

BASISWISSEN BL

Ihr Einstieg in die Biologika
und IV-Therapie

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Impressum.....	3
ABF-Pharmazie Ihr Leistungsfähiger Partner für Sterilherstellungen	4
Ausgewählte Krankheitsbilder im Bereich der Biologika.....	5
Anwendungsgebiete der IV Therapie	14
Arzneimittel bei BL Antikörper	16
Abkürzungsverzeichnis	53
Abbildungsverzeichnis.....	55
Tabellenverzeichnis	56
Quellenverzeichnis.....	57

IMPRESSUM

VERFASSER

Dr. Philipp Wolf
Medical Advisor

HERAUSGEBER

ABF-Pharmazie GmbH & Co. KG
Gebhardtstraße 28
90762 Fürth

STAND DER INFORMATIONEN

31.03.2025

FRAGEN UND RÜCKMELDUNGEN GERNE AN:

beratung@a-b-f.de

NUTZUNGS- UND HAFTUNGSBEDINGUNGEN

Die vorliegenden Informationen und Einschätzungen sind nur zum Zwecke der individuellen Information für den anfragenden Apotheker bestimmt. Eine direkte Weitergabe und Vervielfältigung des Dokumentes sowie von Teilen daraus, darf nur im Einzelfall an Dritte und mit Einverständnis des Verfassers erfolgen. Die Stellungnahme wurde mit Sorgfalt verfasst, sodass die Hinweise bezüglich Indikation, Dosierung und unerwünschten Wirkungen dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. Das entbindet den Nutzer aber nicht von der Verpflichtung, die Fachinformationen und Leitlinien zu den entsprechenden Präparaten oder Krankheitsbildern zu überprüfen. Die Therapieentscheidung liegt ausschließlich beim behandelnden Arzt.

ABF-PHARMAZIE | IHR LEISTUNGSFÄHIGER PARTNER FÜR STERILHERSTELLUNGEN

Sehr geehrte Apotheker:innen,
liebe Kolleg:innen,

die moderne Patientenversorgung befindet sich in einem stetigen Wandel: neu entdeckte Zielstrukturen, innovative Wirkstoffe und optimierte Therapiekonzepte prägen den klinischen Alltag. Kontinuierlich aktualisierte Leitlinien und wissenschaftliche Erkenntnisse erweitern dabei die Möglichkeiten einer präzisen und evidenzbasierten Patientenversorgung.

Als Herstellungsbetrieb nach § 13 AMG und verlässlicher Partner sehen wir es als unsere gemeinsame Verantwortung, diesen Fortschritt aktiv mitzugestalten – durch höchste Qualitätsstandards, technische Präzision und den Anspruch, Innovation konsequent in die klinische Praxis zu überführen. Dabei stellen die dynamischen Entwicklungen in diesem Fachgebiet hohe Anforderungen an Wissen, Erfahrung und Beratungskompetenz, denen wir mit Engagement und fachlicher Expertise begegnen.

Mit diesen Einarbeitungsunterlagen möchten wir Ihnen einen kompakten und fundierten Einstieg in das Themenfeld der Biologika und intravenösen Behandlungsoptionen bieten – mit Fokus auf der Gastroenterologie. Unser Ziel ist es, ein gemeinsames Verständnis der aktuellen therapeutischen Entwicklungen zu fördern und eine gemeinsame Grundlage für die partnerschaftliche Zusammenarbeit zu schaffen.

Wir schätzen den fachlichen Austausch und die enge Kooperation mit Ihnen sehr. Gemeinsam möchten wir dazu beitragen, innovative und qualitativ hochwertige Lösungen für die Patientenversorgung weiter voranzubringen.

Mit partnerschaftlichen Grüßen,
Ihr Team der ABF-Pharmazie

AUSGEWÄHLTE KRANKHEITSBILDER IM BEREICH DER BIOLOGIKA

Der Bereich der Biologika (BL) umfasst eine Vielzahl an unterschiedlichen Indikationen, Krankheitsbildern und Therapieansätzen. In der ABF-Pharmazie liegt der Fokus von BL auf der Gastroenterologie (u. a. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen). Es werden aber auch Patienten versorgt, deren Krankheitsbilder in die Bereiche der Neurologie und Rheumatologie fallen.

GASTROENTEROLOGIE

Die Gastroenterologie ist das Fachgebiet der Medizin, das sich mit der Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts befasst [1]. Dabei werden auch die beteiligten Organe und Gewebe wie die Speiseröhre, der Magen und der Darm, sowie die Leber, Gallenblase und Bauchspeicheldrüse betrachtet (**Abbildung 1**).

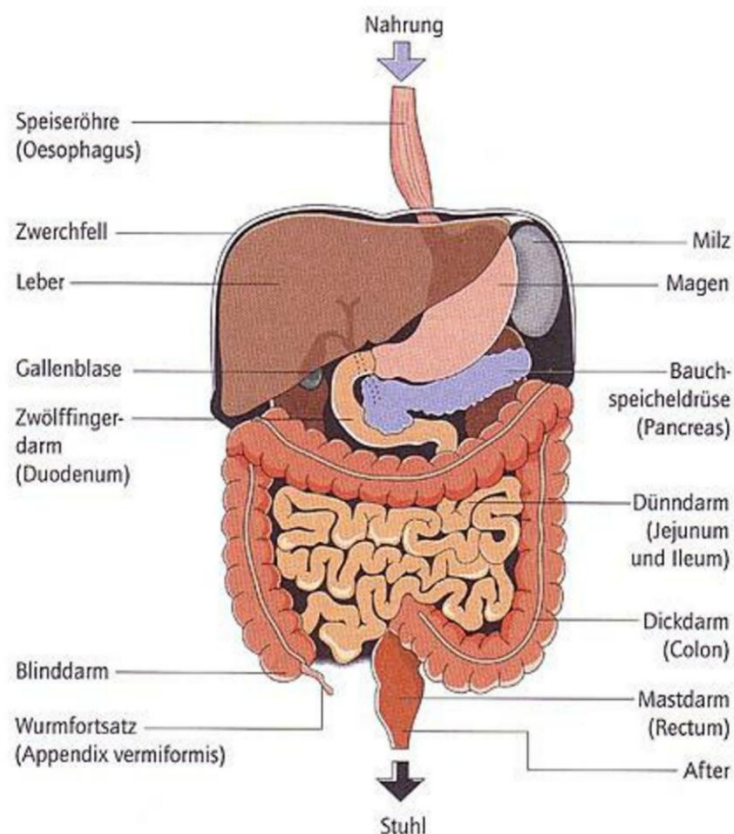


Abbildung 1: Aufbau des menschlichen Verdauungstrakts und angehöriger Gewebsstrukturen. Abbildung verändert nach [2].

Ein Facharzt im Bereich Gastroenterologie wird als Gastroenterolog:in bezeichnet. Dieser behandelt Krankheiten wie beispielsweise Reflux, Gastritis, verschiedene Lebererkrankungen, Reizdarmsyndrom, aber auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED).

COLITIS ULCEROSA

Colitis ulcerosa (CU) ist eine CED, die hauptsächlich den Dickdarm (Kolon) und das Rektum betrifft. Im Gegensatz zu Morbus Crohn (MC), der den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann, ist CU auf den Dickdarm beschränkt [3]. Dort zeichnet sich CU durch Entzündungen und Geschwüre (Ulzerationen) in der inneren Schleimhaut der Darmwand aus. Die Entzündung beginnt in der Regel im Rektum und breitet sich kontinuierlich aus. CU verläuft in Schüben, das heißt, es gibt Phasen von Krankheitssymptomen (Schübe) und symptomfreien Perioden (Remissionen). Typische Symptome von CU sind [4]:

- Blutiger Durchfall
- Bauchschmerzen und Krämpfe
- Müdigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl
- Gewichtsverlust

Die (patho-)physiologische Ursache von CU ist nicht genau bekannt, jedoch wird angenommen, dass Fehlreaktionen bzw. -regulationen des Immunsystems – zusammen mit genetischer Veranlagung und variable Umweltfaktoren – zur Krankheitsentwicklung beitragen [5]. Die Behandlung der CU zielt vor allem darauf ab, die Entzündung zu reduzieren und die Symptome zu lindern. Dies erfolgt durch entzündungshemmende Medikamente und in schwereren Fällen durch eine chirurgische Entfernung von betroffenen Dickdarmabschnitten.

MORBUS CROHN

MC ist ebenfalls eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die – im Gegensatz zu CU – den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann, aber am häufigsten den Dünndarm und den Dickdarm betrifft (**Abbildung 2**) [4]. Die Entzündung bei MC kann alle Schichten der Darmwand durchdringen, jedoch wechseln sich gesunde und betroffene Darmabschnitte oft ab (diskontinuierliche Verteilung). Typische MC-Symptome sind [4]:

- Bauchschmerzen und Krämpfe
- Chronischer Durchfall (oft blutig)
- Gewichtsverlust und Mangelernährung durch gestörte Nährstoffaufnahme
- Müdigkeit und Fieber

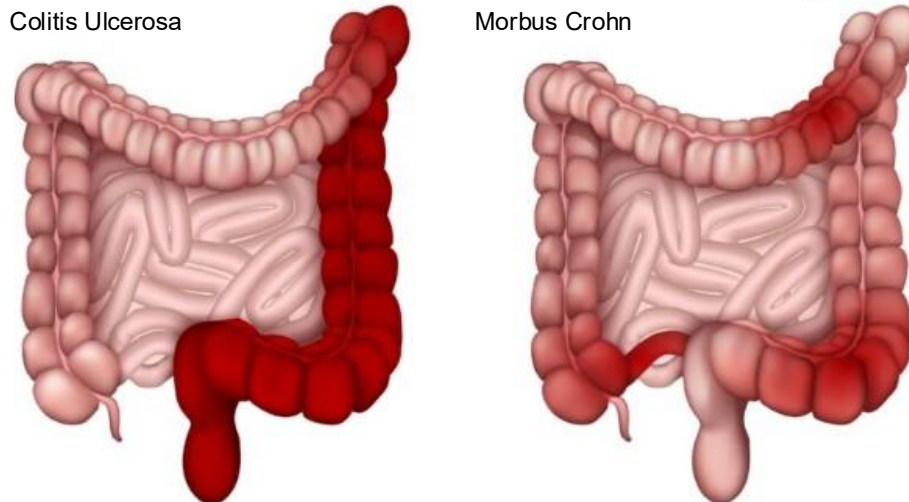


Abbildung 2: Unterschiedliche Lokalisation der Entzündungsherde (rot) bei Colitis ulcerosa (kontinuierlich; Dickdarm) und Morbus Crohn (diskontinuierliche Verteilung; Dick- und Dünndarm). Abbildung verändert nach [6]

Die genaue Ursache von MC ist nicht vollständig geklärt, meist tritt MC zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf [7]. Es wird vermutet, dass eine Fehlsteuerung des Immunsystems eine Rolle spielt, möglicherweise in Verbindung mit genetischen Faktoren und Umweltfaktoren. Dabei kann die Schleimhaut des ganzen Verdauungstraktes von Entzündungsschüben betroffen sein. Die Erkrankung ist nicht heilbar, kann aber durch Medikamente kontrolliert werden [4]. Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine Dauertherapie. Dazu helfen Ernährungsumstellungen und in schweren Fällen auch chirurgische Eingriffe bei der Behandlung, um die Symptome zu kontrollieren.

NEUROLOGIE

Die Neurologie ist das medizinische Fachgebiet, das sich mit der Diagnose und Therapie von Erkrankungen des gesamten Nervensystems befasst [8]. Das menschliche Nervensystem umfasst das zentrale Nervensystem (ZNS), bestehend aus Gehirn und Rückenmark, und das periphere Nervensystem (**Abbildung 3**). Das periphere Nervensystem vermittelt Informationen und verbindet das ZNS mit der Haut, den Muskeln und Organen [9,10]. Neurolog:innen, die Spezialisten auf diesem Gebiet, behandeln eine Vielzahl von unterschiedlichen Krankheitsbildern wie beispielsweise Demenzerkrankungen, Migräne, Morbus Parkinson und Multiple Sklerose.

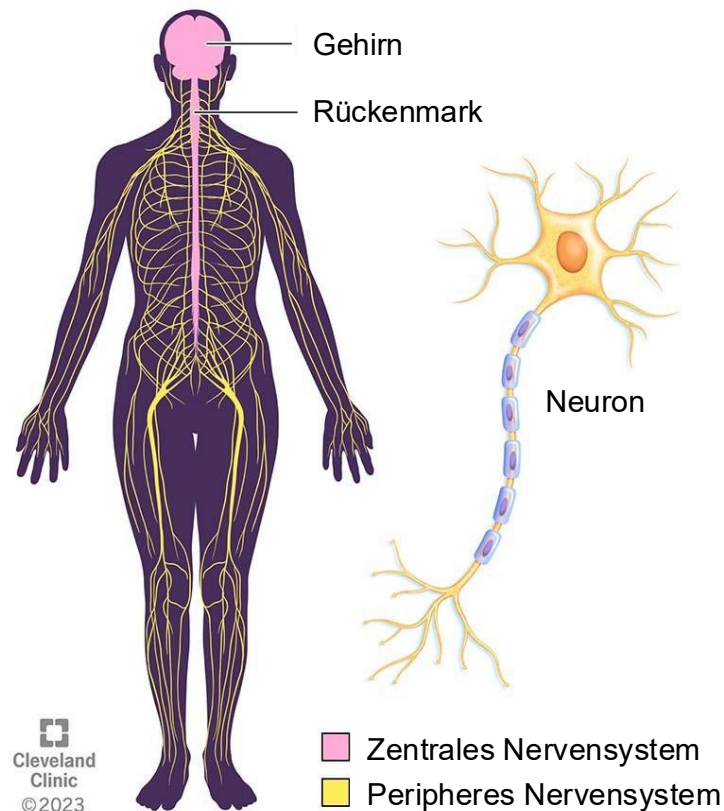


Abbildung 3: Unterteilung des menschlichen Nervensystems in das zentrale Nervensystem (rosa; Gehirn und Rückenmark) und das periphere Nervensystem (gelb). Am schlauchartigen Fortsatz (Axon) des Neurons (Nervenzelle) sind die Myelinscheiden (blau) für die Signalweiterung über das Neuron entscheidend. Abbildung verändert nach [11].

MULTIPLE SKLEROSE

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des ZNS, die das Gehirn und das Rückenmark betrifft [12]. Als Ursache von MS wird vermutet, dass eine Kombination aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren eine Rolle spielt. Bei der MS greift das körpereigene Immunsystem fälschlicherweise die schützende Myelinschicht an, die die Nervenfasern (Axone; **Abbildung 3**) umgibt. Dadurch verlieren die Nervenzellen die Fähigkeit zur Signalweiterung. Zu Beginn der Erkrankung führt die Schädigung der Myelinschicht erst zu einer Verlangsamung der Weiterleitung der Nervensignale. Mit Fortschritt der Krankheit wird die Signalweiterung vollständig blockiert, was zu einer Vielzahl von neurologischen Symptomen und Ausfällen führen kann, wie beispielsweise [12]:

- Seh-/Gleichgewichtsstörungen und Schwindel
- Muskelschwäche und Koordinationsstörungen
- Taubheitsgefühle oder Kribbeln in Armen, Beinen oder anderen Körperteilen
- Erschöpfung

MS ist bis heute nicht heilbar. Mit aktuellen Medikamenten lassen sich lediglich Krankheitsschübe verhindern und die Symptome lindern. Insgesamt lässt sich damit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. MS verläuft meist in Schüben, bei denen sich die Symptome verschlimmern und dann wieder zurückgehen, aber es gibt auch Formen, die sich kontinuierlich verschlechtern – es gibt es keinen einheitlichen Krankheitsverlauf bei MS-Patient:innen. Grundsätzlich können drei verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden (**Abbildung 4**) [13].

1) Schubförmiger remittierende Multiple Sklerose (RRMS):

Die Symptome setzen plötzlich ein und können über einen Zeitraum bis zu einigen Monaten anhalten. In diesem Zeitraum können die Patient:innen mit Kortison behandelt werden. Dann folgen wieder beschwerdefreie Intervalle, die sogar Jahre dauern können. In vielen Fällen bilden sich die Entzündungsherde im ZNS wieder zurück, jedoch bleiben oft Narben (Läsionen) in den betroffenen Bereichen zurück [13,14].

2) Primär chronisch-progredienter Verlauf (PPMS):

Die körperlichen Einschränkungen der Betroffenen nehmen kontinuierlich zu, ohne dass definierte Krankheitsschübe erkennbar sind. Häufig tritt die PPMS bei Betroffenen ab dem 40. Lebensjahr auf [13].

3) Sekundär chronisch-progredienter Verlauf (SPMS):

Hier verläuft die MS in Schüben, jedoch bilden sich die körperlichen Einschränkungen nach Ende eines Krankheitsschubs nicht vollständig zurück. Der Krankheitsverlauf nimmt somit von Schub zu Schub weiter zu. Im weiteren Verlauf dieser MS-Form können keine einzelnen Schübe mehr erkannt werden und die Krankheit nimmt einen progredienten Verlaufsscharakter an [13].

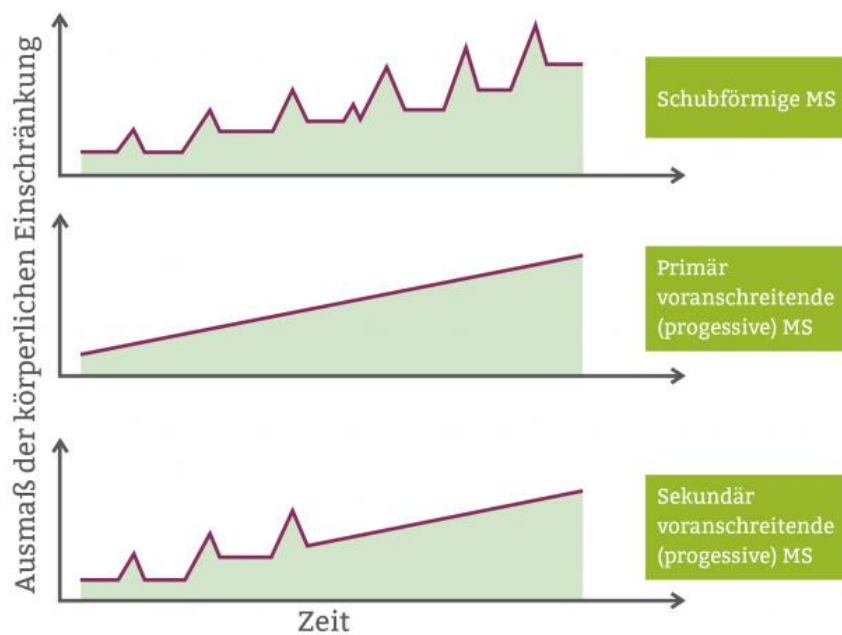


Abbildung 4: Die drei Typen der Multiplen Sklerose (MS): schubförmige MS (RRMS), progrediente MS (PPMS) und sekundär progrediente MS (SPMS). Bei der RRMS ist der Krankheitsverlauf vor allem durch erkennbare Schübe geprägt. Bei der PPMS sind keine Schübe erkennbar und die Krankheit schreitet kontinuierlich voran. Bei der SPMS sind nur Anfang Krankheitschübe erkennbar. Mit Voranschreiten der Krankheit gehen diese jedoch verloren und eine kontinuierliche Verschlechterung des Betroffenen findet statt. Abbildung verändert nach [13].

MORBUS PARKINSON

Morbus Parkinson (MP) ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung des ZNS, die vor allem die Bewegungssteuerung beeinträchtigt [15]. Sie entsteht durch das Absterben von Neuronen im Gehirn, dabei ist vor allem die sog. *Substantia nigra* betroffen. Die Neuronen in diesem Bereich sind gekennzeichnet durch die Produktion des Neurotransmitters Dopamin. Dopamin steht u. a. in Zusammenhang mit der Ausführung von flüssigen Bewegungen. Werden die Neuronen zerstört, die Dopamin produzieren, entsteht beim Betroffenen ein Dopamin-Mangel, der zu den typischen Bewegungsstörungen des MP führt:

- Tremor (Zittern), besonders der Hände in Ruhe
- Bradykinese (Bewegungsverlangsamung)
- Muskelversteifung
- Haltungs- und Gleichgewichtsstörungen

Ein Dopamin-Mangel hat nicht nur motorische Folgen. Es können auch nicht-motorische Symptome auftreten. Dazu gehören u. a. Depression, Angst und Schlafstörungen, aber auch kognitive Beeinträchtigungen (bis hin zu Demenz im weiteren Krankheitsverlauf) [16]. MP ist bis heute nicht heilbar, jedoch kann eine Kombination aus Medikamentenbehandlung und regelmäßiger Physiotherapie die Symptome lindern und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen [15].

RHEUMATOLOGIE

Die Rheumatologie befasst sich innerhalb der Medizin mit der Diagnose und Therapie von Erkrankungen des Bewegungsapparats in Zusammenhang mit dem Immunsystem [17]. Im Fokus stehen entzündliche und autoimmune Erkrankungen, die vor allem die Gelenke, Knochen und Muskeln, aber auch die Sehnen und das Bindegewebe betreffen [17]. Typische Krankheitsbilder, die von Rheumatolog:innen behandelt werden, sind die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis-Arthritis oder Morbus Bechterew. Häufig sind diese Erkrankungen chronisch und erfordern deswegen eine langfristige und intensive Betreuung, um die ursächliche Entzündung zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

MORBUS BECHTEREW

Morbus Bechterew (MB) gehört zu den rheumatischen Erkrankungen. MB – auch Spondylitis ankylosans genannt – ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die vor allem die Wirbelsäule betrifft [18]. Diese Krankheit führt zu einer schmerzhaften Entzündung der Wirbelgelenke und der angrenzenden Bänder. Mit der Zeit können die betroffenen Gelenke und Knochen verknöchern und die Wirbelsäule versteift. Typische Symptome von MB sind [18]:

- Rückenschmerzen (besonders im unteren Rücken und nach Ruhephasen)
- Schmerzen in den Gelenken (z. B. Hüfte, Schultern oder Knie)
- Eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule
- Chronische Müdigkeit und Erschöpfung

Die genaue Ursache von MB ist nicht vollständig bekannt, aber eine genetische Veranlagung spielt eine wichtige Rolle. Hier stehen u. a. Mutationen im HLA-B27-Gen in Zusammenhang mit MB [19]. Die Krankheit ist nicht heilbar, kann aber mit entzündungshemmenden Medikamenten und gezielter Physiotherapie behandelt werden. Ziel der Behandlung ist dabei die Beweglichkeit der Wirbelsäule zu erhalten und die Schmerzen zu lindern. In fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann es zu Komplikationen wie der vollständigen Versteifung der Wirbelsäule kommen. Aber auch die Funktion anderer Organe (z. B. Herz und Augen) kann beeinträchtigt sein [18].

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Die rheumatoide Arthritis (RA) zählt zu den chronischen Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise die körpereigenen Gelenke angreift [20]. Dies führt zu einer Entzündung der Gelenkinnenhaut (*Synovialis*), die zu Schwellungen und Schmerzen im Gelenk betroffenen führt [20]. Mit Fortschritt der RA kann der Gelenkknorpel angegriffen und zerstört werden, wodurch Schäden an den angrenzenden Knochen verursacht werden. Die RA kann neben

den Gelenken auch andere Organe wie die Haut, Augen, Lungen und Blutgefäße betreffen. Typische Symptome der RA sind [20,21]:

- Gelenkschmerzen und Schwellungen (oft symmetrisch in beiden Körperhälften)
- Morgensteifigkeit, die länger als 30 min anhält
- Erschöpfung und Müdigkeit
- Gelenkdeformitäten bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf
- Rheumaknoten (kleine, feste Knoten unter der Haut in der Nähe von betroffenen Gelenken)

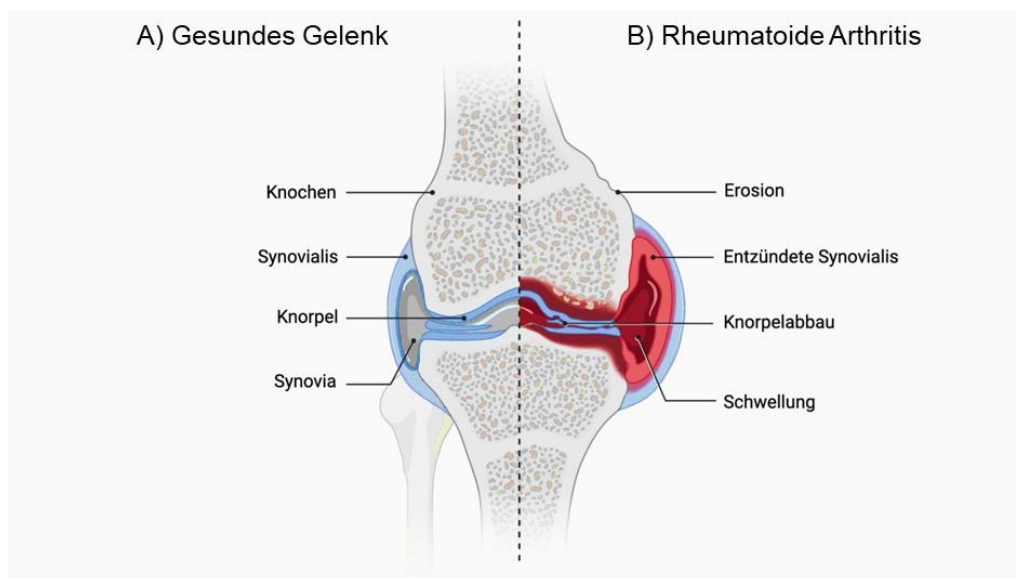


Abbildung 5: Gewebeveränderungen bei rheumatoider Arthritis. Abbildung verändert nach [22]

Die Ursache der RA ist nicht vollständig geklärt, aber Frauen sind häufiger betroffen als Männer [21]. Genetische Faktoren und Umweltfaktoren scheinen eine weitere Rolle bei der Krankheitsentwicklung zu spielen. Aktuell ist die RA nicht heilbar, jedoch können mit einer frühen Diagnose und entzündungshemmenden Medikamenten und Physiotherapie die Symptome gelindert und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden.

PSORIASIS-ARTHRITIS

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung der Gelenke und Haut, die bei Menschen auftritt, die an Schuppenflechte (*Psoriasis*) leiden [20]. Ähnlich zur RA, führt die PsA zu Gelenkschmerzen, Schwellungen und Steifheit in den Gelenken, allerdings sind oft auch die Sehnen, Bänder und die Haut betroffen. Typische Symptome der PsA sind [20]:

- Gelenkschmerzen (insbesondere in den Finger-/Zehengelenken)
- Schwellungen der ganzen Finger oder Zehen (*Daktylitis*)
- Nagelveränderungen

- Hautveränderungen der Psoriasis
- Entzündungen der Sehnenansätze (*Enthesitis*)

Die genaue Ursache der PsA ist unbekannt, aber genetische Veranlagungen und Fehlregulationen des Immunsystems (beispielsweise durch das HLA-B27-Gen; siehe unten: Infobox zu Veränderungen im HLA-B27-Gen) spielen eine wesentliche Rolle. Umweltfaktoren wie Infektionen oder Stress können ebenfalls Auslöser sein. Die PsA ist nicht heilbar, aber mit entzündungshemmenden Medikamenten und gezielter Physiotherapie kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt und die Symptome gelindert werden. Eine frühzeitige Behandlung ist wichtig, um Gelenkschäden zu verhindern.

Infobox: Veränderungen im HLA-B27-Gen [23]

Das HLA-B27-Gen (*human leukocyte antigen B27*) ist Teil des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) und kodiert für ein Protein, das auf der Oberfläche von Zellen vorkommt. Dieses Protein präsentiert dem Immunsystem Antigene (körperfremde Stoffe wie beispielsweise Viren oder Bakterien), um eine Immunantwort auszulösen. Die Hauptfunktion des HLA-B27-Proteins besteht darin, dem Immunsystem zu helfen, zwischen körpereigenen Zellen und fremden Krankheitserregern zu unterscheiden. Bei Veränderungen im HLA-B27-Gen kann das Immunsystem jedoch fehlgesteuert werden und das eigene Gewebe angreifen. Dies führt zu ungewollten Autoimmunreaktionen. Veränderungen im HLA-B27-Gen erhöhen das Risiko für bestimmte Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise Morbus Bechterew, rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, aber auch Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, wobei andere Faktoren wie Umweltfaktoren und die weitere genetische Veranlagung ebenfalls eine Rolle spielen.

ANWENDUNGSGEBIETE DER IV THERAPIE

Die intravenöse (IV) Therapie ist eine Form der medizinischen Behandlung, bei der Flüssigkeiten direkt in eine Vene verabreicht werden. Dabei können entweder Medikamente oder Nährstoffe (parenterale Ernährung) durch einen venösen Zugang oder einen zentralvenösen Katheter injiziert werden. Oft wird eine IV-Therapie angewendet, wenn eine schnelle Wirkung des Medikaments erforderlich ist (z. B. bei Schmerzmitteln). Darüber hinaus kann eine solche Therapiemethode auch verwendet werden, wenn große Flüssigkeitsmengen verabreicht werden müssen (z. B. bei hohem Blutverlust) oder wenn eine kontinuierliche Medikamentenverabreichung notwendig ist

ANTIBIOTIKA

Antibiotika sind Klasse von Medikamenten, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt. Sie wirken entweder bakterizid (abtötend) oder bakteriostatisch (Wachstum hemmend). Antibiotika werden zur Behandlung einer Vielzahl von bakteriellen Infektionen verwendet, wie z. B. Lungenentzündungen und Harnwegsinfektionen. Es gibt verschiedene Klassen von Antibiotika, die anhand ihrer Wirkmechanismen und molekularen Struktur unterschieden werden. Bekannte Vertreter sind beispielsweise die Penicilline, die die bakterielle Zellwand angreifen, und die Tetracycline, die in die Proteinsynthese der Bakterien eingreifen.

Ein unsachgemäßer oder übermäßiger Gebrauch von Antibiotika kann zur Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien führen. Es ist wichtig, Antibiotika nur nach ärztlicher Verschreibung und gemäß den Anweisungen zu verwenden. Die parenterale Gabe von Antibiotika ist essenziell bei der Behandlung schwerer bakterieller Infektionen in der ambulanten Versorgung oder in spezialisierten Arztpraxen.

ANTIMYKOTIKA

Ähnlich Antibiotika sind Antimykotika sind Medikamente, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden. Im Gegensatz zu Antibiotika werden Antimykotika zur Behandlung von Pilzinfektionen (Mykosen) eingesetzt. Antimykotika können entweder fungizid (abtötend) oder fungistatisch (Wachstum hemmend). Pilzinfektionen können die (Schleim-)Haut, Nägel, oder auch innere Organe betreffen, weswegen Antimykotika zur Behandlung einer Vielzahl von Pilzinfektionen eingesetzt werden. Antimykotika können sowohl lokal (z. B. als Cremes) als auch parenteral (z. B. als Infusionen) verabreicht werden. In Anlehnung an die Antibiotika, werden die Antimykotika basierend auf ihrem Wirkmechanismus in verschiedene Klassen eingeteilt. Beispielsweise zerstören Polyene die Zellmembran des Pilzes und Echinocandine hemmen die Zellwandsynthese.

ANALGETIKA

Analgetika sind Medikamente, die die Schmerzempfindung hemmen oder die Schmerzverarbeitung im Körper verändern. Sie werden somit zur Schmerzlinderung und -stillung eingesetzt. Analgetika werden zur Behandlung von Schmerzen unterschiedlicher Ursache eingesetzt z. B. zur Behandlung von leichten Kopfschmerzen, aber auch bei starken Schmerzen bei Verletzungen oder chronischen Erkrankungen. Individuell hergestellte Schmerzinfusionen bieten eine maßgeschneiderte Lösung für verschiedene Indikationen – von postoperativen Schmerzen über neuropathische Schmerzsyndrome bis hin zur palliativen Versorgung. Es gibt verschiedene Klassen von Analgetika, die auf unterschiedliche Weise wirken und entsprechend ihrer molekularen Struktur klassifiziert werden:

- 1) Nicht-opioide Analgetika
- 2) Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)
- 3) Opioid-Analgetika
 - Schwache Opioide
 - Starke Opioide

Analgetika sollten je nach Schmerzursache und Schweregrad mit Bedacht und nur nach ärztlicher Anweisung eingesetzt werden, da einige Wirkstoffe, insbesondere die Opioide, zu starken Nebenwirkungen wie Abhängigkeit oder Übelkeit führen können.

Adjuvante Analgetika [24]

Adjuvante Analgetika sind Medikamente, die eigentlich für andere Erkrankungen entwickelt bzw. zugelassen wurden, aber auch schmerzlindernde Wirkung haben. Häufig werden diese Art von Analgetika in Kombination mit klassischen Schmerztherapien angewandt, wenn übliche Therapieschema nicht anschlagen. Beispielsweise werden bestimmte Antidepressiva oder Antikonvulsiva als adjuvante Therapie (vor allem bei chronischen oder neuropathischen Schmerzpatienten). Sie sind somit Teil einer multimodalen Schmerztherapie, die individuell an den Krankheitsverlauf der Patient:innen angepasst wird.

ARZNEIMITTEL BEI BL | ANTIKÖRPER

Im Bereich der therapeutischen Proteine sind vor allem die Antikörper bzw. auf Antikörpern-basierenden Wirkstoffe aus dem Praxisalltag nicht mehr weg zu denken. Bei Antikörpern handelt es sich um eine besondere Klasse von Molekülen, die durch ihre spezielle Struktur und hohe Spezifität gekennzeichnet sind.

Antikörper zeichnen sich durch eine komplexe molekulare Struktur und Faltung aus (**Abbildung 6**). Diese Struktur bedingt jedoch gleichzeitig die hohe Selektivität und Spezifität dieser Moleküle gegenüber ihren Zielstrukturen (Antigene). Wichtig ist hierbei vor allem die sogenannte Fv-Region. Durch Veränderungen in diesem Bereich ist es dem Immunsystem u. a. möglich, auf mutierende Krankheitserreger zu reagieren. Mittels biochemischer, molekularbiologischer und biotechnologischer Fortschritte ist es heute möglich, diese Moleküle zu *designen*, damit sie sich gezielt gegen bestimmte Molekülstrukturen richten. Damit konnten Antikörper erst für den therapeutischen Einsatz nutzbar gemacht werden.

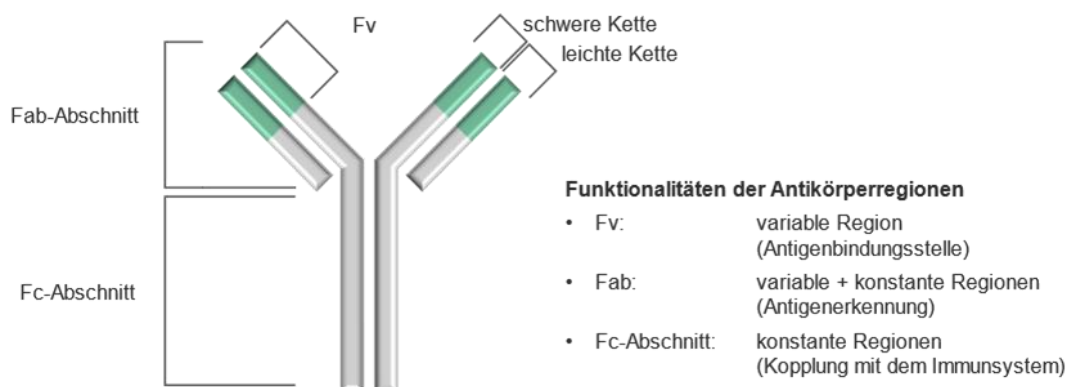


Abbildung 6: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers.

Internationale Antikörper-Nomenklatur

Der *international non-proprietary name* (INN) ist eine Bezeichnung, die weltweit eindeutig mit der Struktur eines Wirkstoffs verknüpfter Name. Der INN wird niemals rückwirkend geändert, gelöscht oder neu vergeben. Mit der ersten Antikörper-Nomenklatur (1991) bestand der INN aus einem Präfix und einem eingefügten Wortstamm (Infix) für die Zielstruktur des Antikörpers und den Herkunftsorganismus des Antikörpers. Diese Nomenklatur wurde 2022 überarbeitet (**Tabelle 1**) [110]. Antikörper, die nach der Vorgänger-Nomenklatur benannt wurden, behalten ihren Namen. Nach 2022 neuzugelassene Wirkstoffe werden entsprechend der neuen Nomenklatur benannt.

Tabelle 1: Aktuelle Nomenklatur bei monoklonalen Antikörpern (gültig seit 2022) [110].

Präfix	Infix	Bedeutung (Zielstruktur)	Suffix	Bedeutung (Herkunft)
	-ami-	Amyloidose	-bart	künstlicher Antikörper
	-ba-	bakteriell	-ment	Antikörperfragment bzw. monospezifische Domäne
	-ci-	kardiovaskulär	-mig	bi- bzw. multispezifische Domäne
	-de-	metabolisch bzw. endokrin	-tug	unmodifizierter Antikörper
	-eni-	Enzymhemmung		
	-fung-	fungale		
	-gro-	Wachstumsfaktor/ -rezeptor		
	-ki-	Zytokin/-rezeptor		
Variabel-	-ler-	allergen		
	-ne-	neural		
	-os-	Knochen		
	-pru-	immunsuppressiv		
	-sto-	immunstimulierend		
	-ta-	Tumor		
	-toxa-	Toxin		
	-vet-	veterinärmedizinisch		
	-vi-	viral		

WIRKSTOFFPROFILE BEI BL | GASTROENTEROLOGIE

REMICADE® | INFLIXIMAB

Remicade® erhielt 1998 die Zulassung durch die Food and Drug Agency (FDA) [25]. Die europäische Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) folgte. Es war eines der ersten Biologika zur Behandlung chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen. Die Zulassung erfolgte zuerst für Morbus Crohn, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, und wurde dann kontinuierlich erweitert [26].

Tabelle 2: Remicade® – Infliximab

Remicade® (Infliximab) [26]



Foto: Janssen Biologics

Aufbau	– Struktur: chimärer und monoklonaler (Volllängen-)Antikörper – Zielstruktur: Tumornekrosefaktor-α (TNFα; löslich und membrangebunden)
Indikation*	– Colitis ulcerosa – Morbus Crohn – Rheumatoide Arthritis – Psoriasis-Arthritis – Psoriasis – Spondylitis ankylosans
Mechanismus	Infliximab hemmt die Aktivität von TNF α , einem Schlüsselmolekül der Entzündungsreaktion. Diese Hemmung führt zu einer Reduktion der Entzündung und einer Verbesserung der Symptome bei Erkrankungen, die mit übermäßiger TNF α -Produktion/Aktivität verbunden sind. Die Behandlung mit Infliximab reduziert die Infiltration von Entzündungszellen in die entzündeten Bereiche und die Expression von Molekülen, die die zelluläre Adhäsion, die Chemotaxis und den Gewebeabbau vermitteln.

*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).

OMVOH® | MIRIKIZUMAB

OmvoH® wurde von Eli Lilly entwickelt und konnte 2023 durch die EMA und die FDA zugelassen werden [27,28]. Beide Zulassungen basieren auf den Ergebnissen des LUCENT-Studien, zwei klinische Phase 3-Studien. Diese Studien zeigten, dass OmvoH® eine vielversprechende Therapieoption für Patient:innen ist, die auf andere Therapien nicht gut reagiert hatten [28].

Tabelle 3: OmvoH® – Mirikizumab

OmvoH® (Mirikizumab) [28]	
	
Foto: Eli Lilly	
Aufbau	– Struktur: humanisierter monoklonaler (Volllängen-)Antikörper (Typ: IgG4) – Zielstruktur: Interleukin (IL)-23 (Untereinheit p19)
Indikation*	– Colitis ulcerosa
Mechanismus	Mirikizumab ist ein Antikörper gegen IL-23, der die Wechselwirkung mit dem IL-23-Rezeptor hemmt. IL-23 ist ein Zytokin, das die Differenzierung und das Überleben von T-Zellen beeinflusst. Durch die Bindung von Mirikizumab an IL-23 wird die Aktivierung der IL-Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert werden, verhindert und so IL-23-vermittelten Signale unterdrückt, um so die Produktion pro-inflammatorischer Zytokinen zu normalisieren.

SKYRIZI® | RISANKIZUMAB

Skyrizi® wurde bereits 2019 durch die FDA und die EMA zur Behandlung der Plaque Psoriasis zugelassen [29,30]. Die Indikationen wurden über die Jahre hinweg erweitert. Die Letzte Erweiterung erfolgte 2024 um das Indikationsgebiet Colitis ulcerosa. Die Zulassungen beruhen auf den drei klinischen Phase 3-Studien ADVANCE, MOTIVATE und FORTIFY [30].

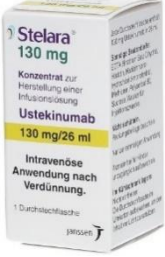
Tabelle 4: Skyrizi® – Risankizumab

Skyrizi® (Risankizumab) [30]	
 Foto: Abbvie	
Aufbau	– Struktur: humanisierter monoklonaler Antikörper (Typ: IgG1) – Zielstruktur: Zielstruktur: Interleukin (IL)-23 (Untereinheit p19)
Indikation*	– Morbus Crohn, Colitis ulcerosa – Psoriasis Arthritis, Plaque Psoriasis
Mechanismus	Risankizumab bindet selektiv an die p19-Untereinheit des humanen IL-23 und hemmt dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex. IL-23 ist ein Zytokin, das an Immunreaktionen beteiligt ist. Durch die Hemmung der IL-23/Rezeptor-Wechselwirkung, werden die IL-23- abhängigen Signale und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine blockiert.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

STELARA® | USTEKINUMAB

2009 erhielt Stelara® in den USA und Europa die Zulassung zur Behandlung der Plaque-Psoriasis [31,32]. 2013 folgte die Zulassung für Psoriasis Arthritis. Erst mit der Zulassungserweiterung 2016 für die Behandlung des Morbus Crohn wurde Stelara® für chronische Darmerkrankungen verwendet. 2019 erhielt Stelara® die Zulassung für die Behandlung von Colitis ulcerosa [33].

Tabelle 5: Stelara® – Ustekinumab

Stelara® (Ustekinumab) [32]	
	
Foto: Janssen-Cilag	
Aufbau	– Struktur: humaner monoklonaler Antikörper vom IgG1 κ-Typ – Zielstruktur: Interleukin (IL)-12/23.
Indikation*	– Morbus Crohn – Colitis ulcerosa – Psoriasis Arthritis – Plaque Psoriasis
Mechanismus	Ustekinumab hemmt die Aktivität von humanem IL-12 und IL-23. Diese Zytokine spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Immunsystems und der Entstehung von Entzündungsprozessen. Eine anomale IL-12/23-Aktivität wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa assoziiert. Ustekinumab verhindert die Aktivierung bestimmter der IL-Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert werden und reduziert so die IL-12/23-vermittelten Signale.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

ENTYVIO® | VEDOLIZUMAB

Die amerikanische und europäische Zulassungen von Entyvio® erfolgten parallel im Mai 2014 für die Behandlung von Patient:innen mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, die auf andere konventionelle Therapien nicht ausreichend ansprachen [34,35]. Vedolizumab wirkt hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt, wodurch es das Risiko von systemischen Nebenwirkungen reduziert [35]

Tabelle 6: Entyvio® – Vedolizumab

Entyvio® (Vedolizumab) [35]	
 Foto: Takeda Pharma	
Aufbau	– Struktur: humanisierter monoklonaler Antikörper – Zielstruktur: $\alpha 4\beta 7$-Integrin
Indikation*	– Colitis ulcerosa – Morbus Crohn – Pouchitis
Mechanismus	Vedolizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha 4\beta 7$ - Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (<i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>). Durch die Bindung an $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, welches überwiegend auf T-Helfer-Lymphozyten gefunden wird, hemmt Vedolizumab die Migration dieser Zellen in den Magen-Darm-Trakt, denn das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin spielt dabei eine Schlüsselrolle. Vedolizumab reduziert so lokale Entzündungen.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

WIRKSTOFFPROFILE BEI BL | NEPHROLOGIE

NULOJIX™ | BELATACEPT

Nulojix™ ist ein Immunsuppressivum, das bei Nierentransplantationen eingesetzt wird, um die Abstoßung des Transplantats zu verhindern. Nulojix™ wurde bereits 2011 durch die FDA und EMA zugelassen [36,37]. Es wird empfohlen, Nulojix™ in Kombination mit weiteren Therapieoptionen wie Interleukin 2-Rezeptorantagonisten anzuwenden [37].

Tabelle 7: Nulojix® – Belatacept

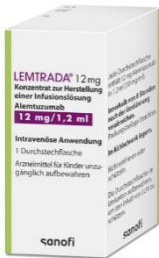
Nulojix® (Belatacept) [37]	
 Foto: Bristol-Myers Squibb	
Aufbau	– Struktur: Fusionsprotein aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulin G1-Antikörpers. – Zielstruktur: CD80 und 86
Indikation*	– Nierentransplantation
Mechanismus	Belatacept bindet die Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen, wodurch die Aktivierung von T-Zellen verhindert wird. Aktivierte T-Zellen sind an der Immunantwort gegen transplantierte Nieren beteiligt. Belatacept bindet mit hoher Affinität an CD80 und CD86, wodurch die Immunsuppression ausgelöst wird, die das immunvermittelte Versagen des Transplantats (Abstoßung) verhindert.

WIRKSTOFFPROFILE BEI BL | NEUROLOGIE

LEMTRADA® | ALEMTUZUMAB

Lemtrada® wurde für Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS durch die FDA und EMA als Zweitlinientherapie zugelassen [38,39]. Die Entscheidung wurde auf Basis CARE-MS I und II Studien getroffen, in denen MS-Patient:innen untersucht wurden, die auf andere Therapien nicht angesprochen hatten oder eine stark aktive Erkrankung aufwiesen [39].

Tabelle 8: Lemtrada® – Alemtuzumab

Lemtrada® (Alemtuzumab) [39]	
	
Foto: Sanofi	
Aufbau	– Struktur: rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper (Typ: IgG1κ) – Zielstruktur: Glykoprotein CD52
Indikation*	– Nierentransplantation
Mechanismus	Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+). Durch die Bindung an CD52 führt Alemtuzumab zur Zerstörung der Immunzellen, die eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess der MS spielen. Die vorhandenen Immunzellen werden somit reduziert und das Voranschreiten der Krankheit verlangsamt wird.

TYSABRI® | NATALIZUMAB

Tysabri® erhielt die amerikanische Zulassung 2004, wurde jedoch kurz nach der Markteinführung Anfang 2005 durch den Hersteller Biogen freiwillig wieder vom Markt genommen [40]. Nach Anpassung der Sicherheitsmaßnahmen wurde Tysabri® im Juni 2006 von der FDA erneut zugelassen [41]. Die EMA folgte mit der Entscheidung zur Zweitlinientherapie bei remittierender MS [42].

Tabelle 9: Tysabri® – Natalizumab

Tysabri® (Natalizumab) [42]	
	
Foto: Biogen	
Aufbau	– Struktur: rekombinanter humanisierter Antikörper – Zielstruktur: $\alpha 4 \beta 7$-Integrin
Indikation*	– Schubförmige-remittierende Multiple Sklerose
Mechanismus	Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha 4 \beta 7$ -Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (<i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von Leukozyten verhindert, wodurch diese Immunzellen nicht mehr die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und in das zentrale Nervensystem gelangen können. Dadurch wird verhindert, dass die Immunzellen die Myelinschicht der Nervenfasern angreifen und Entzündungen im Gehirn und Rückenmark auslösen.

OCREVUS® | OCRELIZUMAB

Ocrevus® wurde 2017 durch die FDA und 2018 durch die EMA für die Behandlung der schubförmig remittierenden und primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen [43,44]. Diese Zulassung war eine deutliche Erweiterung der Therapieoptionen, insbesondere bei PPMS, da kaum Therapieoptionen verfügbar waren.

Tabelle 10: Ocrevus® – Ocrelizumab

Ocrevus® (Ocrelizumab) [44]	
	
Foto: Roche	
Aufbau	– Struktur: rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper – Zielstruktur: CD20-exprimierende B-Zellen
Indikation*	– Schubförmige Multiple Sklerose – Primär progredienter Multiple Sklerose
Mechanismus	CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf B-Zellen exprimiert wird. Nach der Bindung an die Oberfläche von CD20-exprimierende B-Zellen, werden diese mittels Antikörper-abhängiger Prozesse zerstört (u. a. zelluläre Phagozytose, komplementabhängiger Zytotoxizität oder Apoptose). Diese Zerstörung reduziert die Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem und verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

WIRKSTOFFPROFILE BEI BL | RHEUMATOLOGIE

ORENCIA® | ABATACEPT

Die FDA ließ Orenzia® 2005 – noch zwei Jahre vor der EMA – zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zu [45,46]. Die rheumatologischen Indikationen wurden anschließend kontinuierlich erweitert. Orenzia® stellt eine wichtige Option für Patient:innen dar, die auf herkömmliche Behandlungen, wie Methotrexat, nicht ausreichend ansprechen [46].

Tabelle 11: Orenzia® – Abatacept

Orenzia® (Abatacept) [46]	
	
Foto: Bristol-Myers Squibb Pharma	
Aufbau	– Struktur: Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). – Zielstruktur: CD80 und CD86
Indikation*	– Rheumatoide Arthritis – Psoriasis-Arthritis – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
Mechanismus	Abatacept hemmt die Aktivierung von T-Zellen, die eine zentrale Rolle bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen spielen. Die T-Zell-Aktivierung wird durch die Blockierung der Wechselwirkung zwischen antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen unterbunden, wodurch der Entzündungsprozess abgeschwächt wird. Abatacept hemmt die Wechselwirkung selektiv über die Oberflächenproteine CD80 und CD86.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

SAPHNELO® | ANIFROLUMAB

Saphnelo® wurde zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses (SLE) 2021 in den U.S.A. durch die FDA zugelassen [47]. Die europäische Zulassung erfolgte kurz darauf Anfang 2022 [48]. Beide Zulassungen basieren auf den TULIP Phase 3-Studien. Die Zulassungen von Saphnelo® stellte einen wichtigen Fortschritt bei der Behandlung von SLE-Patient:innen.

Tabelle 12: Saphnelo® – Anifrolumab

Saphnelo® (Anifrolumab) [48]



Foto: AstraZeneca

Aufbau	– Struktur: humaner, monoklonaler (Volllängen-)Antikörper (Typ: IgG1κ) – Zielstruktur: Typ I-Interferonrezeptors (IFNAR1)
Indikation*	– Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
Mechanismus	Anifrolumab bindet mit hoher Spezifität und Affinität an die Untereinheit 1 des Typ I-Interferonrezeptors (IFNAR1). Die Bindung blockiert die Aktivität von Typ I-Interferonen. Die Blockade der IFNAR1-vermittelten Signale hemmt die Expression des Interferon-stimulierten Gene und die entsprechenden inflammatorischen und immunologischen Prozesse. Dazu zählen z. B. die Hemmung der Plasmazelldifferenzierung der peripheren T-Zellen, wodurch die adaptive und angeborene Immunität reguliert werden.

BENLYSTA® | BELIMUMAB

Benlysta® wurde von der FDA im März 2011 für die Behandlung von aktiven systemischen Lupus erythematodes (SLE) zugelassen [49]. Die EMA erteilte Benlysta® im Juli 2011 die Zulassung [50]. Im Fokus der Studie standen Patient:innen, die auf Standardtherapien nicht ausreichend ansprechen.

Tabelle 13: Benlysta® – Belimumab

Benlysta® (Belimumab) [50]	
 Foto: GlaxoSmithKline	
Aufbau	– Struktur: humaner monoklonaler Antikörper (Typ: IgG1λ) – Zielstruktur: lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS).
Indikation*	– Systemischer Lupus erythematodes (SLE) – Lupusnephritis
Mechanismus	Belimumab hemmt spezifisch den Überlebensfaktor BLyS, der eine wichtige Rolle bei der Förderung des Überlebens und der Aktivierung von B-Zellen spielt, die bei Patienten mit Lupus überaktiv sind. Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen weisen erhöhte BLyS-Spiegel auf. Belimumab blockiert die Bindung von BLyS an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Durch die Hemmung von BLyS reduziert Belimumab die Anzahl der B-Zellen und verringert dadurch die Krankheitsaktivität.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

MABTHERA® | RITUXIMAB

Ursprünglich wurde MabThera® zur Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen zugelassen. Die FDA erteilte 1997 und die EMA 1998 die Zulassung für MabThera® [51,52]. Damit war Rituximab der erste Antikörper, der für die Therapie von Krebs-Patient:innen zugelassen wurde. Die Zulassung der rheumatologischen Indikation folgte wenige Jahre darauf [53].

Tabelle 14: MabThera® – Rituximab

MabThera® (Rituximab) [52]	
	
Foto: Roche	
Aufbau	– Struktur: monoklonaler, chimärer Antikörper – Zielstruktur: CD20-Protein auf der Oberfläche von B-Lymphozyten
Indikation*	– Non-Hodgkin Lymphom – Chronische lymphatische Leukämie – Rheumatoide Arthritis – Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis – Pemphigus vulgaris
Mechanismus	Rituximab bindet an das CD20-Protein auf der Oberfläche von B-Zellen und damit zur Zerstörung der B-Zellen. Mehrere Mechanismen werden hierbei diskutiert (z. B. die Komplement-abhängige Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität). Da B-Zellen eine zentrale Rolle in der Immunantwort und bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen spielen, wird die Population an überaktiven Immunzellen durch Rituximab-vermittelte Prozesse reduziert.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

RoActemra® | Tocilizumab

RoActemra® wurde zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen ungewöhnlicherweise zuerst durch die EMA bereits 2009 zugelassen [54]. Die Zulassung der amerikanischen FDA folgte darauf 2010 [55]. Während der COVID-19-Pandemie wurde Tocilizumab als mögliche Behandlung untersucht und erhielt hierzu eine Notfallzulassung durch die FDA [56].

Tabelle 15: RoActemra® – Tocilizumab

RoActemra® (Tocilizumab) [54]	
	
Foto: Roche	
Aufbau	– Struktur: humanisierter monoklonaler Antikörper (Typ: IgG1) – Zielstruktur: humanen Interleukin (IL)-6-Rezeptor
Indikation*	– Rheumatoide Arthritis – Juvenile idiopathische Arthritis – Riesenzellararteriitis
Mechanismus	Tocilizumab bindet spezifisch an lösliche und membrangebundene IL-6-Rezeptoren. Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab IL-6-R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Sekretion von Immunglobulinen, und der Synthese von Akut-Phase-Proteinen in der Leber beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten entzündlicher Erkrankungen in Verbindung gebracht.
*Die zugelassenen Indikationen sind abhängig von der jeweiligen Wirkstoffformulierung (z. B. Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen können sich gegenüber Fertigspritzen/-pens unterscheiden).	

WIRKSTOFFKLASSEN/-PROFILE BEI IV

Für den Bereich IV sollen die unterschiedlichen Wirkstoffklassen ausgewählter Antibiotika und Antimykotika vorgestellt werden, da hier die Wirkung vor allem durch die gemeinsame chemische Struktur ausgelöst wird. In diesem Bereich sind bereits viele Generika erhältlich, weswegen der jeweilige Wirkstoff vorgestellt wird und entsprechende Beispielpräparate genannt werden.

ANTIBIOTIKA

Antibiotika (AB) sind Wirkstoffe, die mittels unterschiedlicher, jedoch spezifischer Wirkungsmechanismen gegen Bakterien wirken (**Abbildung 7**). Es werden bakteriostatische (Bakterienvermehrung hindernde) oder bakterizide (Bakterien abtötende) Wirkstoffe unterschieden [57]. Aufgrund der Vielzahl an möglichen antibiotischen Mechanismen ist es möglich, AB mit unterschiedlichen Wirkweisen miteinander in einem Therapieansatz zu kombinieren.

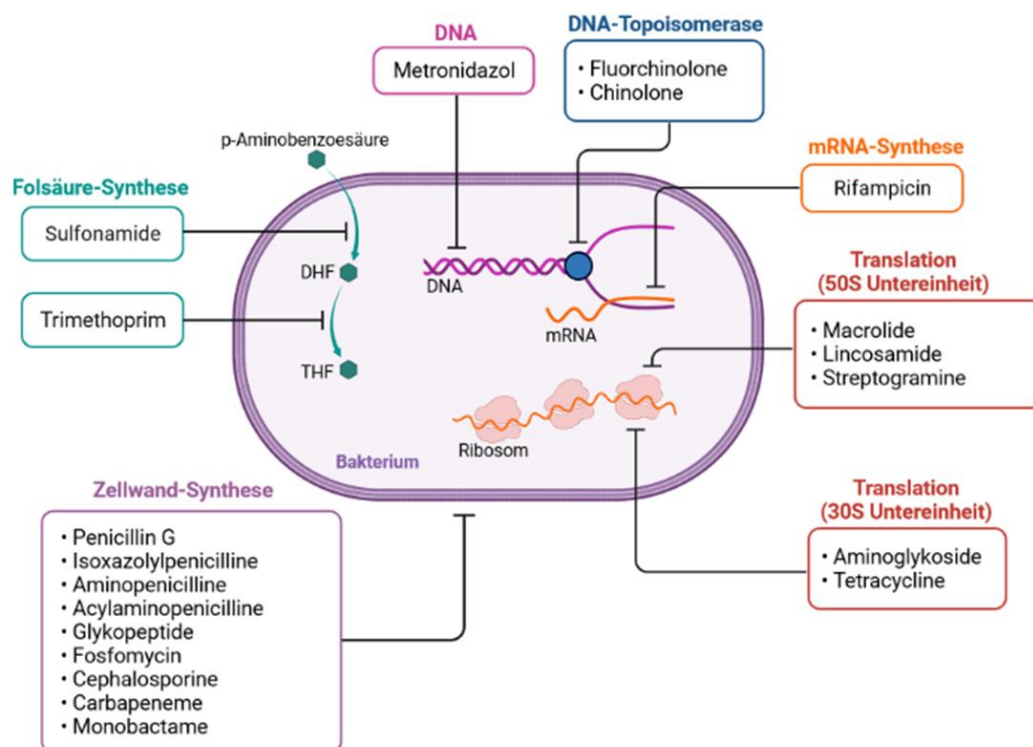
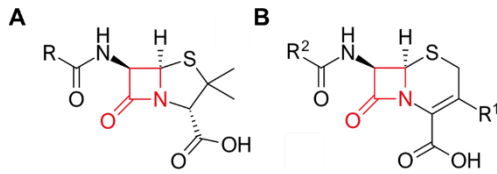


Abbildung 7: Übersicht über die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen aktueller Antibiotika. Abbildung verändert nach [58].

Tabelle 16: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der β -Laktam-Antibiotika.

β -Laktam-Antibiotika



A: Grundstruktur der Penicilline [59]
B: Grundstruktur der Cephalosporine [59]

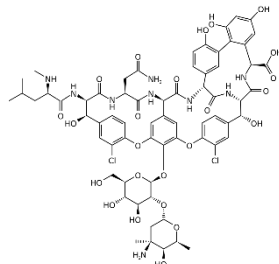
β -Laktame besitzen als gemeinsames chemisches Grundgerüst einen sog. β -Laktam-Ring (siehe links; rot) [60]. Diese Antibiotika hemmen die Zellwandsynthese von Bakterien, indem sie das für die Zellwandsynthese essenzielle Enzym unumkehrbar (irreversibel) blockieren. Dadurch entstehen Schäden in der Zellwand und Wasser kann unkontrolliert in die Zelle einströmen [60].

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Penicillin G HEXAL® 10 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
- Cefuroxim Hikma 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Tabelle 17: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Glykopeptide.

Glykopeptide



Struktur von Vancomycin [61]

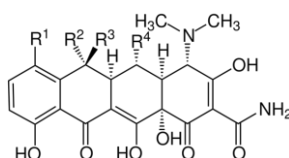
Ähnlich der β -Laktame, hemmen Glykopeptide die Bildung der bakteriellen Zellwand, wodurch diese instabil und durchlässig wird [60]. Diese Substanzen bestehen aus einer zyklischen Kette aus Aminosäuren [62]. Dazu enthalten sie mind. eine Zuckereinheit, die essenziell für die antibiotische Aktivität ist [62].

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Vancomycin CP 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- Targocid® 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 18: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Polyketide.

Polyketide



Allgemeine Struktur der Tetracycline [63]

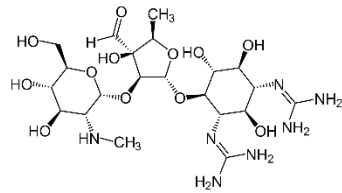
Polyketide sind von Naturstoffen abgeleitet, die über einen gemeinsamen Syntheseweg gebildet werden [64]. Sie weisen eine große strukturelle Vielfalt auf. Bekannte Vertreter sind z. B. die Tetracycline. Der Wirkmechanismus dieser Stoffe variiert je nach Substanzklasse, beispielsweise hemmen Tetracycline die bakterielle Proteinsynthese [60].

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Erythromycin Panpharma 500 mg bzw. 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- Doxycyclin-ratiopharm® SF Injektionslösung

Tabelle 19: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Aminoglykosid-Antibiotika.

Aminoglykosid-Antibiotika



Struktur von Streptomycin [65]

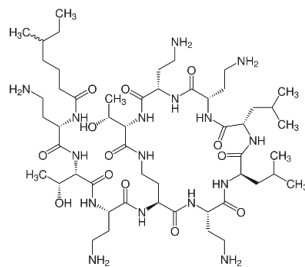
Aminoglykoside zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, den bakteriellen Stoffwechsel zu hemmen. Aminoglykoside bestehen aus Zuckermolekülen (Glykoside) [66]. In der Regel handelt es sich um mehrere Aminozucker, die Aminogruppen ($-NH_2$) enthalten. Aminoglykoside wirken durch eine irreversible Hemmung der Proteinbiosynthese [60].

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Hexyon® Injektionssuspension in einer Fertigspritze
- Gentamicin 40 HEXAL® SF 40 mg/1 ml, 80 mg/2 ml bzw. 160 mg/2 ml Injektionslösung

Tabelle 20: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Polypeptid-Antibiotika.

Polypeptid-Antibiotika



Struktur von Colistin (Polymyxin E) [67]

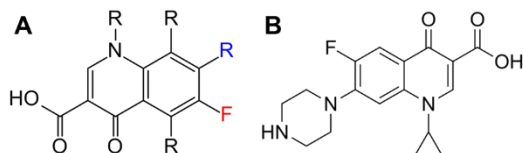
Polypeptide bestehen aus einer kurzen Kette von Aminosäuren [68]. Durch die Verwendung unterschiedlicher Aminosäuren ist ihre Struktur jedoch sehr variabel, wodurch auch die Wirkmechanismen dieser Substanzen variieren [68]. Jedoch schädigen die meisten dieser Peptide die bakterielle Zellmembran oder hemmen die Zellwandsynthese.

Beispiel für Fertigarzneimittel

- Colist-Infusion 1 bzw. 2 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 21: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Chinolon-Antibiotika.

Chinolon-Antibiotika



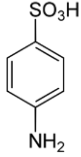
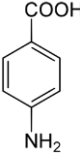
A: Grundstruktur der Chinolon-Antibiotika [69]
B: Ciprofloxacin [70]

Chinolone sind synthetischen Breitbandantibiotika, die in die bakterielle DNA-Replikation eingreifen [60]. Chinolone wirken, indem sie selektiv die bakteriellen Enzyme der DNA-Replikation (z. B. die Topoisomerase) und Zellteilung hemmen [60]. Dies führt zu Schäden in der bakteriellen DNA (v. a. Doppelstrangbrüche) und anschließend dem Absterben des Bakteriums.

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml Infusionslösung 100 ml bzw. 200 ml
- Levofloxacin Hikma 5 mg/ml Infusionslösung 250 mg/50 ml bzw. 500 mg/100 ml

Tabelle 22: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Sulfonamid-Antibiotika.

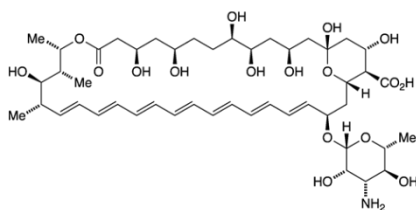
Sulfonamid-Antibiotika	
A  B  A: Sulfanilsäure [71] B: p-Aminobenzoessäure [72]	Sulfonamide sind eine Klasse von antibakteriellen Wirkstoffen, die sich von der Sulfanilsäure ableiten und eine strukturelle Ähnlichkeit zu p-Aminobenzoessäure aufweisen [73,74]. Damit ähneln sie einem wichtigen Baustein der bakteriellen Folsäuresynthese [60]. Sulfonamide hemmen diese Synthese und stören die den Stoffwechsel der Bakterien, weswegen sie meist bakteriostatisch wirken [60].
Beispiel für Fertigarzneimittel - Cotrim-ratiopharm® 400 mg/5 ml+80 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

ANTIMYKOTIKA

Antimykotika sind Arzneimittel, die zur Behandlung von Pilzinfektionen (Mykosen) eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die sich spezifisch gegen das Wachstum (fungistatisch) bzw. die Vermehrung von Pilzen (fungizid) wirken und so das Ausbreiten von Pilzinfektionen verhindern.

Tabelle 23: Amphotericin B

Amphotericin B



Struktur von Amphotericin B [75]

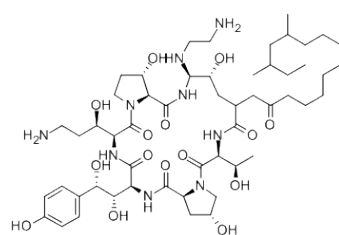
Amphotericin B ist ein Polyen-Antimykotikum, das durch das Bakterium *Streptomyces nodosus* produziert wird [76,77]. Der Wirkmechanismus beruht auf der Interaktion mit Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen [78,79]. Die Wechselwirkung führt zur Bildung von Poren in der Zellmembran durch die Moleküle aus der Pilzzelle herausströmen. Dies führt zu einem osmotischen Ungleichgewicht, das zum Zelltod des Pilzes führt.

Fertigarzneimittel

- Amphotericin B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 24: Caspofungin

Caspofungin



Struktur von Caspofungin [80]

Caspofungin gehört zur Klasse der Echinocandine. Es wird zur Behandlung von Aspergillus- und Candida-Infektionen eingesetzt und wirkt durch Hemmung der Zellwandsynthese [81,82]. Die Synthese von Glucan wird hierbei gezielt gehemmt, [82]. Eine gehemmte Glucan-Synthese führt zu einer Instabilität der Zellwand und dem Zerfall der betroffenen Pilzzelle [81,82].

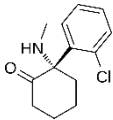
Beispiel für Fertigarzneimittel

- Caspofungin Sandoz 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- Caspofungin STADA® 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ANALGETIKA

Analgetika sind Medikamente, die zur akuten und chronischen Schmerztherapie eingesetzt werden. Sie wirken, indem sie die Schmerzempfindung (Nozizeption) bzw. die beteiligten Rezeptoren (Nozizeptoren) im Körper blockieren [83,84]. Je nach Struktur und Wirkmechanismus können Analgetika in verschiedene Kategorien unterteilt werden.

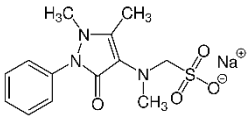
Tabelle 25: Nicht-Opioid-Analgetika: Esketamin

Esketamin	
	Esketamin (S-Ketamin) ist die enantiomerenreine Form des racemischen Narkosemittels Ketamin, das eine Mischung aus S- und R-Ketamin ist [86,87]. Der analgetische Effekt von Esketamin ist auf die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) zurückzuführen [88,89]. Das S-Enantiomer hat eine viermal so hohe Bindungsaffinität an den NMDAR als das R-Enantiomer [90].

Beispiele für Fertigarzneimittel

- Ketanest® S 5 mg/ml (5 ml) Injektionslösung, Ampullen
- Ketanest® S 25 mg/ml (2 ml bzw. 10 ml) Injektionslösung, Ampullen

Tabelle 26: Nicht-Opioid-Analgetika: Metamizol

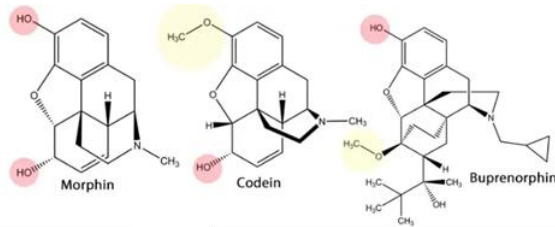
Metamizol	
	Metamizol wirkt fiebersenkend und schmerzlindernd [92]. Der analgetische Effekt beruht auf der Inhibition der Cyclooxygenase [93]. Cyclooxygenasen sind an der Synthese von Prostaglandinen beteiligt, die die Erregungsschwelle herabsetzen [94]. Dadurch werden die Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) empfindlicher für Schmerzreize.

Beispiel für Fertigarzneimittel

- Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml bzw. 2,5 g/5 ml Injektionslösung

Tabelle 27: Opioid-Analgetika

Opioid-Analgetika



Beispielstrukturen für Opioid-Analgetika [95]

Opioid-Analgetika werden vor allem bei akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt [96]. Sie wirken über Opioidrezeptoren, die auf der Zelloberfläche von Nervenzellen zu finden sind [96]. Durch die Opioid-/Opioidrezeptor-Interaktion wird die Weiterleitung von Schmerzimpulsen an den Nervenzellen unterbrochen [97].

Beispiele für Opioid-Wirkstoffklassen & Derivate

Benzomorphan	Pentazocin, Phenazocin
Diphenylpropylamin	Dextromoramid, (Levo-)Methadon, Piritramid
Morphinan	Butorphanol, Nalbufin
Opium-Alkaloide	Dihydrocodein, Hydro-/Oxymorphon, Morphin, Oxycodon
Oripavin	Buprenorphin
Phenylpiperidin	Fentanyl

ARZNEIMITTEL BEI BL/IV | BESONDERHEITEN

Viele Therapeutika, die wir zur Patientenversorgung bereitstellen, sind biotechnologisch hergestellte Proteine (sog. Biologika) mit vielen pharmakologischen Vorteilen. Bei Biologika sind aber auch Herausforderungen nicht weit – angefangen bei der Herstellung in den Reinraumlaboren der ABF-Pharmazie.

BIOLOGIKA & BIOSIMILARS

Biologika sind Wirkstoffe, die biotechnologisch mittels gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden [106]. Sie werden verwendet, um körpereigene Proteine zu ersetzen oder gezielt Proteine im Körper abzufangen. Das Therapiefeld der Immunotherapie profitierte hierbei sehr stark durch die biotechnologische Herstellung von Antikörpern (z. B. zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen). Da es sich bei Biologika um Moleküle handelt, die den körpereigenen Proteinen sehr ähneln, sind Immunreaktionen eher unwahrscheinlich. Dadurch zeichnen Biologika sich durch ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis aus. Jedoch ist die Herstellung von Biologika wie beispielsweise Antikörper (bio-)technologisch sehr aufwendig und kostenintensiv. Der Herstellungsprozess beeinflusst zudem durch unterschiedliche Faktoren – wie die zur Herstellung gewählte Zelllinie und das verwendete Nährmedium – erheblich die Struktur des Proteins. Selbst bei den Chargen eines einzelnen Herstellers können minimale Veränderungen in der Proteinstruktur vorliegen (z. B. abweichende Glykosylierungsmuster), die die therapeutische Wirkung des Biologikums nicht beeinflussen.

Ein Biosimilar ähnelt einem bereits zugelassenen Biologikum. Es weist die gleiche Aminosäuresequenz auf, kann sich aber aufgrund der abweichenden Herstellprozesse minimal vom Original unterscheiden. Ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel weisen das gleiche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf und werden zur Behandlung derselben Erkrankungen bzw. in denselben Indikationsgebieten eingesetzt. Biosimilars sind von den Generika (Nachahmerpräparaten) abzugrenzen. Generika sind Arzneimittel, die den identischen Wirkstoff wie ein bereits erhältliches Präparat (Original) enthalten und deshalb genauso wirken. Generische Wirkstoffe sind somit vollständig identisch mit den Originalwirkstoffen. Trotz des erheblichen technischen Aufwands wächst der Biosimilar-Markt stetig weiter [107]. Rund die Hälfte aller Zulassungen in Europa sind heute Biosimilars [108]. Im Wesentlichen kann hierfür die niedrigere Hürde bei der klinischen Untersuchung verantwortlich gemacht werden, wodurch die Entwicklungskosten deutlich niedriger ausfallen als bei den Originalen. Bei den Biosimilars steht der Nachweis der Ähnlichkeit im Fokus, d. h. die biochemische Charakterisierung von Struktur, Pharmakodynamik und -kinetik im Vergleich zum Originalpräparat **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). In einer

klinischen Studie muss nur gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar nicht klinisch signifikant sind.

Infobox: Austauschbarkeit von Originalen und Biosimilars

Mit dem Beschluss zum „Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung“ (03/2024) wird die Möglichkeit des Austauschs von Originalen mit Biosimilars geregelt. Apotheken sind damit zur „Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel verpflichtet, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt. Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels sowie mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels ausgeschlossen hat.“ [109]

HALTBARKEITEN BEI FAM-VERDÜNNUNGEN

Die Therapieschemata können bei Biologika entweder anhand des Körpergewichts des Patienten oder auch der Körperoberfläche ermittelt werden. Die patientenindividuelle Zubereitung wird entsprechend der absoluten Wirkstoffmenge angepasst. Hierzu erfolgen meist verschiedene Verdünnungen des Fertigarzneimittels. Dabei ist jedoch zu beachten, dass – mit der Rekonstitution des Proteins – eine Haltbarkeit für die applikationsfertige Antikörper-Zubereitung vergeben werden muss. Rekonstitution eines Fertigarzneimittels ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar gemäß den Angaben des Herstellers [98]. Diese Haltbarkeit eines Proteins in Lösung kann in zwei Bereiche eingeteilt werden: die chemisch-physikalische Stabilität und die mikrobielle Stabilität.

CHEMISCH-PHYSIKALISCHE STABILITÄT

Die chemisch-physikalische Stabilität von Wirkstoffen bezieht sich darauf, dass sich dessen Eigenschaften über die Zeit nicht verändern. Bei diesen Eigenschaften handelt es sich beispielsweise um die molekulare Struktur, die Wirkstoffkonzentration oder den pH-Wert der Wirkstofflösung. Nur innerhalb der Stabilitätsdauer können die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln gewährleistet werden. Wenn ein Wirkstoff seine Stabilität verliert oder abgebaut wird, verliert er damit auch seine therapeutische Wirksamkeit. Gleichzeitig können toxische Abbauprodukte entstehen und unerwünschte Nebenwirkungen auslösen. Die chemische Stabilität betrifft die Unveränderlichkeit der chemischen Struktur eines Wirkstoffs. Chemische Instabilität

kann durch verschiedene Prozesse oder chemische Reaktionen entstehen. Ein Wirkstoff kann beispielsweise durch Oxidation/Reduktion, Hydrolyse oder Photolyse verändert werden. Durch die Veränderung oder Zersetzung der molekularen Struktur eines Wirkstoffs können unwirksame und sogar toxische Abbauprodukte gebildet werden.

Im Gegensatz zur chemischen Stabilität bezieht sich die physikalische Stabilität vor allem auf die Integrität des Wirkstoffs in seiner Darreichungsform (z. B. Tablette, Kapseln oder Flüssigkeiten). Physikalische Instabilität kann zu Phänomenen wie Ausflockung, Phasentrennung oder Kristallisation führen, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Applizierbarkeit des Arzneimittels beeinträchtigen kann. Im Gegensatz zu chemischer Instabilität, lassen sich die oben genannten Veränderungen häufig bereits optisch erkennen. Diese Stabilität von Wirkstoffen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die dem Arzneimittel zuzuschreiben sind:

- **Wirkstoff:** chemische Funktionalitäten unterscheiden sich in ihrer Stabilität, da sie unterschiedlich schnell/leicht mit anderen Funktionalitäten wechselwirken oder reagieren können. Reaktivere Strukturen neigen deswegen zu kürzeren Stabilitäten bzw. schnelleren chemischen Veränderungen.
- **Zusammensetzung des Arzneimittels:** der Zusatz von Hilfsstoffen wie Lösungsvermittlern und Konservierungsmitteln trägt zur Wirkstoffhaltbarkeit bei. Die definierte Arzneimittelzusammensetzung ist hinsichtlich einer bestmöglichen Haltbarkeit des Wirkstoffs optimiert.
- **pH-Wert:** Der pH-Wert beschreibt, wie sauer oder basisch eine Lösung ist. Der genaue Wert ergibt sich aus der Konzentration von Wasserstoffionen (H_3O^+) in der Lösung und bezieht sich deswegen nur auf Lösungen in denen Wasser (H_2O) das Lösungsmittel ist. Der pH-Wert ist in einem Bereich von 0 bis 14 definiert (**Abbildung 8**).



Abbildung 8: Definition der pH-Skala. Dabei gilt: $\text{pH} > 7$: die Lösung ist basisch; $\text{pH} = 7$: die Lösung ist neutral; $\text{pH} < 7$: die Lösung ist sauer. Abbildung verändert nach [99]

Darüber hinaus wird die Haltbarkeit eines Arzneimittels auch durch externe Faktoren beeinflusst, die vor allem die (Primär-)Packmittel und Lagerbedingungen betreffen:

- **Temperatur:** Die Temperatur hat einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit von chemischen Reaktionen. Hohe Temperaturen (z. B. bei Unsachgemäßer Lagerung durch Sonneneinstrahlung) beschleunigen meist Abbaureaktionen.
- **Feuchtigkeit:** (Luft-)Feuchtigkeit kann hydrolytische Abbaureaktionen fördern.
- **Licht:** Bestimmte Wirkstoffe sind empfindlich gegenüber Lichteinstrahlung und zersetzen sich bei Lichteinwirkung. Hier spielt vor allem die Auswahl der Packmittel eine Rolle (z. B. Lichtschutzbeutel bei Zubereitungen).
- **Sauerstoff:** Oxidation durch Luftsauerstoff schädigt viele Wirkstoffe durch eine Veränderung der chemischen Struktur. Auch hier hat vor allem das Primärpackmittel und der Verpackungsprozess die Funktion, das Produkt vor Lufteinstrom zu schützen.

Um die Stabilität eines Wirkstoffs zu gewährleisten bzw. zu erhöhen, werden unterschiedliche Formulierungsstrategien (Zusatz von Hilfsstoffen) angewendet. Arzneimitteln werden deswegen Stabilisatoren (z. B. pH-Puffer und Radikalfänger) und Konservierungsmitteln hinzugefügt oder die Verpackung in lichtundurchlässigen, feuchtigkeitsresistenten oder isolierenden Behältern angewendet.

MIKROBIELLE STABILITÄT

Neben der chemischen und physikalischen Stabilität ist für Arzneimittel die mikrobielle Stabilität ausschlaggebend. Mikrobielle Stabilität bezeichnet die Abwesenheit von Mikroorganismen bzw. mikrobieller Kontaminanten (wie Bakterien und Pilzen) und deren Wachstum. Sie ist entscheidend für die Sicherheit eines Arzneimittels, das parenteral appliziert wird. Mikrobielle Stabilität – auch Sterilität genannt – kann durch den Zusatz von antimikrobiellen Konservierungsmitteln erreicht werden, wird aber vor allem durch einen aseptischen Herstellungsprozess gewährleistet. Um die Arzneimittelherstellung frei von mikrobiellen Verunreinigungen zu halten, werden hohe Ansprüche an die räumlichen Gegebenheiten (z. B. spezielle Zu-/Abluftsysteme und Sterilwerkbanken), die Raumqualität (z. B. aufeinander aufbauende Reinraumklassen) und das herstellende Personal (z. B. persönliche Schutzausrüstung und langwierige Qualifikationsprozesse für herstellendes Personal) gestellt. Mikrobiell Verunreinigungen können eine Vielzahl von Komplikationen auslösen, wie beispielsweise Infektionen, die in schweren Fällen eine Sepsis auslösen können, aber auch allergische und toxische Reaktionen auf mikrobielle Stoffwechselprodukte.

BESTECK- & INFUSIONSFILTER

Der Herstellungsprozess in den Reinraumlaboren der ABF-Pharmazie zeichnet sich vor allem durch die aseptische Arbeitsweise aus. Während der Herstellung von patientenindividuellen Zubereitungen wird darauf geachtet, dass die Zubereitung nicht geschüttelt wird, um die Bildung von Aggregaten zu vermeiden. Häufig werden die Zubereitungen zur Verdünnung in unterschiedliche Packmittel überführt (z. B. aus dem Originalgefäß über eine Transferspritze in einen Infusionsbeutel). Um bei diesen Flüssigkeitstransfers die Gefahr der mikrobiellen Kontamination, Partikelbildung und toxischen Aerosolen zu vermeiden, werden Entnahme-/Zuspritz-Spikes und Partikelfilter verwendet. Hierbei sind jedoch auf die Unterschiede der jeweiligen Wirkstoffe zu achten. Nicht jeder Wirkstoff ist mit jedem Spike/Filter kompatibel! Die Auswahl des Zubehörs (z. B. verwendbare Filter) erfolgt gemäß der jeweiligen Fachinformation des Arzneimittels.

SPIKES

Spikes werden bei der Entnahme von Arzneimitteln, insbesondere bei Infusionslösungen, verwendet. Sie ermöglichen eine schnelle und effiziente Verbindung zur Transferspritze, um eine effiziente Entnahme zu ermöglichen. Spikes ermöglichen zudem die sterile Mehrfachentnahme von Flüssigkeiten aus einem Behälter, ohne die Flasche immer wieder öffnen zu müssen. Dabei sind sie so konzipiert, dass sie eine sterile Verbindung zwischen dem Medikamentenbehälter und der Entnahmevorrichtung (z. B. Transferspritze) herstellen. Dies verhindert, dass Mikroorganismen in die sterile Wirkstofflösung eindringen können. Dazu besitzen Spikes einen Luftfilter, um zu vermeiden, dass beim Entnehmen des Arzneimittels Luftblasen in die Infusionslösung gelangen, die Luftembolien verursachen könnten. Generell besitzen Spikes einen geringen Filterquerschnitt, wodurch beim Aufziehen der Lösung eine erhöhte Fließgeschwindigkeit auftritt. Damit besitzen sie – bei gleicher Porengröße – größere Scherkräfte als beispielsweise Infusionsfilter. Für Biologika ist dies gefährlich, da sie durch die entstehenden Scherkräfte zerstört werden können. Die Auswahl des zu verwendeten Spikes (**Abbildung 9**) erfolgt entsprechend der gültigen Fachinformationen und Wirkstoff-individuell.



Abbildung 9: Beispiele für (Entnahme-)Spikes. **A:** Mini-Spike® Filter (blau); **B:** Mini-Spike® (grün); **C:** Mini-Spike® Chemo (rot). Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [100-102].

PARTIKEL- & INFUSIONSFILTER

Partikelfilter werden zur Vermeidung bakterieller und partikulärer Kontaminationen beim Aufziehen der Wirkstofflösung in eine Transferspritze verwendet (**Abbildung 10**). Infusionsfilter werden zwischen Infusionsbesteck und Patient geschaltet, um den Patienten vor unterschiedlichen Partikeln und Kontaminationen zu schützen – ähnlich den Partikelfiltern. Zusätzlich schützen Infusionsfilter vor Luftembolien, da sie verhindern, dass Luftblasen in die Blutbahn injiziert werden. Das Abfangen von Mikroorganismen ist bei beiden Filtertypen abhängig von der Porengröße des verwendeten Filters – je kleiner die Porengröße, desto weniger Material wird hindurchgelassen:

- 1,2 µm-Porengröße: Filter wie der Intrapur Lipid® Filter werden zur Retention von Partikeln und Pilzen verwendet.
- 0,2 µm-Porengröße: Filter wie der Sterifix® halten wegen ihrem geringen Durchmesser keine Bakterien, Partikel und Pilze zurück (Sterilfiltration).



Abbildung 10: Beispiele für Partikel- und Infusionsfilter. **A:** Sterifix® Injektionsfilter; **B:** Sterifix® 0,2 µm Infusionsfilter; **C:** Intrapur® Lipid 1,2 µm Infusionsfilter für Fettemulsionen und Mischlösungen. Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [103-105].

UMGANG MIT BIOLOGIKA

Biologika sind aufgrund ihrer Größe und komplexen molekularen Faltung empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen. Zu den kritischen Aspekten, die sich auf die Funktionalität und Stabilität von Biologika auswirken, gehören vor allem die (Umgebungs-)Temperatur, Lichteinfall und physikalische Erschütterungen der Wirkstofflösung [111].

Temperaturkontrolle

Üblicherweise müssen Biologika bis zur Verabreichung bei einer Temperatur zwischen 2°-8° C gelagert werden. Hierbei ist den Vorgaben der verbindlichen Fachinformation Folge zu leisten. Biologika dürfen dabei keinen Gefrier-Tau-Zyklen ausgesetzt werden. Der Übergang vom gefrorenen in den flüssigen Aggregatzustand (und umgekehrt) kann zu einer Entfaltung der Proteinstruktur und damit dem Funktionsverlust des Therapeutikums führen. Bei Proteinen gilt stets, dass die Funktion mit der korrekten Faltung einhergeht. Hierbei geht gerade von haushaltsüblichen Kühlschränken eine besondere Gefahr aus, da diese über einen zyklischen Wärmeaustausch funktionieren. Gerade zu Beginn der Kühlzyklen kann die Temperatur lokal den Gefrierpunkt unterschreiten, wodurch Arzneimittel – unbemerkt – Gefrier-Tau-Zyklen unterliegen können. Spezielle Arzneimittelkühlschränke umgehen diese Problematik. Die Temperatur sollte in jedem Fall kontinuierlich mit einem geeigneten Thermometer kontrolliert und dokumentiert werden.

Schutz vor Licht

Die Lagerung von Biologika sollte möglichst unter Lichtausschluss erfolgen. Direkte Sonneneinstrahlung ist zu vermeiden, da es durch die Lichteinstrahlung zu Schäden an der molekularen Struktur des Antikörpers kommen kann (z. B. chemische Modifikationen oder Strukturverlust durch ultraviolette Strahlung). Generell ist stets angeraten, Biologika einer visuellen Überprüfung vor der Applikation zu unterziehen. Dabei sollte vor allem auf eine Trübung der Wirkstofflösung oder das Vorhandensein von schwebenden Partikeln kontrolliert werden. Sollten Veränderungen auffällig sein, muss geklärt werden, ob das Arzneimittel sicher ist oder entsorgt werden sollte.

Vermeidung von Erschütterungen

Das Schütteln von Arzneimitteln wie Biologika sollte in jeder Darreichungsform vermieden werden, vor allem aber in flüssigen Zubereitungen. Durch physikalische Bewegung kann Luft in die Wirkstofflösung eingebracht werden, die dann eine Grenzfläche (in Form von Luftblasen) ausbilden kann. An der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche können Biologika adsorbieren und aggregieren, wodurch es zur Partikelbildung in der Wirkstofflösung kommen kann. Aus ähnlichen Gründen sollte darauf geachtet werden, dass Schaumbildung vermieden wird.

Umsetzung in der ABF-Pharmazie

In der ABF-Pharmazie stellen wir die fachgerechte Handhabung unserer Zubereitungen kontinuierlich sicher. Die Kompatibilität jedes einzelnen Wirkstoffs mit dem jeweiligen Primärpackmittel wird individuell durch qualifiziertes Personal beurteilt, um eine maximale Produktqualität zu gewährleisten. Die verwendeten Primärpackmittel (z. B. Injektionsspritzen oder Infusionsbeutel) werden bereits vor der Zubereitung auf etwaige (Qualitäts-)Mängel untersucht. Um die Qualität und Patientensicherheit der von uns hergestellten Zubereitungen zu gewährleisten, wird jede Zubereitung vor dem Transport individuell kontrolliert. Um Auffälligkeiten nachvollziehen zu können wird während und nach der Herstellung eine detaillierte und zu archivierende Dokumentation durchgeführt (u. a. Angaben zu Namen, Wirkstoff, Charge, Dosierung und Verfallsdatum). Vor allem die korrekte Lagerung ist bei Biologika hervorzuheben. In der ABF-Pharmazie verwenden wir ausschließlich kalibrierte und qualifizierte Kühlschränke (aktive Kühlung) und Kühlboxen (passive Kühlung), die u. a. mittels Temperatur-Logger kontinuierlich überwacht werden. Bei Abweichungen kann zeitnah eingegriffen und gehandelt werden. Arzneimittel, deren Kühlkette unterbrochen wurde, werden pharmazeutisch durch einen approbierten Apotheker:in bewertet. Die Verwendung von speziellen Lichtschutzbeuteln erlaubt es uns, auch

BEKANNTE BIOSIMILARS IM BEREICH BL/IV

Biologika sind als Therapeutika im Bereich der entzündlichen Erkrankungen – seien es immunologische oder gastrointestinale Erkrankungen – nicht mehr weg zu denken. Da die Entwicklung von Biologika in diesem Bereich in der Vergangenheit bereits intensiv erforscht wurde, sind heute schon eine Vielzahl an Patentschutzen ausgelaufen. Damit ergibt sich für diese Therapeutika bereits seit einigen Jahren die Möglichkeit zur Patientenversorgung mittels Biosimilars (z. B. für Infliximab und Ustekinumab).

BIOSIMILARS | INFLIXIMAB

Tabelle 28: Aktuell zugelassene Biosimilar für Infliximab im Bereich BL/IV.

Infliximab								
FAM	Wirkstoffkonzentration	Indikation						
		RA	MC	CU	MB	PA	P	
Original	Remicade® (Johnson & Johnson)	100 mg Pulver (vial)	X	X	X	X	X	X
Biosimilar	Flixabi® (Biogen)	100 mg Pulver (vial)	X	X	X	X	X	X
	Inflectra® (Pfizer)	100 mg Pulver (vial)	X	X	X	X	X	X
	Remsima® (Celltrion)	100 mg Pulver (vial)	X	X	X	X	X	X
		120 mg Injektionslösung (PFS)	X	X	X	X	X	X
		120 mg Injektionslösung (FP)	X	X	X	X	X	X
	Zessly® (Hexal)	100 mg Pulver (vial)	X	X	X	X	X	X

Indikation: **CU**: Colitis Ulcerosa **MB**: Morbus Bechterew **MC**: Morbus Crohn **P**: Psoriasis **PA**: Psoriasis Arthritis **RA**: Rheumatoide Arthritis
Primärpackmittel: **vial**: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **FP**: Fertigen **PFS**: Fertigspritze (*prefilled syringe*)

BIOSIMILARS | NATALIZUMAB

Tabelle 29: Aktuell zugelassene Biosimilar für Natalizumab im Bereich BL/IV.

Natalizumab			
FAM	Wirkstoffkonzentration	Indikation	
		MS	
Original	Tysabri® (Biogen)	300 mg Konzentrat (vial)	X
		150 mg Injektionslösung (PFS)	X
Biosimilar	Tyruko® (Sandoz)	300 mg Konzentrat (vial)	X

Indikation: **MS:** Multiple Sklerose (schubförmig remittierende Verlaufsform; RRMS)
Primärpackmittel: **vial:** Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **FP:** Fertigen **PFS:** Fertigspritze (*prefilled syringe*)

BIOSIMILARS | RITUXIMAB

Tabelle 30: Aktuell zugelassene Biosimilar für Rituximab im Bereich BL/IV.

Rituximab					
FAM		Wirkstoffkonzentration	Indikation		
			RA	GP	PV
Original	MabThera® (Roche)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
Biosimilar	Blitzima® (Celltrion)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)		X	X
	Truxima® (Celltrion)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
	Ruxience® (Pfizer)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
	Riximyo® (Sandoz)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
	Rixathon® (Sandoz)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
	Ituxredi® (Reddy Holding)	100 mg/500 mg Konzentrat (vial)	X	X	X
Indikation: RA: Rheumatoide Arthritis GP: Granulomatose mit Polyangiitis PV: Pemphigus vulgaris Primärpakmittel: vial: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung FP: Fertigpen PFS: Fertigspritze (<i>prefilled syringe</i>)					

BIOSIMILARS | TOCILIZUMAB

Tabelle 31: Aktuell zugelassene Biosimilar für Tocilizumab im Bereich BL/IV.

Tocilizumab						
FAM	Wirkstoffkonzentration	Indikation				
		RA	sJIA	pJIA	ZFS	RZA
Original	RoActemra® (Roche)	20 mg/ml Konzentrat (vial)	X	X	X	
		162 mg Injektionslösung (PFS)	X	X		X
		162 mg Injektionslösung (FP)	X	X		X
Biosimilar	Tofidence® (Biogen)	20 mg/ml Konzentrat (vial)	X	X		
	Tyenne® (Fresenius Kabi)	20 mg/ml Konzentrat (vial)	X	X	X	
		162 mg Injektionslösung (PFS)	X	X		X
		162 mg Injektionslösung (FP)	X	X		X
	Avtozma® (Celltrion)	Positive Bewertung der EMA, Entscheidung der Europäischen Kommission noch ausstehend (Stand: 01/2025).				

Indikation: **RA:** Rheumatoide Arthritis **RZA:** Riesenzellarteriitis **sJIA:** systemischer juveniler idiopathischer Arthritis **pJIA:** polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis **ZFS:** Zytokin-Freisetzungssyndrom
Primärpackmittel: **vial:** Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **FP:** Fertigpen **PFS:** Fertigspritze (*prefilled syringe*)

BIOSIMILARS | USTEKINUMAB

Tabelle 32: Aktuell zugelassene Biosimilar für Ustekinumab im Bereich BL/IV.

Ustekinumab					
FAM	Wirkstoffkonzentration	Indikation			
		CU	MC	PP	PsA
Original	Stelara® (Janssen-Cilag)	130 mg Konzentrat (vial)	X	X	
		45 mg Injektionslösung	X	X	X
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)	X	X	X
		45 mg/90 mg Injektionslösung (FP)	X	X	X
Biosimilar	Pyzchiva® (Hexal)	130 mg Konzentrat (vial)		X	
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X
	Uzpruvo® (STADA)	45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X
	Wezenla® (Amgen)	130 mg Konzentrat (vial)		X	
		45 mg Injektionslösung (vial)		X	X
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X
	Steqeyma® (Janssen-Cilag)	130 mg Konzentrat (vial)		X	
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X
	Fymaskina® (Formycon)	130 mg Konzentrat (vial)		X	
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X

Ustekinumab (Fortsetzung)						
FAM		Wirkstoffkonzentration	Indikation			
			CU	MC	PP	PsA
Biosimilar	Otulfi® (Fresenius Kabi)	130 mg Konzentrat (vial)		X		
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X	X
	Eksunbi® (Samsung Bioepis)	130 mg Konzentrat (vial)	X	X		
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)	X	X	X	X
	Imuldosa® (Accord Healthcare)	130 mg Konzentrat (vial)		X		
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X	X
	Absimky® (Accord Healthcare)	130 mg Konzentrat (vial)	X	X		
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)	X	X	X	X
	Yesintek® (Biosimilar Collaborati- ons Ireland)	130 mg Konzentrat (vial)		X		
		45 mg Injektionslösung (vial)		X	X	X
		45 mg/90 mg Injektionslösung (PFS)		X	X	X
Indikation: CU : Colitis ulcerosa MC : Morbus Crohn PP : Plaque Psoriasis PsA : Psoriatische Arthritis Primärpackmittel: vial : Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung FP : Fertigpen PFS : Fertigspritze (<i>prefilled syringe</i>)						

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bezeichnung
AB	Antibiotikum
BL	Biologika
BLyS	Humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CTLA-4	Zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4
CU	Colitis ulcerosa
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
FDA	<i>Food and Drug Agency</i> (U.S.-amerikanische Arzneimittelbehörde)
FP	Fertigpen
GP	Granulomatose mit Polyangiitis
IFNAR1	Typ I-Interferonrezeptor
IL	Interleukin
INN	<i>international non-proprietary name</i> (internationaler Freiname)
IV	Intravenös bzw. intravenöse Therapie
MadCAM-1	<i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>
MB	Morbus Bechterew (auch Spondylitis ankylosans)
MC	Morbus Crohn
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MP	Morbus Parkinson
MS	Multiple Sklerose
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
P	Psoriasis
PFS	Fertigspritze (prefilled syringe)
pJVA	Polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis
PPMS	Primär chronisch-progrediente multiple Sklerose
PsA	Psoriatische Arthritis
PV	Pemphigus vulgaris
RA	Rheumatoide Arthritis
RRMS	Schubförmige remittierende multiple Sklerose

RZA	Riesenzellarteriitis
sJIA	Systemischer juveniler idiopathischer Arthritis
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPMS	Sekundär chronisch-progrediente multiple Sklerose
TNFα	Tumornekrosefaktor- α
ZFS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aufbau des menschlichen Verdauungstrakts und angehöriger Gewebsstrukturen. Abbildung verändert nach [2].	5
Abbildung 2: Unterschiedliche Lokalisation der Entzündungsherde (rot) bei Colitis ulcerosa (kontinuierlich; Dickdarm) und Morbus Crohn (diskontinuierliche Verteilung; Dick- und Dünndarm). Abbildung verändert nach [6]	7
Abbildung 3: Unterteilung des menschlichen Nervensystems in das zentrale Nervensystem (rosa; Gehirn und Rückenmark) und das periphere Nervensystem (gelb). Am schlauchartigen Fortsatz (Axon) des Neurons (Nervenzelle) sind die Myelinscheiden (blau) für die Signalweiterung über das Neuron entscheidend. Abbildung verändert nach [11].	8
Abbildung 4: Die drei Typen der Multiplen Sklerose (MS): schubförmige MS (RRMS), progrediente MS (PPMS) und sekundär progrediente MS (SPMS). Bei der RRMS ist der Krankheitsverlauf vor allem durch erkennbare Schübe geprägt. Bei der PPMS sind keine Schübe erkennbar und die Krankheit schreitet kontinuierlich voran. Bei der SPMS sind nur Anfang Krankheitsschübe erkennbar. Mit Voranschreiten der Krankheit gehen diese jedoch verloren und eine kontinuierliche Verschlechterung des Betroffenen findet statt. Abbildung verändert nach [13].	10
Abbildung 5: Gewebeveränderungen bei rheumatoider Arthritis. Abbildung verändert nach [22]	12
Abbildung 6: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers.	16
Abbildung 7: Übersicht über die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen aktueller Antibiotika. Abbildung verändert nach [58].	32
Abbildung 8: Definition der pH-Skala. Dabei gilt: $\text{pH} > 7$: die Lösung ist basisch; $\text{pH} = 7$: die Lösung ist neutral; $\text{pH} < 7$: die Lösung ist sauer. Abbildung verändert nach [99].	41
Abbildung 9: Beispiele für (Entnahme-)Spikes. A: Mini-Spike® Filter (blau); B: Mini-Spike® (grün); C: Mini-Spike® Chemo (rot). Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [100-102].	43
Abbildung 10: Beispiele für Partikel- und Infusionsfilter. A: Sterifix® Injektionsfilter; B: Sterifix® 0,2 µm Infusionsfilter; C: Intrapur® Lipid 1,2 µm Infusionsfilter für Fettemulsionen und Mischlösungen. Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [103-105].	44

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Aktuelle Nomenklatur bei monoklonalen Antikörpern (gültig seit 2022) [110].	17
Tabelle 2: Remicade® – Infliximab	18
Tabelle 3: Omvoh® – Mirikizumab	19
Tabelle 4: Skyrizi® – Risankizumab	20
Tabelle 5: Stelara® – Ustekinumab	21
Tabelle 6: Entyvio® – Vedolizumab	22
Tabelle 7: Nulojix® – Belatacept	23
Tabelle 8: Lemtrada® – Alemtuzumab	24
Tabelle 9: Tysabri® – Natalizumab	25
Tabelle 10: Ocrevus® – Ocrelizumab	26
Tabelle 11: Orencia® – Abatacept	27
Tabelle 12: Saphnelo® – Anifrolumab	28
Tabelle 13: Benlysta® – Belimumab	29
Tabelle 14: MabThera® – Rituximab	30
Tabelle 15: RoActemra® – Tocilizumab	31
Tabelle 16: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der β -Laktam-Antibiotika	33
Tabelle 17: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Glykopeptide	33
Tabelle 18: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Polyketide	33
Tabelle 19: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Aminoglykosid-Antibiotika	34
Tabelle 20: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Polypeptid-Antibiotika	34
Tabelle 21: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Chinolon-Antibiotika	34
Tabelle 22: Struktur und antibiotischer Wirkmechanismus der Sulfonamid-Antibiotika	35
Tabelle 23: Amphotericin B	36
Tabelle 24: Caspofungin	36
Tabelle 25: Nicht-Opioid-Analgetika: Esketamin	37
Tabelle 26: Nicht-Opioid-Analgetika: Metamizol	37
Tabelle 27: Opioid-Analgetika	38
Tabelle 28: Aktuell zugelassene Biosimilar für Infliximab im Bereich BL/IV	47
Tabelle 29: Aktuell zugelassene Biosimilar für Natalizumab im Bereich BL/IV	48
Tabelle 30: Aktuell zugelassene Biosimilar für Rituximab im Bereich BL/IV	49
Tabelle 31: Aktuell zugelassene Biosimilar für Tocilizumab im Bereich BL/IV	50
Tabelle 32: Aktuell zugelassene Biosimilar für Ustekinumab im Bereich BL/IV	51

QUELLENVERZEICHNIS

-
- [1] Gastroenterologie: <https://flexikon.doccheck.com/de/Gastroenterologie>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [2] Verdauungstrakt: <https://www.dccv.de/betroffene-angehoerige/medizinische-grundlagen/basiswissen/der-verdauungstrakt/>
(Aufgerufen am: 30.09.2024)
 - [3] Kucharzik T and Dignass A et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2) Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009. doi: 10.1055/a-2271-0994.
 - [4] Baumgart DC. Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Dtsch Arztebl Int.* 2009. **106**:123-133. doi: 10.3238/arztebl.2009.0123.
 - [5] Kobayashi T et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020. **6**:74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x.
 - [6] CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Alter: <https://www.promedica24.de/pflegeratgeber/chronisch-entzuendliche-darmerkrankungen/>
(Aufgerufen am: 01.10.2024)
 - [7] When IB D is diagnosed very early in life: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/blog/when-ibd-diagnosed-very-early-life>
(letzter Aufruf: 11.10.2024).
 - [8] Neurologie: <https://flexikon.doccheck.com/de/Neurologie>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [9] Zentralnervensystem: <https://flexikon.doccheck.com/de/ZNS>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [10] Peripheres Nervensystem: https://flexikon.doccheck.com/de/Peripheres_Nervensystem
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [11] Nervous system: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/21202-nervous-system>
(Aufgerufen am: 30.09.2024)
 - [12] Was ist Multiple Sklerose (MS)? : <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [13] Multiple Sklerose (MS Krankheit): Schub, Verlauf & Therapie: <https://www.pflege.de/krankheiten/ms-multiple-sklerose/verlauf-schub-therapie/>
(Aufgerufen am: 30.09.2024)
 - [14] MS-Diagnostik: Eine Erkundung von Raum und Zeit: <https://healthcare-in-europe.com/de/news/ms-diagnostik-eine-erkundung-von-raum-zeit.html>
(Aufgerufen am: 30.09.2024)
 - [15] Morbus Parkinson: Hoffnung auf neue Therapien: <https://parkinson-gesellschaft.de/fuer-betroffene/die-parkinson-krankheit>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [16] Heinzel S. et.al. Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson ´s Disease in Germany? *Front Neurol.* 2018. **9**:500. doi: 10.3389/fneur.2018.00500.
 - [17] Rheumatologie: <https://flexikon.doccheck.com/de/Rheumatologie>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [18] Axiale Spondyloarthritis und Morbus Bechterew: <https://www.bechterew.de/morbus-bechterew/diagnose-morbus-bechterew>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [19] Nagit R-E, Rezus E and Cianga P. Exploring the Pathogenesis of Spondylarthritis beyond HLA-B27: A Descriptive Review. *Int J Mol Sci.* 2024. **25**:6081. doi: 10.3390/ijms25116081.

- [20] Robert Koch-Institut, Heft 49: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen (2010): https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile
- [21] Rheumatoide Arthritis: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/rheumatoide-arthritis> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [22] Rheumatoide Arthritis: https://flexikon.doccheck.com/de/Rheumatoide_Arthritis (Aufgerufen am: 01.10.2024)
- [23] HLA-B27: <https://flexikon.doccheck.com/de/HLA-B27> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [24] Adjuvante Schmerztherapie: <https://www.gelbe-liste.de/schmerztherapie/adjuvante-schmerztherapie> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [25] Melsheimer R et al. Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biologics*. 2019. **13**:139–178. doi: 10.2147/BTT.S207246:
- [26] Fachinformation Remicade®100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 10/2024
- [27] Prescribing information Omvoh® injection, for intravenous or subcutaneous use
Stand: 04/2024
- [28] Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen
Stand: 06/2024
- [29] Prescribing information Omvoh® injection, for subcutaneous or intravenous use
Stand: 06/2024
- [30] Fachinformation Skyrizi® 360 mg/180 mg Injektionslösung in einer Patrone; Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Stand: 07/2024
- [31] Prescribing information Stelara® injection, for intravenous use
Stand: 03/2024
- [32] Fachinformation Stelara® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 06/2024
- [33] Stelara: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [34] Prescribing information Entyvio® injection, for intravenous use
Stand: 06/2022
- [35] Fachinformation Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 03/2024
- [36] Prescribing information Nujolix™ for injection, for intravenous use
Stand: 07/2021
- [37] Fachinformation Nujolix™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 10/2022
- [38] Prescribing information Lemtrada® injection, for intravenous use
Stand: 05/2024
- [39] Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 04/2024
- [40] Natalizumab nach Todesfall in Therapiestudie zurückgezogen: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-14-2005/uid-13745> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [41] Prescribing information Tysabri® injection, for intravenous use
Stand: 10/2023

- [42] Fachinformation Tysabri® 300 mg
Stand: 05/2024
- [43] Prescribing information Ocrevus® injection, for intravenous use
Stand: 06/2024
- [44] Fachinformation Ocrevus® i.v. 300 mg
Stand: 06/2024
- [45] Prescribing information Orencia® for injection, for intravenous use
Stand: 05/2024
- [46] Fachinformation Orencia® 250 mg Pulver
Stand: 06/2024
- [47] Prescribing information Saphnelo® injection, for intravenous use
Stand: 07/2021
- [48] Fachinformation Saphnelo® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Stand: 05/2024
- [49] Prescribing information Benlysta® for injection, for intravenous use
Stand: 06/2024
- [50] Fachinformation Benlysta® 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Stand: 07/2024
- [51] Prescribing information MabThera®
Stand: 08/2022
- [52] Fachinformation MabThera® i.v.
Stand: 05/2024
- [53] MabThera: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [54] Fachinformation RoActemra® i.v.
Stand: 03/2024
- [55] Prescribing information Actemra®
Stand: 09/2024
- [56] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19:
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [57] Antibiotika: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antibiotika>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [58] Makrolid-Antibiotika: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/makrolid-antibiotika>
(Aufgerufen am: 10.10.2024)
- [59] β -Lactam-Antibiotika: <https://de.wikipedia.org/wiki/B-Lactam-Antibiotika>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [60] Halawa EM et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front Pharmacol.* 2023. **14**:1305294. doi: 10.3389/fphar.2023.1305294.
- [61] Vancomycin: <https://de.wikipedia.org/wiki/Vancomycin>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [62] Kang HK and Park Y. Glycopeptide antibiotics: structure and mechanisms of action. *J Bacteriol Virology.* 2015. **45**:67–78. doi: 10.4167/jbv.2015.45.2.67.
- [63] Tetracycline: <https://de.wikipedia.org/wiki/Tetracycline>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [64] Polyketid: <https://flexikon.doccheck.com/de/Polyketid>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)

- [65] Streptomycin: <https://de.wikipedia.org/wiki/Streptomycin>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [66] Krause KM et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016. **6**:a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029.
- [67] Colistin: <https://de.wikipedia.org/wiki/Colistin>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [68] Hancock REW and Chapple DS. Peptide Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999. **43**:1317–1323. doi: 10.1128/aac.43.6.1317.
- [69] Chinolon-Antibiotika: <https://de.wikipedia.org/wiki/Chinolon-Antibiotika>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [70] Ciprofloxacin: <https://de.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacin>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [71] Sulfanilsäure: <https://de.wikipedia.org/wiki/Sulfanilsäure>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [72] p-Aminobenzoessäure: <https://de.wikipedia.org/wiki/P-Aminobenzoessäure>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [73] Wood WB. Studies on the antibacterial action of the sulfonamide drugs: I. The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of bacteriostasis. *J Exp Med.* 1942. **75**:369-381. doi: 10.1084/jem.75.4.369.
- [74] Dong K et al. Degradation of sulfonamide antibiotics in the rhizosphere of two dominant plants in Huixian karst wetland, Guangxi. *China Water Reuse.* 2023. **13**:18-32. doi: 10.2166/wrd.2023.062.
- [75] Amphotericin B: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/a/amphotericin-b.html>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [76] Zhang B et al. Amphotericin B biosynthesis in *Streptomyces nodosus*: quantitative analysis of metabolism via LC-MS/MS based metabolomics for rational design. *Microb Cell Fact.* 2020. **19**:18. doi: 10.1186/s12934-020-1290-y.
- [77] Huang K et al. Enhanced amphotericin B production by genetically engineered *Streptomyces nodosus*. *Microbiol Res.* 2021. **242**:126623. doi: 10.1016/j.micres.2020.126623.
- [78] Matsumori N et al. Direct interaction between amphotericin B and ergosterol in lipid bilayers as revealed by 2H NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 2009. **131**:11855-11860. doi: 10.1021/ja9033473.
- [79] Gray KC et al. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012. **109**:2234-2239. doi: 10.1073/pnas.1117280109.
- [80] Caspofungin: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB91073222.htm
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [81] Bowman JC et al. The Antifungal Echinocandin Caspofungin Acetate Kills Growing Cells of *Aspergillus fumigatus*. *In Vitro Antimicrob Agents Chemother.* 2002. **46**:3001-3012. doi: 10.1128/AAC.46.9.3001-3012.2002.
- [82] Cornely OA, Schmitz K and Aisenbary S. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses.* 2002. **45 Suppl 3**:56-60. doi: 10.1111/j.1439-0507.2002.tb04771.x.
- [83] Nozizeption: <https://flexikon.doccheck.com/de/Nozizeption>
(Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [84] Analgetikum: <https://flexikon.doccheck.com/de/Analgetikum>
(Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [85] Esketamine: <https://en.wikipedia.org/wiki/Esketamine>
(Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [86] White PF et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980. **52**: 231–239. doi: 10.1097/00000542-198003000-00008.

- [87] Jelen LA, Young AH and Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol.* 2021. **35**:109–123. doi: 10.1177/0269881120959644.
- [88] Davies SN and Lodge D. Evidence for involvement of *N*-methylaspartate receptors in “wind-up” of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.* 1987. **424**: 402–406. doi: 10.1016/0006-8993(87)91487-9.
- [89] Dickenson AH and Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology.* 1987. **26**: 1235–1238. doi: 10.1016/0028-3908(87)90275-9.
- [90] Ebert B et al. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol.* 1997. **333**: 99–104. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01116-3.
- [91] Metamizol-Natrium: <https://de.wikipedia.org/wiki/Metamizol-Natrium> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [92] Fachinformation Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml bzw. 2,5 g/5 ml Injektionslösung Stand: 01/2022
- [93] Campos C et al. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol.* 1999. **378**:339-347. doi: 10.1016/s0014-2999(99)00477-x.
- [94] Dou W et al. Nociception and the differential expression of cyclooxygenase-1 (COX-1), the COX-1 variant retaining intron-1 (COX-1v), and COX-2 in mouse dorsal root ganglia (DRG). *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2004. **74**:29-43. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2004.06.001.
- [95] Opioidanalgetika: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/opioidanalgetika> (Aufgerufen am: 11.10.2024)
- [96] Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs.* 1996. **51**:713-737. doi: 10.2165/00003495-199651050-00002.
- [97] Al-Hasani R and Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology.* 2011. **115**:1363–1381. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238bba6
- [98] Rekonstitution: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/_FAQ/Klinische-Pruefung/Pharmazeutische-Qualitaet/Rekonstitution/faq-liste.html (Aufgerufen am: 07.10.2024)
- [99] pH-Wert des Wassers: <https://alb-filter.com/blogs/ratgeber/ph-wert-wasser> (Aufgerufen am: 07.10.2024)
- [100] Mini-Spike® Filter: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike-filter.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [101] Mini-Spike®: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [102] Mini-Spike® Chemo: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike-chemo.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [103] Sterifix® Injektionsfilter: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/sterifix-injektionsfilter.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [104] Sterifix®: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/sterifix.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [105] Intrapur® Lipid: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/intrapur-lipid.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [106] Biologikum: <https://flexikon.doccheck.com/de/Biologikum> (Stand: 06.09.2024).
- [107] Mascarenhas-Melo F et al. An overview of biosimilars – development, quality, regulatory issues, and management in healthcare. *Pharmaceuticals.* 2024. **17**:235. doi: 10.3390/ph17020235.

- [108] Millán-Martín S et al. Comparability study for the determination of post-translational modifications of biotherapeutic drug products and biosimilars by automated peptide mapping analysis. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Application-Notes/an-21850-lc-ms-comparability-biosimilars-an21850-en.pdf> (Stand: 07.02.2024).
 - [109] GBA Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (Stand: 07.09.2024).
 - [110] New INN nomenclature scheme for monoclonal antibodies (05/2022): [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/new_mab_nomenclature-_2021rev.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/new_mab_nomenclature-_2021rev.pdf) (Aufgerufen am: 11.10.2024)
 - [111] Laptos T and Omersel J. The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies. *Exp Ther Med*. 2018. **15**:3161-3168. doi: 10.3892/etm.2018.5821.
-