

BASISWISSEN CT

Ihr Einstieg in die Chemotherapie
und Zytostatika

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Impressum.....	3
ABF-Pharmazie Ihr Leistungsfähiger Partner für Sterilherstellungen	4
Onkologie in der ABF-Pharmazie	5
Arzneimittel bei CT Wirkstoffklassen.....	17
Arzneimittel bei CT Besonderheiten	25
Abkürzungsverzeichnis	36
Abbildungsverzeichnis.....	37
Tabellenverzeichnis	38
Quellenverzeichnis.....	39

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 Chemotherapeutika und Zytostatika 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

ONKOLOGIE IN DER ABF-PHARMAZIE

Die Onkologie ist der Teil der Medizin, der sich mit der Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen beschäftigt. Dabei wird auch die palliative Versorgung von Patient:innen in weit fortgeschrittenen Krebsstadien miteingeschlossen. Die Patientenbehandlung erfolgt dabei meist interdisziplinär. Onkolog:innen arbeiten mit Ärzt:innen unterschiedlicher Fachspezialisierung zusammen unter anderem mit Chirurg:innen und Radiolog:innen [1]. In der ABF-Pharmazie wird das Indikationsgebiet Onkologie im Bereich CT (Chemotherapie & Zytostatika) bearbeitet. Hier werden vor allem die unterschiedlichen Therapieoptionen patientenindividuell zubereitet und zur Versorgung bereitgestellt (z. B. spezifische Antikörper und niedermolekulare Zytostatika).

ONKOLOGIE | MOLEKULARE UND MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

Eine Krebserkrankung zeichnet sich durch das unkontrollierte Wachstum von entarteten Zellen aus. Diese Zellen weisen – anders als gesunde Zellen – genetische Veränderungen (Mutationen) auf, die die Zellteilung aktivieren und den Zelltod verhindern. Dies führt zur Bildung von Tumoren (Neoplasien), die die Funktionalität des umgebenden Gewebes beeinträchtigen [2]. Ein Tumor ist eine anormale Gewebeanhäufung, die durch ein unkontrolliertes und fortschreitendes Zellwachstum gebildet wird und keine nützlichen Funktionen für den Körper ausübt [3].

ZELLZYKLUS UND KONTROLLMECHANISMEN

Eine gereifte (differenzierte), gesunde Zelle ist einer strengen Regulation des Zellzyklus unterworfen. Der Zellzyklus ist essenziell für das Wachstum, die Entwicklung, die Reparatur von Geweben. Der Zellzyklus ist der Prozess, durch den eine Zelle sich teilt und zwei Tochterzellen bildet. Dieser Zyklus läuft in aufeinander folgenden, regulierten Phasen ab [4]. Der Übergang zwischen den einzelnen Phasen wird streng kontrolliert, um sicherzustellen, dass die Zelle alle notwendigen Schritte korrekt durchlaufen hat (z. B. fehlerfreie Replikation der Erbinformation). Der Zellzyklus lässt sich in mehrere Phasen unterteilen (**Abbildung 1**).

In der Interphase bereitet sich die Zelle auf die Teilung vor. Die Interphase teilt sich in die G₁-, S- und G₂-Phase auf [5]. In der G₁-Phase wächst die Zelle und bereitet die Replikation ihrer DNA (Desoxyribonukleinsäure; Erbinformation; Gesamtheit aller „Baupläne“ der Protein-Bestandteile einer Zelle) vor. Hier werden die benötigten Moleküle wie RNA (Ribonukleinsäure; Abschriften der DNA), Proteine, die für das Zellwachstum notwendig sind, synthetisiert. Die G₁-Phase kann unterschiedlich lang sein. Eine Zelle, die sich nicht mehr teilen soll (z. B. eine vollständig ausgereifte Nerven- oder Muskelzelle), kann hier auch in die G₀-Phase (Ruhezustand) übergehen, wenn sie sich nicht mehr teilen soll.

Auf die G_1 -Phase folgt die S-Phase (Synthesephase), in der die Zelle ihre DNA verdoppelt (Replikation). Nur so kann jeder Tochterzelle eine vollständige Kopie des Genoms übergeben werden. Diese Phase ist besonders wichtig, da Fehler in der DNA-Replikation zu Mutationen führen können. In der anschließenden G_2 -Phase wird die Zellteilung vorbereitet und die entsprechenden Proteine werden bereitgestellt.

Auf die Interphase folgt die Mitose in der M-Phase. Die Mitose ist der Prozess, bei dem die Zellkerne geteilt und das Erbgut auf Tochterzellen verteilt werden. Ziel ist es, dass jede Tochterzelle einen vollständigen Satz an Chromosomen erhält. Die M-Phase besteht ebenfalls aus mehreren Teilschritten, die die Zellteilung vorbereiten (Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase und Telophase). Nach der Mitose folgt die Zytokinese, in der das Zytoplasma, der Inhalt der Zelle, aufgeteilt wird, sodass zwei genetisch identische Tochterzellen entstehen.

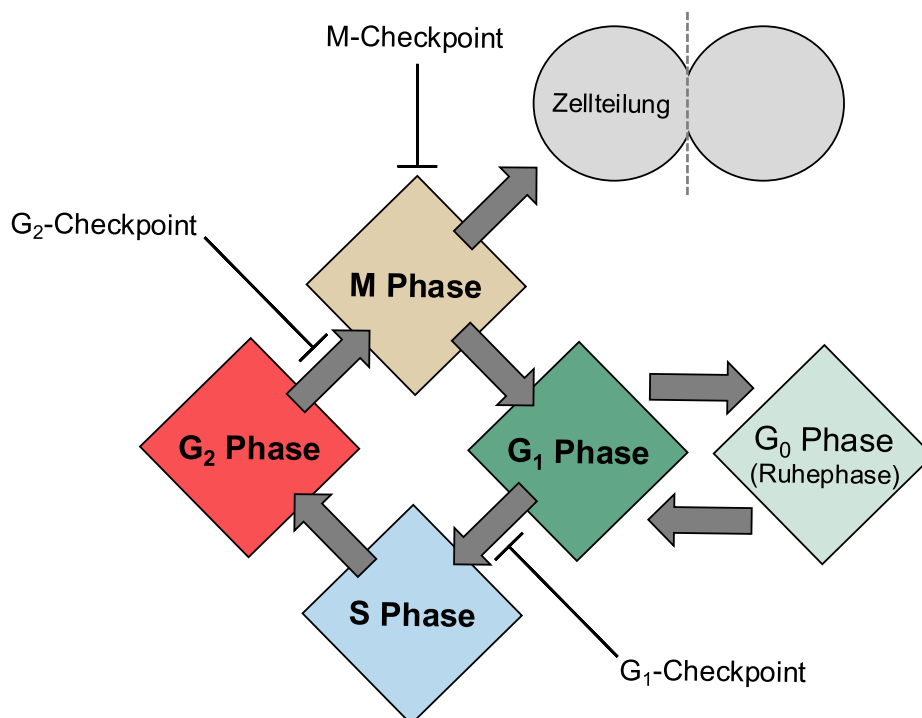


Abbildung 1: Schema des Zellzyklus. Der Zellzyklus lässt sich in aufeinander aufbauende Phasen aufteilen: die G_1 -, S- und G_2 -Phase (zusammen: Interphase) und die darauffolgende M-Phase. Der Übergang zwischen den Phasen wird streng an spezifischen Schritten (checkpoint) kontrolliert. Die G_0 -Phase ist die Ruhephase in der keine Zellteilung vorbereitet wird.

Der Zellzyklus wird streng reguliert, um sicherzustellen, dass sich die Zelle nur dann teilt, wenn die DNA korrekt repliziert wurde [5]. Diese Kontrolle erfolgt an den Zellzyklus-Kontrollpunkten. Bestimmte Proteine suchen an den Übergängen von der G_1 - zur S-Phase bzw. der G_2 - zur M-Phase und in der M-Phase nach möglichen Fehlern. Werden Schäden detektiert, leiten diese Moleküle entsprechende Reparaturprozesse ein oder stoppen den Zyklus vollständig. Diese Mechanismen sind entscheidend, um genetische Schäden oder Mutationen zu vermeiden, da diese zur

Entstehung von Tumoren führen können. Gelingt es einer Zelle, diesen Kontrollmechanismen auszuweichen und mutiertes Erbgut an ihre Tochterzellen weiterzugeben, können daraus Tumore entstehen. Gerade Mutationen in den Kontrollmechanismen ermöglichen eine unkontrollierte Zellteilung und fördern das Tumorstadium [6]. Mutationen, die zur Entstehung von Tumoren und Krebserkrankungen führen, können durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden. Neben einer genetischen Veranlagung (Prädisposition) haben auch Umweltfaktoren (z. B. bestimmte Chemikalien und schädigende UV-Strahlung), der jeweilige Lebensstil (z. B. Ernährung) oder Infektionen (z. B. HPV-Viren) einen Einfluss auf die Tumorentstehung [7].

KENNZEICHEN VON ENTARTETEN ZELLEN

Eine einzelne Mutation führt dabei meist noch nicht zur Entstehung einer Tumorzelle. Die Entstehung einer entarteten Zelle (Tumorzelle) ist mit einer Reihe von unterschiedlichen und vielfältigen genetischen Veränderungen verbunden, die eine gesunde Zelle erfahren muss. Diese Veränderungen können erworben sein (d. h. durch Umwelteinflüsse ausgelöst), vererbt, aber auch zufällig sein. Das Zusammenspiel bzw. das Vorhandensein von mehreren Mutationen und veränderten biochemischen Prozessen ermöglicht es erst, dass eine Zelle entartet, d. h. sich den körpereigenen Kontrollmechanismen entziehen und unkontrolliert wachsen kann. In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Eigenschaften identifiziert, die entartete Zellen auszeichnen [8-10]. Bei diesen handelt es sich um die *hallmarks of cancer* (dt.: „Kennzeichen von Krebs“; **Abbildung 2**). Das Konzept dieser Charakteristika wird bis heute – seit seiner Veröffentlichung im Jahr 2000 – kontinuierlich aktualisiert und mit neuen Erkenntnissen untermauert. Wichtige Kennzeichen von entarteten Zellen sind [8-10]:

- **Umgehung des Immunsystems:** Entartete Zellen erlangen die Fähigkeit sich vor dem Immunsystem zu verstecken.
- **Widerstand gegen wachstumshemmende Signale und autarke Wachstumsfähigkeit:** Tumorzellen reagieren nicht mehr auf körpereigene Signalstoffe, die das Wachstum stoppen sollten. Darüber hinaus stellen Tumorzellen eigene Wachstumsfaktoren her oder aktivieren wachstumsfördernde Signalwege autark.
- **Angiogenese:** Produktion von Wachstumsfaktoren (z. B. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGF) zur Bildung neuer Blutgefäße, um Sauerstoff und Nährstoffe bereitzustellen.
- **Invasivität und Metastasierung:** Fähigkeit eines Tumors in umliegendes Gewebe einzudringen und sich über Blut- oder Lymphbahnen auszubreiten.
- **Verlust der Zellzykluskontrolle und Widerstand gegen den programmierten Zelltod:** Durch Defekte in Tumorsuppressorgenen teilen sich die Zellen unkontrolliert und

unabhängig von regulatorischen Signalen. Gewonnene Mechanismen, die den programmierten Zelltod auslösen, werden unterdrückt.

- **Genetische Instabilität und epigenetische Veränderungen:** Häufige Mutationen, Chromosomenanomalien und DNA-Schäden erhöhten das Risiko zur Entstehung eines Tumors. (Bio-)chemische Veränderungen an der Struktur der Erbinformation und damit verbundene Deregulation der Genexpression.
- **Entzündung im Tumormikromilieu und Veränderungen im Mikrobiom:** Tumorzellen verändern ihre Umgebung und lösen u. a. Entzündungsreaktionen aus, die das Wachstum des Tumors und die Metastasierung fördern können.
- **Veränderter Energiestoffwechsel:** Tumorzellen weisen einen erhöhten Energiebedarf gegenüber gesunden Zellen auf und weichen deswegen auf weitere Stoffwechselwege aus (Warburg-Effekt).
- **Verlangsamte Zellalterung:** Aktivierung der Telomerase, die die Telomere verlängert und eine unbegrenzte Zellteilung ermöglicht.
- **Verlust der Zelldifferenzierung:** Zellen verlieren ihre spezifischen Funktionen und nehmen einen undifferenzierten (unspezialisierten) Zustand an.

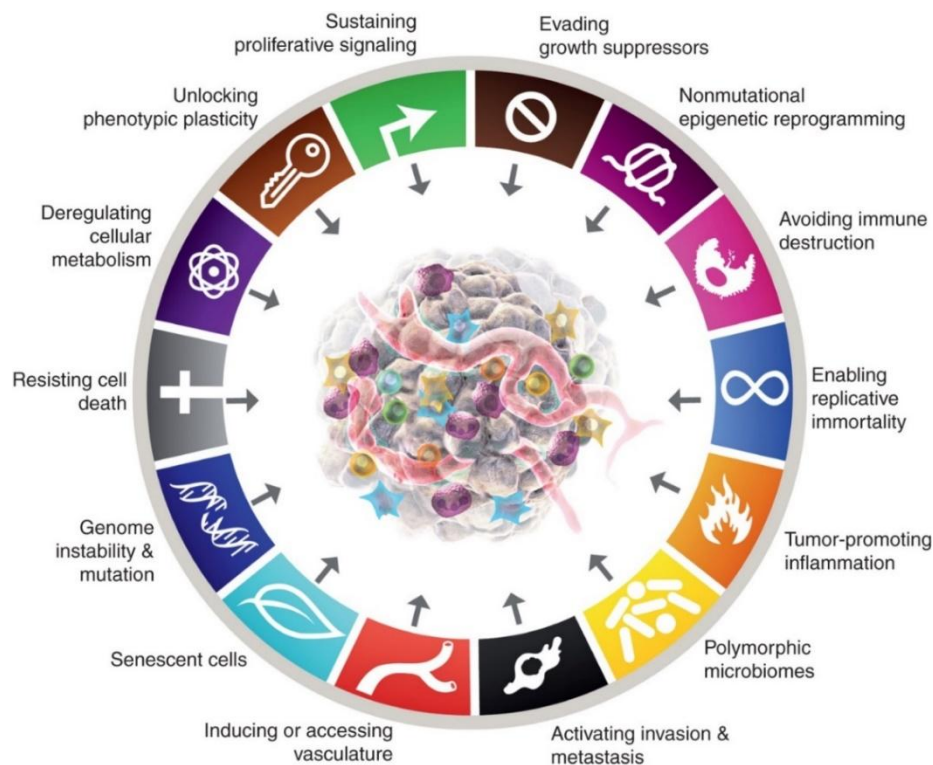


Abbildung 2: Kennzeichen von entarteten Zellen. Typische Kennzeichen sind die Umgehung des Immunsystems, der Widerstand gegen Wachstumshemmer, Zellwachstum und Verlust der Zellzykluskontrolle, Angiogenese und genetische Instabilität, die zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber weiteren genetischen Mutationen führt. Abbildung verändert nach [10].

ARTEN VON KREBSERKRANKUNGEN

So unterschiedlich die Mechanismen sind, die die Entstehung eines Tumors begünstigen, so divers sind Tumorentitäten in ihrem individuellen Verhalten. Sie unterscheiden sich in ihrer Wachstumsrate, Aggressivität und damit auch der Ansprechbarkeit auf unterschiedliche Therapien. Um Tumore dennoch zu charakterisieren und vergleichen zu können, werden sie anhand ihres Ursprungsgewebes und Verhaltens klassifiziert.

Einteilung nach der Tumorbeschaffenheit

Grundlegend können Krebserkrankungen anhand der Beschaffenheit des Tumors unterschieden werden. Der Blutkrebs oder Krebs von blutbildenden Geweben (hämatologische Krebserkrankung) betrifft das Blut, das Knochenmark oder das lymphatische System (z. B. Myelome, Leukämien oder Lymphome) [11]. Diese werden vor allem durch die Bildung und Reifung von unterschiedlichen Typen von Blut- bzw. Immunzellen gekennzeichnet. Diese Krebsarten weisen keine soliden Gewebewucherungen auf. Dagegen entstehen solide Tumore in Organen oder Geweben (z. B. in der Lunge oder dem Darm) [11].

Aggressivität bzw. Invasivität des Tumors

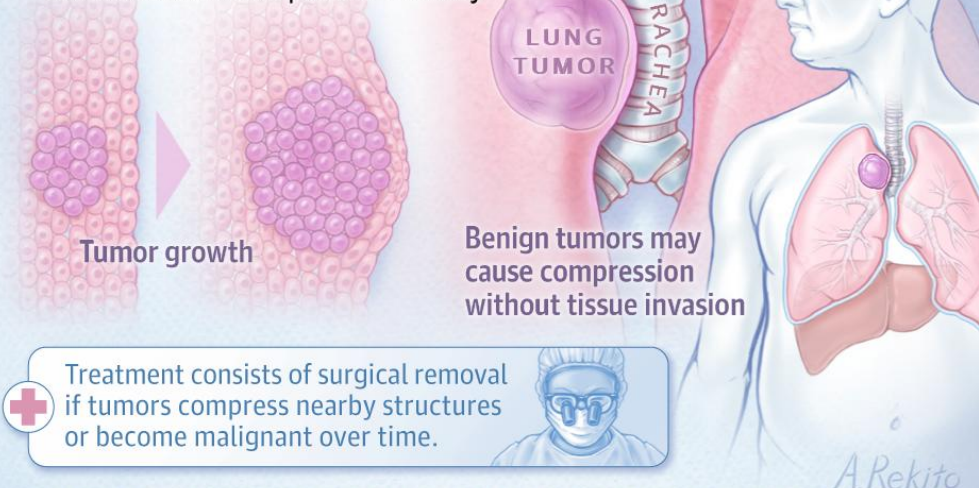
Tumore können anhand ihrer Fähigkeit in andere Gewebe zu streuen charakterisiert werden (**Abbildung 3**). Gutartige (benigne) Tumoren wachsen meist langsam und sind zudem lokal durch eine Kapsel abgegrenzt [12]. Sie dringen nicht in umliegendes Gewebe ein, sondern verdrängen es nur. Die lokale Gewebsvermehrung verursacht häufig keine schweren Symptome, sondern übt einen Druck auf das Gewebe aus, der dann die Beschwerden des Betroffenen auslösen. Benigne Tumore lassen sich häufig durch einen chirurgischen Eingriff entfernen und kehren selten zurück. Im Gegensatz dazu wachsen bösartige (maligne) Tumoren schnell und invasiv, d. h. sie infiltrieren und zerstören das umliegende Gewebe [12]. Maligne Tumore haben nur unklare Grenzen bzw. sind nicht vom umliegenden Gewebe abtrennbar. Zudem können diese Tumore metastasieren, d. h. Tumorzellen lösen sich vom Primärtumor (Ursprungstumor) ab und wandern über das Blut oder Lymphsystem in andere Gewebe ein, wo sie Sekundärtumore (Metastasen) bilden. Durch ihr aggressives Verhalten und die Fähigkeit zum Einwandern in unterschiedliche Gewebe beeinträchtigen bösartige Tumore die Funktion von Organen. Die Fehlfunktionen verursachen dann die systemischen Symptome und Pathologien (z. B. Gewichtsverlust und Anämie). Maligne Tumore benötigen aggressive Behandlungsansätze wie Chemotherapie oder Bestrahlung in Kombination mit chirurgischen Eingriffen. Die jeweilige Prognose für den Patienten hängt dabei aber von einer Vielzahl von Faktoren ab und lässt sich nicht verallgemeinern.

Tumor classification: benign vs malignant

A tumor is an abnormal mass in the body that grows due to cells reproducing too much or not dying when they are supposed to. Tumors are classified as benign or malignant based on multiple characteristics they display.

Benign tumors

- Grow slowly and have distinct borders
- Do not invade surrounding tissue
- Do not invade other parts of the body



Malignant (cancerous) tumors

- Can grow quickly and have irregular borders
- Often invade surrounding tissue
- Can spread to other parts of the body through a process called metastasis

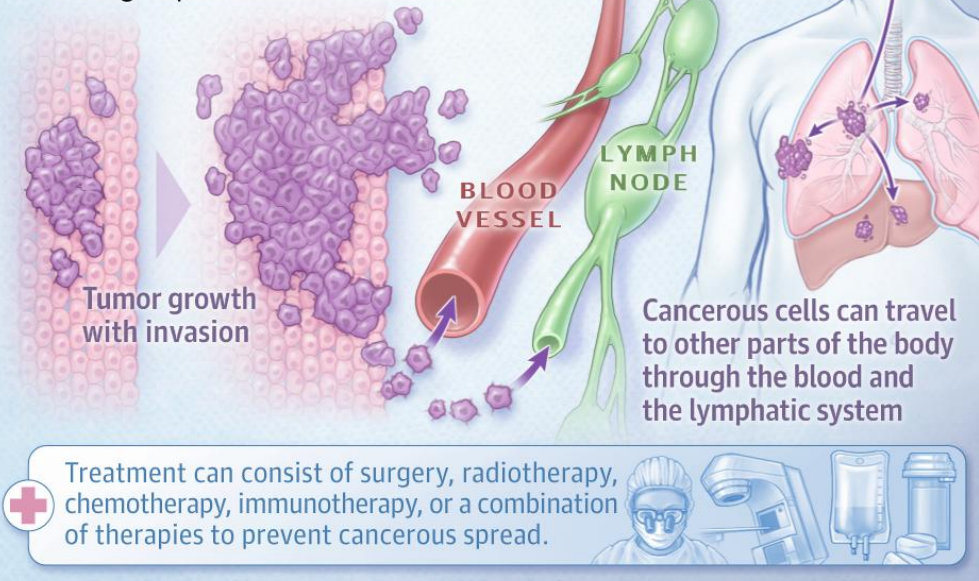


Abbildung 3: Grundlegende Unterschiede zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Neoplasien. Die Abgrenzbarkeit bzw. Invasivität von Tumoren ist eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Abgrenzung dieser Tumoreigenschaft. Abbildung verändert nach [12].

Einteilung nach dem betroffenen Gewebe

Die histologische Klassifikation teilt Krebsarten entsprechend des Gewebes, in dem der Krebs entsteht, ein. Aus histologischer Sicht (Histologie: Aufbau von Geweben) gibt es sechs Hauptkategorien, in die Krebsarten eingeteilt werden können [13]:

- **Karzinom:** Karzinome sind bösartige Neubildungen (Neoplasien) epithelialen Ursprungs. Epithelgewebe findet sich in der Haut sowie an der Oberfläche und Auskleidung von Organen und Durchgängen (z. B. im Magen-Darm-Trakt). Karzinome machen ca. 80–90 % aller Krebsfälle aus. Die Subtypen von Karzinomen sind die Adenokarzinome (entstehen in Drüsengewebe, häufig in Schleimhäuten) und die Plattenepithelkarzinome (entstehend aus Plattenepithelgewebe, das an vielen Stellen des Körpers vorkommt).
- **Sarkom:** Sarkome entstehen im Stütz- und Bindegewebe, wie Knochen (Osteosarkom), Knorpel (Chondrosarkom), Muskeln (Myosarkom) oder Fett (Liposarkom). Sie treten häufiger bei jungen Erwachsenen auf und entwickeln sich oft als schmerzhafte Knoten im Knochen.
- **Myelom:** Myelome sind Krebserkrankungen, die in den Plasmazellen des Knochenmarks entstehen. Plasmazellen produzieren bestimmte Proteine des Blutes.
- **Leukämie:** Leukämien betreffen das Knochenmark, den Ort der Blutbildung. Sie führen zur Überproduktion unreifer, nicht funktionaler weißer Blutkörperchen, was das Immunsystem beeinträchtigt.
- **Lymphom:** Lymphome entwickeln sich in den Lymphdrüsen oder -knoten des Lymphsystems, das für die Reinigung der Körperflüssigkeiten und die Produktion von weißen Blutkörperchen zuständig ist. Bekannte Lymphome sind das Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom.
- **Gemischte Typen:** Krebserkrankungen können Eigenschaften mehrerer Kategorien kombinieren, z. B. Karzinosarkom.

Basierend auf dem Gewebetyp und der Aggressivität der Neoplasie können Krebserkrankungen benannt werden (**Tabelle 1**). Dabei werden für gutartige und bösartige Tumore entsprechende Suffixe (Nachsilben; -om bzw. -sarkom) angehängen [14].

Tabelle 1: Nomenklatur von Tumoren entsprechend ihrer Histologie [14].

Gewebe		Gutartiger Tumor	Bösartiger Tumor
		-om	-sarkom
Binde- und Stützgewebe	Bindegewebe	Fibrom	Fibrosarkom
	Fett	Lipom	Liposarkom
	Knorpel	Chondrom	Chondrosarkom
	Knochen	Osteom	Osteosarkom
Endothelgewebe	Blutgefäße	Hämangiom	Hämangiosarkom
	Lymphgefäße	Lymphangiom	Lymphangiosarkom
Blut und Lymphe	Hämatopoetische Zellen	/	Leukämie
	Lymphgewebe	/	Lymphom
Muskelgewebe	Glatte Muskulatur	Leiomyom	Leiomyosarkom
	Gestreifte Muskulatur	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
Epithelgewebe	Plattenepithel	Papilloma	Plattenepithelzellkarzinom
	Drüsenepithel	Adenom	Adenokarzinom
Nervensystem	Gliazellen	/	Gliom bzw.
	Neuronen	Ganglioneurom	Neuroblastom

Neben der histologischen Einteilung werden Tumore häufig nach dem Primärort der Erkrankung benannt [15]. Im Vergleich zur histologischen Klassifikation sind Bezeichnungen nach dem Primärort oft weniger präzise. Ein Beispiel ist der Begriff „Lungenkrebs“, der nicht angibt, welche Gewebeart in der Lunge betroffen ist. Tatsächlich gibt es zwei Hauptarten von Lungenkrebs: kleinzelliger Lungenkrebs (SCLC) und nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC), der weiter unterteilt werden, z. B. in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome. Häufiger Krebsarten nach Primärort [15]:

- **Haut:** Es gibt drei Hauptarten von Hautkrebs: Basalzell- und Plattenepithelkarzinome treten häufig an sonnenexponierten Stellen wie Gesicht und Ohren auf. Sie sind meist heilbar, wenn sie früh erkannt werden. Melanome, die aus den Pigmentzellen der Epidermis entstehen, metastasieren jedoch schnell und sind gefährlicher.
- **Lunge:** Lungenkrebs ist oft schwer frühzeitig zu erkennen, da einige Symptome wie chronischer Husten, blutiger Auswurf oder Brustschmerzen erst in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit auftreten.

- **Prostata:** Die Symptome ähneln denen einer gutartigen Prostatavergrößerung (z. B. schwacher Urinstrahl, häufiges nächtliches Wasserlassen). Oft sind die frühen Stadien bei Prostatakrebspatienten symptomlos.
- **Dickdarm und Enddarm:** Etwa 70 % dieser Krebsarten betreffen den Dickdarm, 30 % den Enddarm. Symptome sind Blut im Stuhl oder Änderungen der Stuhlgewohnheiten. Ein einfacher okkultes Bluttest kann zur Früherkennung beitragen.
- **Gebärmutter:** Gebärmutterkrebs ist die häufigste gynäkologische Krebserkrankung und tritt meist nach dem 60. Lebensjahr auf. Hauptsymptom ist eine abnormale Blutung. Risikofaktoren für Gebärmutterkrebs sind häufig Lebensstilfaktoren wie Diabetes, Fettleibigkeit und hormonelle Ungleichgewichte.

Zusätzlich zu den oben genannten gibt es viele weitere Krebsarten, die ebenfalls nach ihrem Primärort benannt sind. Es ist wichtig zu wissen, dass Krebs sowohl nach dem Zelltyp als auch nach dem Primärort klassifiziert werden kann. Für eine genaue Klassifikation ist jedoch eine ausführliche molekulare und genetische Diagnostik erforderlich (personalisierte Medizin).

ONKOLOGIE | EINE KURZE STATISTIK

Die Zahl der neu diagnostizierten Krebsfälle in Europa stieg 2022 auf über 2,7 Millionen. Damit ist dies ein Zuwachs von ca. 2,3 % im Vergleich zu 2020. In einem ähnlichen Maß stieg die Anzahl der Krebs-bedingten Todesfälle von 2020 zu 2022 um ca. 2,4 % an [16]. Basierend auf diesen Trends werden voraussichtlich über 30 % der Männer und ca. 25 % der Frauen vor dem 75. Lebensjahr eine Krebsdiagnose erhalten (Stand: 2022). Damit ziehen Krebserkrankungen auch in den nächsten Jahrzehnten einen großen medizinischen Bedarf mit sich. Aktuell ist Brustkrebs die am häufigsten diagnostizierte Krebsart in der EU (absolut: ca. 380.000 Fälle; relativer Anteil: ca. 14 % aller Krebsdiagnosen), gefolgt von Darmkrebs (absolut: ca. 356.000; relativer Anteil: ca. 13 %), Prostatakrebs (absolut: ca. 330.000; relativer Anteil: ca. 12 %) und Lungenkrebs (absolut: ca. 319.000; relativer Anteil: ca. 12 %) [16]. Generell sind Männer und Frauen ähnlich von Krebsdiagnosen und ihren Folgen betroffen. Schätzungsweise betreffen ca. 53 % der neuen Krebserkrankungen und ca. 55 % der krebsbedingten Todesfälle Männer [16]. Es gibt jedoch Geschlechter-spezifische Unterschiede bei der Verteilung einzelner Krebsarten (**Abbildung 4**).

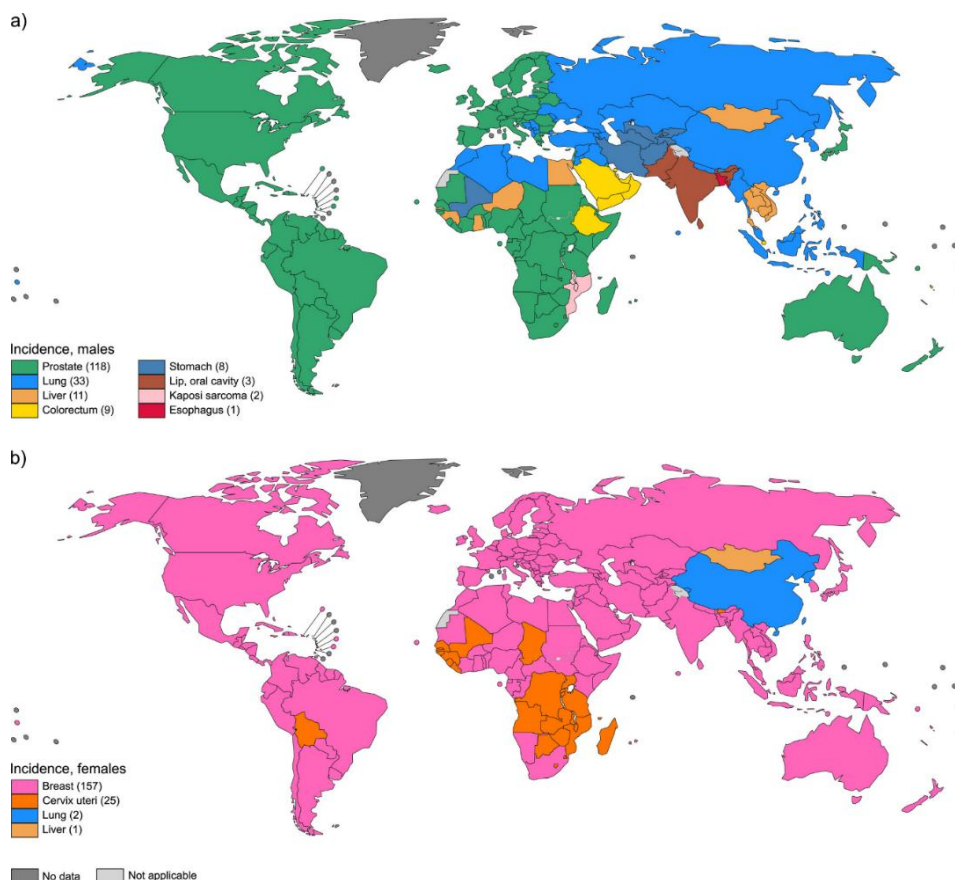


Abbildung 4: Die global am häufigsten auftretenden Krebsarten im Jahr 2022 bei (a; oben) Männern und (b; unten) Frauen. Abbildung verändert nach [17].

Weltweit sind Männer am häufigsten von neu diagnostiziertem Prostata- und Lungenkrebs betroffen, wohingegen Frauen vor allem von Brust- und Gebärmutterhalskrebs betroffen sind. Die steigenden Fallzahlen der Krebsdiagnosen gehen auch mit einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und Maßnahmen einher. Vor allem die routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen tragen hier zu einer frühen Diagnose bei.

Eine Krebs-Diagnose ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einem entsprechenden Todesfall. Die Verteilung auf die Todesfälle unterscheidet sich von der Diagnoserate. Die vier häufigsten Krebstodesursachen in der EU sind Lungenkrebs (ca. 20 % aller Krebstodesfälle), Darmkrebs (ca. 12 %), Brustkrebs (ca. 8 %) und Bauchspeicheldrüsenkrebs (ca. 7 %) [16]. Es zeigt sich jedoch, dass Männer und Frauen unterschiedlich bzw. von unterschiedlichen Krebsarten betroffen sind (**Abbildung 4**).

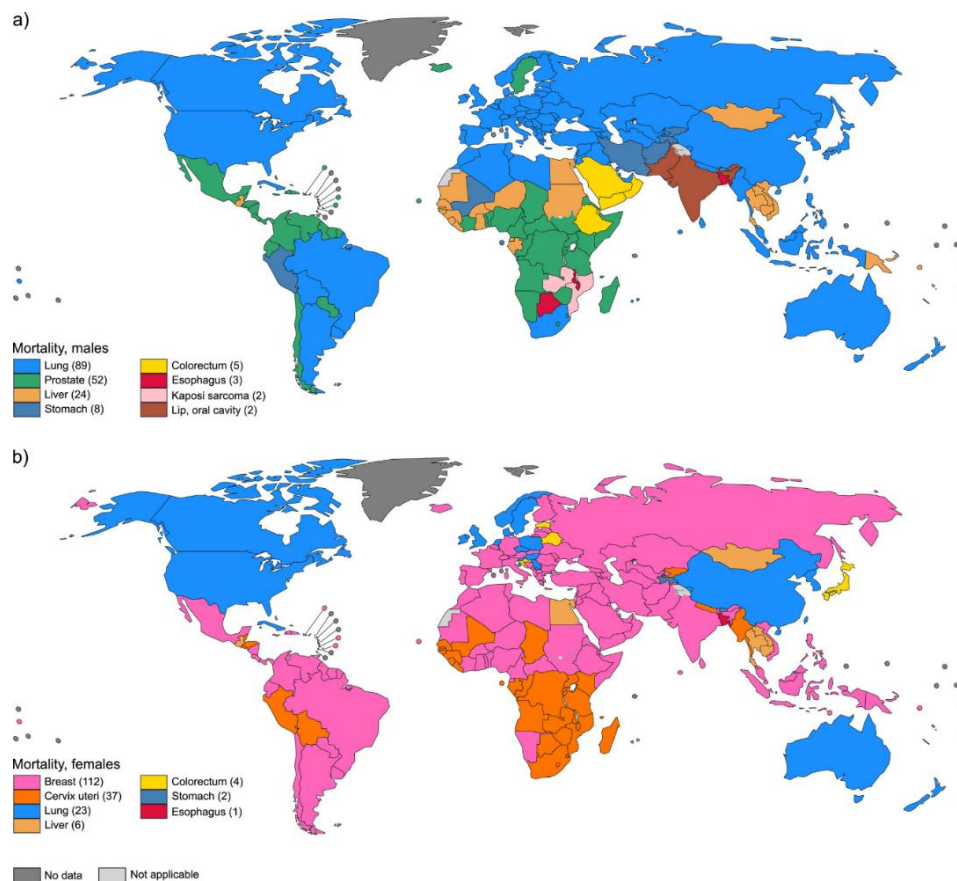


Abbildung 5: Die global am häufigsten auftretenden Krebstodesfälle im Jahr 2022 bei (a; oben) Männern und (b; unten) Frauen. Abbildung verändert nach [17].

Eine Krebserkrankung ist eine der weltweit häufigsten Todesursachen, aber durch Fortschritte in der Forschung und medizinischen Versorgung sind die Behandlungs- und Heilungschancen vieler Krebsarten erheblich gestiegen. Diese intensive Forschung und Entwicklung in der Onkologie führt zu einer stetigen Erweiterung der verfügbaren Therapien (**Abbildung 6**). Zusätzlich sorgen

zahlreiche Indikationserweiterungen und neue Wirkstoffkombinationen bereits bewährter Substanzen für die ständige Verbesserung der Patient:innenversorgung. Weltweit sind insgesamt 316 Wirkstoffe zur Therapie unterschiedlicher Tumorentitäten zugelassen [18]. Es zeigt sich, dass in der Vergangenheit vor allem in den U.S.A. viele Wirkstoffe auf den Arzneimittelmarkt drängten und immer noch drängen (**Abbildung 6**). Unter Berücksichtigung der nationalen Unterschiede in den Zulassungsverfahren, sind nicht alle von diesen Wirkstoffen in jedem Land zur onkologischen Therapie verfügbar. Von den weltweit zugelassenen 316 Wirkstoffen sind in den U.S.A. 285 (ca. 90 %) durch die U.S.-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen. In Europa wurden dagegen nur 212 (ca. 67 %) dieser Wirkstoffe durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen.

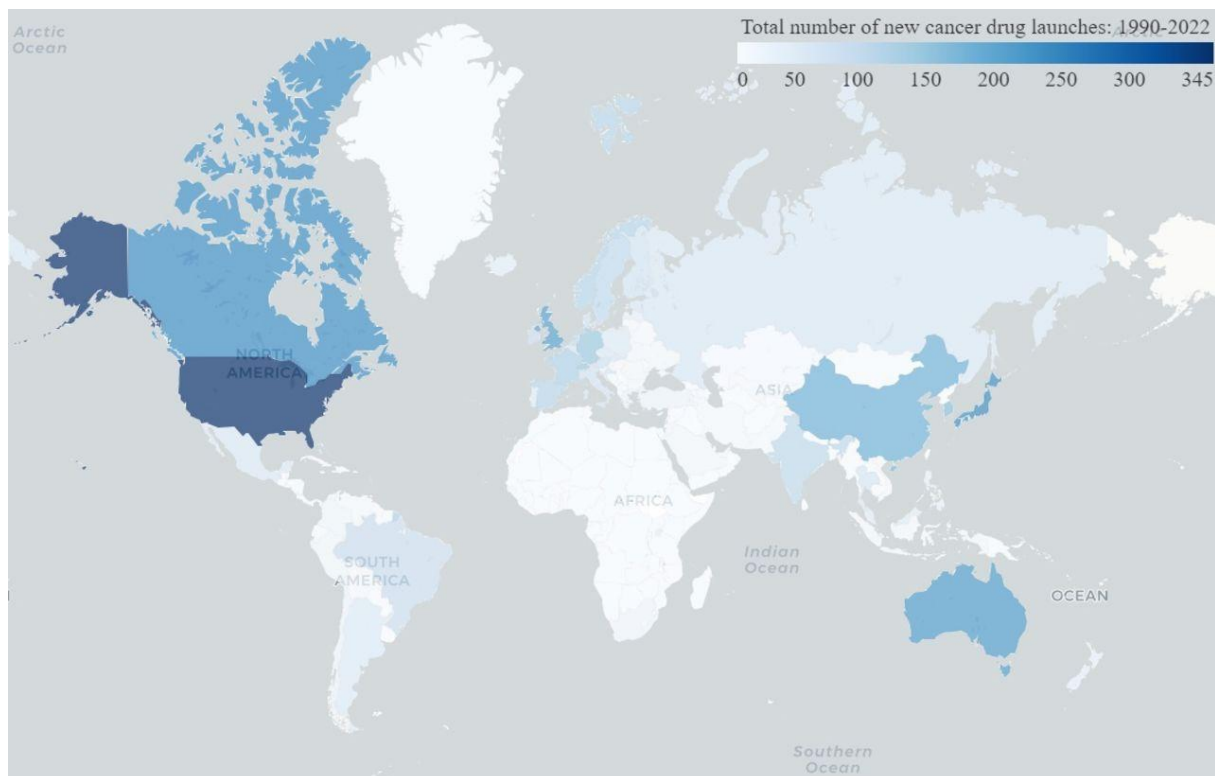


Abbildung 6: Globale Verteilung der Neuzulassungen von Anti-Tumorwirkstoffen im Zeitraum von 1990-2022. Abbildung verändert nach [19].

ARZNEIMITTEL BEI CT | WIRKSTOFFKLASSEN

Die Wirkweise von Onkologika besteht darin, (möglichst) selektiv in Tumorzellen einzudringen, um ihr entartetes Wachstum einzudämmen oder die Zelle sogar in den Zelltod übergehen zu lassen. Es können unterschiedliche intrazelluläre Zielstrukturen adressiert werden. Anti-Tumor-Wirkstoffe können sich gegen die Erbinformation (auf Ebene der RNA oder DNA) oder bestimmte (Signal- oder Struktur-)Proteine richten, um den Stoffwechsel der Tumorzelle zu beeinflussen. Entscheidend ist hierbei jedoch, dass nicht jede Zielstruktur zu jeder Zeit in Tumorzellen in hohen Konzentrationen vorliegt. Viele Wirkstoffe wirken deshalb auf spezifische Phasen des Zellzyklus ein, d. h. nur Zellen, die sich in derselben Phase des Zellzyklus befinden, können adressiert werden. Zellen in anderen Zellzyklusphasen sind bei solchen Wirkstoffen nicht betroffen.

Je höher die Selektivität des Wirkstoffs gegenüber der Tumorzelle ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für unerwartete Nebenwirkungen. Das grundlegende Problem hierbei ist jedoch, dass viele Wirkstoffe nicht auf spezifische Zelltypen ausgerichtet sind, sondern auf spezifische Zielmoleküle, die u. a. auf der Oberfläche von Zellen gefunden werden. Diese Zielmoleküle können z. B. vermehrt auf entarteten Tumorzellen gefunden werden, können jedoch auch auf anderen, gesunden Zelltypen vorkommen. Somit wirkt das Onkologikum auch auf gesunde Zellen und kann zum Auftreten von teilweise schweren Nebenwirkungen führen. Je spezifischer die Zielstruktur auf der Oberfläche von Tumorzellen adressiert werden kann, desto geringer ist das Risiko von *off target*-Effekten (Nebenwirkungen). Nachfolgend sollen für diese ausgewählten Wirkstoffklassen wichtige Beispiele dargestellt werden.

Hierbei besteht jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit! Das Therapiefeld der Onkologika entwickelt sich stets weiter, wodurch eine kontinuierliche Fortbildung in diesem Bereich notwendig ist.

WIRKSTOFFKLASSE: ZYTOSTATIKA

Zytostatika sind Wirkstoffe, die das Wachstum und die Teilung von Krebszellen hemmen. Um die Vermehrung der Tumorzellen zu verhindern, greifen diese Wirkstoffe in bestimmten Phasen des Zellzyklus ein (z. B. auf die DNA-Synthese während der S-Phase) [19]. Hierbei gibt es für die unterschiedlichen Zyklusphasen eine Vielzahl an möglichen Zielstrukturen, weswegen auch ein breites Zytostatika-Spektrum zur Behandlung verfügbar ist. Zytostatika können nur auf sich teilende Zellen einwirken, da ruhende nicht den Zellzyklus durchlaufen. Krebszellen teilen sich schneller als die meisten normalen Zellen und sind dadurch anfälliger für die Wirkung der Zytostatika. Jedoch wirken sie auch auf gesunde Zellen, die sich weiterhin teilen. Diese Unspezifität führt häufig zu *off-target* Effekten, die teils schwere Nebenwirkungen mit sich bringen. Diese Nebenwirkungen

resultieren aus der Schädigung sich teilender bzw. regenerierender Gewebe, z. B. dem Knochenmark, was zu einer verringerten Produktion von Blutzellen und Infektionsanfälligkeit führen kann [20].

UNTERSCHIEDLICHE WIRKMECHANISMEN AUSGEWÄHLTER ZYTOSTATIKA

Zytostatika können nach ihren molekularen Zielstrukturen bzw. ihrer (hemmenden) Wirkung auf den Zellzyklus in Subgruppen eingeteilt werden:

Modifikation der DNA-Struktur

Die Replikation (Verdoppelung) der Erbinformation während der Zellteilung ist ein wichtiger Schritt im Zellzyklus, der streng reguliert wird. Wird diese Replikation während der S-Phase gestört oder gehemmt, kann die DNA nicht korrekt repliziert und an die Tochterzellen weitergegeben werden. Um die DNA-Synthese zu hemmen, können Alkylanzien wie Cyclophosphamid verwendet werden [21,22]. Diese Wirkstoffe binden kovalent an die DNA, und modifizieren die DNA-Sequenz chemisch und irreversibel. Diese Modifikation führt zu Strangbrüchen oder Quervernetzungen (*crosslinks*) zwischen den beiden DNA-Stränge, wodurch die DNA-Replikation blockiert wird. Auch Platinverbindungen wie Cisplatin und Carboplatin greifen an diesem Schritt des Zellzyklus an. Platinverbindungen verursachen ebenfalls *crosslinks*, die den Zellzyklus stoppen, da die DNA-Stränge nicht mehr korrekt getrennt und abgelesen werden können (**Abbildung 7**).

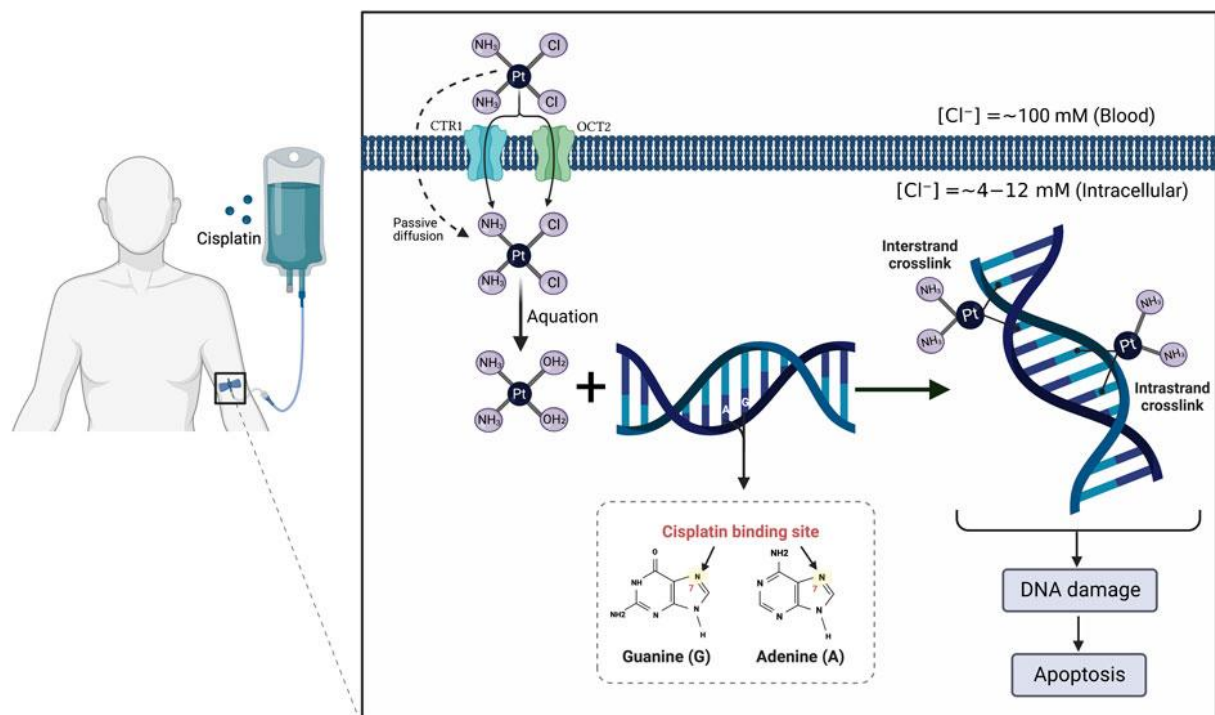


Abbildung 7: Wirkmechanismus von Cisplatin. Abbildung verändert nach [23].

Eine weitere Möglichkeit die Struktur der Tumor-DNA zu verändern, um die DNA-Replikation zu stören, ist die Verwendung von Molekülen, die sich in die Struktur der DNA einlagern (interkalieren). Anti-Tumorantibiotika wie Doxorubicin verzerren so die räumliche Struktur der DNA, wodurch diese ebenfalls nicht korrekt repliziert werden kann [24].

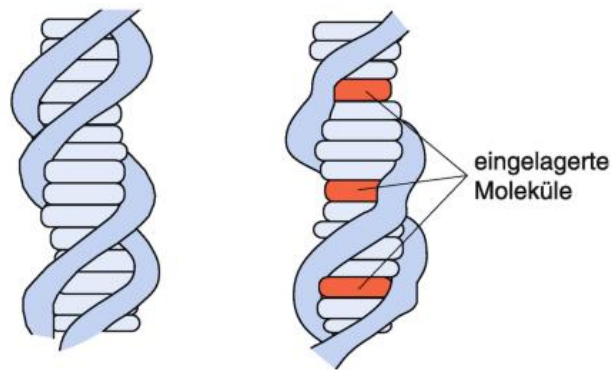


Abbildung 8: Interkalation in DNA-Helices. Abbildung verändert nach [25].

Neben der chemischen Veränderung bzw. Verzerrung der räumlichen Struktur der Erbinformation, besteht eine weitere Möglichkeit, Tumorzellen zu bekämpfen darin, die metabolischen Prozesse, die für das Zellwachstum und -teilung verantwortlich sind, zu stören. Hierzu können unter anderem Anti-Metabolite verwendet werden. Anti-Metabolite weisen ähnliche Strukturen zu natürlichen Substraten des Stoffwechsels auf, sind aber so modifiziert, dass sie nicht (bio-)chemisch umgesetzt werden können und die Stoffwechselreaktionen nicht beendet werden [21]. Damit stören sie die Funktion der Enzyme und den beteiligten Stoffwechselprozess. Zwei wichtige Anti-Metabolite in der Onkologie sind das Methotrexat (MTX) und 5-Fluorouracil (5-FU), die in die DNA- und RNA-Synthese eingreifen. MTX ist ein Folsäureantagonist, der die Zellteilung hemmt, indem es an das Enzym Dihydrofolatreduktase (DHFR) bindet [26]. DHFR ist für die Umwandlung von Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat notwendig, welches essenziell für die Synthese von DNA-Bausteinen ist. Durch die Hemmung von DHFR wird die Produktion von Nukleinsäuren wie DNA und RNA gestoppt, was die Zellteilung verhindert. 5-FU hemmt die Synthese von RNA, dem Botenstoff der DNA in Proteine übersetzt [27]. 5-FU wird in der Zelle anstelle von Uracil in die RNA eingebaut, wodurch die RNA fehlerhaft wird und abgebaut wird. Es wird keine genomische Information weitergetragen. Zudem hemmt 5-FU das Enzym Thymidylatsynthase, das für die Synthese von Thymidin erforderlich ist, welches ein essenzieller Baustein der DNA ist. Ohne Thymidin kommt es zur Störung der DNA-Replikation und Zellteilung. Sowohl MTX als auch 5-FU greifen in die Synthese von Nukleinsäuren ein, zielen jedoch auf unterschiedliche Stoffwechselprozesse in sich teilenden Zellen ab.

Hemmung von Schrittmacher-Enzymen der DNA-Synthese

5-FU greift neben der RNA-Synthese auch in die Enzymhemmung ein. Die Inhibition von essenziellen Enzymen der DNA-Synthese wird auch von weiteren Chemotherapeutika angewendet. Ein Beispiel dafür sind die Topoisomerase-Hemmer [21]. Topoisomerasen sind Enzyme, die die räumliche Struktur der DNA während der Replikation regulieren. Topoisomerasen lösen Spannungen in der DNA-Doppelhelix, die durch Verdrehungen während der Replikation oder Transkription entstehen [28]. Es gibt zwei Subtypen von Topoisomerasen, die sich darin unterscheiden, wie sie die Spannung der DNA-Doppelhelix reduzieren. Topoisomerasen vom Typ I führen Einzelstrangbrüche ein, um die DNA zu entwinden, und schließen diesen Einzelstrangbruch nach Verringerung der Spannung wieder. Hier greifen Topoisomerase I-Hemmer wie Irinotecan und Topotecan ein: sie verhindern das Wiederverknüpfen der Einzelstrangbrüche und führen zur Ansammlung von DNA-Schäden [29,30]. Im Gegensatz zu führen Topoisomerase vom Typ II Doppelstrangbrüche ein, um verwobene DNA-Stränge zu entknoten. Topoisomerase II-Hemmer hemmen die Wiederverknüpfung von Doppelstrangbrüchen. Dies führt zu irreversiblen Schäden. Beispiele für Topoisomerase II-Hemmer sind Etoposid, Doxorubicin und Mitoxantron. Die Brüche in den DNA-Strängen blockieren die Replikationsgabel während der DNA-Replikation und lösen weitere Signalkaskaden aus, die zum Zelltod führen [31,32]. Damit wirken sie gezielt gegen sich teilende Zellen. Zellen, die sich in der Ruhephase G_0 befinden, sind nicht von diesen Wirkstoffen betroffen.

Hemmung der Zellteilung

Mitose-Hemmer greifen gezielt in die Zellteilung (Mitose) ein, wodurch sie die Vermehrung von Krebszellen hemmen. Mitose-Hemmer wirken häufig auf die Mikrotubuli, die für den Aufbau des Spindelapparats verantwortlich sind. Dadurch können die Chromosomen nicht mehr korrekt getrennt werden und die Zellteilung wird gestört [21]. Beispiele für Mitose-Hemmer sind die Vinca-Alkaloide wie Vincristin und Vinblastin oder synthetische Derivate wie Vinorelbin [33]. Vinca-Alkaloide sind Alkaloide, die aus verschiedenen Pflanzengattungen der Hundsgiftgewächse isoliert werden können. Vinca-Alkaloide binden an Tubulin und verhindern dessen Polymerisation zu Mikrotubuli, wodurch der Spindelapparat nicht gebildet werden kann (**Abbildung 9**).

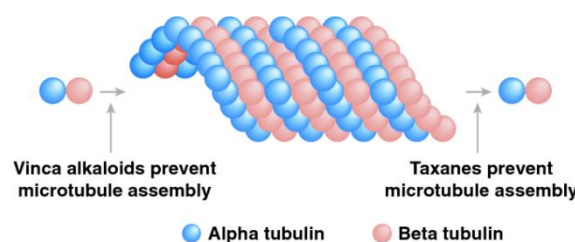


Abbildung 9: Gleichgewicht zwischen Aufbau (Polymerisation) und Abbau (Depolymerisation) der Mikrotubuli. Abbildung verändert nach [35].

Im Gegensatz zu den Vinca-Alkaloiden wirken Taxane (z. B. Paclitaxel) auf die Depolymerisation der Mikrotubuli ein [34]. Damit stabilisieren Taxane die Mikrotubuli. Jedoch sind Mikrotubuli und der Spindelapparat dynamische Konstrukte, deren Funktion von einer kontinuierlichen Polymerisation (Aufbau) und Depolymerisation (Abbau) abhängig sind. Das Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation ermöglicht den Mikrotubuli den gerichteten Transport der Chromosomenpaare durch die Zelle. Durch Hemmung der Mikrotubuli-(De-)Polymerisation wird der Spindelapparat funktionsunfähig und die Mitose bleibt in der Metaphase stecken

Wirkstoffklasse: Enzym-Inhibitoren

Enzyme sind katalytisch aktive Proteine, d. h. sie beschleunigen biochemische Reaktionen, indem sie die benötigte Aktivierungsenergie senken, ohne dass sie dabei selbst verbraucht oder nachhaltig verändert werden. Enzyme sind dabei hoch spezifisch: ihr aktives Zentrum bindet nur ein spezifisches Substrat und wandelt es in ein spezifisches Produkt um (**Abbildung 10**).

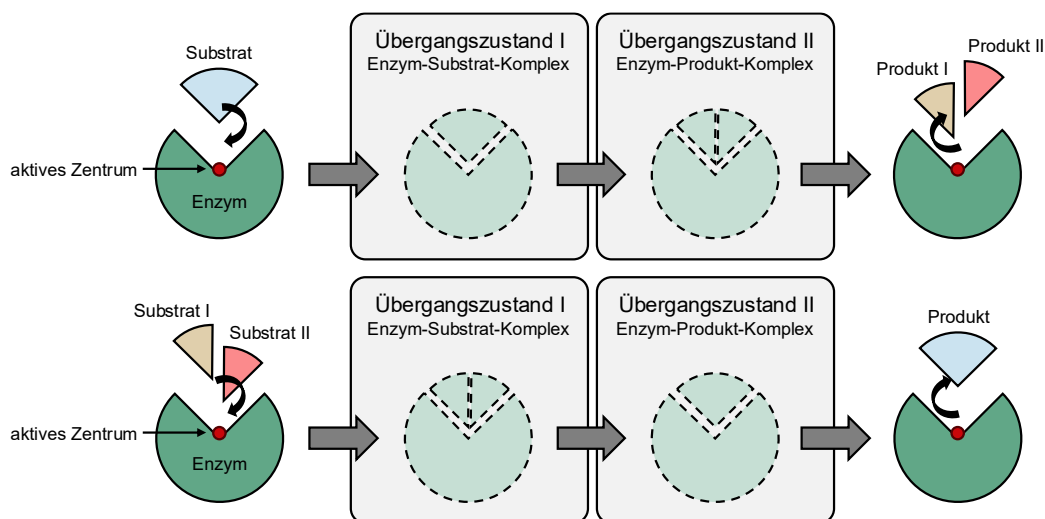


Abbildung 10: Übersicht der Reaktionsschemata von Enzymen.

Enzyme katalysieren dabei unterschiedliche Reaktionen, um ihre Substrate in die jeweiligen Produkte umzusetzen. Entsprechend der katalysierten Reaktion werden Enzyme in sieben Hauptklassen unterteilt werden [36]:

- Oxidoreduktasen: Katalysieren Redoxreaktionen
- Transferasen: Übertragen funktionelle Gruppen
- Hydrolasen: Spalten chemisch Bindungen durch Wasser
- Lyasen: Spalten Bindungen ohne Wasser oder Redoxreaktionen
- Isomerasen: Katalysieren Umlagerungen innerhalb eines Moleküls
- Ligasen: Verknüpfen Moleküle unter Energie (Adenosintriphosphat; ATP)-Verbrauch
- Translokasen: Transportieren Moleküle durch Zellmembranen

Sie sind an nahezu allen Lebensprozesse und ermöglichen die strenge Regulation von Stoffwechselwegen durch gezielte Aktivierung und Inhibition. Enzym-Inhibitoren sind Moleküle, die spezifisch die Aktivität von bestimmten Enzymen reduzieren oder vollständig hemmen. Enzym-Inhibitoren können somit eingesetzt werden, um Signalkaskaden oder biochemische Prozesse zu unterbrechen [37]. Enzym-Inhibitoren binden an ein Enzym und verändern dessen räumliche Struktur, wodurch das Enzym nicht mehr in der Lage ist, sein Substrat zu binden, umzusetzen oder das Reaktionsprodukt freizusetzen. Hemmt man Enzyme, die für das Zellüberleben, -wachstum oder an der Zellteilung beteiligt sind, können diese Hemmstoffe zur Behandlung von Tumoren verwendet werden [21,38]. Beispiele für bekannte Enzym-Inhibitoren in der Onkologie sind:

- **Histon-Deacetylase-Inhibitoren [39]:** Histon-Deacetylasen regulieren die Genexpression (und damit die Proteinsynthese) durch Modifikation der DNA auf Ebene der Chromatinstruktur (spezifische Faltungsebene der DNA). Die Hemmung dieser Enzyme kann in Tumorzellen Apoptose (programmierter Zelltod) auslösen (Beispiel: Vorinostat).
- **PARP-Inhibitoren [40]:** Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Enzyme reparieren DNA-Schäden. Die PARP-Inhibition führt zur Akkumulation von DNA-Schäden in den betroffenen Zellen. Damit kann der Zelltod besonders stark in Zellen mit defekten DNA-Reparaturmechanismen (z. B. Tumor-spezifische Mutationen in BRCA1/2-Genen) ausgelöst werden (Beispiel: Olaparib).
- **Proteasom-Inhibitoren [41]:** Proteasomen sind Proteinkomplexe, die den Abbau von Proteinen in der Zelle verantwortlich sind. Ihre Hemmung führt zur Anhäufung von fehlerhaften Proteinen und damit zur Störung des Stoffwechsels und final zum Zelltod (Beispiel: Bortezomib).

Fokus: Kinase-Inhibitoren

Kinasen sind eine Unterklasse von Enzymen, die die Übertragung von Phosphatgruppen von einer energiereichen Verbindung wie ATP auf ein anderes Protein katalysieren (Phosphorylierung). Phosphorylierungen spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Stoffwechselwegen, Signalkaskaden und dem Voranschreiten des Zellzyklus, denn Phosphorylierungen ermöglichen das selektive An- und Abschalten von spezifischen Enzymaktivitäten [42]. Deregulierte Kinasen stehen häufig in Zusammenhang mit Pathologien wie Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen. Kinase-Inhibitoren zielen auf spezifische Kinasen ab, die in Krebszellen häufig mutiert oder überaktiv sind [42]. Beispiele sind EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) und BCR-ABL, die in bestimmten Krebsarten eine Schlüsselrolle spielen. Kinase-Hemmer mit verringerter Spezifität, die gleichzeitig mehrere Kinasen inhibieren und dadurch verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen können, werden Multi-Kinase-Inhibitoren

genannt. Häufig handelt es sich bei Kinase-Inhibitoren um oral verfügbare Arzneimittel, die keine parenterale Applikation bzw. Zubereitung benötigen.

- **Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren [42]:** Diese Inhibitoren hemmen Cyclin-abhängige Kinasen (CDK). Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation und dem Fortschritt des Zellzyklus. Eine Blockade der CDKs kann dazu führen, dass die Zellteilung im Zellzyklus blockiert wird und die betroffene Zelle in den Zelltod geschickt wird (Beispiel: Palbociclib).
- **Serin/Threonin-Kinase-Inhibitoren [42]:** Viele Kinasen phosphorylieren spezifische Serin- oder Threonin-Motive. Serin/Threonin-Kinasen sind an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt. Damit können diese Kinase-Inhibitoren in viele metabolische Prozesse eingreifen (Beispiel: Trametinib).
- **Tyrosin-Kinase-Inhibitoren [42]:** Tyrosinkinasen sind Enzyme, die Signale in Zellen weiterleiten, insbesondere zum Wachstum und Überleben. Diese Inhibitoren blockieren die Aktivität der Tyrosin-Kinasen und stoppen somit das Wachstum von Krebszellen (Beispiel: Imatinib).
- **Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren [42]:** Rezeptor-Tyrosinkinasen sind Rezeptoren auf der Zelloberfläche und werden häufig durch Wachstumsfaktoren aktiviert. Dabei können die ausgelösten Effekte Einfluss auf das Zellüberleben und -wachstum haben, u. a. wird die Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße) durch diese Art von Rezeptoren reguliert (Beispiele: Erlotinib).

WIRKSTOFFKLASSE: ANTI-HORMONTHERAPEUTIKA

Anti-Hormontherapien sind gezielte Behandlungsansätze, die auf Krebsarten abzielen, die von Hormonen wie Östrogen, Progesteron oder Testosteron beeinflusst werden [21]. Diese Therapieform wird häufig bei hormonabhängigen Tumoren wie Brust- oder Prostatakrebs eingesetzt, denn bei diesen Tumorarten fördern Hormone das Tumorwachstum [43]. Die Anti-Hormontherapie greift hier ein und unterbricht hormonabhängige Signalwege, um das Tumorwachstum zu hemmen. Die Wirkung basiert dabei auf der Blockade von Hormonrezeptoren oder der Reduktion der Hormonproduktion. Dies kann z. B. mit Antagonisten erreicht werden, die an Hormonrezeptoren binden, ohne diese zu aktivieren und die intrazellulären Signalkaskaden auszulösen. Damit verhindern Rezeptor-Antagonisten, dass die natürlichen Liganden ihre Wirkung entfalten können (Beispiel: Fulvestrant) [44]. Neben den Rezeptor können auch Enzyme der Hormonsynthese gehemmt werden. Aromatasehemmer blockieren das Enzym Aromatase, das für die Umwandlung von Androgenen in Östrogene verantwortlich ist. Durch die Hemmung der Aromatase sinkt der Östrogenspiegel im Körper (Beispiele: Anastrozol) [45]. Antagonisten vermittelnder Signalstoffe

wie des *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) reduzieren die Produktion von Östrogen oder Testosteron, indem sie die Freisetzung von Gonadotropinen (z. B. Follitropin) aus der Hypophyse hemmen [46]. Diese Therapieform kann in Kombination mit anderen Therapieansätzen z. B. der Immunotherapie eingesetzt werden, um die Effektivität der Therapie zu erhöhen [47]. Dabei gilt es zu beachten, dass Anti-Hormontherapien nicht auf hormonunabhängige Tumoren wirken.

WIRKSTOFFKLASSE: RADIOTHERAPEUTIKA

Radiotherapeutika sind radioaktive Substanzen, die gezielt zur Diagnose oder Therapie von Krebserkrankungen eingesetzt werden [48]. Indem sie ionisierende Strahlung abgeben, können sie Krebszellen zerstören. Radiotherapeutika schädigen Tumorzellen durch direkte DNA-Schädigung durch Strangbrüche in der DNA. Der zugrunde liegende Mechanismus ist jedoch (Zellzyklus-)unspezifisch und trifft gesunde Zellen ebenso. Besondere für schwer behandelbare Tumoren oder Metastasen sind Radiotherapeutika wichtig. Beispiele hierfür sind Radium-223 bei Knochenmetastasen (bei Prostatakrebs) und Iod-131 bei Schilddrüsenkrebs [49,50]. Nach Art der ionisierenden Strahlung können drei Arten von Radiotherapeutika unterschieden werden: alpha-, beta- und gamma-Strahler [51]. Diese drei Typen unterscheiden sich in der Art der emittierten Strahlung. Alphateilchen besitzen eine hohe Energie, aber nur eine sehr kurze Reichweite. Dagegen weisen Gamma-Strahler höhere Reichweiten – wodurch sie tiefer in Gewebe eindringen können – aber niedrigere Energielevel auf, wodurch sie in diagnostischen Verfahren genutzt werden [51].

WIRKSTOFFKLASSE: GLUCOCORTICOIDE

Glucocorticoide sind eine vielseitige Komponente der Krebstherapie, denn sie wirken sowohl unterstützend bei der Linderung von Nebenwirkungen (Co-Medikation) als auch tumorhemmend (bei bestimmten Krebsarten). Bekannte Beispiele sind das Dexamethason und Prednisolon. Die Hauptanwendungen von Steroiden in der Krebstherapie ist die Reduktion von Nebenwirkungen durch Co-Medikation während Chemotherapien [52]. Die Gabe von Steroiden reduziert das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, reduziert Entzündungsreaktionen und erhöht die Appetitanregung, um einem Gewichtsverlust entgegenzuwirken. Darüber hinaus können Glucocorticoide eine direkte hemmende Wirkung ausüben, dies ist jedoch auf sehr spezifische Tumorzellen beschränkt (z. B. maligne Lymphocyten) [53].

ARZNEIMITTEL BEI CT | BESONDERHEITEN

Im Bereich CT sind heute viele Therapeutika, die wir zur Patientenversorgung bereitstellen, biotechnologisch hergestellte Proteine (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 [62]. Sie werden verwendet, um körpereigene Proteine zu ersetzen (z. B. Insulin) oder gezielt Proteine im Körper abzufangen (z. B. Antikörper). Da es sich bei ihnen 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 z. B. 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.

MOLEKULARE STRUKTUR VON ANTIKÖRPERN

Im Bereich CT stehen verschiedene Wirkstoffklassen zur Patientenversorgung zur Verfügung, wobei gerade Biologika und therapeutischen Proteine aus dem Praxisalltag nicht mehr weg zu denken. Häufig handelt es sich dabei um Antikörper, eine besondere Klasse von Molekülen, die durch ihre spezielle Struktur und hohe Spezifität gekennzeichnet sind (**Abbildung 11**).

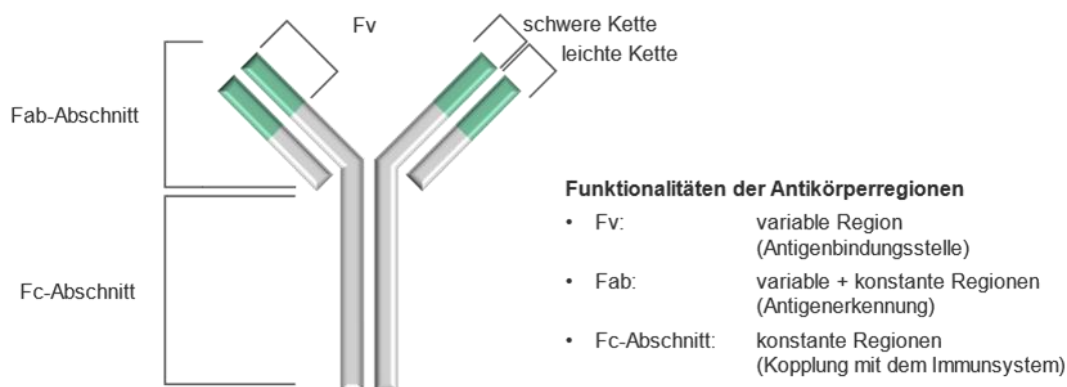


Abbildung 11: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers.

Antikörper zeichnen sich durch eine komplexe molekulare Struktur und Faltung aus, die die hohe Selektivität und Spezifität gegenüber ihren Zielstrukturen (Antigene) ermöglicht. Wichtig ist hierbei vor allem die Fv-Region. Durch Veränderungen in diesem Bereich ist es dem Immunsystem möglich, auf Krankheitserreger zu reagieren. Mittels biochemischer und biotechnologischer Fortschritte ist es heute möglich, diese Moleküle zu *designen*, damit sie sich gezielt gegen bestimmte Molekülstrukturen richten.

Internationale Antikörper-Nomenklatur

Der *international non-proprietary name* (INN) ist eine Bezeichnung, die weltweit eindeutig mit der Wirkstoffstruktur verknüpft ist. 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 jedoch 2022 überarbeitet (**Tabelle 2**) [66].

Tabelle 2: 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-	fungal		
	-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		

Der INN wird niemals rückwirkend geändert, gelöscht oder neu vergeben. Antikörper, die nach der Vorgänger-Nomenklatur benannt wurden, behalten ihren Namen. Nach 2022 neuzugelassene Wirkstoffe werden entsprechend der neuen Nomenklatur benannt.

BIOLOGIKA & BIOSIMILARS

Ein Biosimilar ähnelt einem bereits zugelassenen Biologikum. Es weist 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 technischen Aufwands wächst der Biosimilar-Markt stetig weiter und rund die Hälfte aller Zulassungen sind heute Biosimilars [63,64]. 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. Struktur, 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.“ [65].

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 [54]. 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 z. B. 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 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 12**).



Abbildung 12: 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 [55].

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 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 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- und Abluftsysteme und Sterilwerkbänke), 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 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 z. B. Infusionsfilter. Für Biologika ist dies gefährlich, da sie durch die entstehenden Scherkräfte zerstört werden können. Die Auswahl des zu verwendeten Spikes (**Abbildung 13**) erfolgt entsprechend der gültigen Fachinformationen und Wirkstoff-individuell.



Abbildung 13: Beispiele für (Entnahme-)Spikes. **A:** Mini-Spike® Filter (blau); **B:** Mini-Spike® (grün); **C:** Mini-Spike® Chemo (rot). Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [56-58].

PARTIKEL- & INFUSIONSFILTER

Partikelfilter werden zur Vermeidung bakterieller und partikulärer Kontaminationen beim Aufziehen der Wirkstofflösung in eine Transferspritze verwendet (**Abbildung 14**). 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 14: 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) [59-61].

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 [77].

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 (unter anderem 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 unter anderem 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

WICHTIGE ANTIKÖRPER BEI CT

In der Onkologie spielen monoklonale Antikörper eine zentrale Rolle, denn sie bieten gezielte Wirksamkeit, entweder durch direkte Hemmung ihrer Zielstrukturen oder Förderung der Immunantwort. Die Wahl des Antikörpers hängt dabei jedoch von der Art des Tumors und seiner molekularen Signatur ab.

Anti-CD20-Antikörper

- Rituximab (MabThera®): Führt zum Absterben von B-Zellen durch Aktivierung des Immunsystems [67].
- Obinutuzumab (Gazyvaro®): Ähnlich wie Rituximab, jedoch mit verstärkter Antikörper-abhängiger Zytotoxizität [68].

Anti-EGFR-Antikörper

- Cetuximab (Erbix®): Blockiert die EGFR-Signalkaskade, die Zellwachstum fördert [69].
- Panitumumab (Vectibix®): Ähnlich wie Cetuximab, jedoch vollständig humaner Antikörper, wodurch das Risiko allergischer Reaktionen geringer ist [70].

Anti-VEGF-Antikörper

- Bevacizumab (Avastin®): Hemmt die Angiogenese, die Tumore zur Nährstoffversorgung und Metastasierung benötigen [71].

HER2-gerichtete Antikörper

- Trastuzumab (Herceptin®): Blockiert die HER2-Signalkaskade und aktiviert das Immunsystem (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) [72].
- Pertuzumab (Perjeta®): Hemmt die HER2-Signalkaskade durch Hemmung der Bindung von HER2 an andere HER-Familien-Rezeptoren [73].

Immun-Checkpoint-Inhibitoren:

- Pembrolizumab (Keytruda®): Reaktiviert die Immunantwort, indem es die Hemmung der T-Zellen durch Tumorzellen aufhebt (Ziel: *programmed cell death protein 1*, PD-1) [74].
- Atezolizumab (Tecentriq®): Ähnlich wie PD-1-Antikörper, blockiert die Hemmung der T-Zellen durch Tumorzellen (Ziel: *programmed cell death 1 ligand 1*, PD-L1) [75].
- Ipilimumab (Yervoy®): Fördert die T-Zell-Aktivierung und aktiviert so das Immunsystem (Ziel: *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*, CTLA-4) [76].

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bezeichnung
CT	Chemotherapie (& Zytostatika)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
NSCLC	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs
SCLC	Kleinzelliger Lungenkrebs
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
MTX	Methotrexat
5-FU	5-Fluorouracil
DHFT	Dihydrofolatreduktase
ATP	Adenosintriphosphat
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
GnRH	<i>Gonadotropin releasing hormone</i> (Gonadoliberin)
INN	<i>international non-proprietary name</i> (internationaler Freiname)
ADCC	<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> (Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i>
PD-L-1	<i>programmed cell death 1 ligand 1</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i> (Zytotoxisches T-Lymphozyt-assoziiertes Protein 4)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schema des Zellzyklus. Der Zellzyklus lässt sich in aufeinander aufbauende Phasen aufteilen: die G ₁ -, S- und G ₂ -Phase (zusammen: Interphase) und die darauffolgende M-Phase. Der Übergang zwischen den Phasen wird streng an spezifischen Schritten (checkpoint) kontrolliert. Die G ₀ -Phase ist die Ruhephase in der keine Zellteilung vorbereitet wird.	6
Abbildung 2: Kennzeichen von entarteten Zellen. Typische Kennzeichen sind die Umgehung des Immunsystems, der Widerstand gegen Wachstumshemmer, Zellwachstum und Verlust der Zellzykluskontrolle, Angiogenese und genetische Instabilität, die zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber weiteren genetischen Mutationen führt. Abbildung verändert nach [10].	8
Abbildung 3: Grundlegende Unterschiede zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Neoplasien. Die Abgrenzbarkeit bzw. Invasivität von Tumoren ist eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Abgrenzung dieser Tumoreigenschaft. Abbildung verändert nach [12].	10
Abbildung 4: Die global am häufigsten auftretenden Krebsarten im Jahr 2022 bei (a; oben) Männern und (b; unten) Frauen. Abbildung verändert nach [17].	14
Abbildung 5: Die global am häufigsten auftretenden Krebstodesfälle im Jahr 2022 bei (a; oben) Männern und (b; unten) Frauen. Abbildung verändert nach [17].	15
Abbildung 6: Globale Verteilung der Neuzulassungen von Anti-Tumorwirkstoffen im Zeitraum von 1990-2022. Abbildung verändert nach [19].	16
Abbildung 7: Wirkmechanismus von Cisplatin. Abbildung verändert nach [23].	18
Abbildung 8: Interkalation in DNA-Helices. Abbildung verändert nach [25].	19
Abbildung 9: Gleichgewicht zwischen Aufbau (Polymerisation) und Abbau (Depolymerisation) der Mikrotubuli. Abbildung verändert nach [35].	20
Abbildung 10: Übersicht der Reaktionsschemata von Enzymen.	21
Abbildung 11: Aufbau und funktionelle Einteilung eines Antikörpers.	25
Abbildung 12: Definition der pH-Skala. Dabei gilt: pH>7: die Lösung ist basisch; pH=7: die Lösung ist neutral; pH<7: die Lösung ist sauer. Abbildung verändert nach [55].	29
Abbildung 13: Beispiele für (Entnahme-)Spikes. A: Mini-Spike® Filter (blau); B: Mini-Spike® (grün); C: Mini-Spike® Chemo (rot). Bildquelle: B. Braun (Hersteller) [56-58].	31
Abbildung 14: 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) [59-61].	32

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Nomenklatur von Tumoren entsprechend ihrer Histologie [14].12

Tabelle 2: Aktuelle Nomenklatur bei monoklonalen Antikörpern (gültig seit 2022) [110].26

QUELLENVERZEICHNIS

-
- [1] <https://flexikon.doccheck.com/de/Onkologie>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [2] <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/wie-krebs-entsteht.html>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [3] <https://flexikon.doccheck.com/de/Tumor>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [4] <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cell-Cycle>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [5] Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. *Sunderland (MA): Sinauer Associates*. 2000. ISBN-10: 0-87893-106-6 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9876/>)
 - [6] Molinari M. Cell cycle checkpoints and their inactivation in human cancer. *Cell Prolif*. 2001. **33**:261–274. doi:10.1046/j.1365-2184.2000.00191.x
 - [7] <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [8] Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000. **100**:57-70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
 - [9] Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011. **144**:646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
 - [10] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022. **12**:31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
 - [11] <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [12] Patel A. Benign vs malignant tumors. *JAMA Oncol*. 2020. **6**:1488. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2592.
 - [13] <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [14] <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/tumors.html>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [15] <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/site.html>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [16] https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/cancer-cases-and-deaths-rise-eu-2023-10-02_en
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [17] Bray F et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024. **74**:229-263. doi:10.3322/caac.21834.
 - [18] <https://www.anticancerfund.org/en/database-cancer-drugs>, Stand: 07/2024
(Aufgerufen am 21.11.2024)
 - [19] Li M et al. Disparities in availability of new cancer drugs worldwide: 1990-2022. *BMJ Global Health*. 2024. **9**:e015700. doi:10.1136/bmjgh-2024-015700.
 - [20] <https://flexikon.doccheck.com/de/Zytostatikum>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [21] <https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kompodium-internistische-onkologie/klassische-zytostatika-gruppierungen>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [22] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Cyclophosphamid_424
(Aufgerufen am: 02.12.2024)

- [23] Alassaf N and Attia H. Autophagy and necroptosis in cisplatin-induced acute kidney injury: Recent advances regarding their role and therapeutic potential. *Front Pharmacol.* 2023. **14**:1103062. doi:10.3389/fphar.2023.1103062.
- [24] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Doxorubicin_1181
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [25] Pöhlmann T and Jurk M. Aufarbeitung und chemische Analytik von Nucleinsäuren. Erschienen in: Kurreck J, Engels JW and Lottspeich F. Bioanalytik. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. 2022. doi:10.1007/978-3-662-61707-6_31.
- [26] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Methotrexat_1187
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [27] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Fluorouracil_633
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [28] Vos SM et al. All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011. **12**:827–841. doi:10.1038/nrm3228.
- [29] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Irinotecan_41267
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [30] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Topotecan_26435
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [31] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Doxorubicin_1181
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [32] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Mitoxantron_1836
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [33] <https://flexikon.doccheck.com/de/Vincaalkaloid>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [34] <https://flexikon.doccheck.com/de/Taxan>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [35] Link W. Cancer Therapy. In: Principles of Cancer Treatment and Anticancer Drug Development. Springer, Cham. 2019. doi:10.1007/978-3-030-18722-4_2.
- [36] Moss GP. Recommendations of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology on the Nomenclature and Classification of Enzymes by the Reactions they Catalyse. IUPAC-IUBMB (Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN))
- [37] <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/enzyme-inhibitor>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [38] <https://www.gelbe-liste.de/onkologie/enzyme-onkologie-diagnostik-therapie>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [39] Eckschlager T et al. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci.* 2017. **18**:1414. doi:10.3390/ijms18071414.
- [40] Davar D et al. Role of PARP Inhibitors in Cancer Biology and Therapy. *Curr Med Chem.* 2012. **19**:3907–3921. doi:10.2174/092986712802002464.
- [41] Nunes AT and Annunziata CM. Proteasome Inhibitors: Structure and Function. *Semin Oncol.* 2018. **44**:377–380. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.01.004.
- [42] Kannaiyan R and Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018. **18**:1249–1270. doi:10.1080/14737140.2018.1527688.
- [43] <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [44] Nathan MR and Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther.* 2017. **5**:17-29. doi:10.1007/s40487-017-0046-2.
- [45] <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/aromatase-inhibitor>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)

- [46] Schally AV et al. The development of growth hormone-releasing hormone analogs: Therapeutic advances in cancer, regenerative medicine, and metabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024. **26**. doi:10.1007/s11154-024-09929-2.
- [47] Wang Y and Minden A. Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022. **23**:11046. doi:10.3390/ijms231911046.
- [48] Liu Z et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019. **9**:1303–1322. doi:10.7150/thno.30309.
- [49] Humm JL et al. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015. **91**:898-906. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.061.
- [50] Flux G et al. Iodine-131 and Iodine-131-Meta-iodobenzylguanidine Dosimetry in Cancer Therapy. *Semin Nucl Med*. 2022. **52**:167-177. doi:10.1053/j.semnuclmed.2021.11.002.
- [51] Donya M et al. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014. **4**:437–448. doi:10.5339/gcsp.2014.57.
- [52] Khadka S et al. Glucocorticoid regulation of cancer development and progression. *Front Endocrinol*. 2023. **14**. doi:10.3389/fendo.2023.1161768.
- [53] Smith LK and Cidlowski JA. Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes. *Prog Brain Res*. 2010. **182**:1–30. doi:10.1016/S0079-6123(10)82001-1.
- [54] Rekonstitution: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/_FAQ/Klinische-Pruefung/Pharmazeutische-Qualitaet/Rekonstitution/faq-liste.html (Aufgerufen am: 07.10.2024)
- [55] pH-Wert des Wassers: <https://alb-filter.com/blogs/ratgeber/ph-wert-wasser> (Aufgerufen am: 07.10.2024)
- [56] Mini-Spike® Filter: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike-filter.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [57] Mini-Spike®: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [58] Mini-Spike® Chemo: <https://www.bbraun.de/de/products/b54/mini-spike-chemo.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [59] Sterifix® Injektionsfilter: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/sterifix-injektionsfilter.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [60] Sterifix®: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/sterifix.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [61] Intrapur® Lipid: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/intrapur-lipid.html> (Aufgerufen am: 14.10.2024)
- [62] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera> (Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [63] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro> (Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [64] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux> (Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [65] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix> (Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [66] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin> (Aufgerufen am: 02.12.2024)
- [67] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin> (Aufgerufen am: 02.12.2024)

- [68] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [69] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [70] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [71] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
(Aufgerufen am: 02.12.2024)
 - [72] Biologikum: <https://flexikon.doccheck.com/de/Biologikum>
(Stand: 06.09.2024).
 - [73] 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.
 - [74] 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).
 - [75] GBA Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b
(Stand: 07.09.2024).
 - [76] 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)
 - [77] 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.
-