

BASISWISSEN OPH

Ihr Einstieg in die Ophthalmika

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	1
Impressum.....	2
ABF-Pharmazie Ihr Leistungsfähiger Partner für Sterilherstellungen	3
Das Auge und die Ophthalmologie	4
Häufige Krankheitsbilder in der Ophthalmologie	6
Arzneimittel in der Ophthalmologie Applikationsarten	10
Arzneimittel in der Ophthalmologie Steckbriefe der Wirkstoffe	11
Biologika & Biosimilars	20
Abkürzungsverzeichnis	25
Abbildungsverzeichnis	26
Tabellenverzeichnis	27
Quellenverzeichnis	28

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 Ophthalmika und intravitrealen Behandlungsoptionen bieten. 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

DAS AUGE UND DIE OPHTHALMOLOGIE

Die Ophthalmologie ist das Fachgebiet der Medizin, das sich mit der Diagnose, Therapie und Prävention von Erkrankungen bzw. Störungen des Auges und umliegender Gewebe befasst. Die Ophthalmologie umfasst dabei unter anderem Erkrankungen der Augenlider, der Bindehaut, der Hornhaut, der Linse, der Netzhaut, des Glaskörpers und des Sehnervs. Ophthalmologische Fachärzte werden als Ophthalmologen bezeichnet.

DER AUFBAU DES MENSCHLICHEN AUGES

Das Auge ist ein hochspezialisiertes (Sinnes-)Organ. Das menschliche Auge hat bei einem Erwachsenen eine Größe von ca. 23,7 x 24,2 x 22,0-24,8 mm (H x B x T). Dies entspricht einem Füllvolumen von ca. 6-7 ml. Ein Großteil davon findet sich im Glaskörper (*Corpus vitreum*) als gelartige Substanz, die zu 98 % aus Wasser und 2 % aus Hyaluronsäure und Kollagen besteht. Der Glaskörper füllt das Auge von innen aus, wodurch dem Auge vor allem Stabilität und seine Form gegeben wird. Darüber hinaus ist das Auge aus mehreren, komplexen Zellschichten aufgebaut, deren Zusammenspiel mit dem Linsensystem für das Sehen verantwortlich ist (**Abbildung 1**).

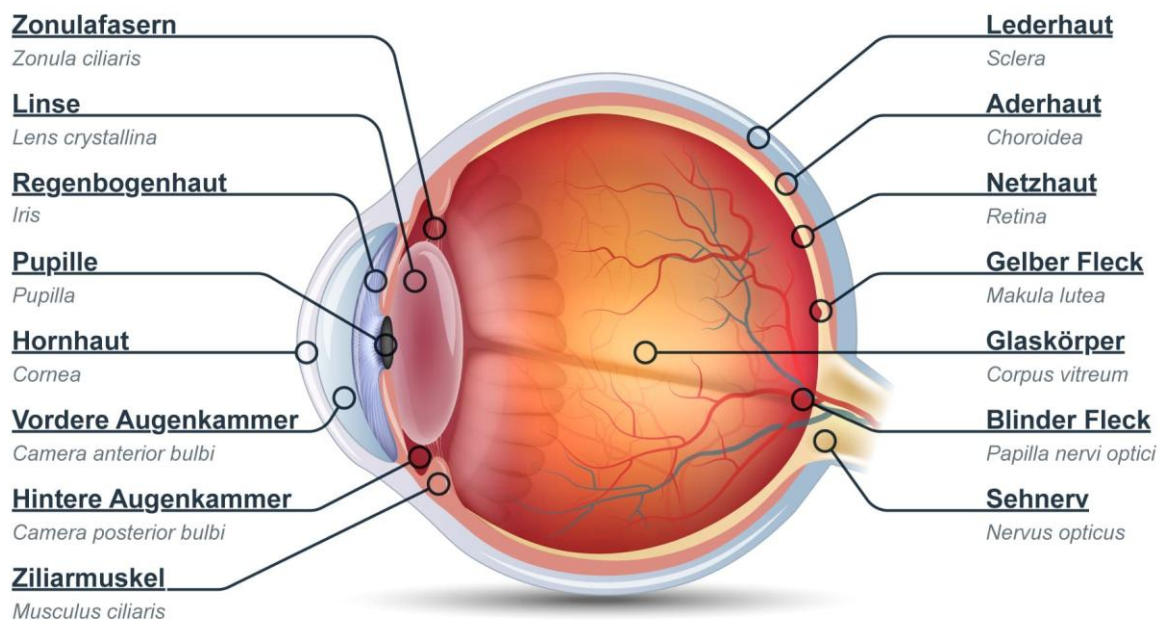


Abbildung 1: Anatomischer Aufbau des menschlichen Auges. Abbildung verändert nach [1].

Betrachtet man den Aufbau des Auges, zeigt sich, dass es ein nach außen hin geschlossenes Gewebe ist, das in drei unterschiedliche Abschnitte eingeteilt werden kann. Die Gewebeabfolge ist von außen nach innen folgendermaßen [1]:

Äußere Augenhaut (*Tunica externa*):

- Hornhaut (*Cornea*): Die transparente Zellschicht, durch die Licht in das Auge eintritt.
- Lederhaut (*Sklera*): Die weiße Zellschicht um das Auge herum, die das Auge schützt und ihm seine Form gibt.

Mittlere Augenhaut (*Tunica media oder Uvea*):

- Regenbogenhaut (*Iris*): Der farbige Teil des Auges, der den Lichteinfall durch die Pupille reguliert.
- Ziliarmuskel (*Musculus ciliaris*): Passt die Linse zur Fokussierung an.
- Aderhaut (*Choroidea*): Eine durchblutete Zellschicht, die die Netzhaut mit Nährstoffen versorgt.

Innere Augenhaut (*Tunica interna*):

- Netzhaut (*Retina*): Die lichtempfindliche Zellschicht, die die Photorezeptoren enthält.
 - Makula: zentraler Bereich der Netzhaut
 - Fovea: Vertiefung in der Mitte der Makula
- Pigmentepithel: Absorbiert Licht und verhindert Reflexionen im Auge.

Besonders hervorzuheben sind die Photorezeptoren, die für den Sehvorgang entscheidend sind. Unter Photorezeptoren versteht man spezialisierte Zellen innerhalb der Retina, die auf einfallendes Licht reagieren. Hier können zwei Typen unterschieden werden: Stäbchen und Zapfen. Die Stäbchen sind dabei vor allem beim Sehen unter schwachen Lichtverhältnissen und dem peripheren Sehen beteiligt. Dagegen sind die Zapfen für das Farbsehen verantwortlich. Schätzungsweise gibt es ca. 127.000.000 dieser Sehzellen pro Auge. Die höchste Dichte an diesen Zellen ist in der *Fovea centralis* zu finden, weswegen diese der Ort des schärfsten Sehens ist. Die *Fovea centralis* ist eine Vertiefung innerhalb des gelben Flecks (*Makula lutea*), welcher im Zentrum der Netzhaut neben der Einmündung des Sehnervs – dem blinden Fleck – liegt. Während des Sehvorgangs wird Licht (visuelle Information) über die Zellschichten des Auges in elektrische Signale umgewandelt. Der Sehnerv (*Nervus opticus*) leitet die von der Netzhaut erzeugten Signale anschließend an das Gehirn weiter, wo das eigentliche Bild wahrgenommen wird. Der Sehnerv ist dabei eine direkte Fortsetzung der Nervenbahnen des zentralen Nervensystems.

HÄUFIGE KRANKHEITSBILDER IN DER OPHTHALMOLOGIE

Der Sehsinn ist ein entscheidender Aspekt bei der Wahrnehmung der Umwelt. Erkrankungen der Augen ziehen somit häufig schwerwiegende Auswirkungen und Beeinträchtigungen auf den Betroffenen nach sich. Im schlimmsten Fall handelt es sich hierbei um den kontinuierlichen, nicht umkehrbaren Verlust der Sehkraft, der bis zur Erblindung führen kann. Für einige dieser Erkrankungen gibt es mittlerweile effektive Therapieschemata. Bei chronischen Erkrankungen müssen diese jedoch in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten. Eine besondere Krankheit, die hier zu nennen ist, ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD).

ALTERSABHÄNGIGE MAKULADEGENERATION

Die AMD ist das weltweit führende Krankheitsbild in der Ophthalmologie, das zu Erblindung führt. Vor allem bei älteren Bevölkerungsgruppen ist ein deutlicher AMD-Anstieg zu beobachten (**Abbildung 2**), der sich auch in Zukunft weiter fortsetzen wird.

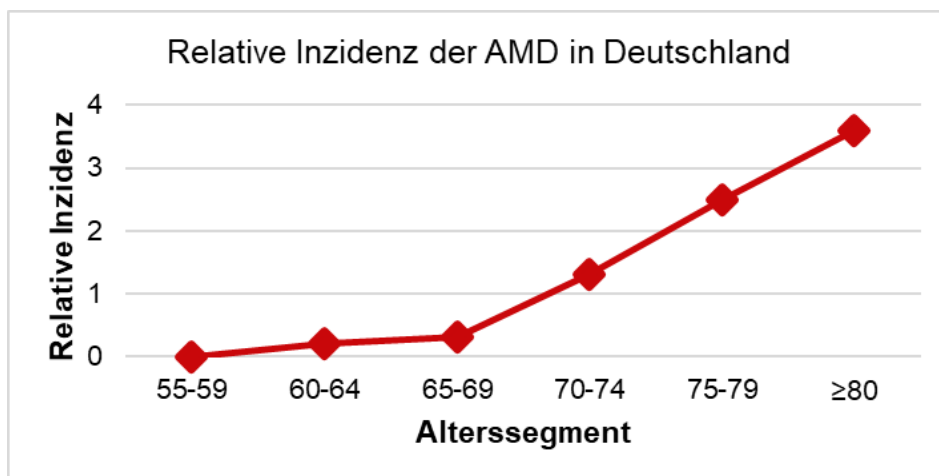


Abbildung 2: Anstieg der Inzidenz in der älteren Bevölkerung in Deutschland. Ab einem Alter von 65 Jahren ist ein deutlicher Anstieg der neovaskulären AMD zu beobachten. Verändert nach [2].

Es wird erwartet, dass die Fallzahlen der späten AMD auf bis zu 700.000 Patienten im Jahr 2050 ansteigen werden [3]. Bei der AMD können zwei verschiedene Formen unterschieden werden: die trockene und die feuchte AMD. Bei der feuchten bzw. neovaskulären (n)AMD handelt es sich um ein gut erforschtes Krankheitsbild, dessen pathophysiologische Ursachen weitestgehend verstanden sind. Basierend auf diesem Wissen sind mehrere Antikörper-basierte Therapien zugelassen (*on label* z. B. Aflibercept). Die feuchte AMD tritt jedoch meist als das Spätstadium der AMD auf. In der Regel geht der nAMD eine langsam voranschreitende trockene AMD voraus, für die es aktuell jedoch keine in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe gibt (Stand 02/2025).

Bedenkt man, dass ca. 85 % aller AMD-Fälle in die Kategorie der trockenen AMD fallen, verdeutlicht dies den Bedarf an neuartigen Medikamenten in dieser Indikation [4].

Die Makula besteht aus mehreren Schichten spezialisierter Zellen, wobei die Bruch'sche Membran die Photorezeptoren von der Aderhaut trennt. Das Blutnetzwerk der Aderhaut versorgt die Makula mit Nährstoffen und Sauerstoff. Im gesunden Zustand sind diese Blutgefäße der Aderhaut ausschließlich unterhalb der Bruch'schen Membran lokalisiert (**Abbildung 3**).

Meist beginnt die AMD als langsam voranschreitende trockene AMD. Mit der Zeit bzw. fortschreitendem Alter sammeln sich jedoch Ablagerungen in der Bruch'schen Membran an, wodurch die Makula nicht mehr optimal mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird. Eine Unterversorgung der Makula entsteht. Die frühe trockene AMD ist durch das Vorhandensein vieler kleiner bzw. weniger großer Ablagerungen (Drusen) gekennzeichnet, die zu atrophischen Läsionen (Gewebeschwund) in der Netzhaut führen [5]. Dieser Vorgang ist jedoch schleichend und zu Beginn vergleichsweise unauffällig, führt aber zu einem irreversiblen Verlust der Sehfunktion. Um die Versorgung der Makula mit Nährstoffen weiterhin zu gewährleisten, werden neue Blutgefäße gebildet (Angiogenese), die in die Makula einwachsen (Beginn der neovaskulären AMD, nAMD). Hierzu wird der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) freigesetzt, der die Angiogenese stimuliert. In diesem Stadium der AMD sind Sehstörungen bemerkbar, da es zu einem Flüssigkeitsaustritt aus den neugebildeten Gefäßen kommt (feuchte AMD). Unbehandelt führt die nAMD zu einem Verlust der Sehkraft.

Basierend auf dem Verständnis um die Funktion und Wirkungsweise des VEGF sind mehrere Antikörper-basierte VEGF-Hemmer (Inhibitor) verfügbar, die das Einwachsen der Blutgefäße (Neovaskularisation) in die Makula verhindern. Diese VEGF-Hemmer sind jedoch nur bei der neovaskulären AMD-Form wirksam. Für die trockene AMD (und ihr Spätstadium: geografische Atrophie; GA) können diese Wirkstoffe nicht verwendet werden. Aktuell sind unterschiedliche Ansätze zur Behandlung der GA in der klinischen Entwicklung. Besonders hervorzuheben ist dabei die mögliche Inhibition der Entzündungsreaktion, die durch die Ablagerungen/Drusen ausgelöst wird. Im Gegensatz zur feuchten AMD besteht für die trockene AMD aktuell keine Therapieempfehlung durch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) [6].



Abbildung 3: Pathophysiologie der neovaskulären AMD. Ausgehend von einer gesunden Makula beginnt die AMD mit der Bildung von Drusen (Ablagerungen unterhalb der Fovea), die zu drastischen Veränderungen des Gewebes führen. Mit Einwachsen von Blutgefäßen in die Makula geht die trockene AMD in die feuchte AMD über. Abbildung verändert nach [7].

DIABETISCHES MAKULAÖDEM

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) entsteht als häufige Komplikation bei Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Ähnlich der nAMD bildet sich beim DMÖ eine Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (Ödem) der Makula, die aus den darunterliegenden Gefäßen stammt. Sind neben der Makula weitere Teile der Netzhaut (Retina) betroffen, spricht man von einer diabetischen Retinopathie (DR). Ein DMÖ entsteht durch eine Schädigung der Blutgefäße in Folge des erhöhten bzw. schwankenden Blutzuckerspiegel. Zum einen wird dadurch die Durchblutung und Nährstoffversorgung des Auges negativ beeinflusst. Hier wird – ähnlich zur nAMD – VEGF freigesetzt, um die Bildung neuer Blutgefäße zu induzieren, um die Nährstoffversorgung aufrecht zu erhalten. Zum anderen wird die Gefäßpermeabilität erhöht, wodurch Flüssigkeit leichter aus den gebildeten Blutgefäßen austreten und die Entstehung von Makulaödemen fördern kann. Die Therapie eines klinisch signifikanten DMÖ, d. h. die Größe und Ausbreitung des Ödems beeinflussen das Sehvermögen, hängt von der Beteiligung der Fovea ab. Wenn die Fovea vom Ödem betroffen ist, ist eine IVOM-Therapie mit einem VEGF-Inhibitor wie beispielsweise Aflibercept oder Ranibizumab angeraten [8,9].

MYOPIE

Unter Myopie versteht man grundlegend die Kurzsichtigkeit, bei der entfernte Gegenstände – abhängig von der Entfernung – nur verschwommen wahrgenommen werden können. Der Grund hierfür ist die Entfernung zwischen der Linse und der Netzhaut im Auge. Ist die Entfernung größer als bei einem unauffälligen Auge liegt der optische Brennpunkt vor der Netzhaut, wodurch entfernte Gegenstände unscharf abgebildet werden. Im Gegensatz dazu werden vor allem Gegenstände im Nahbereich umso schärfer gesehen. Kurzsichtige Augäpfel sind häufig länger gegenüber normalsehenden Augäpfeln. Ein übermäßiges Längenwachstum weist auf das Vorhandensein einer Myopie hin. Entsprechend dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) wird das Fortschreiten einer Myopie vor allem durch bestimmte Verhaltensweisen gefördert. Diese korrelieren vor allem mit der heutigen Lebensweise (z. B. die intensive und häufige Nutzung von Bildschirmen), weswegen immer mehr Kinder unter Kurzsichtigkeit leiden. Aktuell gibt es noch keine zugelassene (medikamentöse) Behandlung, um das Voranschreiten der Myopie zu verhindern (Stand: 02/2025). Der BVA empfiehlt jedoch, um das Voranschreiten zu verhindern, niedrig dosierte Atropinsulfat-Augentropfen, sowie das häufige Aufhalten im Freien und regelmäßige Bildschirmpausen. Dies ist vor allem im Kindesalter wichtig, um eine starke Kurzsichtigkeit aufzuhalten. Heute gilt die Myopie als großer Risikofaktor für zahlreiche degenerative Augenerkrankungen im Alter [10].

ARZNEIMITTEL IN DER OPHTHALMOLOGIE | APPLIKATIONSARTEN

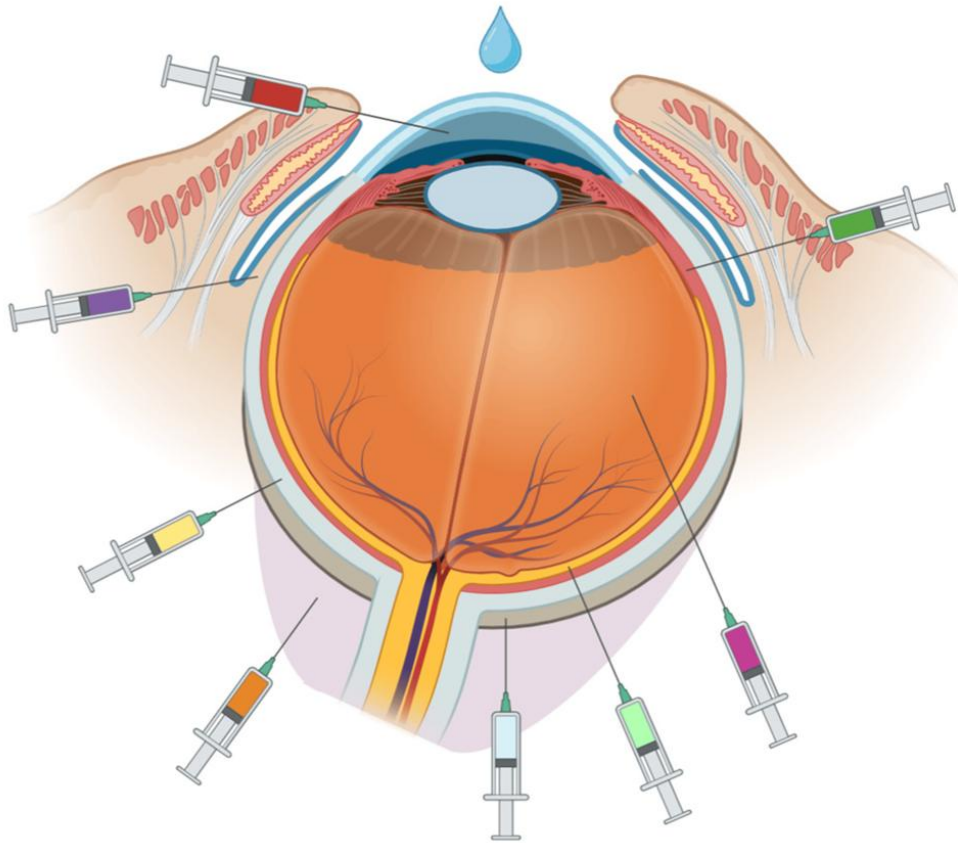


Abbildung 4: Applikationsarten in der Ophthalmologie. Verändert nach [11].

Tabelle 1: Applikationsarten in der Ophthalmologie (Farbkodierung entsprechend **Abbildung 4**).

Ophthalmika (topische Anwendung)		Parenteralia*	
	Wässrige Ophthalmika	Augenbäder	intrakameral 
		Augensprays	suprachoroidal 
		Augengele	intravitreal 
	Ölige Ophthalmika	Augensalben	subretinal 
			subtenon 
	Wässrige oder ölige Ophthalmika	Augentropfen	retrobulbär 
			juxtaskleral 
			subkonjunktival 

ARZNEIMITTEL IN DER OPHTHALMOLOGIE | STECKBRIEFE DER WIRKSTOFFE

Eine Vielzahl an Wirkstoffen wird in der Augenheilkunde verwendet, um unterschiedlichste Krankheitsbilder zu therapieren. Bedenkt man jedoch, dass über jeder zweite operative Eingriff in der Ophthalmologie eine IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe) Behandlung ist, verdeutlicht dies die Wichtigkeit der verschiedenen IVOM-Wirkstoffe [12]. Bei einer IVOM-Therapie wird das Arzneimittel über eine Injektion direkt in den Glaskörper (*Corpus vitreum*) des Auges injiziert. Wichtige Wirkstoffklassen bzw. Arzneimittel und Rezepturen, die in der ABF-Pharmazie zur IVOM-Therapie angeboten werden, sind Antibiotika (z. B. Cefuroxim), Antimykotika (z. B. Voriconazol), Glucocorticoide (z. B. Dexamethason), Zytostatika (z. B. Mitomycin). Besonders hervorzuheben sind hierbei jedoch die VEGF-Hemmer.

VEGF-HEMMER

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF löst im Körper unter anderem das Signal zur Bildung von neuen Blutgefäßen aus. Eine Überaktivität von VEGF oder zu hohe VEGF-Konzentrationen können somit zu pathologischen Gefäßneubildungen (Neovaskularisation) führen. Die Neovaskularisation im Auge bedingt, dass neue Blutgefäße ungehindert in die Netzhaut einwachsen können. Die neuen Gefäße sind jedoch durchlässig und ermöglichen, dass sich (Blut-)Flüssigkeit in der Netzhaut und in der Makula ansammeln kann. So entsteht das Krankheitsbild der feuchten oder neovaskulären (n)AMD. Bei der intravitrealen Applikation der VEGF-Hemmer blockieren die eingesetzten Wirkstoffe die Signale des Wachstumsfaktors VEGF. Dazu fangen die VEGF-Hemmer das VEGF ab und verhindern damit, dass freies VEGF an seine Rezeptoren auf Zelloberfläche binden und diese aktivieren kann. Die Zellen reagieren somit nicht auf das VEGF-Signal, wodurch die Neovaskularisation und die Gefäßdurchlässigkeit reduziert werden. Wenn sich im Zuge der AMD bereits Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) gebildet haben, wachsen diese nicht weiter und trocknen aus. VEGF-Hemmer stoppen damit nicht nur das Voranschreiten der nAMD, sondern führen auch zu einer funktionellen Verbesserung des Sehvermögens bei den betroffenen Patient:innen. Basierend auf der Relevanz der nAMD für die ophthalmologische Praxis gibt es aktuell mehrere Wirkstoffe, die zur Behandlung der nAMD in Europa zugelassen sind und zur IVOM-Therapie zur Verfügung stehen. Bei den eingesetzten Anti-VEGF-Wirkstoffen handelt es sich um biotechnologisch hergestellte Proteine (Biologika). Die VEGF-Hemmer, die in der Ophthalmologie verwendet werden, sind: Aflibercept, Bevacizumab, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab (**Abbildung 5**). Grundlegend vereint diese Wirkstoffe, dass sie auf der molekularen Struktur von monoklonalen Antikörpern basieren bzw. von diesen abgeleitet wurden.

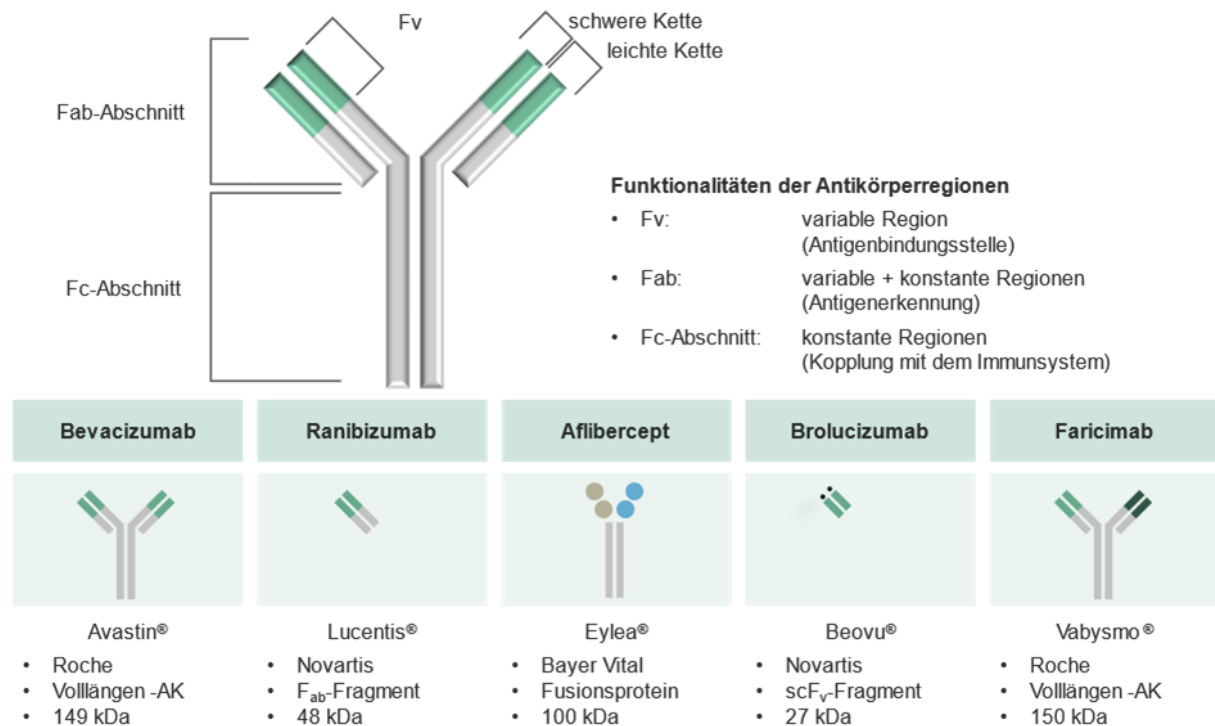


Abbildung 5: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers (oben) und Übersicht über die aktuellen VEGF-Hemmer und ihre molekularen Strukturen (unten). **kDa:** Biochemisches Maß für das Molekulargewicht.

Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, dessen ophthalmologische Anwendung jedoch im *off label*-Bereich zu zuordnen ist. Bevacizumab ist *on label* zur Therapie verschiedener Krebsarten zugelassen. Faricimab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der jedoch – im Gegensatz zu Bevacizumab – eine Bispezifität aufweist, womit Faricimab in der Lage ist, zwei unterschiedliche Zielstrukturen zu binden und zwei unterschiedliche Signalwege zu hemmen. Sowohl bei Broluciumab als auch bei Ranibizumab handelt es sich um Antikörperfragmente. Ranibizumab ist abgeleitet vom Fab-Fragment eines Antikörpers. Brolucizumab ist dagegen ein noch kleineres Fragment, das von der variablen Antikörperregion (Fv-Fragment) abgeleitet ist. Im Gegensatz zu den oben genannten Wirkstoffen handelt es sich bei Aflibercept um ein Fusionsprotein. Hierbei wurde die Antigenbindungsstelle des Antikörpers, die für die Bindung der Zielstruktur verantwortlich ist, durch die Strukturen der VEGF-Rezeptoren ersetzt, die normalerweise für die Bindung von VEGF an die Zelloberflächen verantwortlich ist. Im Weiteren soll ein knapper Überblick über die Eigenschaften und klinischen Hintergründe der einzelnen VEGF-Hemmer gegeben werden.

AVASTIN® | BEVACIZUMAB

Avastin® (Hersteller: Roche) wurde bereits 01/2005 zur Behandlung von metastasierten Kolon-/Rektumkarzinomen in Europa zugelassen. Die Zulassungen für weitere (Tumor-) Indikationen folgten [13,14]. *Off label* hat sich Bevacizumab durch seine Angiogenese-hemmende Wirkung auch in der Ophthalmologie zur Behandlung der neovaskulären AMD durchgesetzt.

Tabelle 2: Steckbrief – Avastin® (Bevacizumab).

Avastin® (*off label* Bevcizumab) [15]



Foto: Roche

Antikörper	Struktur	Monoklonaler, humanisierter Antikörper
	Größe	Volllängen Antikörper
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung	Formulierung	25 mg/ml
	Dosis	1,25 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	monatlich
Anwendung	Indikation	<i>off label</i>
	Mögliche Nebenwirkungen	<i>off label</i>

LYTENAVA® | BEVACIZUMAB GAMMA

Mit Lytenava® (Hersteller: Outlook Therapeutics) wurde 05/2025 ein Bevacizumab zur Behandlung von nAMD zugelassen. Die Vermarktung erfolgt nur in Deutschland und dem Vereinigten Königreich [31]. Die *Food and Drug Administration* (FDA) verweigert bis heute die U.S.-amerikanische Zulassung [32].

Tabelle 3: Steckbrief – Lytenava® (Bevacizumab gamma).

Lytenava® (Bevcizumab gamma) [30]



Foto: Roche

Antikörper	Struktur	Monoklonaler, humanisierter Antikörper
	Größe	Volllängen Antikörper
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung	Formulierung	25 mg/ml
	Dosis	1,25 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	monatlich
Anwendung	Indikation	nAMD
	Mögliche Nebenwirkungen	Mouches volantes, Augenschmerzen, Bindehautblutung

BEOVU® | BROLUCIZUMAB

Beovu® ist ein von Novartis entwickeltes Arzneimittel zur Behandlung von unterschiedlichen Makuladegenerationen. Basierend auf den Zulassungsstudien KESTREL und KITE wurde Beovu® 12/2019 durch die EU-Kommission zugelassen. Seit 03/2020 ist Beovu® auf dem europäischen Markt erhältlich.

Tabelle 4: Steckbrief – Beovu® (Brolucizumab).

Beovu® (Brolucizumab) [16]



Foto: Novartis

Antikörper	Struktur	Monoklonaler, humanisierter Antikörper
	Größe	Fragment der variablen Region (scFv)
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung	Formulierung	120 mg/ml
	Dosis	6 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: alle 8 bis 12 Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ
	Mögliche Nebenwirkungen	Verminderte Sehschärfe, Katarakt, Bindehautblutung, Mouches volantes

EYLEA® | AFLIBERCEPT

Mit der Zulassung von Eylea® (Aflibercept 2 mg) wurde zum ersten Mal ein Wirkstoff der Firma Bayer Vital für die Ophthalmologie zugelassen. Die europäische Zulassung zur Behandlung der neovaskulären AMD in 11/2012 basiert dabei auf den Ergebnissen der Studien VIEW I und VIEW II [17]. Die Indikationsgebiete für Eylea® wurden daraufhin bis 2015 stetig erweitert.

Tabelle 5: Steckbrief – Eylea® (2 mg Aflibercept).

Eylea® (Aflibercept) [18]



Foto: Bayer

Antikörper	Struktur	Fusionsprotein
	Größe	VEGF-R1/2 Bindungsdomäne & Fc-Fragment
	Spezifität	n.d. (kein Paratop)
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF)
Behandlung	Formulierung	40 mg/ml
	Dosis	2 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: <i>treat & extend</i>
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, RVV, CNV
	Mögliche Nebenwirkungen	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen

EYLEA® 114,3 mg/ml | AFLIBERCEPT

Im Januar 2024 erhielt Bayer Vital die europäische Zulassung für Eylea® 114,3 mg/ml (Aflibercept 8 mg). Die Zulassung basiert auf den Studien PULSAR (nAMD) und PHOTON (DMÖ) in denen ein zu Eylea® (Aflibercept 2 mg) ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil ermittelt wurde, wobei für Eylea® 114,3 mg/ml weniger Injektionen benötigt wurden.

Tabelle 6: Steckbrief – Eylea® 114,3 mg/ml (8 mg Aflibercept).

Eylea® 114,3 mg/ml (Aflibercept) [19]


Foto: Bayer

Antikörper	Struktur	Fusionsprotein
	Größe	VEGF-R1/2 Bindungsdomäne & Fc-Fragment
	Spezifität	n.d. (kein Paratop)
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF)
Behandlung	Formulierung	114,3 mg/ml
	Dosis	8 mg (0,07 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: <i>treat & extend</i>
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, RVV, CNV
	Mögliche Nebenwirkungen	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen

LUCENTIS® | RANIBIZUMAB

Durch die Studien MARINA und ANCHOR erhielt Novartis 01/2007 die europäische Zulassungserlaubnis für Lucentis®. Bereits 2006 stimmte die FDA der Zulassung von Lucentis® zu. Für Lucentis® wurden nach der Zulassung die Indikationsgebiete stetig erweitert.

Tabelle 7: Steckbrief – Lucentis® (Ranibizumab).

Lucentis® (Ranibizumab) [20]



Foto: Novartis

Antikörper	Struktur	Monoklonaler, humanisierter Antikörper
	Größe	Fragment der Antigen-Bindungsstelle (Fab)
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung	Formulierung	10 mg/ml
	Dosis	0,5 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: alle vier Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, PDR, RVV, CNV
	Mögliche Nebenwirkungen	Erhöhter Augeninnendruck, okuläre Hyperämie, Kopfschmerzen, Vitritis, Glaskörperablösung, Sehstörungen, Augenschmerzen, Einblutungen, Augenschwimmer

VABYSMO® | FARICIMAB

Das Pharmaunternehmen Roche führte 10/2022 ihren Wirkstoff Faricimab auf dem europäischen Markt ein. Basierend auf den Studien TENAYA/LUCERNE und YOSEMITE/RHINE wurde die Zulassung für die Behandlung der nAMD bzw. DMÖ erteilt. Kürzlich wurde das Indikationsgebiet um die Behandlung des RVV (retinaler Venenverschluss) erweitert [21].

Tabelle 8: Steckbrief – Vabysmo® (Faricimab).

Vabysmo® (Faricimab) [22]



Foto: Roche

Antikörper	Struktur	;onoklonaler, humanisierter Antikörper
	Größe	Volllängen Antikörper
	Spezifität	Bispezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) Angiopoietin (AngII)
Behandlung	Formulierung	120 mg/ml
	Dosis	6 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für vier Monate Erhaltung: alle vier Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, RVV
	Mögliche Nebenwirkungen	Katarakt, Bindehautblutung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, erhöhter intraokularer Druck, Augenschmerzen, Mouches volantes, verstärkte Tränensekretion

BIOLOGIKA & BIOSIMILARS

GEMEINSAMKEITEN UND UNTERSCHIEDE

Biologika sind Wirkstoffe, die biotechnologisch mittels gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden [23]. 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 beispielsweise die gleiche Aminosäuresequenz (Proteinaufbau) auf, kann sich aber aufgrund der abweichenden Herstellung (z. B. andere Zelllinie) 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 (Nachahmerpräparate) 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 [24]. Rund die Hälfte aller Arzneimittelzulassungen in Europa sind heute bereits Biosimilars [25]. Im Wesentlichen kann hierfür die niedrigere Hürde im Bereich der klinischen Untersuchung verantwortlich gemacht werden, wodurch die Entwicklungskosten deutlich niedriger ausfallen als bei den Originalen. Im Gegensatz zu den Originalpräparaten, steht bei Biosimilars der Nachweis der Ähnlichkeit im Fokus, basierend auf der biochemischen Charakterisierung des Originalpräparats (z. B. Proteinstruktur, Pharmakodynamik und -kinetik). In einer klinischen Studie muss dennoch 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.“ [26].

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 [27].

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

ENDOPHTHALMITIDEN

Jede medizinische oder pharmazeutische Behandlung hat ein statistisches Risiko für unerwartete Arzneimittelwirkungen (UAW), umgangssprachlich Nebenwirkungen genannt. Eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung im Bereich der Augenheilkunde ist die Endophthalmitis. Dabei handelt es sich um eine Entzündung des Augeninneren, wobei die sterile und unsterile Endophthalmitis unterschieden werden [28,29]. Die unsterile Endophthalmitis entsteht aufgrund einer bakteriellen Infektion und äußert sich durch Augenschmerzen und kann unbehandelt in kürzester Zeit einen schweren Verlauf nehmen. Der Einsatz von Antibiotika (bei bakteriellen Erregern) kann hier dem Krankheitsverlauf entgegenwirken. Im Gegensatz zur unsterilen Endophthalmitis können bei der sterilen Endophthalmitis keine (bakteriellen) Erreger nachgewiesen werden. Diese seltene UAW kann bei IVOM-Therapien auftreten. Durch das ebenfalls schnelle Voranschreiten der sterilen Endophthalmitis ist diese ein medizinischer Notfall, bei dem der Arzt sofort reagieren muss. Die sterile Endophthalmitis wird im Gegensatz zur unsterilen Endophthalmitis mit entzündungshemmenden Medikamenten (z. B. Steroiden) behandelt, um die Entzündungsreaktion im betroffenen Auge zu kontrollieren. In schwerwiegenden Fällen muss die sterile Endophthalmitis chirurgisch behandelt werden. In einer Vitrektomie wird dann chirurgisch der entzündete Glaskörper entfernt.

Eine Endophthalmitis-Prophylaxe ist bei IVOM-Therapien möglich (z. B. durch besondere Hygienestandards), jedoch lässt sich das Risiko einer (sterilen) Endophthalmitis nur verringern und nicht vollständig ausschalten. Nach einer IVOM-Behandlung ist es dem medizinischen Personal und dem Patienten angeraten auf Veränderung am Auge bzw. mögliche Entzündungssymptome zu achten (**Abbildung 6**).

**Dennoch sind auch für ophthalmologische Biologika UAW dokumentiert!**

Nach IVOM sollte besonders auf folgende Symptome geachtet werden:

- Augenschmerzen
- Augenrötung
- Empfindlichkeit gegenüber Licht
- verschwommenes Sehen und Veränderung des Farbsehens
- Auftreten von Lichtblitzen oder schwebenden Punkten im Sichtfeld



Abbildung 6: Hinweise auf UAW nach ophthalmologischen Eingriffen.

BESONDERE HERSTELLPROZESSE: AUSEINZELN BEI OPHTHALMIKA

Auseinzeln bei Arzneimitteln bezeichnet den pharmazeutischen Vorgang, bei dem einzelne Tabletten oder andere Einzeldosen eines Medikaments aus einer größeren Packung entnommen und separat abgegeben werden. Dies ist dann möglich, wenn die zu verabreichende Dosis kleiner ist als die vom Hersteller abgefüllte Wirkstoffmenge in der Originalverpackung. Das Auseinzeln einzelner Wirkstoffe ermöglicht eine individuellere und bedarfsgerechte Patientenversorgung. Im Bereich der Ophthalmika ist das Auseinzeln ein besonderes Vorgehen bei der Zubereitung von IVOM-Spritzen. Bei der Herstellung der gebrauchsfertigen IVOM-Spritzen wird aus einem überfüllten Originalgefäß unter aseptischen (keimfreien) Bedingungen die Dosis entnommen, die später vom Arzt appliziert wird. Das Fertigarzneimittel wird nicht verändert. Dabei ist strengstens auf die Einhaltung der aseptischen Bedingungen zu achten! Zudem unterliegt das Auseinzeln strengen regulatorischen Rechtsvorgaben. Besonders ist hierbei auf folgende Aspekte zu achten:

Arzneimittelsicherheit: Die Qualität und Haltbarkeit des Medikaments muss auch nach dem Auseinzeln gewährleistet sein. Hierzu wird jede Zubereitung durch unsere qualifizierten Apotheker:innen plausibilisiert und kontrolliert!

Dokumentation: Es müssen genaue Angaben zu Namen, Wirkstoff, Dosierung und Verfallsdatum gemacht werden. Vor allem die Festlegung der Haltbarkeit ist hier ein wichtiger Aspekt, der die pharmazeutische Qualität bestimmt.

Verpackung und Kennzeichnung: Das ausgeeinzelte Arzneimittel muss in einer geeigneten Verpackung mit korrekter Beschriftung abgegeben werden, um Verwechslungen zu vermeiden. Die IVOM-Spritzen werden hierzu doppelt steril verpackt und mit einer Wirkstoff-spezifischen Farbcodierung versehen (**Abbildung 7**).

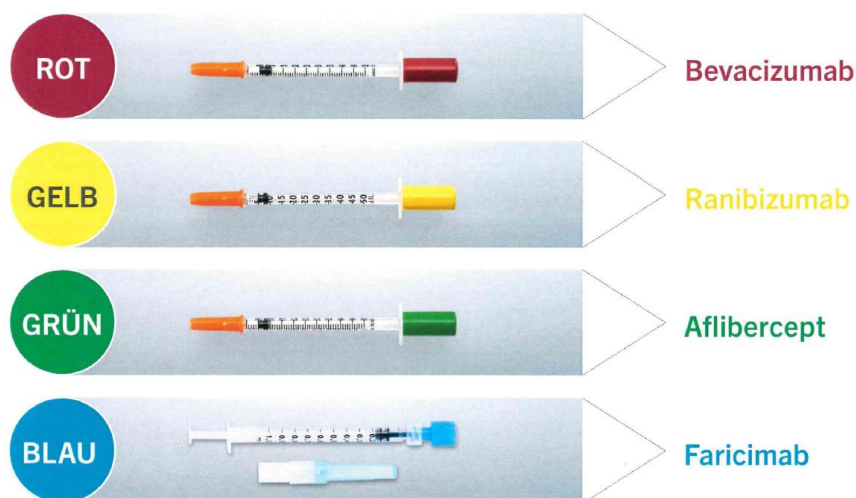


Abbildung 7: Farbkapppensystem für mehr Arzneimittelsicherheit zur Unterscheidung der IVOM-Wirkstoffe.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bezeichnung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AngII	Angiopoetin 2
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
DMÖ	Diabetische Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GA	Geografische Atrophie
nAMD	Neovaskuläre (auch feuchte) altersabhängige Makuladegeneration
PlGF	Plazenta-Wachstumsfaktor
RVV	Retinaler Venenverschluss
UAW	Unerwartete Arzneimittelwirkung
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anatomischer Aufbau des menschlichen Auges. Abbildung verändert nach [1].	4
Abbildung 2: Anstieg der Inzidenz in der älteren Bevölkerung in Deutschland. Ab einem Alter von 65 Jahren ist ein deutlicher Anstieg der neovaskulären AMD zu beobachten. Verändert nach [2].	6
Abbildung 3: Pathophysiologie der neovaskulären AMD. Ausgehend von einer gesunden Makula beginnt die AMD mit der Bildung von Drusen (Ablagerungen unterhalb der Fovea), die zu drastischen Veränderungen des Gewebes führen. Mit Einwachsen von Blutgefäßen in die Makula geht die trockene AMD in die feuchte AMD über Abbildung verändert nach [7].....	8
Abbildung 4: Applikationsarten in der Ophthalmologie. Verändert nach [11].	10
Abbildung 5: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers (oben) und Übersicht über die aktuellen VEGF-Hemmer und ihre molekularen Strukturen (unten). kDa: Biochemisches Maß für das Molekulargewicht.....	12
Abbildung 6: Hinweise auf UAW nach ophthalmologischen Eingriffen.....	23
Abbildung 7: Farbkappensystem für mehr Arzneimittelsicherheit zur Unterscheidung der IVOM-Wirkstoffe.	24

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Applikationsarten in der Ophthalmologie (Farbkodierung entsprechend Abbildung 4).	10
Tabelle 2: Steckbrief – Avastin® (Bevacizumab).	13
Tabelle 3: Steckbrief – Lytenava® (Bevacizumab gamma).	14
Tabelle 4: Steckbrief – Beovu® (Brolucizumab).	15
Tabelle 5: Steckbrief – Eylea® (2 mg Aflibercept).	16
Tabelle 6: Steckbrief – Eylea® 114,3 mg/ml (8 mg Aflibercept).	17
Tabelle 7: Steckbrief – Lucentis® (Ranibizumab).	18
Tabelle 8: Steckbrief – Vabysmo® (Faricimab).	19

QUELLENVERZEICHNIS

-
- [1] <https://www.sehen.de/sehen/rund-ums-auge/das-auge-aufbau-und-funktion/> (Stand: 19.02.2024).
 - [2] Dossier zu Nutzenbewertung Beovu® Version 16.03.2018 (Stand: 06.03.2020).
 - [3] Li JQ et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ophthalmol.* 2020. **104**:1077-1084. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
 - [4] Gwairi OA et al. Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol.* 2023. **2016**:2913612. doi:10.1155/2016/2913612.
 - [5] Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (Stand: 10/2015).
 - [6] Fleckenstein M et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2018. **125**:369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038.
 - [7] Hadziahmetovic M and Malek G. Age-related macular degeneration revisited: From pathology and cellular stress to potential therapies. *Front Cell Dev Biol.* 2020. **8**:612812. doi: 10.3389/fcell.2020.612812.
 - [8] https://flexikon.doccheck.com/de/Diabetisches_Makula%C3%B6dem?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520DM%25C3%2596 (Stand: 06.09.2024).
 - [9] <https://www.pro-retina.de/netzhauterkrankungen/krankheitsbilder/erworbene-netzhauterkrankungen/diabetisches-makulaoedem-dmoe/fakten-zum-diabetischen-makulaoedem> (Stand: 06.09.2024).
 - [10] Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft: Empfehlungen bei progredienter Myopie im Kindes- und Jugendalter (Stand: 12/2018).
 - [11] Wu KY et al. A New Era in Ocular Therapeutics: Advanced Drug Delivery Systems for Uveitis and Neuro-Ophthalmologic Conditions. *Pharmaceutics.* 2023. **15**:1952. doi:10.3390/pharmaceutics15071952.
 - [12] Wenzel M et al. Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2022/23: Ergebnisse der aktuellen Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG und Daten des Statistischen Bundesamtes. *Ophthalmol Chirugie.* 2023. **35**:339-346.
 - [13] https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/avastin-epar-summary-public_de.pdf (Stand: 06.03.2024).
 - [14] CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011. **364**:1897-908. doi:10.1056/NEJMoa1102673.
 - [15] Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: 12/2022).
 - [16] Fachinformation Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. (Stand: 07/2023).

- [17] Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012. **119**:2537-48. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
 - [18] Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche. (Stand: 09/2023).
 - [19] Fachinformation Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche. (Stand: 01/2024).
 - [20] Fachinformation Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung. (Stand: 02/2023).
 - [21] Roche. Press release. Roche's Vabysmo gets CHMP recommendation for third indication retinal vein occlusion (RVO). Published 28 June, 2024. (Stand: 02.07.2024).
 - [22] Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. (Stand: 09/2022).
 - [23] <https://flexikon.doccheck.com/de/Biologikum> (Stand: 06.09.2024).
 - [24] 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.
 - [25] 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. Available online: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Application-Notes/an-21850-lc-ms-comparability-biosimilars-an21850-en.pdf> (Stand: 07.02.2024).
 - [26] GBA Beschluss Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (Stand: 07.09.2024).
 - [27] 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.
 - [28] Anderson WJ et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous*. 2021. **7**:37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7.
 - [29] Lemley et al. Endophthalmitis, a review of current evaluation and management. *Retina*. 2007. **27**:662-680. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180323f96.
 - [30] Fachinformation Lytenava® 25 mg/ml Injektionslösung. (Stand: 01/2025).
 - [31] Outlook Therapeutics. Press release. <https://ir.outlooktherapeutics.com/news-releases/news-release-details/outlook-therapeuticsr-announces-smc-recommendation-lytenavatm/Presse> (Stand: 24.09.2025)
 - [32] Outlook Therapeutics. Press release. <https://ir.outlooktherapeutics.com/news-releases/news-release-details/outlook-therapeutics-provides-regulatory-update-us-food-and-drug/> (Stand: 24.09.2025)
-