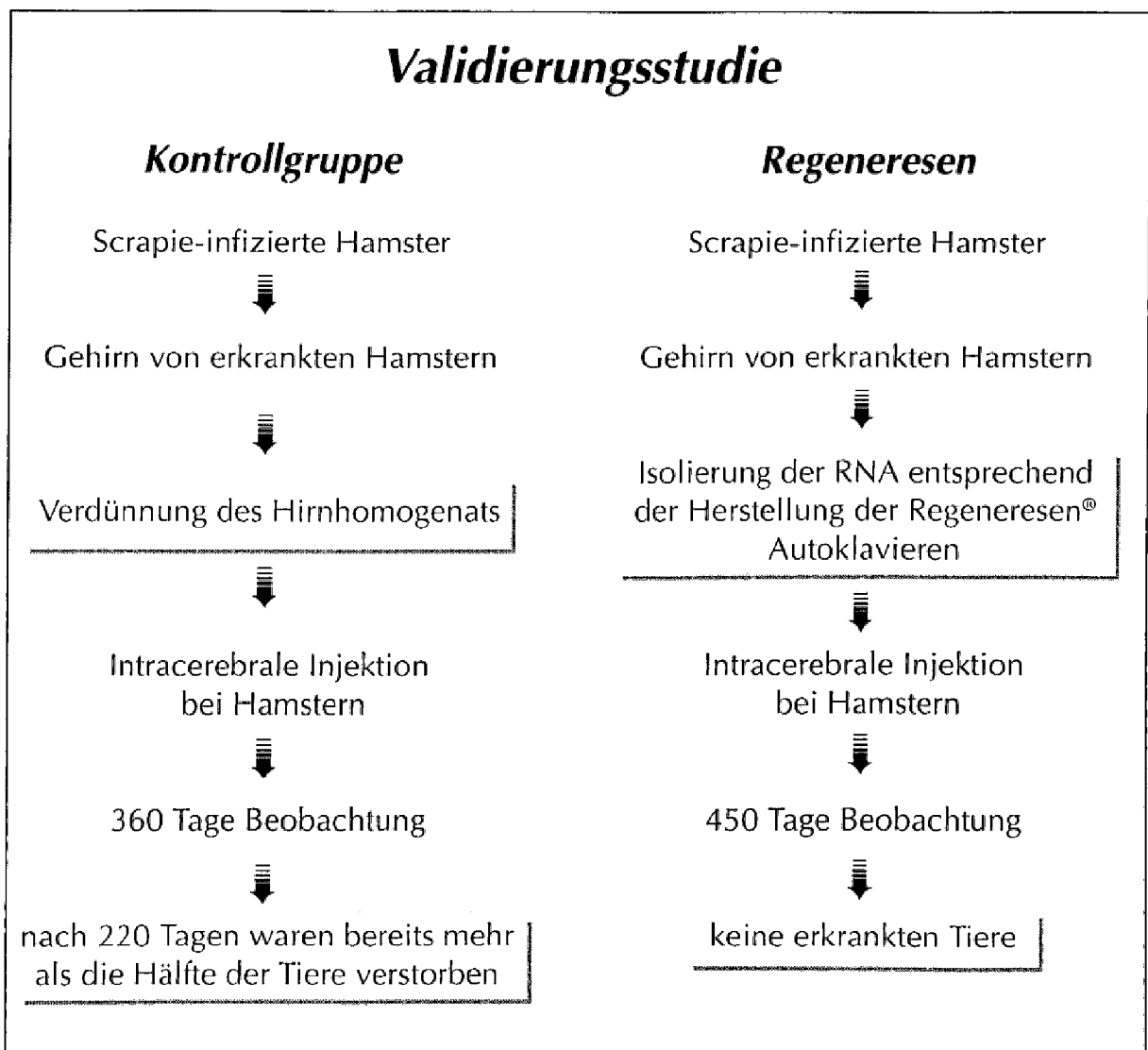
schritte erfolgen in speziell zur Herstellung von Parenteralia eingerichteten Räumen. Jede Charge wird vor der Freigabe zum Verkauf analytisch geprüft. Ebenso selbstverständlich sind die für Parenteralia üblichen Prüfungen auf Sterilität, Pyrogenfreiheit und die Abwesenheit von Schwebstoffpartikeln. Die Regeneresen® sind in dieser Form bei Raumtemperatur gelagert mindestens 3 Jahre haltbar.

Die Sicherheit der Regeneresen®

Karl-Heinz Schühlein

Zur Überprüfung der Regeneresen® bezüglich ihrer Sicherheit auf die Übertragung spongiformer Encephalopathien wurde anhand eines Hamstermodells untersucht, inwieweit während des Herstellungsvorgangs Erreger spongiformer Encephalopathien entfernt bzw. inaktiviert werden können.

Als Ausgangsmaterial dieser Validierungsstudie diente Scrapie-infiziertes Hamsterhirn. Selbst bei einer Verdünnung um den Faktor $1,6 \times 10^{10}$ von 1 g



Hirnhomogenat starben in der Kontrollgruppe innerhalb von 220 Tagen die Hälfte der Versuchstiere nach intracerebraler Injektion. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug in dieser Gruppe 360 Tage. Aus dem gleichen infizierten Hirnhomogenat wurden entsprechend der Herstellung der Regeneresen® die Ribonucleinsäuren isoliert und die Injektionslösung hergestellt. Nach intracerebraler Injektion und einer Beobachtungszeit von 450 Tagen (entsprechend in etwa der normalen Lebenserwartung) traten keine Erkrankungen bei den Hamstern auf (siehe Abbildung).

Die Versuche wurden in einem Institut durchgeführt, das über entsprechende Erfahrungen mit Erregern spongiformer Enzephalopathien verfügt.

D i s k u s s i o n

Prof. Thilo-Körner: Wie kommt es, daß bei dem geschilderten Herstellungsverfahren die RNA keine Veränderungen erfährt?

Herr Schühlein: Wir isolieren bei diesem Herstellungsverfahren sicher keine langkettige RNA mit komplexen Informationen. Die kürzerkettigen RNA in Regeneresen® greifen auf anderen Ebenen in den Zellstoffwechsel ein als über die Übertragung kompletter Informationen. Hier sei vor allem auf den Berichtsband 1990 und die Publikation LODEMANN verwiesen. Das gewählte Modell zum Nachweis der Sicherheit der Regeneresen® hat den Vorteil, daß die Art des Erregers (Prion oder Virus) nicht von Bedeutung für die Sicherheit ist. Letztendlich ist es auch ohne Bedeutung, ob die Reinigung der Wirkstoffe oder die Sterilisierung den größeren Anteil für die Sicherheit der Regeneresen® beitragen. Viel wichtiger ist die Tatsache, daß das Herstellungsverfahren schon immer diese beiden Schritte beinhaltet hat. Damit ist weder ein Wirksamkeitsverlust für die Zeit der BSE-Maßnahmen vorhanden noch waren Patienten in der Zeit davor durch Infektionen gefährdet, da es keine technologische Zäsur wegen BSE gegeben hat.

Dr. Westphal: Dennoch wird bei einigen wenigen Patienten immer ein emotionales Problem bestehen bleiben. Patienten, die nicht völlig vom Nutzen der Therapie zu überzeugen sind, werden immer Einwände bei der Sicherheit haben. Genausowenig können Sie einen Patienten mit Klaustrophobie nicht von der Notwendigkeit einer Computer-Tomographie überzeugen. Er wird sich einfach nicht in die Röhre schieben lassen.