



MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

In Österreich eingesetzte monoklonale Antikörper

verfasst von / submitted by

Esra Salem

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2022 / Vienna 2022

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA066605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.Prof. Mag. Dr. Ernst Urban

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich während des Erstellen dieser Masterarbeit unterstützt haben.

Mein Dank gebührt meinem Univ.-Prof. Dr. Ernst Urban, der mir die Möglichkeit gab, im Department der pharmazeutischen Chemie meine Masterarbeit zu schreiben und mir stets mit Tat und Rat zur Seite stand. Sein ermutigendes Feedback war ein großer Antriebsmotor.

Ich möchte mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Vor allem bei meiner Mutter Ayda, die nie ihren Glauben an mich verloren hat und eine essentielle Rolle in meinem Erfolg spielt.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Schwester Heba, die mir eine große Stütze bei der Betreuung meiner Tochter war. Auch ein Danke an Samar und Mohamed, die mich beim Schreiben der Arbeit unterstützt haben.

Zu guter Letzt gebührt mein Dank Malika und Amir für ihre Geduld und Unterstützung auf diesem langen Weg.

1 Inhaltsverzeichnis

2	MONOKLONALE ANTIKÖRPER	5
2.1	AUFBAU.....	5
2.2	WICHTIGE EFFEKTORFUNKTIONEN DER ANTIKÖRPER-KLASSEN	6
2.3	HERSTELLUNG DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER.....	7
2.4	NOMENKLATUR DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER.....	7
3	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER ANTINEOPLASTISCHEN THERAPIE.....	9
3.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER ANTINEOPLASTISCHEN THERAPIE	10
4	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER HÄMATOLOGIE	28
4.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER HÄMATOLOGIE	28
5	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER OSTEOLOGIE	32
5.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER OSTEOLOGIE	32
6	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER RHEUMATOLOGIE	35
6.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER RHEUMATOLOGIE.....	35
7	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER NEUROLOGIE	42
7.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER NEUROLOGIE.....	42
8	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER ZUR PROPHYLAXE VON MIGRÄNE.....	48
8.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER MIGRÄNE-THERAPIE.....	48
9	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER GASTROENTEROLOGIE	50
9.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER GASTROENTEROLOGIE	50
10	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER DERMATOLOGIE	53
10.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER DERMATOLOGIE.....	53
11	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER PNEUMOLOGIE UND ALLERGOLOGIE	61
11.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER PNEUMOLOGIE UND ALLERGOLOGIE	61
12	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER KARDIOLOGIE	65

12.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER KARDIOLOGIE	65
13	INDIKATION MONOKLONALER ANTIKÖRPER BEI VIRALEN INFEKTIONEN	67
13.1	TARGETS DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER COVID-19-THERAPIE	67
14	ZUSAMMENFASSUNG.....	69
15	ABSTRACT	70
16	LITERATURVERZEICHNIS	71

2 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper können für vielfältige Therapien eingesetzt werden. Sie gelten als hochspezifisch, da sie Antigene mit hoher Spezifität und Affinität binden und deren Stoffwechsel unterbinden. Vor allem in der Krebstherapie gelten monoklonale Antikörper als großer Erfolg. Im Gegensatz zu einer Chemotherapie, erreicht man einen Effekt, auch wenn die Tumorzellen nicht proliferieren. In der Chemotherapie erfolgt nur ein Angriff im Zellzyklus, während die Antikörper-Therapie in der Lage ist ruhende Metastasen anzugreifen.

2.1 Aufbau

Sie bestehen aus 2 schweren (Heavy) und 2 leichten (Light) Proteinketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Sie sind in Fab- und Fc-Fragmenten unterteilt. Die Fab-Fragmente bestehen aus der variablen Region (VL und VH), sowie aus einer einzigen konstanten Region (CH1 und CL). Innerhalb der variablen Region befinden sich 3 Complimentary Determining Regionen (CDR) und 4 Framework Regionen (FR), die für die Antigenerkennung ausschlaggebend sind. Das Fc-Fragment ist für die Effektorfunktion verantwortlich und besteht aus zwei bis drei konstanten Domänen (CH2 und CH3, ev. CH4). Bei den meisten Antikörperklassen sind die Fab- und Fc-Regionen über Gelenkregionen verbunden. Nur IgM und IgE haben keine Gelenkregionen, jedoch verfügen sie über eine zusätzliche konstante Domäne. Es gibt fünf verschiedene Immunglobulin Klassen IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA (IgA1 und IgA2), IgM, IgD sowie IgE. Ebenfalls unterscheiden sich die Isotypen in der Glykosylierung. Die variable Region, wo sich die Antigenbindungsstelle befindet, ist nicht glykosyliert. Somit ist es möglich, im Gegensatz zu den Fc-Fragmenten, die Fab-Fragmente in *Escherichia coli* herzustellen.¹

¹ Angelika Vollmar, Ilse Zündorf, und Theodor Dingermann, *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoff*, 2. Aufl. (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013).

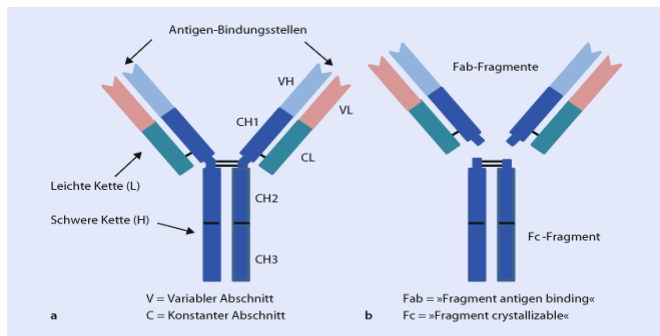


Abb. 1: Fab- und Fc- Fragmente der Antikörper²

2.2 Wichtige Effektorfunktionen der Antikörper-Klassen

Die fünf Antikörper Klassen besitzen unterschiedliche Funktionen. Das Hauptimmunglobulin IgG (Monomer) und IgM (Pentamer) sind für die Komplementaktivierung zuständig. Sie heften sich an der Oberfläche des Erregers an und somit kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems. Die Phagozyten (Entzündungszellen) docken an die Komplementrezeptoren an und somit kommt es zur Lyse auf der Membran des Erregers.

Außerdem ist das IgG auch für die Neutralisierung, Opsonisierung (=Antikörper binden an Antigene und machen Erreger verlockend für Phagozyten/Makrophagen), sowie für ADCC (Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität) zuständig.

Neutralisierung erfolgt durch die Bindung von den Antikörpern an Toxine, sodass sie sich auf die Zelloberfläche nicht freisetzen können. ADCC bedeutet, dass die Antikörper über den Fc-Teil (besitzt Effektorfunktion) am Fc-Rezeptor der Natürlichen Killerzellen bindet und sich über die variable Region gegen die Zielzelle richtet und diese vernichtet. IgG Klassen sich am einfachsten herzustellen und haben die längste Halbwertszeit von 20 Tagen. IgA1 und IgA2 (Monomer und Dimer) ist für die Abwehr in Schleimhäuten zuständig und daher für die passive neonatale Immunität verantwortlich.³

² (https://media.springernature.com/original/springer-static/image/chp:10.1007%2F978-3-662-45114-4_3/MediaObjects/330469_1_De_3_Fig1_HTML.gif)

³ Kenneth Murphy und Casey Weaver, „Grundbegriffe der Immunologie“, *Janeway Immunologie*, 23. April 2018, 3–46, https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_1.

ADCC

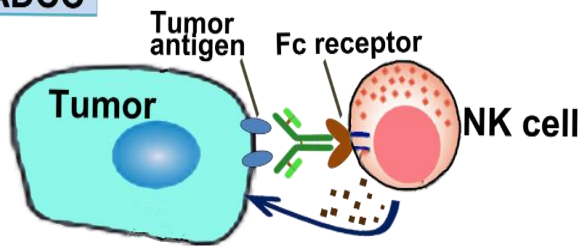


Abb. 2 ADCC⁴

2.3 Herstellung der monoklonalen Antikörper

„Die kontrollierte und reproduzierbare Herstellung von MAKs durch die von Milstein & Köhler entwickelte Hybridom-Technik ermöglichte die Translation in die klinische Therapie. Hierfür werden zuerst Mäuse mit dem Zielantigen immunisiert. Antikörper-produzierende B-Zellen aus diesen Mäusen werden mit unbegrenzt teilbaren Myelomazellen fusioniert. Die hieraus entstandenen Hybridzellen werden selektiert auf Epitop-Bindungsstärke ihrer Antikörper und möglichst geringer Kreuzreaktion mit anderen Antigenen. Die gewünschten Antikörper können nun in theoretisch unbegrenzter Menge und gleichbleibender Qualität produziert werden.“⁵

2.4 Nomenklatur der Monoklonalen Antikörper

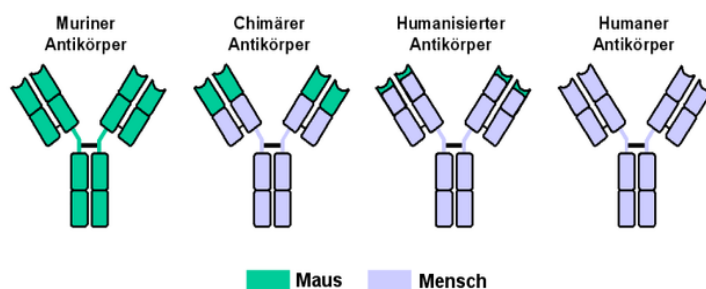
Suffix -MAB (monoclonal antibody)

-OMAB muriner AK

-XIMAB chimärer AK

-ZUMAB humanisierter AK

-HUMAB humaner AK



6

Abb. 3: Monoklonale Antikörper

⁴ [https://th.bing.com/th/id/R.9e201eacdf89cd98ec69b2b1f42f1d9a?rik=3l01hVSOs9dSXg&riu=http%3a%2f%2fwww.antagenbeijing.com%](https://th.bing.com/th/id/R.9e201eacdf89cd98ec69b2b1f42f1d9a?rik=3l01hVSOs9dSXg&riu=http%3a%2f%2fwww.antagenbeijing.com%2f)

⁵ Tom Herschel, Ali El-Armouche, und Silvio Weber, „Monoklonale Antikörper“, *Dtsch Med Wochenschr* 141, Nr. 19 (19. September 2016): 1390–94.

⁶ <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=n3y5L1IM&id=189FF0AF633652CADF3AB073998E166D45C9>

Die Nomenklatur hängt von der DNA-rekombinationstechnischen Herstellung der Antikörper ab. Zuerst wurden murine Antikörper zur Therapie zugelassen. Bei denen die variable und konstante Domäne vollständig aus Mausproteinen bestehen. Anschließend wurden chimäre Antikörper zugelassen, bei denen die konstante Region durch humane Sequenzen ersetzt wurden. Humanisierte Antikörper bestehen aus 10% Mausprotein, da die variable und die konstante Domäne durch humane Sequenz ersetzt wurde. Humane Antikörper bestehen vollständig aus Humanprotein. Murine Antikörper weisen eine erhöhte Immunogenität und eine erhöhte Eliminationsrate auf, weshalb murine Sequenzen vollständig bzw. teilweise durch humane Sequenzen ersetzt wurden.⁷

⁷ Herschel, El-Armouche, und Weber.

3 Indikation monoklonaler Antikörper in der antineoplastischen Therapie

1. CETUXIMAB: ERBITUX[®] , (seit 2004): kolorektales Karzinom, Plattenepithelkarzinom
2. PANITUMUMAB, VECTIBIX[®] (seit 2008): Kolonkarzinom
3. PERTUZUMAB, PERJETA[®] seit 2013): metastasierendes Mammakarzinom
4. NECITUMUMAB, PORTRAZZA[®] (seit 2017): nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom
5. TRASTUZUMAB EMTANSIN, KADCYLA[®] (seit 2014): metastasierendes Mammakarzinom
6. OLARATUMAB, LARTRUVO[®] (seit 2017): Weichteilsarkome
7. RAMUCIRUMAB, CYRAMZA[®] (seit 2017): Magen-, Darm- und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, metastasierendem Kolorektalkarzinom
8. SILTUXIMAB, SYLVANT[®] (seit 2015): Castleman's Disease (seltene, lymphoproliferative Erkrankungen)
9. RITUXIMAB, MABTHERA[®] (seit 2006): CLL, NHL und follikuläres Lymphom
10. IBRITUMOMAB TIUXETAN, ZEVALIN[®] (seit 2004): malignes Lymphom
11. OFATUMUMAB, ARZERRA[®] (seit 2010): chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
12. OBINUTUZUMAB, GAZYVARO[®] (seit 2015): chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
13. BRENTUXIMAB VEDOTIN, ADCETRIS[®] (seit 2013): Rezidivierendes, refraktäres CD30 positives Hodgkin-Lymphom
14. INOTUZUMAB OZOGAMICIN, BESPONSA[®] (seit 2017): akute lymphoblastische Leukämie (ALL)
15. GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, MYLOTARG[®] (seit 2018): Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin bei CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML)
16. MOGAMULIZUMAB, POTELIGEO[®] (2020): Mycosis-fungoides und Sezary Syndrom
17. IPILIMUMAB, YERVOY[®] (seit 2011): malignes Melanom
18. NIVOLUMAB, OPDIVO[®] (seit 2015): fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Melanom
19. PEMBOLIZUMAB, KEYTRUDA[®] (seit 2016): fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Melanom
20. ATEZOLIZUMAB, TECENTRIQ[®] (seit 2017): Harnblasen- und Lungenkrebs
21. AVELUMAB, BAVENCIO[®] (seit 2017): Merkelzellkarzinom (MCC)
22. DURVALUMAB, IMFINZI[®] (seit 2019): Inoperables, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
23. CEMIPILIMAB, LIBTAYO[®] (seit 2019): Kutanes Plattenepithelkarzinom
24. RANIBIZUMAB, LUCENTIS[®] (2007): feuchte altersabhängige Makuladegeneration, Neovaskulation
25. BROLUCIZUMAB, BEOVU[®] (2020): neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration

3.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der antineoplastischen Therapie

Klassen von Tyrosin-Kinase Rezeptoren:

1. EGF (epidermal growth factor) -Rezeptoren sind Enzymgekoppelte Rezeptoren (Rezeptortyrosinkinasen). Ganz wichtig ist der EGF-Rezeptor, der als Zielstruktur für Antikörper in der Tumorthherapie dient. Es gibt eine ganze Familie von EGF-Rezeptoren und nur einige Mitglieder der EGF-Rezeptoren können bei bestimmten Tumoren überexprimieren und spielen somit bei Tumorentstehung eine wichtige Rolle. Jedoch gibt es bestimmte EGF-Rezeptoren, die ohne Liganden Bindung dimerisieren und die Autophosphorylierung der Rezeptoren und Aktivierung der Tyrosin-Kinase Domäne stattfindet. Deswegen wirken nicht alle monoklonale Antikörper bei allen EGF-Rezeptoren.

2. PDGF (platelet-derived-growth factor) bzw. PDGF-Rezeptor

Der Wachstumsfaktor PDGF wird von Thrombozyten produziert und spielt deshalb eine wichtige Rolle in der Wundheilung. Wenn Tumore weiterwachsen, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von PDGF.

3. VEGF (vasculare endothelial growth factor) bzw. VEGF-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle zur Neubildung von Blutgefäßen. Dieser Faktor ist auch in der Tumorthherapie von Bedeutung, weil man über monoklonale Antikörper eine Angiogenesehemmung erzielt. Damit Tumore weiterwachsen können, benötigen sie eine Neubildung von Blutgefäßen. Tumorzellen schütten für diesen Prozess vermehrt VEGF aus. Es kommt zum Wachstum von Endothelzellen und Tumorzellen werden mit Blutgefäßen versorgt. Auch im Auge bei der altersabhängigen Makuladegeneration versucht man mittels Anti-VEGF-Therapie die Endothelbildung zu hemmen.⁸

⁸ Siehe Antineoplastika in der Ophthalmologie

CD (Cluster of Differentiation) sind Glykoproteine und gehören zur Familie der Immunglobulin Superfamilie, weil der extrazelluläre Anteil des Rezeptor 2 Immunglobulin-Domänen enthält.⁹ Als CD bezeichnet man die Oberflächenmerkmale von Zellen. In den unterschiedlichen Stadien der B-Zellreifung exprimieren unterschiedliche Oberflächenantigene. Das Oberflächenprotein **CD20** befindet sich in der Prä-B-Zelle bis hin zur aktivierten B-Zelle. Follikuläre Lymphome, Non Hodgkin Lymphome und chronische lymphatische Leukämie tragen auf ihrer Oberfläche CD20.

CD30 befindet sich auf der Oberfläche von Tumorzellen und gehört zur Familie der TNF-Rezeptoren. Daher wird es auch als TNF-Rezeptor 8 bezeichnet.

CD22 wird auf den Prä-B-Tumorzellen bis hin zur aktivierten B-Tumorzelle positiv nachgewiesen. Dieses Oberflächenantigen wird als Target bei akuter lymphatischen Leukämie benutzt.

CD33 ist ein Glykoprotein, welches auf der Oberfläche von myeloischen Vorläuferzellen ist. Dieser Transmembran-Rezeptor wird auch als gp76 bzw. p67 bezeichnet. CD33 befindet sich nicht nur auf den myeloischen Vorläuferzellen, sondern ist auch in manchen lymphatischen Zellen nachweisbar, jedoch nicht auf multipotente Stammzellen. CD33 bindet an Sialinsäure-Reste und gehört deshalb zu SIGLEC (Sialic acid binding Ig-like lectins).¹⁰

CD80/86 bzw. B7.1/B7.2 sind Oberflächenmerkmale von Antigenpräsentierenden Zellen (B-Zellen), Makrophagen und dendritischen Zellen und dient als Kostimulator zur Aktivierung von T-Zellen.

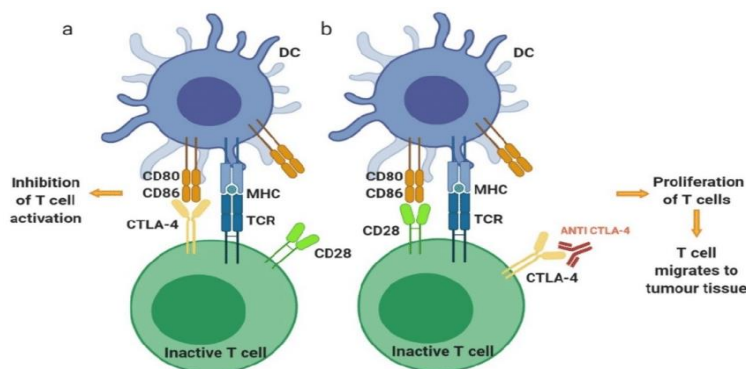
Interleukin 6 gehört zu den proinflammatorischen Zytokinen und werden von Monozyten, B-/T-Zellen, Keratinozyten, Mastzellen, Fibroblasten und Endothelzellen produziert. Bei Entzündungsreaktionen wird IL-6 überexprimiert. Interleukin 6 bindet sich an lösliche und membrangebundene Interleukin 6 Rezeptoren. Dieser Komplex interagiert mit Glykoprotein 130 und führt zur Aktivierung der Signalkaskaden. Schlussendlich kommt es zur Proliferation, die krankmachend ist.

⁹ „Vom Biomarker zur Therapie: CD33 - Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag“, zugegriffen 13. März 2022, <https://www.trillium.de/zeitschriften/2021/tk-heft-2/2021-multiples-myelom/serie-vom-biomarker-zur-therapie-cd33.html>.

¹⁰ „Vom Biomarker zur Therapie: CD33 - Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag“.

CCR4 (CC-Chemokinrezeptor 4) ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor. CC beruht auf der Anordnung der benachbarten Cysteinreste in dieser Verbindung. Dieser Chemokinrezeptor wird auf TH2-Zellen exprimiert. Jedoch regulieren TH1-Zellen die Expression von CCR4. Chemokine sind kleine, basische und verwandte Moleküle, die den Transport von Leukozyten, durch die Bindung am Chemokinrezeptor, unterstützen. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Homöostase, Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Bei der Erkrankung Mycosis fungoides und Sezary Syndrom wird CCR4 auf leukämischen T-Zellen überexprimiert. Durch bestimmte Antikörper kann man durch Aktivierung der Natürlichen Killerzelle die Zielzelle vernichten.^{11 12}

CTLA-4 (Zytotoxische T-lymphozyten Antigen-4) ist ein Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie und spielt eine wichtige Rolle in der Immunregulation. Außerdem ist CTLA-4 Oberflächenprotein von T-Zellen. CTLA-4 und CD28 werden für CD80/86 von aktivierten T-Zellen exprimiert. Jedoch haben CTLA-4 eine höhere Affinität zu CD80/86 als zu CD28. Durch die Bindung von CTLA-4 an CD80/86 erfolgt eine Aktivierung der Signaltransduktion. Die aktivierte Signaltransduktion führt dazu, dass die antitumorale Aktivität der zytotoxischen T-Zellen verhindert wird. Deshalb gibt es rekombinante Antikörper, die eine Interaktion von CTLA-4 und CD80/86 verhindern, um die Immunabwehr gegen Tumorzellen zu stärken. Dies erfolgt durch die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen, die eine antitumorale Wirkung besitzen.¹³



¹¹ Luzia Maria de-Oliveira-Pinto u. a., „Regulation of Inflammatory Chemokine Receptors on Blood T Cells Associated to the Circulating Versus Liver Chemokines in Dengue Fever“, hg. von Paul Proost, *PLoS ONE* 7, Nr. 7 (16. Juli 2012): e38527, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038527>.

¹² „Kurz gemeldet: Zulassungsempfehlungen der EMA“, DAZ.online, 27. September 2018, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-39-2018/node-5bab499e5ef29>.

¹³ „CTLA-4 - an overview | ScienceDirect Topics“, zugegriffen 13. März 2022, <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/ctla-4>.

PDL-1 (programmed cell death protein ligand) wird von Tumorzellen auf der Oberfläche exprimiert. Danach kommt es zur Bindung von PD-1 und das PD-L1. Durch diese Interaktion wird die antigenspezifische antitumorale T-Zellaktivierung inhibiert und löst deren Apoptose aus.

1. CETUXIMAB, ERBITUX®

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1 Antikörper, der gegen den epidermal growth factor (EGF)-Rezeptor wirkt. Cetuximab wird von transfizierten murinen Myelomazellen produziert. Cetuximab bindet am EGF-Rezeptor und verhindert, dass EGF-Ligand am EGF Rezeptor bindet. Somit wird die Dimerisierung der EGF-Rezeptoren verhindert und dadurch kommt es zur Blockierung der Signalkaskade. Daher kann die Proliferation nicht stattfinden.

Erbix ist eine Infusionslösung und dient zur Therapie von metastasierendem Kolon- und Rektumkrebs. Falls eine Therapie mit Irinotecan nicht wirkt bzw. Unverträglichkeit zeigt, dient Cetuximab als Kombinationstherapie gemeinsam mit Irinotecan. Bei unbehandelten Patienten kann Cetuximab zusammen mit einer FOLFOX-Behandlung mit Oxaliplatin eingesetzt werden. Außerdem wird Cetuximab bei Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich eingesetzt. Im fortgeschrittenen Stadium wird Cetuximab mit einer Strahlentherapie eingesetzt.¹⁵

2. PANITUMUMAB, VECTIBIX®

Panitumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und richtet sich ebenfalls gegen den Epidermal Growth Factor (EGF)-Rezeptor. Dieses Arzneimittel ist der erste vollhumane monoklonaler Antikörper der IgG2 Familie, welches in CHO-Zellen hergestellt wird.

Vectibix wird als Infusionslösung zur Verfügung gestellt und bei Kolon- und Rektumkarzinom eingesetzt. Es wird als Kombinationstherapie mit Medikamenten, die Fluoropyrimidin

¹⁴ <https://www.researchgate.net/profile/Aura-Bianca-Butnariu/publication/342750704/figure/fig2/AS:910719696531456@1594143904031/Schematic-representation-of-CTLA-4-and-anti-CTLA-4-mechanisms-of-action-on-T-cell.png>

¹⁵ Luca Mazzarella, Alessandro Guida, und Giuseppe Curigliano, „Cetuximab for Treating Non-Small Cell Lung Cancer“, *Expert Opinion on Biological Therapy* 18, Nr. 4 (April 2018): 483–93, <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1452906>.

enthalten, eingesetzt. Aber auch als Monotherapie, falls die Kombination mit anderen Arzneimitteln nicht wirkt.^{16 17}

3. PERTUZUMAB, PERJETA®

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und verhindert durch seine Bindung am humanen EGF-Rezeptor2(HER2) die Dimerisierung des HER2 Rezeptor mit anderen HER-Familienmitgliedern, vor allem HER3. Das Rezeptordimer HER3 ist besonders Onkogen. Durch dieses Wirkmechanismus wird die Signaltransduktion verhindert.

Perjeta wird als Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Docetaxel bei HER2-positiven Mammakarzinom eingesetzt.^{18 19}

4. NECITUMUMAB, PORTRAZZA®

Necitumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen den humanen epidermal growth factor (EGF)-Rezeptor. EGF ist nicht mehr in der Lage sich am EGF-Rezeptor zu binden. Es findet keine Dimerisierung statt, somit wird die Phosphorylierung der Tyrosinkinase geblockt. Die Aktivierung der Signalkaskade ist somit nicht möglich, wodurch Apoptose der Tumorzellen ausgelöst wird.

Necitumumab dient zur Indikation von Plattenepithelkarzinom und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom.²⁰

5. TRASTUZUMAB EMTANSIN, KADCYLA®

¹⁶ Eric Van Cutsem u. a., „Open-Label Phase III Trial of Panitumumab plus Best Supportive Care Compared with Best Supportive Care Alone in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer“, *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, Nr. 13 (1. Mai 2007): 1658–64, <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620>.

¹⁷ Ruthann M. Giusti u. a., „FDA Review of a Panitumumab (Vectibix) Clinical Trial for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer“, *The Oncologist* 14, Nr. 3 (März 2009): 284–90, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0254>.

¹⁸ „Pertuzumab“, zugegriffen 13. März 2022, <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2014/10/pertuzumab-aus-expertensicht.html>.

¹⁹ Honecker u. a., Hrsg., *Taschenbuch Hämatologie und Onkologie*, 21. Aufl. (München: Zuckschwerdt, 2022).

²⁰ Asunción Díaz-Serrano, Ana Sánchez-Torre, und Luis Paz-Ares, „Necitumumab for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer“, *Future Oncology (London, England)* 15, Nr. 7 (März 2019): 705–16, <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0594>.

Trastuzumab Emtansin wird in CHO-Zellen produziert und ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG1 Antikörper. Über den Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl] cyclohexan-1-carboxylat) und einer Thioetherbrücke ist der Antikörper mit dem Mikrotubuli-inhibierenden Toxin Maytansinoid (DM1) verknüpft. Dieser Antikörper bindet sich an den humanen epidermal growth factor rezeptor (EGFR/HER) und verhindert die Rezeptoraktivierung.²¹ Somit verhindert Trastuzumab Emtansin, dass HER2 in Tumorzellen überexprimiert. Außerdem wird DM-1 in den Tumorzellen freigesetzt und löst Apoptose aus.²² Auch hier dient Kadcylla zur Behandlung von primären HER2 positiven Mammakarzinom.

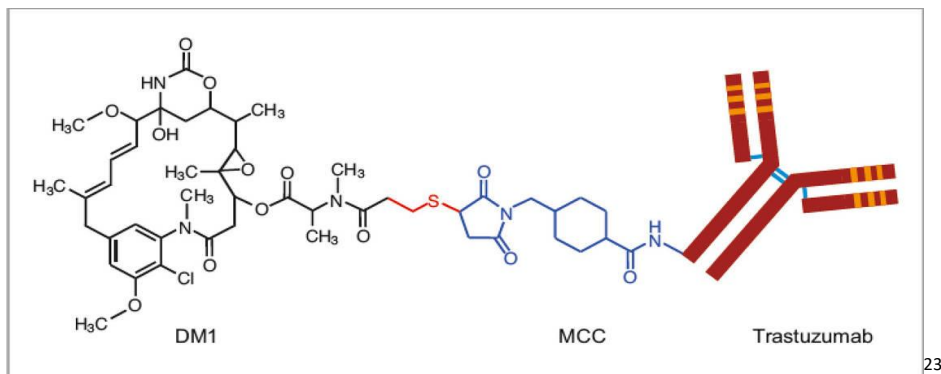


Abb. 5: Trastuzumab

6. OLARATUMAB, LARTRUVO®

Olaratumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper IgG1 Antikörper und richtet sich gegen PDGF (platelet-derived growth factor) -Rezeptoren, da diese in Tumorzellen konstitutiv exprimieren. Die Bindung von PDGF an PDGF-Rezeptor wird inhibiert, wodurch Wachstumssignale nicht in der Lage sind sich freizusetzen und die Proliferation unterbunden wird. Lartruvo dient als Infusionslösung zur Behandlung von Weichteilsarkomen im fortgeschrittenen Stadium. Außerdem ist dieses Medikament in einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin anwendbar, falls ein operativer Eingriff bei Patienten nicht möglich ist.²⁴

²¹ Herschel, El-Armouche, und Weber, „Monoklonale Antikörper“.

²² „Anti-Human ErbB2 Rekombinant Antikörper (Trastuzumab) - Creative Biolabs“, zugegriffen 13. März 2022, [https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-ErbB2-Therapeutic-Antibody-trastuzumab-13489.htm?msclid=2b8bcee006c8112e87eeacdb7dd4307&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=trastuzumabe&utm_content=ERBB2\(Trastuzumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-ErbB2-Therapeutic-Antibody-trastuzumab-13489.htm?msclid=2b8bcee006c8112e87eeacdb7dd4307&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=trastuzumabe&utm_content=ERBB2(Trastuzumab)).

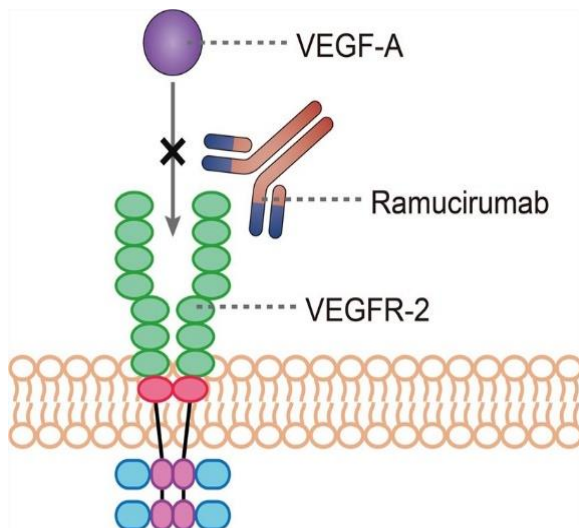
²³ <https://th.bing.com/th/id/R.964e38f37ec47ef7ec39a2ca22ee07fa?rik=O7t3PioNued5yA&pid=ImgRaw&r=0>

²⁴ „Olaratumab (Lartruvo) • Arznei-News“, zugegriffen 14. März 2022, <https://arznei-news.de/olaratumab/>.

7. RAMUCIRUMAB, CYRAMZA®

Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und bindet mit hoher Affinität extrazellulär an VEGF (vaskuläre-endothelial-growth factor) -Rezeptor 2. Dieser Antikörper verhindert, dass VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D mit VEGF-Rezeptor 2 interagieren. Dadurch wird die Signalkaskade inhibiert und es kommt zur Tumorangiogenesehemmung. Außerdem erhöht VEGF auch die Immunsuppression, welche durch Ramucirumab gesenkt wird.²⁵

Cyramza ist ein Antineoplastikum, welches als Infusionslösung am Markt zur Verfügung gestellt wird. Es wird bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom angewendet und kann als Kombination mit Paclitaxel eingesetzt werden. Falls dies erfolglos ist, kann es als Monotherapie eingesetzt werden. Dieser Wirkstoff ist auch zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom und fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Einsatz. Eine Kombination ist hier mit Docetaxel möglich.^{26,27}



28

Abb. 6: Ramucirumab Wirkmechanismus

8. SILTUXIMAB, SYLVANT®

²⁵ „Ramucirumab Overview - Creative Biolabs“, zugegriffen 14. März 2022, <https://www.creativebiolabs.net/ramucirumab-overview.htm>.

²⁶ EMA, „Cyramza“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyramza>.

²⁷ „Ramucirumab (Cyramza) bei metastasiertem Lungenkrebs“, gesundheitsinformation.de, zugegriffen 14. März 2022, <https://www.gesundheitsinformation.de/ramucirumab-cyramza-bei-metastasiertem-lungenkrebs.html>.

²⁸ <https://www.creativebiolabs.net/static/img/Ramucirumab-Overview.jpg>

Siltuximab wird in CHO-Zellen produziert und ist ein monoklonaler chimärer Antikörper, welcher sich hochaffin an Interleukin (IL)-6 bindet, wodurch IL-6 nicht am IL-6 Rezeptor binden kann. Somit ist der IL6 und IL6-Rezeptor-Komplex nicht mehr in der Lage mit Glykoprotein 130 zu interagieren. Als Folge wird die Aktivierung der Signalkaskaden verhindert.²⁹

Sylvant gilt als 1. Wahltherapie zur Behandlung von der multizentrischen Castleman-Krankheit (multicentric Castleman's disease MCD). Dies ist eine seltene Krankheit, bei der es zu einer Überproduktion von IL-6 aus B-Lymphozyten kommt.³⁰

9. RITUXIMAB, MABTHERA®

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper und richtet sich gegen CD-20-Antigene auf gesunden und malignen B-Lymphozyten, vor allem gegen CD20 positive Non Hodgkin-B-Zelllymphome (NHL). Durch die Bindung dieser Antikörper auf den CD20 positiven B-Zellen kommt es zur Effektorfunktion Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität und Komplement abhängige Zytotoxizität (ADCC und CDC).³¹

Mabthera® wird zur Behandlung von CD20 positiven Non Hodgkin Lymphom, follikulären Lymphom sowie chronische lymphatische Leukämie (CLL) eingesetzt. Außerdem wird es in Kombination mit Methotrexat und einem Glucocorticosteroid zur Behandlung von rheumatoiden Arthritis angewendet.³²³³

10. IBRITUTOMAB TIUXETAN, ZEVALIN®

Ibritumomab-Tiuxetan ist ein rekombinanter muriner (100% Mausprotein) monoklonaler CD-20 Antikörper, welcher über den Chelator Tiuxetan an den β -Strahler Yttrium-90 gekoppelt ist. Der CD 20 Antikörper bindet sich spezifisch an das CD20-Antigen auf den B-Zellen. Nach der

²⁹ „2014-06-12_Modul2_Siltuximab.pdf“, zugegriffen 14. März 2022, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-543/2014-06-12_Modul2_Siltuximab.pdf.

³⁰ „EUSA Pharma - Website für medizinisches Fachpersonal - Sylvant - Wirksamkeit“, zugegriffen 14. März 2022, <https://www.sylvant.com/en-gb/efficacy/>.

³¹ „Rituximab (MabThera®), neue Indikation: Pemphigus vulgaris“, zugegriffen 14. März 2022, <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/170h/index.php>.

³² „Progressive multifokale Leukenzephalopathie nach Rituximab (Aus der UAW-Datenbank)“, 5. September 2008, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2008/20080905.html>.

³³ EMA, „EMA-000308-PIP02-11-M01“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000308-pip02-11-m01>.

Bindung kommt es zu einer gezielten Bestrahlung in das maligne und schlecht zugängliche Gewebe. Zevalin dient zur Therapie von follikulären Non-Hodgkin-Lymphom.

Die Anwendung erfolgt als radioaktive Infusionslösung, bevorzugt bei Patienten nach erfolgloser Behandlung mit Rituximab.³⁴

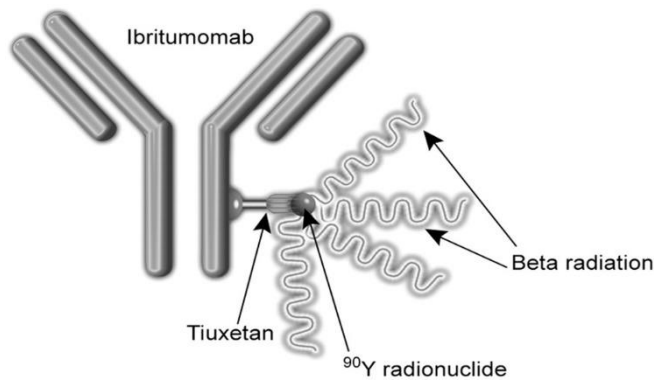


Abb. 7: Ibritumomab-Tiuxetan

35

11. OFATUMUMAB, ARZERRA®

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen CD 20 Antigene auf den B-Zellen. CD20 wird von Tumorzellen auf den B-Zellen exprimiert. Im Gegensatz zu Obinituzumab und Rituximab kommt es hier zu einer stärkeren Komplementaktivierung.

Arzerra diente intravenös zur Behandlung von CD 20 positiver chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Dieses Arzneimittel wurde bei unbehandelten Patienten in Kombination mit Chlorambucil und Bendamustin eingesetzt.³⁶

Im Jahr 2019 wurde dieser Wirkstoff zur Behandlung von CLL aus dem Markt zurückgezogen aufgrund der minimalen Nachfrage. Heute wird es in Europa bei Multiple Sklerose angewendet.³⁷

³⁴ „Zevalin (ibritumomab tiuxetan) Chemotherapy, Side Effects - Navigating Care“, zugegriffen 14. März 2022, https://chcwm.navigatingcare.com/chemotherapy_drugs/ibritumomab-tiuxetan.

³⁵ <https://th.bing.com/th/id/OIP.s9WFr1xyiXdMa21YE-dYAHaEu?pid=ImgDet&rs=1>

³⁶ „EU lässt Kesimpta zu: Ofatumumab: erster B-Zell-Antikörper zur Eigenapplikation bei Multipler Sklerose“, zugegriffen 14. März 2022, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/04/08/ofatumumab-erster-b-zell-antikoerper-zur-eigenapplikation-bei-multipler-sklerose>.

³⁷ EMA, „Arzerra: Withdrawn Application“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/arzerra>.

12. OBINUTUZUMAB, GAZYVARO®

Obinutuzumab ist ein humanisierter monoklonaler CD-20 Antikörper der IgG1 Subklasse auf den B-Zellen und wird in CHO-Zellen produziert. Hier hat das Glykosylierungsmuster einen wichtigen und positiven Effekt auf die Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Obinutuzumab ist ein weiterentwickelter CD20-Antikörper, der eine durch Glykosylierung veränderte Fc-Region aufweist.

Als Folge hat dieser Antikörper eine stärkere Affinität zu den Natürlichen Killerzellen. Obinutuzumab dient mit Chlorambucil zur Therapie von chronisch lymphatischer Leukämie (CLL).³⁸

13. BRENTUXIMAB VEDOTIN, ADCETRIS®

Brentuximab Vedotin ist ein chimärer monoklonaler IgG1 Antikörper, welcher sich gegen CD30 positive T-Zelllymphome (PTCL) richtet. Dieser Wirkstoff ist mit Monomethylauristatin E (MMAE) verknüpft. Dieser Antikörper bindet sich an CD30 und gelangt dann in die Lysosomen. Dort kommt es mittels proteolytischen Spaltung zur Freisetzung von MMAE, welches die Tubulinpolymerisierung inhibiert. Dies führt zur Apoptose der Tumorzellen.

Falls die Tumorzellen des Hodgkin-Lymphom CD30 positiv sind, ist idealerweise Adcetris anzuwenden. Dieser Wirkstoff dient auch zur Therapie von systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL). Außerdem dient er zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation bzw. andere Therapien erfolglos waren.³⁹⁴⁰

³⁸ „gazyvaro-epar-summary-public_de.pdf“, zugegriffen 14. März 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gazyvaro-epar-summary-public_de.pdf.

³⁹ Stefan K. Barta, Jerald Z. Gong, und Pierluigi Porcu, „Brentuximab Vedotin in the Treatment of CD30+ PTCL“, *Blood* 134, Nr. 26 (26. Dezember 2019): 2339–45, <https://doi.org/10.1182/blood.2019001821>.

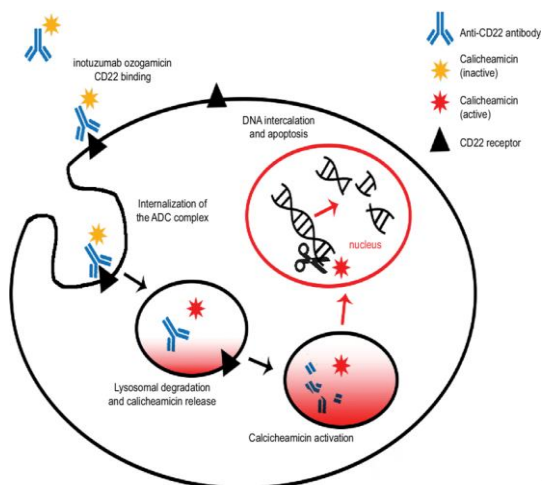
⁴⁰ Garrett K. Berger u. a., „Brentuximab Vedotin for Treatment of Non-Hodgkin Lymphomas: A Systematic Review“, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 109 (Januar 2017): 42–50, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.009>.

14. INOTUZUMAB OZOGAMICIN, BESPONSA®

Inotuzumab Ozogamicin ist ein humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper und richtet sich gegen CD22 auf den B-Zellen. Dieser Antikörper ist kovalent über einen AcBut (Acyl hydrazon-disulfid) Linker an das zytotoxische Calicheamicin (ADC antibody drug conjugat) gebunden.

Nach der extrazellulären Bindung an CD22 positive Tumorzellen, wird das Antikörper-Konjugat endosomal aufgenommen. Dann kommt es im Cytoplasma durch hydrolytische Spaltung des Linkers, zur Freisetzung von Calicheamicin und gelangt dann anschließend in den Zellkern. Dort kommt es zu DNA-Doppelstrangbrüchen, wodurch Apoptose ausgelöst wird.^{41 42}

CD22 wird in den Vorläuferzellen der B-Zellen bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) exprimiert. Deshalb dient Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung von CD22 positiven-ALL. Beponsa wird als Monotherapie angewendet, falls die Erkrankung rezidivierend ist.



43

Abb. 8: Inotuzumab Ozogamicin Wirkmechanismus

⁴¹ Ilana R. Yurkiewicz, Lori Muffly, und Michaela Liedtke, „Inotuzumab Ozogamicin: A CD22 MAb-Drug Conjugate for Adult Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia“, *Drug Design, Development and Therapy* 12 (2018): 2293–2300, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S150317>.

⁴² Herschel, El-Armouche, und Weber, „Monoklonale Antikörper“.

⁴³ https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2Ffigure%2Fmechanism-of-inotuzumab-ozogamicin-Notes-Inotuzumab-ozogamicin-binds-to-the-CD22_fig1_324498295&psig=AOvVaw2pgFAC5V4WTdHfmJutWGK6&ust=1638008301327000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwOTCLiagsnmtfQCFQAAAAAdAAAAABAE

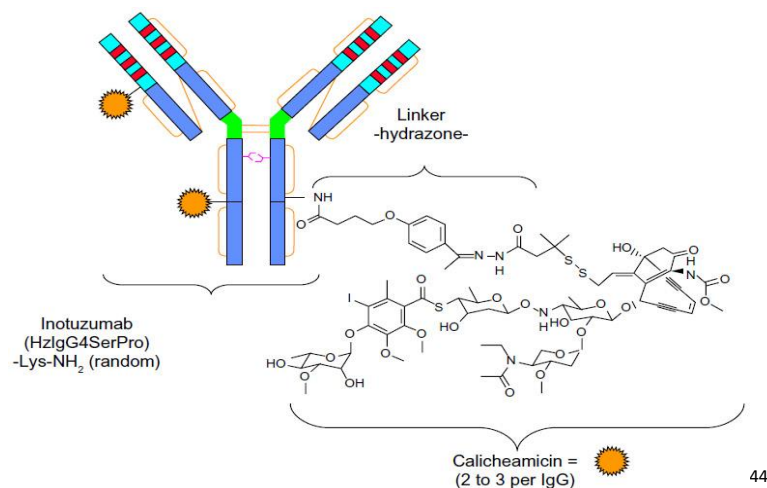


Abb. 9: Inotuzumab Ozogamicin Struktur

15. GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, MYLOTARG®

Gemtuzumab ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper, richtet sich aber gegen CD33, welches bei akuter myeloische Leukämie positiv nachweisbar ist. Gemtuzumab ist auch über einen Linker mit Calicheamicin verbunden und bindet an dem CD33-Antigen auf der Oberfläche der leukämischen Blasten. Dann wird das Konjugat internalisiert und durch hydrolytische Spaltung im Cytoplasma wird das zytotoxische Calicheamicin freigesetzt. Ähnlich wie Inotuzumab Ozogamicin gelangt es in den Zellkern und die Apoptose der Tumorzelle wird ausgelöst.⁴⁵

Der Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin wird ab einem Alter von 15 Jahren zur Behandlung von CD33 positiven akuten myeloischen Leukämie (AML) angewendet. Jedoch muss der Patient vor der Therapie unbehandelt sein. Mylotarg wird als Kombinationstherapie mit Daunorubicin benutzt.⁴⁶

⁴⁴ https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s49000/49048/img/fig1.jpg

⁴⁵ Gelbe Liste Online, „Gemtuzumab ozogamicin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste“, Gelbe Liste Online, zugegriffen 14. März 2022, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Gemtuzumab-ozogamicin_55472.

⁴⁶ Sahra Ali u. a., „The EMA Review of Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin) for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia“, *The Oncologist* 24, Nr. 5 (Mai 2019): e171–79, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0025>.

16. MOGAMULIZUMAB, POTELIGEO®

Mogamulizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen CCR4 (CC-Chemokinrezeptor4). Dieser Wirkstoff bindet mit hoher Affinität an das Protein CC-Chemokinrezeptor4. Die Effektorfunktion von ADCC (Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität) wird ausgelöst, indem der Antikörper über den Fc-Teil am Fc-Rezeptor der Natürlichen Killerzelle bindet und die variable Region des Antikörpers am CC-Chemokinrezeptor4 auf leukämischen Zellen hämatologischer Melanome bindet und die Zielzelle vernichtet.⁴⁷

Poteligeo® dient zur Therapie von MF (Mycosis fungoides) und Sezary Syndrom (SS). Mycosis fungoides und Sezary Syndrom sind CTCL (kutane T-Zell-Lymphome9), eine Gruppe von Non-Hodgkin Lymphomen, welche die Haut betreffen. Mogamulizumab wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.⁴⁸

Checkpoint-Inhibitoren in der Tumorthherapie

Checkpoint-Inhibitoren richten sich gegen spezifische Checkpoints (CTLA-4/PD-1/PD-L1) um die immuninhibierende Wirkung zu unterbinden. Deren Ziel ist es die Immunabwehr gegen Tumorzellen zu aktivieren.

17. IPILIMUMAB, YERVOY®

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich auf den CTLA4. Es wird die Wechselwirkung von CTLA4 und CD80/86 verhindert. Durch die Hemmung von CTLA4 bleibt die antitumorale Aktivität der zytotoxischen T-Zellen erhalten.

Dieses Arzneimittel ist erst ab einem Alter von 12 Jahren indiziert. Für Kinder ist Yervoy zur Behandlung von fortgeschrittenem Melanom einsetzbar und ist als Kombinationstherapie mit Nivolumab anwendbar. Für Erwachsene wird es bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom angewendet. Außerdem ist es in Kombination mit Nivolumab möglich.⁴⁹

⁴⁷ Daniel J. Lewis und Alain H. Rook, „Mogamulizumab in the Treatment of Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Safety and Efficacy“, *Expert Review of Anticancer Therapy* 20, Nr. 6 (Juni 2020): 447–52, <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1760096>.

⁴⁸ „Kurz gemeldet“.

⁴⁹ Udupi A. Ramagopal u. a., „Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, Nr. 21 (23. Mai 2017): E4223–32, <https://doi.org/10.1073/pnas.1617941114>.

18. NIVOLUMAB, OPDIVO®

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper und richtet sich gegen das PD-1(programmed cell death protein). Dieser Checkpoint-Inhibitor verhindert die Interaktion von PD-1 mit PD-L1, sodass die antitumorale Aktivität der T-Zellen noch länger wirkt. Opdivo hat ein breites Wirkspektrum. Es dient zur Therapie bei Melanom, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich und bei Urothelkrebs.⁵⁰

19. PEMBROLIZUMAB, KEYTRUDA®

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper und bindet an den PD-1 Rezeptor an der T-Zelloberfläche. Somit wird die Interaktion von PD-1 und PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche nicht mehr möglich. Die Apoptose der antigenspezifischen antitumoralen aktivierten T-Zellen wird verhindert. Hier gilt dieselbe Indikation wie bei Nivolumab, jedoch wird es nicht bei Nierenzellkarzinomen eingesetzt. Außerdem wird es bei fortgeschrittenem Krebs angewendet und bei Tumorzellen, die einen hohen Anteil an PD-L1 exprimieren.⁵¹

20. CEMIPILIMAB, LIBTAYO®

Cemiplimab ist ein vollhumaner monoklonaler IgG4 Antikörper, welcher sich gegen PD (programmed cell death protein) -1 richtet. Dieser Wirkstoff bindet mit hoher Affinität und Spezifität an PD-1, somit wird die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 verhindert. PD-L1 werden von Tumorzellen exprimiert, um die antitumorale Aktivität der T-Zellen zu unterbinden. Durch die Bindung von diesem Checkpoint-Inhibitor an PD-1, wird die Aktivierung der T-Zellen ermöglicht. Wodurch die Immunabwehr gegen die Tumorzellen verstärkt wird.

⁵⁰ Honecker u. a., *Taschenbuch Hämatologie und Onkologie*.

⁵¹ EMA, „Keytruda“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.

Libtayo wird im fortgeschrittenem Stadium zur Behandlung von metastasierendem kutanen Plattenepithelkarzinom eingesetzt. Dieses Arzneimittel wird bei Patienten angewendet, bei denen eine Strahlentherapie bzw. ein operativer Eingriff nicht möglich ist.⁵²

21. ATEZOLIZUMAB, TECENTRIQ®

Atezolizumab richtet sich ebenfalls gegen PD-L1 und ist ein humanisierter nicht N-glykosylierter IgG1 Antikörper. Außerdem bindet es zusätzlich an CD80(B7.1). Daher ist es nicht möglich, dass es zur Interaktion zwischen PD-1 mit PD-L1 und zwischen CTLA-4 mit CD80 kommt. Es resultiert eine Aktivierung der T-Zellen und eine verstärkte Immunabwehr gegen Tumorzellen.

Tecentriq wird zur Behandlung von fortgeschrittenem Urothelkarzinom und nicht kleinzelligen Lungenkrebs eingesetzt.⁵³

22. AVELUMAB, BAVENCIO®

Avelumab hat denselben Wirkmechanismus wie Atezolizumab, jedoch verfügt dieser Inhibitor noch über die Effektorfunktion ADCC (antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität). Somit findet hier eine zusätzliche antitumorale Aktivität durch Natürliche Killerzellen statt. Bavencio dient zur Therapie des Merkelzellkarzinom (MCC), einer seltenen Form von Hautkrebs.⁵⁴

⁵² Diana Romero, „Benefit with cemiplimab in cervical cancer“, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 1. Februar 2022, 1–1, <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00613-5>.

⁵³ Francesco Facchinetti u. a., „Profile of Atezolizumab in the Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Patient Selection and Perspectives“, *Drug Design, Development and Therapy* 12 (2018): 2857–73, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S124380>.

⁵⁴ Julie M. Collins und James L. Gulley, „Product Review: Avelumab, an Anti-PD-L1 Antibody“, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 15, Nr. 4 (2019): 891–908, <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1551671>.

23. DURVALUMAB, IMFINZI®

Durvalumab ist ein PD-L1- sowie CD80(B7.1) - Inhibitor und ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper. Hier wird ebenfalls die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 sowie zwischen CTLA-4 und CD80(B7.1) inhibiert. Somit wird die antitumorale Wirkung der T-Zellen ermöglicht. Imfinzi wird als 1. Wahl Therapie zur Behandlung von nicht kleinzelligem Lungenkrebs angewendet.⁵⁵

56

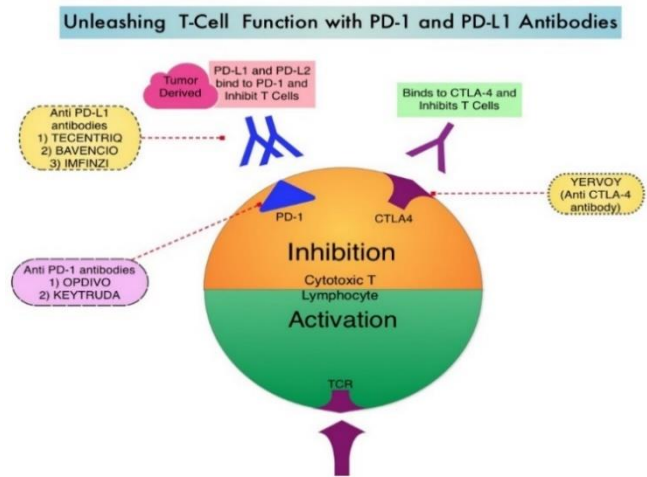


Abb. 10: Durvalumab-Wirkmechanismus

Antineoplastika in der Ophthalmologie

24. RANIBIZUMAB, LUCENTIS®

Ranibizumab dient der ANTI-VEGF-Therapie und ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Dieser Wirkstoff fängt den Wachstumsfaktor VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) ab, wodurch die Angiogenese gehemmt wird und somit wird die Neovaskularisation gehemmt. Ranibizumab besitzt keine Effektorfunktion, weil dieser Wirkstoff nur aus Fab-Antikörperfragmente besteht und keine Fc-Region hat. Da Fab-Fragmente nicht glykosyliert sind, wird Ranibizumab in E.coli hergestellt.⁵⁷

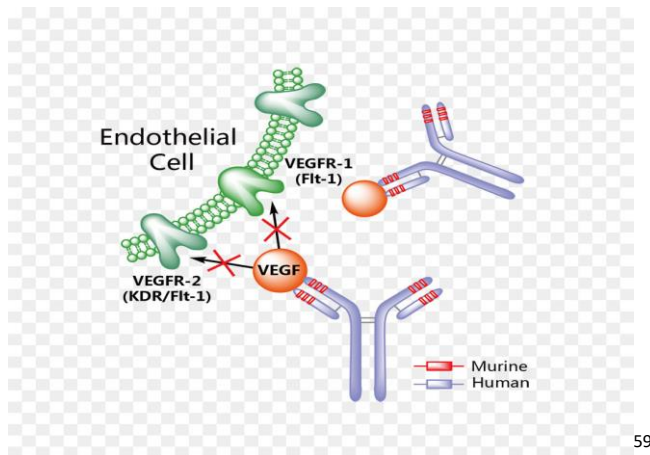
Lucentis dient zur Therapie von Erwachsenen bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration, sowie bei Makulaödem, das durch Diabetes und Netzhautvenenverschluss verursacht wird.⁵⁸

⁵⁵ Naiyer A. Rizvi u. a., „Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial“, *JAMA Oncology* 6, Nr. 5 (1. Mai 2020): 661–74, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>.

⁵⁶ https://www.oncoprescribe.com/app/uploads/0_1555591306.jpg

⁵⁷ „Anti-Humaner VEGF Rekombinanter Antikörper Fab Fragment (Ranibizumab) - Creative Biolabs“, zugegriffen 16. März 2022, <https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-VEGF-therapeutic-Antibody-Fab-Fragment-ranibizumab-13764.htm>.

⁵⁸ Gelbe Liste Online, „Ranibizumab - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste“, Gelbe Liste Online, zugegriffen 16. März 2022, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ranibizumab_49705.



59

Abb. 11: Anti-VEGF-Therapie

25. BROLUCIZUMAB, BEOVU®

Brolucizumab ist ein humanes monoklonales scFv- (single chain variable Fragment) Antikörperfragment und dient zur Anti-VEGF-A-Therapie. ScFv-Fragmente sind Fragmente, bei welchen die schwere und die leichte Kette der Antigenbindungsstelle des Antikörpers kovalent verbunden sind. Durch die hochaffine Bindung von Brolucizumab an VEGF-A, wird die Interaktion mit VEGF-Rezeptor 1 und 2 verhindert. Somit wird die Endothelzellproliferation inhibiert.^{60 61}

⁵⁹ <https://img2.freepng.es/20180608/fa/kisspng-bevacizumab-ranibizumab-aflibercept-non-small-cell-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-5b1a99a67c6ad1.9555869215284699265096.jpg>

⁶⁰ „Anti-Human VEGFA Recombinant Antibody scFv Fragment (Brolucizumab) - Creative Biolabs“, zugegriffen 16. März 2022, [https://www.creativebiolabs.net/Brolucizumab-67645.htm?msclkid=dbc8ae8acff319f843d9ccbb4fae67bd&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Brolucizumab&utm_content=201803-VEGFA\(Brolucizumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Brolucizumab-67645.htm?msclkid=dbc8ae8acff319f843d9ccbb4fae67bd&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Brolucizumab&utm_content=201803-VEGFA(Brolucizumab)).

⁶¹ „761125Orig1s000SumR.pdf“, zugegriffen 16. März 2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000SumR.pdf.

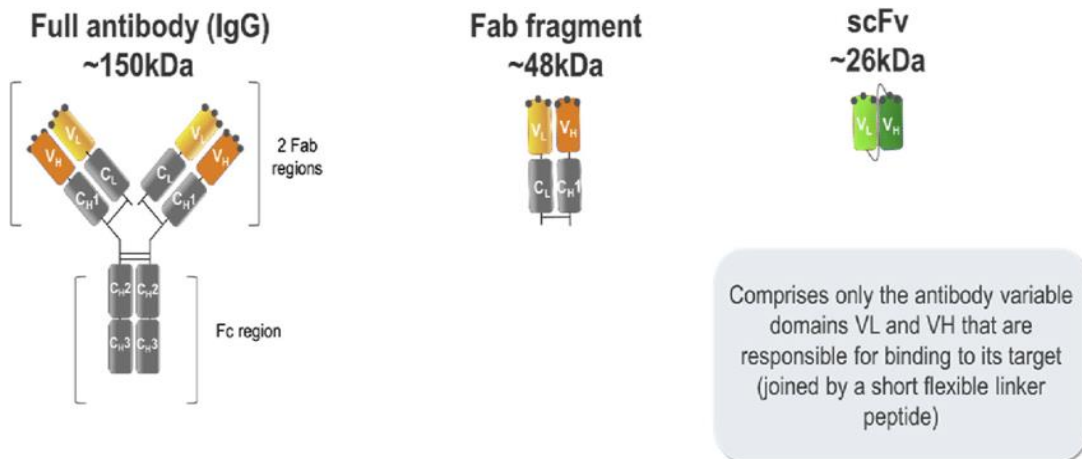


Abb. 12: Aufbau von Brovacumab⁶²

Beovu® wird durch die Hemmung dieser Wachstumsfaktoren bei Erwachsenen zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) und der Neovaskularisation angewendet. Dieser Wirkstoff wird intravenös verabreicht.⁶³

⁶² <https://www.researchgate.net/publication/338661846/figure/download/fig1/AS:870858822262784@1584640331119/Single-chain-variable-fragment-brovacumab-consists-purely-of-the-active-binding-agent.png>

⁶³ Center for Drug Evaluation and Research, „Drug Trials Snapshots: BEOVU“, FDA, 27. Januar 2020, <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-beovu>.

4 Indikation monoklonaler Antikörper in der Hämatologie

1. ECULIZUMAB, SOLIRIS® (2009): paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (2012)
2. RAVULIZUMAB, ULTOMIRIS® (2019): paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
3. EMICIZUMAB, HEMLIBRA® (2018): Blutungsprophylaxe bei Hämophilie A
4. CAPLACIZUMAB, CABLIVI® (2019): erworbene thrombothisch thrombozytopenische Purpura
5. CRIZANLIZUMAB, ADAKVEO® (2021): Sichelzellanämie

4.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Hämatologie

C5-Komplementprotein ist eine Komponente des Komplementsystem und für die Zerstörung der Erythrozyten verantwortlich. Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ist eine genetische Erkrankung, die einen defekten GPI- (Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol) Anker besitzen. Falls der GPI-Anker defekt ist, können bestimmte Proteine nicht an der Oberfläche von den Erythrozyten haften und somit vor einer Vernichtung der roten Blutkörperchen durch Komplementproteine schützen. Somit besitzen PNH-Patienten eine erhöhte Anzahl von Thrombozyten und eine verminderte Anzahl an Erythrozyten, sowie eine hämolytische Anämie. Deshalb gibt es bestimmt monoklonale Antikörper, die sich gegen Komplementproteine richten, um vor einer komplementvermittelte Hämolyse zu schützen.⁶⁴

Gerinnungsfaktor VIII weist bei Hämophilie A-Patienten einen wesentlichen Mangel auf. Dieser Mangel verursacht lebensbedrohliche Blutungen.⁶⁵ Gerinnungsfaktor VIII ist ein Proteinbestandteil des Blutes, dessen Funktion ist es sich spezifisch an den **Gerinnungsfaktoren IX und X** zu binden, um die Blutgerinnung zu regulieren. Deshalb werden bei Hämophilie A Patienten bestimmte monoklonale Antikörper eingesetzt,

⁶⁴ „Eculizumab: Antikörper gegen ein Komplementprotein“, DAZ.online, 7. Februar 2008, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-6-2008/eculizumab-antikoerper-gegen-ein-komplementprotein>.

⁶⁵ „Emicizumab (Hemlibra®) ▼“, 9. Juli 2018, <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/155h/index.php>.

damit sie die Rolle von Gerinnungsfaktor VIII übernehmen und gefährliche Blutungen zu verhindern.⁶⁶

Von Willebrand Faktor (VWF) hat die Aufgabe bei Blutungen an den verletzten Stellen zu haften und bindet sich außerdem an die Thrombozyten und führt sie zur verletzten Stelle. Somit haften Thrombozyten an den verletzten Stellen, es kommt dort zum Andocken weiterer Thrombozyten und es bildet sich ein Pfropf. Bei aTTP-Patienten kommt es zur vermehrten Bildung von Mikrothromben aufgrund der defekten Funktion des VWF und schließlich zu einer Thrombozytopenie. Durch die Mikrothromben kommt es zu Verengung der Blutgefäße, welche die Erythrozyten zerstört. Deshalb gibt es bestimmte Antikörper, welche eine VWF-vermittelte Thrombozytenadhäsion verhindert.^{67,68}

P-Selektin ist ein Adhäsionsmolekül, welches auf Endothelzellen und Thrombozyten sezerniert wird. Bei einer Sichelzellanämie vermittelte Entzündungsreaktion werden P-Selektine überexprimiert. Durch den erhöhten P-Selektin-Spiegel wird verhindert, dass es zu einer Interaktion zwischen Endothelzellen, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten kommt. Somit ist es nicht möglich, dass es zur Verhinderung der Vasookklusion (=Verklumpung und Gefäßverstopfung) kommt.⁶⁹

1. ECULIZUMAB, SOLIRIS®

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2/IgG4 Antikörper, welcher durch murine Myelomazellen produziert wird. Dieser Antikörper enthält menschliche IgG2 und IgG4-Sequenzen.⁷⁰ Eculizumab bindet hochaffin an die C5-Komplementproteine des Komplementsystems, welche die roten Blutkörperchen zerstören und verhindert somit dessen Spaltung in C5a und C5b, damit sich kein C5b-9 Komplementkomplex bildet und eine komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse auslöst.

⁶⁶ „Was sind eigentlich Gerinnungsfaktoren?“, zugegriffen 16. März 2022, <https://www.haemophilie-therapie.de/haemophilie/aktuelles/gut-erklart/2020-09-was-sind-gerinnungsfaktoren.php>.

⁶⁷ „aTTP - erworbene thrombotisch thrombozytopenische Purpura“, zugegriffen 16. März 2022, <https://mein.sanofi.de/therapiegebiete/seltene-bluterkrankungen/attp-erworbene-thrombotisch-thrombozytopenische-purpura>.

⁶⁸ „Was sind eigentlich Gerinnungsfaktoren?“

⁶⁹ EMA, „EU/3/12/1034“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121034>.

⁷⁰ „Eculizumab - Creative Biolabs“, zugegriffen 16. März 2022, [https://www.creativebiolabs.net/Eculizumab-22430.htm?msclkid=02f2ee74f66a168699358c45756f98db&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Eculizumab&utm_content=C5\(Eculizumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Eculizumab-22430.htm?msclkid=02f2ee74f66a168699358c45756f98db&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Eculizumab&utm_content=C5(Eculizumab)).

Soliris® wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit paroxysmaler nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) und atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom angewendet.⁷¹⁷²

2. RAVULIZUMAB, ULTOMIRIS®

Ravulizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2/IgG4 Antikörper, welcher sich ebenfalls spezifisch gegen C5-Komplementproteine richtet. Er besitzt denselben Wirkmechanismus und dieselbe Indikation wie Eculizumab. Der einzige Unterschied zu Eculizumab ist, dass Ravulizumab länger an das C5-Komplementprotein bindet und somit bei PNH-Patienten ungeschützte Erythrozyten länger vor einer Zerstörung durch Komplementproteine schützt. Daher sind die Applikationszeitabstände auch länger als bei Eculizumab.⁷³

3. EMICIZUMAB, HEMLIBRA®

Emicizumab ist ein chimärer humanisierter monoklonaler Antikörper und besitzt eine Bispezifität zu den Gerinnungsfaktor IX und X, um die abwesende Wirkung von Faktor VIII zu ersetzen. Dieser Wirkstoff dient als Ersatz einer intravenösen Therapie mittels Faktor VIII-Konzentrat.

Hemlibra® wird zur Therapie von Blutungsprophylaxe bei Hämophilie A eingesetzt. Außerdem wird es auch bei Patient eingesetzt, welche Inhibitionskörper von Faktor VIII besitzen.⁷⁴

⁷¹ „Soliris Fachinformation (Zuletzt aktualisiert: 28.07.2021) - Diagnosia“, zugegriffen 16. März 2022, <https://info.dianosia.com/de-de/p/426242/soliris>.

⁷² „Eculizumab“.

⁷³ „Neue Arzneimittel 2019“, DAZ.online, 26. Dezember 2019, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-52-2019/neue-arzneimittel-2019>.

⁷⁴ „Emicizumab (Hemlibra®) ▼“.

4. CAPLACIZUMAB, CABLIVI®

Caplacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und bindet hochspezifisch an die A1 Domäne des Von- Willebrand-Faktor (VWF). Somit ist es nicht möglich, dass VWF sich an die Thrombozyten (Blutplättchen) bindet und eine VWF vermittelte Thrombozyten-Adhäsion auslöst. Somit wird eine vermehrte Bildung von Mikrothromben verhindert.

Cablivi® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) eingesetzt.⁷⁵

5. CRIZANLIZUMAB, ADAKVEO®

Crizanlizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper und richtet sich gegen das P-Selektin und verhindert somit eine Wechselwirkung zwischen P-Selektin und das Glykoprotein-Ligand-1. Somit wird eine Überexpression von P-Selektin verhindert, welche durch eine Sichelzellanämie ausgelöst wird.

Adakveo® dient zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit einer Sichelzellanämie.

7677

⁷⁵ „Neue Arzneimittel 2019“.

⁷⁶ „Crizanlizumab (Adakveo) • Arznei-News“, zugegriffen 16. März 2022, <https://arznei-news.de/crizanlizumab/>.

⁷⁷ EMA, „EU/3/12/1034“.

5 Indikation monoklonaler Antikörper in der Osteologie

1. DENOSUMAB, XGEVA® (seit 2012): Mamma- und Prostata-Karzinom mit Knochen-Metastasen
2. ROMOSUZUMAB, EVENITY® (seit 2020): Manifeste Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko
3. BUROSUMAB, CRYSVITA® (2018): X-Chromosomal-Hypophosphatämie (XLH) mit Nachweis einer Knochenerkrankung

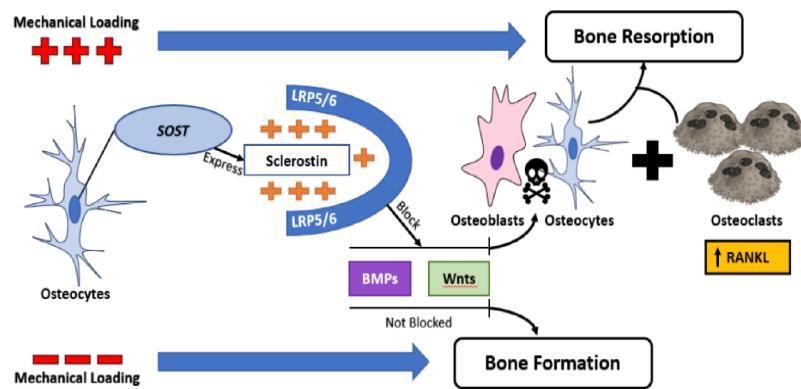
5.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Osteologie

RANKL (Receptor Aktivator of Nuclear Factor Kappa B-Ligand) aktiviert die Osteoklasten und löst den Knochenabbau aus. Die Osteoklasten heften sich an die Knochenmatrix an und bauen diese ab. Dies ist durchaus ein physiologischer Prozess, kann aber auch ein pathologisches Ausmaß annehmen und zu Osteoporose führen. **Osteoprotegerin** ist ein löslicher Rezeptor, der die Bindung von RANKL an den **RANK-Rezeptor** verhindert. RANKL und Osteoprotegerin gehören beide zur TNF-Familie. Osteoprotegerin ist ein Glykoprotein, welches von Osteoblasten sezerniert wird. Denosumab wirkt wie Osteoprotegerin und ist ein wichtiger Fortschritt in der Medizin zur Bekämpfung von Osteoporose.⁷⁸

Sklerostin ist ein Botenstoff der Osteozyten (reife Knochenzellen), welcher der Downregulation des Knochenaufbaus dient. Dieses Glykoprotein wird von SOST-Gen aus den Osteozyten exprimiert, welches dann an LRP 5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6) Rezeptor bindet und dadurch die Osteoblastenfunktion unterdrückt. Durch die Hemmung der Osteoblasten kommt es ebenfalls zum Knochenabbau.⁷⁹

⁷⁸ Brendan F Boyce und Lianping Xing, „Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin“, *Arthritis Research & Therapy* 9, Nr. Suppl 1 (2007): S1, <https://doi.org/10.1186/ar2165>.

⁷⁹ Sakae Tanaka und Toshio Matsumoto, „Sclerostin: From Bench to Bedside“, *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 39, Nr. 3 (Mai 2021): 332–40, <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01176-0>.



80

Abb. 13: Sclerostin

FGF23 (Fibroblast-Growth Factor 23) wird durch Knochen gebildet und wirkt in der Niere. Er senkt den Phosphatspiegel im Serum, in dem FGF23 die Rückresorption des Phosphats im proximalen Tubuli verhindert. FGF23 wirkt als phosphatregulierendes Hormon und bei einem Phosphatmangel im Blut, kann es zu Rachitis, Wachstumsproblemen und Knochendeformationen kommen, da Phosphat eine wichtige Rolle beim Aufbau von Knochen und Zähnen spielt.⁸¹

1. DENOSUMAB, XGEVA®

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2 Antikörper und richtet sich hochselektiv gegen RANKL. Dieser Wirkstoff verhindert die Interaktion von RANKL an RANK-Rezeptor, hat somit denselben Wirkmechanismus wie Osteoprotegerin und ist somit ein Osteoprotegerin-Mimeticum. RANKL kann die Osteoklasten nicht mehr aktivieren und verhindert den Knochenabbau. Es ist auch wichtig neben Denosumab, Calcium und Vitamin D einzunehmen. Knochenmetastasen kommen häufig bei Mamma- und Prostatakarzinom vor, sodass diese Karzinome ein Frakturrisiko erhöhen. Xgeva® erhöht die Überlebenszeit von Patienten bei diesen Krebsarten.^{82 83}

⁸⁰ https://www.mdpi.com/healthcare/healthcare-06-00134/article_deploy/html/images/healthcare-06-00134-g002.png

⁸¹ Seiji Fukumoto, „FGF23-Related Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia: Diagnosis and New Treatment“, *Journal of Molecular Endocrinology* 66, Nr. 2 (Februar 2021): R57–65, <https://doi.org/10.1530/JME-20-0089>.

⁸² „2011032-Xgeva.pdf“, zugegriffen 16. März 2022, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011032-Xgeva.pdf>.

⁸³ Steven R. Cummings u. a., „Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis“, *New England Journal of Medicine* 361, Nr. 8 (20. August 2009): 756–65, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.

2. ROMOSUZUMAB, EVENITY®

Romozozumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper und richtet sich gegen Sklerostin. Dieses Glykoprotein wird von Osteozyten (reife Knochenzellen) sezerniert und hemmt die Knochenbildung. Durch die Inhibition von Sklerostin, kommt es erneut zum Knochenaufbau. Außerdem kann dieser Wirkstoff den Knochenabbau verhindern, indem er Osteoklasten inaktiviert. Somit besitzt Romozozumab einen dualen Wirkmechanismus, der den Knochenaufbau steigert und den Knochenabbau verhindert und deshalb das Frakturrisiko senkt.

Evenity wird bei postmenopausalen manifesten Osteoporose bei erhöhtem Frakturrisiko eingesetzt. Dieser osteoanaboler Wirkstoff wird gerne neben Vitamin D und Calcium verabreicht.^{84 85}

3. BUROSUMAB, CRYSVITA®

Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23). Das Ziel von diesem Wachstumsfaktor ist es die tubuläre Resorption des Phosphats zu unterdrücken. Dieser Antikörper bindet an FGF23 und hemmt somit seine Aktivität. Somit wird die Phosphatresorption im proximalen Tubuli verstärkt und der Phosphatspiegel steigt im Blut.

Crysvita® wird zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit einer X-Chromosomal Hypophosphatämie angewendet, wenn bei diesen Patienten Knochenerkrankungen diagnostiziert werden.⁸⁶

⁸⁴ „Romozozumab (Evenity®) ▼“, 4. November 2020, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/122h/index.php>.

⁸⁵ EMA, „Evenity“, Text, European Medicines Agency, 24. Juni 2019, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>.

⁸⁶ EMA, „EU/3/14/1351“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141351>.

6 Indikation monoklonaler Antikörper in der Rheumatologie

1. RITUXIMAB, MabThera® (2006): rheumatoide Arthritis
2. TOCILIZUMAB, ROACTEMRA® (2009): rheumatoide Arthritis
3. SARILUMAB, KEVZARA® (2017): therapieresistente rheumatoide Arthritis
4. CANAKINUMAB, ILARIS® (2010): Cryopyrin-assoziiertes periodische Syndrome, systemische juvenile idiopathische Arthritis und Gichtarthritis
5. CERTOLIZUMAB PEGOL, CIMZIA® (2010): rheumatoide Arthritis
6. GOLIMUMAB, SIMPONI® (2010): rheumatoide Arthritis und Spondylitis
7. BELIMUMAB, BENLYSTA® (2011): Lupus Erythematoses

6.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Rheumatologie

CD20 befindet sich in Prä-B-Zellen bis hin zur aktivierten B-Zellen. Follikuläre Lymphome, Non Hodgkin Lymphome und chronische lymphatische Leukämie tragen auf ihrer Oberfläche CD20, aber auch gesunde B-Zellen.

IL-6 (Interleukin 6) gehört zu den proinflammatorischen Zytokinen, welche von Monozyten, B-/T-Zellen, Keratinozyten, Mastzellen, Fibroblasten und Endothelzellen produziert werden. Bei Entzündungsreaktionen wird IL-6 überexprimiert. Interleukin 6 bindet sich an lösliche und membrangebundene Interleukin 6 Rezeptoren. Dieser Komplex interagiert mit Glykoprotein 130 und führt zur Aktivierung der Tyrosinkinase und Januskinase vermittelten Signaltransduktion. Schlussendlich kommt es zur IL-6 bedingten Proliferation, die man stoppen möchte.⁸⁷

IL-1β (Interleukin 1β) gehört ebenfalls zu den proinflammatorischen Zytokinen und wird vor allem in Makrophagen produziert. IL-1β dient zur Diagnose von entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise CAPS (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom). Bei dieser Krankheit wird IL-1β überexprimiert. IL1β bindet an IL1-Rezeptoren und führt zur Signaltransduktion von weiteren entzündliche Zytokinen wie IL6 und IL8. Deshalb gibt es bestimmte Antikörper,

⁸⁷ Toshio Tanaka, Masashi Narazaki, und Tadamitsu Kishimoto, „Interleukin (IL-6) Immunotherapy“, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10, Nr. 8 (1. August 2018): a028456, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>.

welche die Aktivität von IL-1 β neutralisieren und eine Interaktion zwischen dem Entzündungsmediatoren und seinen IL-1 Rezeptoren unterbindet.⁸⁸

TNF α ist ein proinflammatorisches Zytokin und wird von aktivierten Makrophagen in der Signaltransduktion sezerniert. Dieses Zytokin induziert Apoptose, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und kann auch andere Zytokine ausschütten. TNF(Tumornekrosefaktor) wird ebenfalls bei Krebspatienten überexprimiert, deshalb wird dieses proinflammatorische Zytokin auch als Tumormarker angewendet. Auch in der Rheumatologie werden TNF α -Blocker eingesetzt, bei Versagen von traditionellen DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Das Zytokin spielt bei allen chronisch-entzündliche Erkrankungen eine wichtige Rolle.⁸⁹⁹⁰⁹¹

BLyS ist ein humanes B-Lymphozyten-Stimulator Protein und ist für die Reifung von B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen zuständig. Menschen mit einer systemischen Autoimmunerkrankung der Haut zeigen einen erhöhten BlyS-Spiegel. Dieser erhöhter Spiegel ist wahrscheinlich für die Bildung von Autoantikörpern verantwortlich, die das Gefäßbindegewebe und die Haut schädigen. Durch die Bindung der monoklonalen Antikörper an dieses Protein wird die Ausdifferenzierung der B-Lymphozyten zu Antikörper-bildende-Plasmazellen verhindert.⁹²

⁸⁸ „Catherina - Leistungsverzeichnis Interleukin 1 beta FB-PÄ 6 IL.pdf“, zugegriffen 16. März 2022, https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_I/Interleukin_1_beta_FB-PAE_6_IL-1ss_OE.pdf.

⁸⁹ G. Kollias und Petros Sfikakis, *TNF Pathophysiology: Molecular and Cellular Mechanisms*, 2010, <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9384-7>.

⁹⁰ „Stoffwechs - For personal use only. Not to be reproduced without.pdf“, zugegriffen 16. März 2022, <https://www.kup.at/kup/pdf/7942.pdf>.

⁹¹ „TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) - PubMed“, zugegriffen 16. März 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891884/>.

⁹² „Belimumab als Zusatztherapie bei Lupus erythematoses“, zugegriffen 16. März 2022, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-39-2011/belimumab-als-zusatztherapie-bei-lupus-erythematoses>.

1. RITUXIMAB, Mabthera®

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper und richtet sich gegen CD-20-Antigene auf gesunden und malignen B-Lymphozyten, sodass vor allem das CD20 positive Non Hodgkin-B-Zelllymphom (NHL) als Anwendungsgebiet resultiert. Durch die Bindung dieser Antikörper auf den CD20-B-Zellen kommt es zur Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität und Komplement abhängigen Zytotoxizität (ADCC und CDC).⁹³

Rituximab wird zur Behandlung von CD20 positiven Non Hodgkin Lymphom, follikulären Lymphom sowie chronische lymphatische Leukämie (CLL) eingesetzt. Außerdem wird es in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Methotrexat und dem Glucocorticosteroid Prednisolon zur Behandlung von schweren rheumatoiden Arthritis-Fällen angewendet.^{94 95}

2. TOCILIZUMAB, Roactemra®

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen den Interleukin-6-Rezeptor. Somit wird die Interaktion mit dem proinflammatorischen Zytokin Interleukin IL-6 verhindert, welches bei entzündlichen Reaktionen überexprimiert wird. Es ist nicht mehr möglich, dass dieser Komplex an das Glykoprotein 130 bindet, die Homodimerisierung verhindert und Tyrosinkinase und JAK-vermittelte Signaltransduktion nicht aktiviert.

Deshalb dient Tocilizumab in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis. Bei Unverträglichkeit der Patienten gegen Methotrexat, kann Tocilizumab als Monotherapie eingesetzt werden. Außerdem wird dieser Wirkstoff bei Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler idiopathischer Polyarthritis eingesetzt.⁹⁶⁹⁷

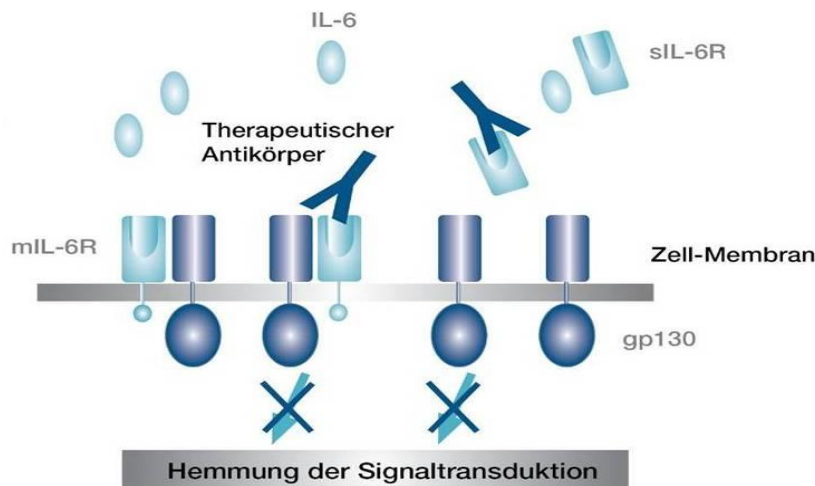
⁹³ „Rituximab (MabThera®), neue Indikation: Pemphigus vulgaris“.

⁹⁴ „Progressive multifokale Leukenzephalopathie nach Rituximab (Aus der UAW-Datenbank)“.

⁹⁵ EMA, „MabThera“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>.

⁹⁶ Lesley J. Scott, „Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis“, *Drugs* 77, Nr. 17 (November 2017): 1865–79, <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>.

⁹⁷ „RoActemra® (Tocilizumab)“, o. J., 2.



98

Abb. 14: Roactemra

3. SARILUMAB, KEVZARA®

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen das proinflammatorischen Zytokin Interleukin IL-6-Rezeptor. Durch diesen Wirkmechanismus wird die Bindung von IL-6 am IL-6 Rezeptor verhindert und der resultierende Komplex ist nicht in der Lage mit dem Glycoprotein Gp 130 zu interagieren. Deshalb kommt es nicht zur Aktivierung der Tyrosinkinase und Januskinase (JAK)-vermittelten-Signaltransduktion. Somit werden entzündliche Reaktionen nicht überexprimiert.⁹⁹

Kevzara® wird alle 2 Wochen subkutan zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer rheumatoide Arthritis verabreicht, falls andere DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) nicht wirken bzw. unverträglich sind.¹⁰⁰

⁹⁸ https://www.rheuma-online.de/uploads/pics/Tocilizumab_Wirkmechanismus_3_01.jpg

⁹⁹ „Neue Arzneimittel 2019“.

¹⁰⁰ EMA, „Supply Constraint of Sarilumab [Kevzara®]“, Text, European Medicines Agency, 9. November 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/supply-constraint-sarilumab-kevzarar>.

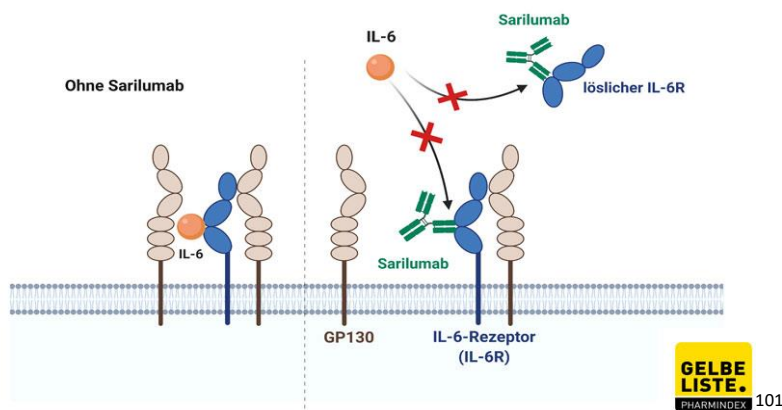


Abb. 15: Sarilumab Wirkmechanismus

4. CANAKINUMAB, ILARIS®

Canakinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und wird in murinen Hybridomazellen gebildet. Dieser Wirkstoff bindet sich hochaffin und mit hoher Spezifität an IL-1 β und verhindert somit eine Wechselwirkung zwischen IL-1 β und dem IL-1-Rezeptor, wodurch die IL-1 β -Aktivität neutralisiert wird. Als Folge kommt es zu einer langfristigen Inhibition der IL-1 β induzierte Genexpression und weitere inflammatorischen Mediatoren werden nicht gebildet.

Ilaris® dient zur Indikation von CAPS (Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren. Dieses Arzneimittel wird ebenfalls zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) eingesetzt. Es dient auch zur Behandlung der Symptome von Gichtarthritis.^{102 103}

¹⁰¹ <https://media.gelbe-liste.de/pictures/wirkmechanismen/sarilumab-korrigiert.jpg>

¹⁰² „Canakinumab: Interleukin-Inhibitor gegen Entzündungen“, DAZ.online, 7. Januar 2010, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-1-2010/canakinumab-interleukin-inhibitor-gegen-entzuendungen>.

¹⁰³ EMA, „Ilaris“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>.

5. CERTOLIZUMAB PEGOL, CIMZIA[®]

Certolizumab ist ein humanisiertes monoklonales Fab-IgG1-Antikörperfragment, das sich hochaffin gegen den löslichen und membranständigen TNF α richtet. Es resultiert eine Verbesserung bei Gelenkentzündungen und anderen Symptomen rheumatischer Erkrankungen.

Certolizumab besitzt keine Fc-Region und deshalb auch keine Effektorfunktion, sodass keine Antikörper abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) resultiert. Die Fab-Fragmente sind mit Polyethylenglycol (PEG) gekoppelt, um einen schnellen Abbau dieser Fragmente zu verhindern und somit eine längere HWZ zu ermöglichen.

Cimzia[®] wird bei Erwachsenen als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat zur Behandlung von rheumatoider Arthritis angewendet, besonders beim Versagen von traditionellen DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Außerdem wird es auch zur Therapie von Spondyloarthritis, Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis eingesetzt.¹⁰⁴

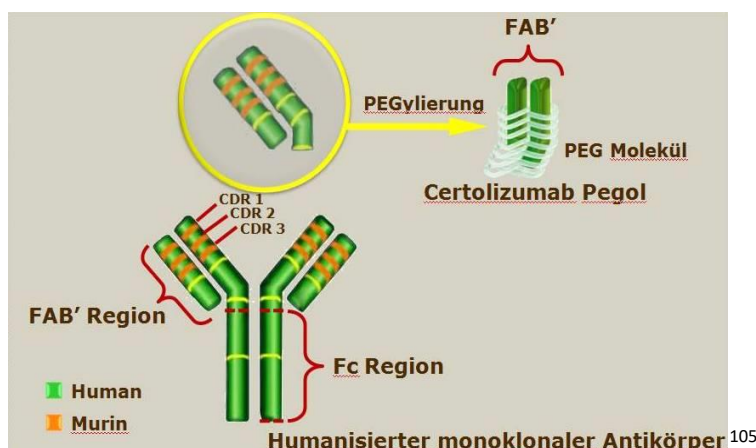


Abb. 16: Aufbau von Certolizumab Pegol

¹⁰⁴ EMA, „Cimzia“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia>.

¹⁰⁵ https://www.rheuma-online.de/fileadmin/_migrated/pics/Pegylierung.jpg

6. GOLIMUMAB, SIMPONI®

Golimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich hochaffin gegen den löslichen und membranständigen TNF α . Das proinflammatorische Zytokin TNF α induziert die Zelloberflächenexpression von intrazellulär und vaskulär aktiven Zelladhäsionsmolekülen (ICAM/VCAM) sowie E-Selektine durch Endothelzellen, welche durch die Bindung von Golimumab an TNF α neutralisiert werden. Durch diese Hemmung werden Entzündungsprozesse verlangsamt.¹⁰⁶

Simpsoni® wird bei Erwachsenen zur Behandlung von rheumatoide Arthritis als Fertigspritze oder Autoinjektor injiziert. Ab einem Alter von 2 Jahren wird Golimumab und Methotrexat als Kombinationspräparat einmal im Monat zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis verabreicht.¹⁰⁷

7. BELIMUMAB, BENLYSTA®

Belimumab ist ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper und bindet hochspezifisch an das humane B-Lymphozyten Stimulator-Protein (BLyS). Somit wird die Ausdifferenzierung von B-Zellen, sowie das Überleben der B-Zellen und schlussendlich die Produktion von Autoantikörper verhindert.

Benlysta® dient bei erwachsenen Patienten als Zusatztherapie bei systemischem Lupus Erythematoses (SLE), falls die Standardtherapie ohne Erfolg geblieben ist. Bei dieser Erkrankung greift das Immunsystem gesunde Zellen und Gefäßbindegewebe von Organen an, wodurch es zu Entzündungen kommt.¹⁰⁸

¹⁰⁶ (EMA2)

¹⁰⁷ „Simpsoni® (Golimumab)“, o. J., 2.

¹⁰⁸ „Belimumab als Zusatztherapie bei Lupus erythematoses“.

7 Indikation monoklonaler Antikörper in der Neurologie

1. NATALIZUMAB, TYSABRI® (2006): Multiple Sklerose
2. ALEMTUZUMAB, LEMTRADA® (2014): Multiple Sklerose
3. OCRELIZUMAB, OCREVUS® (2018): primär progrediente Multiple Sklerose und schubförmige Multiple Sklerose
4. DACLIZUMAB, ZINBRYTA® (2017): Multiple Sklerose
5. OFATUMUMAB, KESIMPTA® (2021): schubförmige verlaufende Multiple Sklerose (Replasing M.S.)
6. SATARALIZUMAB, ENSPRYNG® (2021): Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

7.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Neurologie

Bei **Multipler Sklerose (MS)** greift das Immunsystem das ZNS an, welches Entzündungen der Schutzhülle um die Nerven verursacht. Deshalb kann man das Immunsystem auf verschiedene Arten durch monoklonale Antikörper unterdrücken, um die Symptome zu minimalisieren und die Verschlechterung der Multiplen Sklerose zu verlangsamen.¹⁰⁹

Es gibt 3 verschiedene Arten von MS: **schubförmige-remittierende MS** (= symptomlose Phasen und immer wieder auftretende aber sich rückbildende und milde Krankheitsattacken), sowie **sekundäre progrediente (fortgeschrittene) MS** (= entwickelt sich nach der schubförmigen remittierenden MS mit unterschiedlichen Verschlechterungsstufen ohne Rückbildung der Attacken) und **primäre progrediente MS** (= fortgeschrittene Verschlechterung der Symptome ohne Rückbildung der Krankheitsschübe).¹¹⁰

$\alpha 4\beta 1$ -Integrin (VLA-4/very late Antigen-4) ist ein Glykoprotein und ein Heterodimer, welches sich auf der Oberfläche von T- und B-Zellen befindet. $\alpha 4\beta 1$ -Integrin wird nämlich von den Gedächtnis-T-Zellen für den Transport exprimiert. Das Zelladhäsionsmolekül VLA-4 bindet an

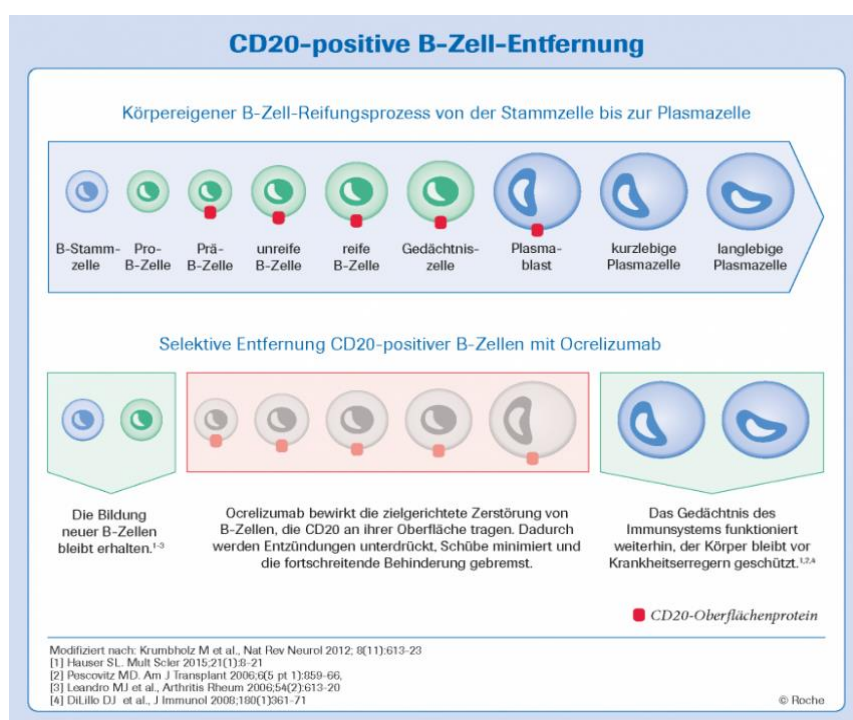
¹⁰⁹ EMA, „Ocrevus“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.

¹¹⁰ Ilse Zündorf, Theodor Dingermann, und Thomas Winkler, *Gentechnik Biotechnik* (wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, o. J.).

den Liganden VCAM-1(vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle). Es kommt zu einer Einwanderung von Lymphozyten in die Bluthirn-Schranke und Entzündungsreaktionen werden dort ausgelöst.¹¹¹¹¹²

CD52 (Cluster of differentiation) ist ein Oberflächenmerkmal von Blut-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen. Dieses Antigen wird bei CLL und Non Hodgkin Lymphom auf den B- und T-Zellen produziert. Durch die Hemmung dieses Antigens sterben die CD52 positiven Lymphozyten ab.¹¹³

CD20 sind Oberflächenantigene auf Prä-B-Zellen, unreifen und reifen B-Zellen, aktivierten B-zellen und Gedächtniszellen, aber nicht auf pluripotente Stammzellen. Deshalb greifen auch CD20-markierte B-Zellen die Nerven im Gehirn und Rückenmark an und als Folge kommt es zu Entzündungen im ZNS.



114

Abb. 17: B-Zelldifferenzierung

¹¹¹ Adam Byron u. a., „Proteomic Analysis of A4β1 Integrin Adhesion Complexes Reveals α-Subunit-Dependent Protein Recruitment“, *Proteomics* 12, Nr. 13 (Juli 2012): 2107–14, <https://doi.org/10.1002/pmic.201100487>.

¹¹² „Das α4β1-Integrin VLA-4 (Very-Late Activation Antigen-4) sowie der – Rho Signalweg in Schilddrüsenkrebszellen“, zugegriffen 18. März 2022, <http://www.mln8237.com/2016/12/the-%CE%B4%CE%B21-integrin-vla-4-very-late-activation-antigen-4-as-well-as-the/>.

¹¹³ „Drug Safety Mail 2017-38“, 17. November 2017, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-38.html>.

¹¹⁴ https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/6/4/f/b/64f4be41e9b84ac42355bf016a5da4b4a10240f5a/Ocrelizumab_Roche_03_201609_B-Zell-Reifung_Grafik-875x795.png

IL-2 (Interleukin 2) zählt zu den Zytokinen, wird von T-Helferzellen gebildet und dient auch gleichzeitig zur Aktivierung dieser T-Helferzellen. Deshalb wird IL-2 auch als TCGF(T-Zell-Growth-Factor) bezeichnet. Durch die Bindung von IL-2 an den IL-2 Rezeptor, kommt es zur Aktivierung von T-Zellen. Es kommt zur Signaltransduktion, wodurch Cyclin D und Cyclin E gebildet werden, welche für die Steuerung des Zellzyklus verantwortlich sind.¹¹⁵

IL-6 (interleukin6): Bei Krankheitsschüben wird dieses proinflammatorisches Zytokin im ZNS und ins Blut vermehrt ausgeschüttet. Somit ist es sinnvoll die Interaktion von IL6 mit dem IL6-Rezeptor zu verhindern um Entzündungsreaktionen zu unterbinden.^{116 117}

1. NATALIZUMAB, TYSABRI®

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper und bindet sich an Adhäsionsmoleküle $\alpha 4$ - $\beta 1$ -T-Zell-Integrin. Natalizumab zählt zu den SAM (selektives Adhäsions-Molekül) Inhibitoren. Durch diese Bindung wird die Interaktion zwischen den $\alpha 4$ -Integrinen und VCAM (vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle) verhindert. Somit wird die Extravasation von den Leukozyten ins Gewebe verhindert. Es können daher keine Entzündungsreaktionen ausgelöst werden, welche das ZNS (zentrale Nervensystem) schädigen.¹¹⁸

TYSABRI® wird zur Therapie von hochaktiver schubförmiger remittierender verlaufender Multipler Sklerose eingesetzt. Patienten, die nicht auf die Behandlung mit Interferone β ansprechen, werden mit Natalizumab behandelt. Natalizumab erhöht das Risiko auf progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), welches durch den John Cunningham Virus (JCV) verursacht wird, da das Einwandern von Immunzellen in andere Körpergewebe insbesondere durch die Blut-Hirnschranke verhindert wird.¹¹⁹

2. ALEMTUZUMAB, LEMTRADA®

¹¹⁵ „Human IL-2 Protein, Fc Tag (MALS Verified) - ACROBiosystems“, Zugriff 18. März 2022, <https://www.acrobiosystems.com/P4454-Human-IL-2-Protein-Fc-Tag-%28MALS-verified%29.html>.

¹¹⁶ Siehe Antineoplastika-Kapitel für genaueren Wirkmechanismus

¹¹⁷ ÖAZ, Heft 25 Bde., 2021.

¹¹⁸ „Wirkstoff AKTUELL“, o. J., 2.

¹¹⁹ Marinella Clerico u. a., „Long-Term Safety Evaluation of Natalizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis“, *Expert Opinion on Drug Safety* 16, Nr. 8 (August 2017): 963–72, <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082>.

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen CD52-positive B- und T-Zellen. CD52-Antigene befinden sich hauptsächlich auf Lymphozyten von Patienten, die an chronisch lymphozytärer Leukämie (CLL) und an Non Hodgkin Lymphom leiden. Daher wurde Alemtuzumab früher zur Behandlung von CLL eingesetzt. Durch die Bindung dieser Antikörper an CD-52 positive Lymphozyten, sterben diese Lymphozyten durch CDC, ADCC und Apoptose ab und werden durch neue Lymphozyten ersetzt.¹²⁰

2012 wurde dieser Wirkstoff mit dem Handelsname MabCampath® aus dem Markt entzogen und im Jahr 2014 als LEMTRADA® zur Indikation von schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose wieder zugelassen.¹²¹

3. OCRELIZUMAB, OCREVUS®

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und bindet sich spezifisch an CD20-Antigene auf den B-Lymphozyten. Dieser Wirkstoff hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Rituximab. Durch die Bindung von Ocrelizumab an den CD20-Oberflächenantigene werden diese B-Zellen markiert. Ocrelizumab bewirkt eine spezifische Zerstörung der B-Zellen. Durch komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) werden diese markierten Zellen infolge von Membranperforationen abgetötet. Aber auch durch Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) werden über den Fc-Rezeptor die natürlichen Killer-Zellen aktiviert, um die B-Zellen zu eliminieren. Eine weitere Vernichtung der B-Zellen ist über Antikörper abhängige zellulär Phagozytose (ADCP) möglich: Makrophagen binden nicht nur über den Fc-Teil den monoklonalen Antikörper, sie binden auch Komplementfaktoren. Ocrelizumab kann auch eine direkte Apoptose durchführen: In der Lipid-Raft Region kommt es zu einer Aktivierung der Src-Tyrosinkinase und Apoptose findet somit statt.^{122 123}

¹²⁰ „Drug Safety Mail 2017-38“.

¹²¹ „20120810.pdf“, zugegriffen 18. März 2022, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2012/20120810.pdf>.

¹²² Celine Müller, „Ocrelizumab in USA zugelassen“, DAZ.online, 29. März 2017, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/03/29/ocrelizumab-zugelassen>.

¹²³ „Ocrelizumab erweitert MS-Therapie“, DAZ.online, 15. Februar 2018, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-7-2018/ocrelizumab-erweitert-ms-therapie>.

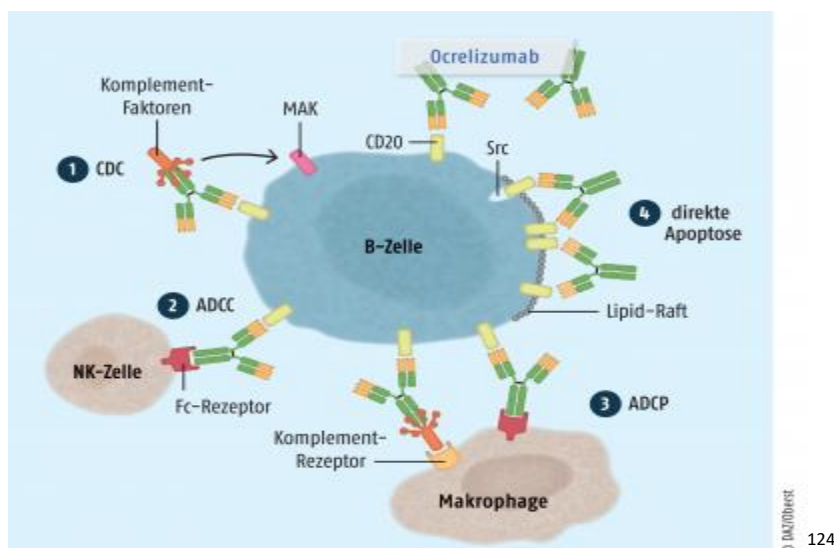


Abb. 18: Ocrelizumab Wirkmechanismus

Ocrevus® wird als einziges Arzneimittel zur Behandlung der schubförmigen verlaufenden Multipler Sklerose und der primären progredienten Multipler Sklerose von Erwachsenen eingesetzt. Dieser monoklonale Antikörper ist zur Linderung der Symptome und Verlangsamung einer Verschlechterung des Krankheitszustands im Einsatz.^{125, 126}

4. DACLIZUMAB, ZINBRYTA®

Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen die α Untereinheit des IL-2 Rezeptors (CD25). Die β und γ Untereinheiten dieser Rezeptoren werden konstitutiv auf den T-Zellen exprimiert und die α Untereinheit wird erst nach der Aktivierung von T-Zellen synthetisiert. Die α Untereinheit des IL-2 Rezeptors ist hochaffin für IL-2 und durch die Bindung von Daclizumab sind T-Zellen nicht mehr in der Lage sich zu aktivieren.¹²⁷ Daclizumab ist hauptsächlich ein Immunsuppressivum zur Organtransplantation gewesen, jedoch wegen lebensgefährlichen Leberentzündungen wurde die Indikation eingeschränkt. Dieser CD25-Antikörper wird nur noch an erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler

¹²⁴ https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/7/8/d/2/78d26e75179d38cd344ada8f639d215b62d67ae3/D072018_ck_AuT_Ocrelizumab_12889187-400x324.png

¹²⁵ EMA, „Ocrevus“.

¹²⁶ „Ocrelizumab-EB.pdf“, zugegriffen 18. März 2022, <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ocrelizumab/Ocrelizumab-EB.pdf>.

¹²⁷ Vollmar, Zündorf, und Dingermann, *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoff*.

129



5. OFATUMUMAB, KESIMPTA®

Seit 2021 wird Ofatumumab mit dem Handelsnamen KESIMPTA® zur Indikation von aktiven rezidivierenden schubförmigen Multiplen Sklerose eingesetzt, um Rückfälle und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.¹³²

6. STARALIZUMAB, ENSPRYNG®

Stalalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper und richtet sich gegen den IL-6 Rezeptor. Dieser Antikörper bindet sich an den löslichen und membrangebunden IL-6

¹³² „KESIMPTA® (Ofatumumab)“, Multiple Sklerose, zugegriffen 18. März 2022, <https://www.multiple-sklerose.com/medikamente-zur-behandlung/eskalationstherapie/kesimpta-ofatumumab/>.

Rezeptor. Dadurch wird die Interaktion von IL-6 mit dem IL-6 Rezeptor verhindert. Eine Aktivierung der Signalkaskade ist nicht mehr möglich, sodass die Entzündungsreaktionen nicht mehr ausgelöst werden können.

ENSPRYNG[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen mit NMSOD (Neuromyelitis-Spectro-Optica-Disorder) eingesetzt. NMSOD ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es nicht nur zu einem Anstieg der IL6-Expression kommt, sondern auch zur Aktivierung von B-Zellen, zur Bildung von Anti-Aquaporin4(Wasserkanal)-Autoantikörper und zu einer Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirnschranke. Diese Antikörper greifen die Gehirnzellen an und lösen Entzündungsprozesse aus. Da NMSOD sehr ähnliche Krankheitsschübe wie Multiple Sklerose zeigen, werden sie sehr oft miteinander verwechselt.^{133 134}

8 Indikation monoklonaler Antikörper zur Prophylaxe von Migräne

1. ERENUMAB, AIMOVIG[®] (2018): Prophylaxe bei episodischer und chronischer Migräne
2. GALCANECUMAB, EMGALITY[®] (2019): Migräneprophylaxe
3. FREMANEZUMAB, AJOVY[®] (2019): Migräneprophylaxe

8.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Migräne-Therapie

Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, welches vasodilatatorisch in den Muskelzellen wirkt. Dieses Peptid spielt eine wichtige Rolle beim Schmerzgeschehen und reguliert die nozizeptive Signalübertragung in den zerebralen Synapsen. CGRP wird bei Migräneanfällen verstärkt freigesetzt. Durch die Bindung des monoklonalen Antikörpers, wird die Funktion von CGRP gehemmt.¹³⁵

1. ERENUMAB, AIMOVIG[®]

¹³³ ÖAZ.

¹³⁴ „Anti-Human IL6R Recombinant Antibody (Satralizumab) - Creative Biolabs“, zugegriffen 18. März 2022, [https://www.creativebiolabs.net/Satralizumab-67668.htm?msclkid=b179fdbbbd75172a0a859f8f35f3ee83&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Satralizumab&utm_content=201803-IL6R\(Satralizumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Satralizumab-67668.htm?msclkid=b179fdbbbd75172a0a859f8f35f3ee83&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Satralizumab&utm_content=201803-IL6R(Satralizumab)).

¹³⁵ „Migräne: CGRP monoklonale Antikörper“, Schmerzlinik Kiel, zugegriffen 18. März 2022, <https://schmerzlinik.de/service-fuer-patienten/migraene-wissen/vorbeugung/cgrp-monoklonale-antikoerper-immuntherapie-der-migraene/>.

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, welcher von CHO-Zellen produziert wird. Dieser Antikörper bindet an den Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptor (CGRP-Rezeptor). Der natürliche Ligand CGRP ist ein Neuropeptid, das bei der Auslösung von Migräneanfällen eine wichtige Rolle spielt. Es besteht aus 37 Aminosäuren und wird im peripheren und im zentralen Nervensystem exprimiert.

Aimovig® wird bei Erwachsenen subkutan angewendet, wenn die Patienten mehr als 4 Tage im Monat unter Migräne leiden.¹³⁶

2. GALCANECUMAB, EMGALITY®

Galcanecumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper und richtet sich gegen Calcitonin-Gene-Related-Peptid (CGRP). Galcanecumab bindet an CGRP und neutralisiert seine Funktion. Im Gegensatz zu Erenumab, bindet Galcanecumab nicht an den CGRP Rezeptor, sondern nur an das Neuropeptid CGRP.

Emgality® wird ebenfalls zur Migräne-Prophylaxe von Erwachsenen intravenös eingesetzt.¹³⁷

3. FREMANEZUMAB, AJOVY®

Fremanezumab ist ein humanisierter IgG2-Antikörper und wird von CHO-Zellen produziert. Dieser Antikörper bindet an CGRP und verhindert, dass α - und β -CGRP an den zugehörigen Rezeptor binden. Somit steigt der CGRP-Spiegel bei Migräneanfällen nicht an und die Anfallhäufigkeit ist reduziert.

Ajovy® wird zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen angewendet. Nach einer Schulung kann dieser Wirkstoff selbst injiziert werden.¹³⁸

¹³⁶ „Erenumab (Aimovig®) ▼ (frühe Nutzenbewertung)“, 13. September 2019, <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/175h/index.php>.

¹³⁷ „2019-04-01_Modul1_Galcanezumab.pdf“, zugegriffen 18. März 2022, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3013/2019-04-01_Modul1_Galcanezumab.pdf.

¹³⁸ „Fremanezumab (Ajovy®) ▼“, 11. September 2019, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/163h/index.php>.

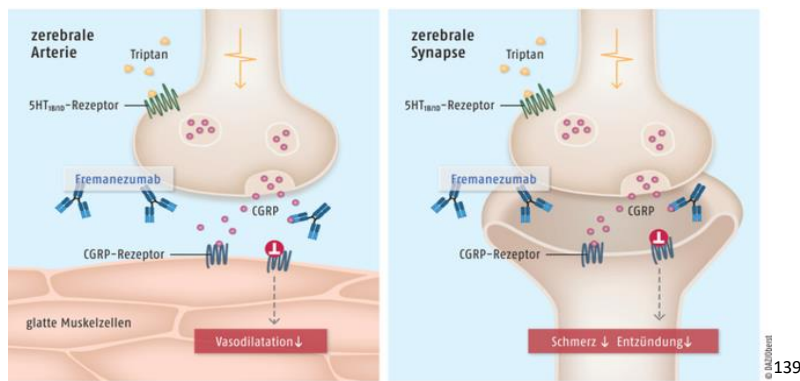


Abb. 20: Fremanezumab Wirkmechanismus

9 Indikation monoklonaler Antikörper in der Gastroenterologie

1. VEDOLIZUMAB, ENTYVIO® (2014): Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
2. BEZLOTOXUMAB, ZINPLAVA® (2018): Prävention vor rezidivem Clostridium difficile

9.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Gastroenterologie

$\alpha 4\beta 7$ -Integrin ist ein Glykoprotein und ebenfalls ein Heterodimer. Dieses Integrin wird auf Homing-T-Zellen exprimiert. $\alpha 4\beta 7$ -Integrin besitzt die Fähigkeit in Darm und Haut zu wandern. Durch die Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an den Liganden MAdCAM-1 (Mukosale Addressin-Zelladhäsionsmolekül 1) auf den Endothelzellen, kommt es zur Einwanderung der T-Zellen ins Gewebe. Eine Aktivierung der T-Zellen erfolgt durch die Interaktion zwischen den T-Zellrezeptoren und dem Major Histocompatibility complex (MHC) der Antigen-präsentierenden Zellen (APC). Durch die Aktivierung der T-Zellen werden Entzündungsreaktionen ausgelöst.¹⁴⁰

Clostridium difficile ist ein Bakterium, welches sich im gesunden Darm befindet. Jedoch kann nach einer Antibiotika-Therapie zu einer Überbesiedlung von Clostridium difficile im Darm

¹³⁹ https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/f/2/5/7/f257f29c4c9ea19fb625d2b11a800c0fc5a02086/NA_1909_Fremanezumab_Pfade_19072_19407804-700x376.png

¹⁴⁰ Jeong Yeon Kim u. a., „Risk of postoperative complications among ulcerative colitis patients treated preoperatively with vedolizumab: a matched case-control study“, *BMC Surgery* 20, Nr. 1 (5. März 2020): 46, <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00698-8>.

kommen. Dieser Darmkeim produziert dort entzündungsfördernde Toxine, welche die Darmwand schädigen.¹⁴¹

1. VEDOLIZUMAB, ENTIVYO®

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher sich spezifisch gegen $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf den T-Zellen richtet. Durch die selektive Bindung von Vedolizumab an dieses Integrin, wird verhindert, dass das Mukosale Addressin-Zelladhäsionsmolekül 1 (MAdCAM-1) an $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet. Somit wird eine Einwanderung der T-Lymphozyten in das Darmgewebe verhindert. Da dieses Integrin eine Entzündungsreaktion im Darmgewebe auslöst, ist Vedolizumab dafür verantwortlich die Extravasation der Lymphozyten in den Darm zu verhindern und somit wirkt dieser Wirkstoff entzündungshemmend. Er hat einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus wie Natalizumab. Jedoch ist Vedolizumab noch spezifischer als Natalizumab und verursacht eine gezieltere Hemmung der MAdCAM-1 Bindung im Darm. Deshalb ist eine weitere Einwanderung von Immunzellen in anderen Geweben, vor allem durch die Blut-Hirnschranke möglich und somit ist im Gegensatz zu Natalizumab, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) vorbeugbar.

Entivyo® wird zur Indikation von schweren und mittelschwere Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eingesetzt. Insbesondere für Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Antagonist-Therapie angesprochen haben, wird Vedolizumab angewendet.^{142 143}

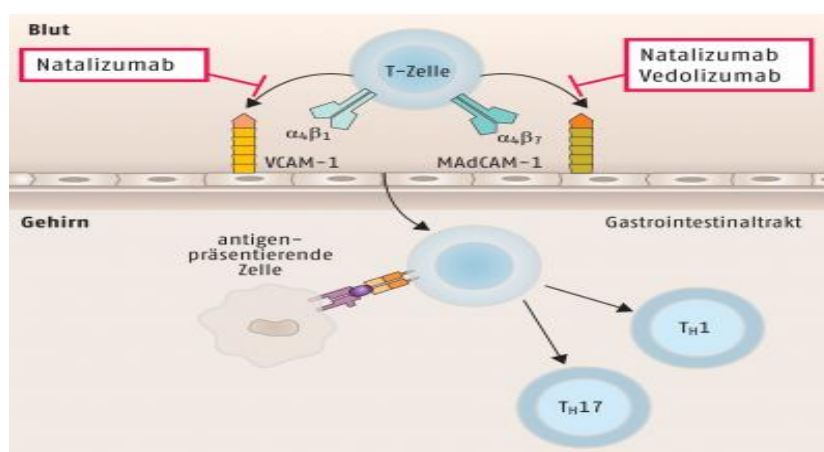


Abb. 21: Natalizumab vs. Vedolizumab Wirkmechanismus

¹⁴¹ Celine Müller DAZ.online (cel) Apothekerin, Redakteurin, „Was machen Diäten mit unserem Mikrobiom?“, DAZ.online, 16. Juli 2021, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/07/16/was-machen-diaeten-mit-unserem-mikrobiom>.

¹⁴² „Entyvio® (Vedolizumab).pdf“, zugegriffen 18. März 2022, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>.

¹⁴³ „Nicht nur heiß, rot und geschwollen“, DAZ.online, 15. März 2018, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-11-2018/nicht-nur-heiss-rot-und-geschwollen>.

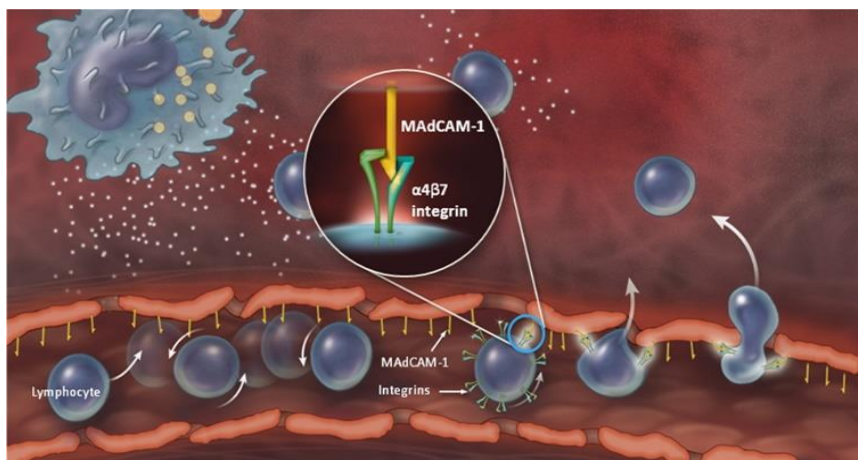


Abb. 22: Vedolizumab Wirkmechanismus

2. BEZLOTOXUMAB, ZINPLAVA®

Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper und richtet sich gegen Clostridium difficile-Toxin B. Durch die Bindung von diesem Wirkstoff an den Toxin B, kann sich dieser Toxin nicht mehr an den Darmzellen heften und wird somit neutralisiert. Dieser Antikörper ist in der Lage die Rezidive von Clostridium difficile Infektionen zu reduzieren und ist somit zur Vorbeugung gegen diese Infektion einsetzbar. Jedoch kann Bezlotoxumab eine antibiotische Therapie von Clostridium difficile nicht ersetzen, da dieser Wirkstoff nicht antibakteriell ist.

Zinplava® wird ab dem 18. Lebensjahr an Patienten verabreicht, die ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen.¹⁴⁶¹⁴⁷

¹⁴⁴https://th.bing.com/th/id/R.d2d423ef2a3b60aa43ef8cf25f4448de?rik=8CNdDnS4c4xsA&riu=http%3a%2f%2fwww.pharmawiki.ch%2fwiki%2fmedia%2fVedolizumab_1.jpg&ehk=oyR063XZ9xC1P4Lzrdufi02rNxZr1zfAMZMvGz1iJvw%3d&risl=&pid=ImgRaw&r=0

¹⁴⁵ https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/Resourcen/Persistent/8/5/0/d/850dccec600bef821a3560db04d97d64bf72f11b/D112018_Zuendorf_Abb7_13101183-400x354.png

¹⁴⁶ U Rosien, „Bezlotoxumab zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II“, 2018, 4.

¹⁴⁷ „Toxin-Antikörper verhindert Rezidive“, DAZ.online, 16. Februar 2017, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-7-2017/toxin-antikoerper-verhindert-rezidive>.

10 Indikation monoklonaler Antikörper in der Dermatologie

1. EFALIZUMAB, RAPTIVA® (2005): Plaque Psoriasis
2. USTEKINUMAB, STELARA® (2009): Psoriasis
3. GUSELKUMAB, TREMFYA® (2018): Plaque-Psoriasis
4. TILDRAKIZUMAB, ILUMETRI® (2019): Plaque-Psoriasis
5. RISANKIZUMAB, SKYRIZI® (2019): Plaque-Psoriasis
6. SECUKINUMAB, COSENTYX® (2015): Psoriasis
7. IXEKIZUMAB, TALTZ® (2016): Plaque-Psoriasis
8. BRODALUMAB, KYNTHEUM® (2017): Plaque Psoriasis
9. BIMEKIZUMAB, BIMZELX® (2021): Plaque-Psoriasis
10. DUPILUMAB, DUPIXENT® (2018): Neurodermatitis

10.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Dermatologie

LFA1(lymphocyte-function-associated-antigen1) ist ein wichtiges T-Zell-Integrin und spielt eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen. Es besteht aus einer α - und β Untereinheit und ist daher ein Heterodimer, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Durch die Bindung von LFA-1(auch CD11a/CD18 bzw. α L β 2 genannt) an den intrazellulären Adhäsionsrezeptor ICAM-1 auf dem Gefäßendothel kommt es zur Aktivierung der T-Zellen und somit zur Einwanderung der T-Zellen durch das Endothel. Es kommt zu einer Interaktion von T-Zellen und Keratinozyten und zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Durch die Antikörpertherapie kommt es zur Immunsuppression, wodurch die T-Zellaktivierung gehemmt wird und die Signalübertragung unterbunden wird.^{148 149}

¹⁴⁸ „Behandlung der Psoriasis: Efalizumab hemmt die Entzündung“, DAZ.online, 7. November 2004, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-46-2004/uid-12911>.

¹⁴⁹ Mary C. Wacholtz, Sunil S. Patel, und Peter E. Lipsky, „Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 (LFA-1) Is a Signaling Molecule for Human T Lymphocytes“, *Leukocyte Adhesion Molecules*, 1990, 254–64, https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3234-6_21.

IL12 und IL23 sind humane Zytokine und gehören zur Familie der Interleukine. Bei Psoriasis wird IL12 und IL23 auf der Oberfläche von Immunzellen (T-Zellen) überexprimiert. Durch die Bindung von IL12 und IL23 über die p40-Proteinuntereinheit an den IL12 und 23 β 1-Rezeptoren auf den T-Zellen, kommt es zur T-Zell-Aktivierung und zur Freisetzung der inflammatorischen Zytokinen TNF α , IFN- γ , IL17 und IL22. Durch die Antikörper-Therapie kommt es zur Unterdrückung der Immunreaktion und die Entzündungsprozesse werden unterbunden.¹⁵⁰

IL-17A ist ein proinflammatorisches Zytokin und wird bei Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis nachgewiesen. IL-17A wird von T-Helferzellen (TH17-Zellen) produziert. IL-17A löst Entzündungsreaktionen aus und agiert synergistisch mit anderen proinflammatorischen Zytokinen wie TNF und Interleukin-1. IL-17A erhöht die Expression vom ICAM (intrazelluläre Adhäsionsmolekül) in Fibroblasten. Außerdem setzt IL17A, in Zielzellen wie Endothelzellen, Fibroblasten und Epithelzellen, proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-8, GCSF und Prostaglandin E2 frei.^{151 152}

IL-17F ist einer von den 6 Mitgliedern der IL-17 proinflammatorischen Zytokin-Familie und ist homolog zu IL-17A.¹⁵³

IL-4 und IL-13 sind proinflammatorische Zytokine aus der Familie der Interleukine. Bei der atopischen Dermatitis kommt es zur erhöhten Expression von T-Helferzellen, welche IL-4 und IL-13 produzieren. IL-4 stimuliert die Differenzierung von B-Zellen, fördert die IgE-Produktion und spielt eine wichtige Rolle bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp wie z.B. Asthma. Außerdem inhibiert IL-4 bei entzündlichen Hauterkrankungen die antibakteriellen Peptide. IL-4 kann auch die Differenzierung von TH17-Zellen hemmen. Deshalb dient die Antikörper-Therapie dazu, die α -Untereinheit von IL-4-Rezeptor und IL-13-Rezeptor zu binden. IL-4 und IL-13 können somit nicht aktiviert werden und die Aktivierung der JAK/STAT-Signalkaskade wird unterbunden.^{154 155}

¹⁵⁰ „Erfolgreiche Langzeittherapie bei Psoriasis“, DAZ.online, 8. November 2012, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-45-2012/antikoeper-ustekinumab-unterbricht-signalkaskade>.

¹⁵¹ Camille Zenobia und George Hajishengallis, „Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation“, *Periodontology* 2000 69, Nr. 1 (Oktober 2015): 142–59, <https://doi.org/10.1111/prd.12083>.

¹⁵² „Interleukin-17 - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Allergologie“, 3. Oktober 2017, <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/interleukin-17-17870>.

¹⁵³ Seon Hee Chang und Chen Dong, „IL-17F: Regulation, Signaling and Function in Inflammation“, *Cytokine* 46, Nr. 1 (April 2009): 7–11, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.024>.

¹⁵⁴ H. Jiang, M. B. Harris, und P. Rothman, „IL-4/IL-13 Signaling beyond JAK/STAT“, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105, Nr. 6 Pt 1 (Juni 2000): 1063–70, <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107604>.

¹⁵⁵ „„Aus der UAW-Datenbank‘: Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab“, 18. März 2020, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/082h/index.php>.

LFA-1 inhibierende ANTIKÖRPER:

1. EFALIZUMAB, RAPTIVA®

Efalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen das Adhäsionsmolekül LFA-1 (lymphocyte-function-associated antigen-1). Durch die Bindung von diesem Wirkstoff an die CD11a-Untereinheit des LFA-1 auf den T-Zellen, wird die Interaktion zwischen dem Adhäsionsmolekül LFA-1 und ICAM-1 auf der Oberfläche von Gefäßendothel und Keratinozyten verhindert. Somit wird die Aktivierung der T-Zelle gehemmt. Als Folge wird die Wanderung der T-Zelle durch das Gefäßendothel in die Dermis verhindert und die Proliferation von Keratinozyten unterbunden.

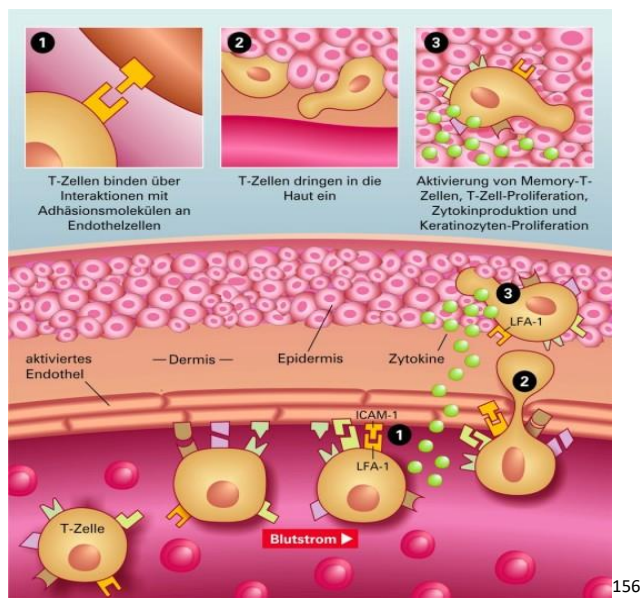


Abb. 23: LFA-1 Funktion

Dieser Wirkmechanismus verursacht eine Immunsuppression, wodurch ein erhöhtes Risiko von schweren Infektionen resultiert.¹⁵⁷

¹⁵⁶ https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/ Resources/Persistent/e/8/2/f/e82f5dbe558664df79b8097e2fb51d0f64b037e2/DAZ_2004_46-Efi-660x728.jpg

¹⁵⁷ „Staphylokokkenmeningitis, Sepsis und Exitus letalis nach Therapie mit Efalizumab (Raptiva®) (Aus der UAW-Datenbank)“, 7. März 2008, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2008/20080307.html>.

Raptiva® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Schuppenflechte und mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis injiziert. Dieser Wirkstoff wird erst eingesetzt, wenn die Therapie mit PUVA (Psoralen und UV-A), Methotrexat und Ciclosporin bei den Patienten nicht angesprochen hat.¹⁵⁸

2. USTEKINUMAB, STELARA®

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher die humanen Zytokine IL-12 und IL-23 hemmt. Dieser Wirkstoff bindet an die p40-Proteinuntereinheit von IL-12 und IL-23. Dadurch wird die Bindung von diesen Zytokinen an den IL12- und IL23β1- Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen verhindert. Die T-Zellaktivierung wird somit verhindert und die Entzündungsreaktionen unterbunden, indem inflammatorische Zytokine nicht freigesetzt werden.¹⁵⁹

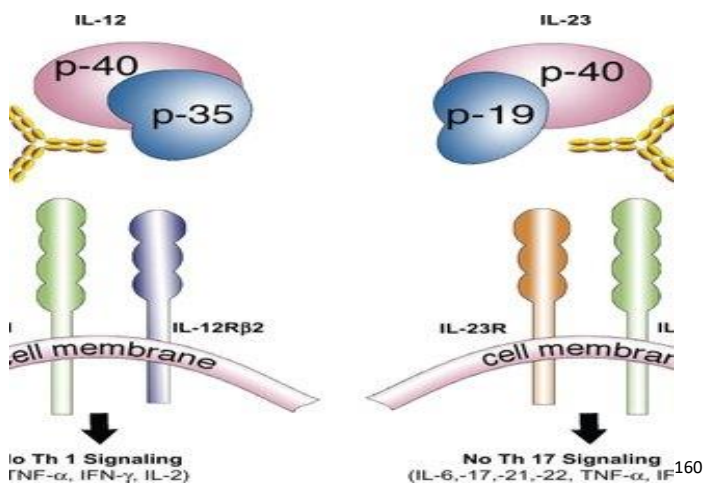


Abb. 24: Ustekinumab Wirkmechanismus

Stelara® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verwendet, wenn eine systemische Therapie mit Ciclosporin, Fumarsäureester, PUVA (Psoralen und UV-A) und Methotrexat, ohne Erfolg ist.¹⁶¹

¹⁵⁸ „Behandlung der Psoriasis“.

¹⁵⁹ „Ustekinumab.pdf“, zugegriffen 18. März 2022, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Ustekinumab.pdf>.

¹⁶⁰ https://www.researchgate.net/profile/JasonEmer/publication/43346104/figure/fig1/AS:202548196712449@1425302661049/Ustekinumab-a-human-monoclonal-antibody-works-by-inhibiting-the-similar-p40-subunit-of_Q320.jpg

¹⁶¹ EMA, „Stelara“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>.

IL23 inhibierende ANTIKÖRPER:

3. GUSELKUMAB, TREMFYA®

Guselkumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und wird in CHO-Zellen produziert. Dieser Antikörper bindet mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit von IL-23. Dadurch wird die Interaktion zwischen dem humanen Zytokin IL-23 und dem IL-23 Rezeptor auf den T-Zellen verhindert. Die T-Zellaktivierung wird dadurch verhindert und inflammatorische Zytokine können nicht freigesetzt werden.

Tremfya® wird bei Erwachsenen zur Behandlung von schwerer bis mittelschwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt, bei welcher eine direkte Behandlung der Haut nicht vertragen wird.¹⁶²

4. TILDRAKIZUMAB, ILUMETRI®

Tildrakizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und wird ebenfalls in CHO-Zellen produziert. Im Gegensatz zu Ustekinumab bindet sich Tildrakizumab nur an der p-19 Untereinheit von IL-23 auf den Immunzellen, ohne an die p40-Untereinheit von IL-12 zu binden. Auch hier wird die Aktivität der T-Zellen verhindert und Entzündungsreaktionen können nicht ausgelöst werden.¹⁶³

Ilumetri® wird zur Therapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, falls eine lokale Behandlung der Haut nicht möglich ist.¹⁶⁴

5. RISANKIZUMAB, SKYRIZI®

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und ein Immunsuppressivum. Dieser Wirkstoff richtet sich spezifisch gegen Interleukin 23, welches Entzündungen und

¹⁶² Philip J. Mease u. a., „Guselkumab in Biologic-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis (DISCOVER-2): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial“, *Lancet (London, England)* 395, Nr. 10230 (4. April 2020): 1126–36, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4).

¹⁶³ „Biologika bei Psoriasis“, DAZ.online, 5. Dezember 2019, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-49-2019/biologika-bei-psoriasis>.

¹⁶⁴ Kristian Reich u. a., „Tildrakizumab versus Placebo or Etanercept for Chronic Plaque Psoriasis (ReSURFACE 1 and ReSURFACE 2): Results from Two Randomised Controlled, Phase 3 Trials“, *The Lancet* 390, Nr. 10091 (15. Juli 2017): 276–88, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31279-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31279-5).

Proliferation induziert. Risankizumab stellt keinen Fortschritt zu den anderen Anti-IL-23-Antikörper dar und wird als 2. Wahltherapie nach Guselkumab eingesetzt.

Skyrizi® wird zur Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eingesetzt.¹⁶⁵

IL-17A inhibierende ANTIKÖRPER:

Durch die breite Auswahl an Interleukin-Antagonisten, kann durch einen Wechsel auf einen anderen Wirkstoff der Therapieerfolg verlängert werden.

6. SECUKINUMAB, COSENTYX®

Secukinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen das proinflammatorische Zytokin IL-17A(Interleukin-17A). IL-17A wird durch T-Helferzellen produziert. Durch die Bindung von Secukinumab an IL-17A, werden weniger proinflammatorische Zytokine freigesetzt und die Entzündungsreaktionen können nicht mehr ausgelöst werden.¹⁶⁶

Cosentyx® wird als systemische Primärtherapie bei Erwachsenen zur Therapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt.¹⁶⁷

7. IXEKIZUMAB, TALTZ®

Ixekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper und richtet sich ebenfalls gegen das Interleukin 17-A.

Taltz® wird, bei erwachsenen Patienten und Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg ab 6 Jahren, zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt. Es wird auch zur Therapie von Psoriasis-Arthritis verwendet, falls die Patienten auf konventionelle

¹⁶⁵ „Neue Arzneimittel 2019“.

¹⁶⁶ „Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab („Aus der UAW-Datenbank“), 6. April 2018, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2018/20180406.html>.

¹⁶⁷ „Zytokinblockade bei Psoriasis“, DAZ.online, 16. Juli 2015, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-29-2015/zytokinblockade-bei-psoriasis>.

Antirheumatika (DMARDs) nicht ansprechen. Außerdem wird es auch zur Behandlung von axialen Spondyloarthritis eingesetzt.¹⁶⁸

8. BRODALUMAB, KYNTHEUM®

Brodalumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper und ist ein IL-17A-Rezeptor-Antagonist. Hier bindet der Wirkstoff mit hoher Affinität an den IL-17A-Rezeptoren auf den Zielzellen und IL-17A kann dadurch nicht mehr am IL-17A-Rezeptor binden. In Folge kann IL-17A keine proinflammatorischen Zytokine und Chemokine exprimieren.¹⁶⁹

Kyntheum® wird bei Erwachsenen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt.¹⁷⁰¹⁷¹

9. BIMEKIZUMAB, BIMZELX®

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher durch CHO-Zellen produziert wird. Dieser Antikörper bindet hochaffin nicht nur an das proinflammatorische Zytokin IL-17A, sondern auch an IL-17F beziehungsweise dual an IL-17AF. Durch die Hemmung von diesen Zytokinen, kommt es zur Verbesserung der Symptome und die Entzündung der Haut wird gelindert.

Bimzelx® wird systemisch bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet.¹⁷²

¹⁶⁸ „Ixezumab“, 11. Juli 2017, <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ixezumab/index.html>.

¹⁶⁹ EMA, „Kyntheum“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>.

¹⁷⁰ „Fallbericht einer unter Brodalumab (Kyntheum®) aufgetretenen, passageren Rückenmarkserkrankung“, 17. März 2020, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/078h/index.php>.

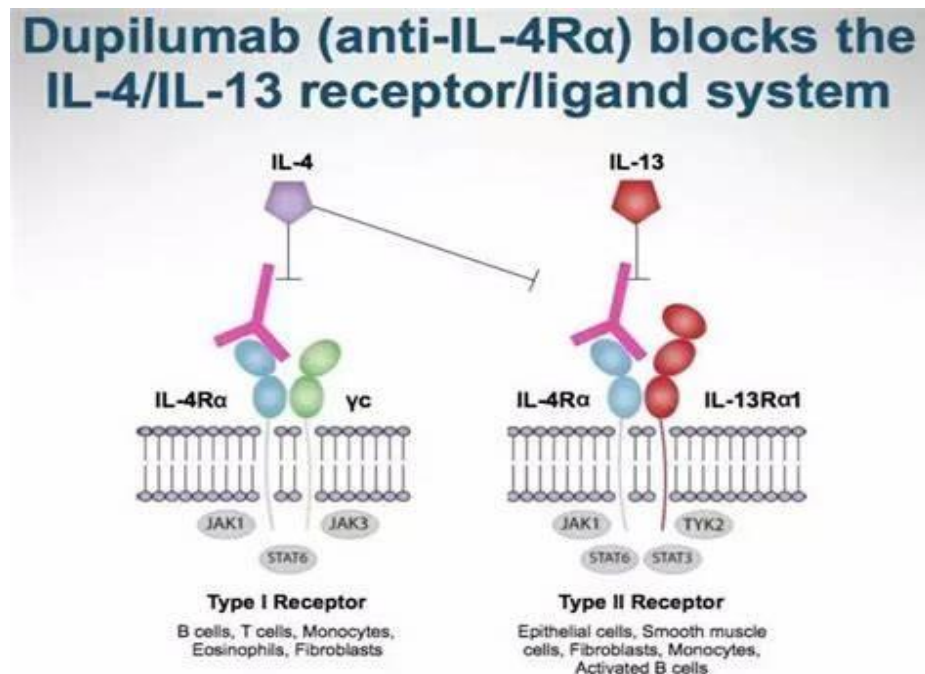
¹⁷¹ Philip J. Mease u. a., „Brodalumab, an Anti-IL17RA Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis“, *The New England Journal of Medicine* 370, Nr. 24 (12. Juni 2014): 2295–2306, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315231>.

¹⁷² „Bimekizumab[3355].pdf“, o. J.

10. DUPILUMAB, DUPIXENT®

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4 Antikörper und richtet sich gegen IL-4 und IL-13. Dieser Antikörper bindet an die α -Untereinheit des IL-4-Rezeptors und IL-13-Rezeptors und verhindert somit die Interaktion mit IL-4 und IL-13. Die Aktivierung von IL-4 und IL-13 wird inhibiert und die Signalübertragung wird somit nicht ermöglicht. Es kommt nicht nur bei der atopischen Dermatitis zu einer verstärkten Expression von IL-4, sondern auch bei Asthma.¹⁷³

Deshalb dient Dupixent® nicht nur zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer atopischer Dermatitis, sondern wird auch als Kombinationstherapie mit Corticosteroiden zur Therapie von Asthma eingesetzt.¹⁷⁴



175

Abb. 25: Dupilumab Wirkmechanismus

¹⁷³ „Dupilumab gegen Neurodermitis“, DAZ.online, 4. Januar 2018, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-1-2018/dupilumab-gegen-neurodermitis>.

¹⁷⁴ EMA, „Dupixent“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.

¹⁷⁵ <https://th.bing.com/th/id/OIP.4ROQ9O-TPnGMNZyRjECiMgHaGA?pid=ImgDet&rs=1>

11 Indikation monoklonaler Antikörper in der Pneumologie und Allergologie

1. OMALIZUMAB, XOLAIR® (2006): persistierendes allergisches Asthma
2. MEPOLIZUMAB, NUCALA® (2016): schweres refraktäres eosinophiles Asthma
3. RESLIZUMAB, CINQAERO® (2017): eosinophiles Asthma
4. BENRALIZUMAB, FASENRA® (2018): Add-on Therapie bei eosinophilem Asthma
5. LANADELUMAB, TAKHZYRO® (2019): zur Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems

11.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Pneumologie und Allergologie

IgE ist ein wichtiger Antikörper unter den fünf Antikörperklassen. Dieser Antikörper ist im Blut nachweisbar und befindet sich auf der Oberfläche von Basophilen und Mastzellen in der Lunge, Haut und Schleimhäuten. IgE spielt eine wichtige Rolle bei allergischen Reaktionen, wie Asthma und Heuschnupfen. Jedoch sollte man bei Heuschnupfen IgE nicht neutralisieren, weil es zur Helminth-Infektionen führen könnte, welche durch parasitäre Würmer ausgelöst werden.¹⁷⁶ Um Asthma-Anfälle zu vermeiden, versucht man durch monoklonale Antikörper die IgE-vermittelten allergischen Entzündungsreaktionen zu unterdrücken.¹⁷⁷

IL-5 (Interleukin 5) ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Rekrutierung, Differenzierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen.¹⁷⁸ Bei eosinophilem Asthma wird IL-5 von TH2-Zellen freigesetzt. Deshalb gibt es monoklonale Antikörper, die dieses Zytokin unterdrücken, um den Überschuss von Eosinophilen im Blut und Lungengewebe zu unterdrücken.¹⁷⁹

Plasmakallikrein ist eine Serin-Protease, welche im inaktiven Zustand im Blut zirkuliert. Plasmakallikrein ist ein Mediator der Ödembildung beim hereditären Angioödem. Dessen Funktion ist es die Gerinnungsfaktoren VII und XII zu aktivieren und durch seine proteolytische Aktivität die Bildung von Bradykinin zu fördern. Bradykinin zeigt eine ähnliche Wirkung wie

¹⁷⁶ Michael Liebetruh, „Einfluss einer Helminthen-Infektion auf die allergische Sensibilisierung und das IgE-Repertoire im murinen Asthma-Modell“ (Philipps-Universität Marburg, 2016).

¹⁷⁷ „Anti-IgE-Therapie & Hyposensibilisierung bei Asthma | asthma.de“, zugegriffen 19. März 2022, <https://www.asthma.de/behandlung/allergisches-asthma>.

¹⁷⁸ Gilda Varricchi u. a., „Interleukin-5 Pathway Inhibition in the Treatment of Eosinophilic Respiratory Disorders: Evidence and Unmet Needs“, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 16, Nr. 2 (April 2016): 186–200, <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000251>.

¹⁷⁹ L. Hein, „Neue Arzneimittel 2018/19“, 2018, 42.

Histamin. Wenn Bradykinin an seine Rezeptoren bindet, kommt es zur Vasodilatation. Somit ist es möglich, dass es zur Einlagerung von Flüssigkeiten in diversen Geweben kommt. Plasmakallikrein ist ein Mediator, der die Ödembildung bei hereditärem Angioödem auslöst.

C1-Erastasen Inhibitoren (C1-INH) sind für die Aktivität von Plasmakallikrein zuständig. Beim hereditären Angioödem ist ein wesentlicher Mangel an das C1-INH erkennbar, sodass es zu einer unkontrollierten Plasmakallikrein-Aktivität kommt. Deshalb gibt es Plasmakallikrein-Inhibitoren, welche die Aktivität von Plasmakallikrein regulieren.^{180 181}

1. OMALIZUMAB, XOLAIR®

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und wird in CHO-Zellen produziert. Dieser Wirkstoff bindet sich selektiv an Fc-Teil von IgE, wodurch die Interaktion von IgE an den IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen und Basophilen verhindert wird. Außerdem reduziert Omalizumab die Anzahl der IgE-Rezeptoren und somit kann weniger IgE binden, wodurch allergische Entzündungsreaktionen, sowie Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrien aus den Mastzellen unterdrückt werden. Omalizumab muss kontinuierlich eingenommen werden, weil der Körper ständig IgE produziert.^{182 183}

Xolair® dient zur Behandlung von Patienten zur Verbesserung von schwer persistierendem Asthma, welches allergisch ausgelöst wird. Außerdem dient es zur Behandlung von chronisch spontaner Urtikaria und Rhinosinusitis. Somit kann man die Einnahme von Corticoiden vermeiden.¹⁸⁴

¹⁸⁰ „Mit Lanadelumab Attacken vorbeugen“, DAZ.online, 24. Oktober 2019, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-43-2019/mit-lanadelumab-attacken-vorbeugen>.

¹⁸¹ Ulrich Martin, „The Biologics News and Reports Portal“, pipelinereview, zugegriffen 19. März 2022, <https://pipelinereview.com>.

¹⁸² „Omalizumab (Xolair®)“, 7. November 2020, <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/141h/index.php>.

¹⁸³ „Omalizumab unterbricht allergische Kettenreaktion“, DAZ.online, 18. September 2005, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-38-2005/uid-14627>.

¹⁸⁴ EMA, „Xolair“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>.

IL-5-Antikörper:

2. MEPOLIZUMAB, NUCALA®

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich hochaffin gegen IL-5. Durch die Bindung von IL-5 an Mepolizumab, wird die Interaktion zwischen IL-5 und den IL-5-Rezeptoren auf Eosinophilen verhindert. Somit werden eosinophile Leukozyten nicht aktiviert und proinflammatorische Mediatoren können nicht freigesetzt werden.

Nucala® dient als Kombinationspräparat zur Behandlung von schwerem refraktären eosinophilen Asthma.¹⁸⁵

3. RESLIZUMAB, CINQAERO®

Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich ebenfalls hochaffin gegen IL-5. Auch hier gilt derselbe Wirkmechanismus und dieselbe Indikation wie bei Mepolizumab.¹⁸⁶

4. BENNRALIZUMAB, FASENRA®

Benralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und richtet sich gegen den IL-5 α -Rezeptor. Dieser Wirkstoff bindet hochaffin und spezifischen über die Fab-Region an die 5 α Untereinheit des IL-5 Rezeptors, während der Fc-Teil an den Fc γ RIII-Rezeptor der NK-Zelle bindet und die Effektorfunktion ADCC (Antikörper abhängige zellvermittelte Zytotoxizität) auslöst, wodurch es zur Apoptose von eosinophilen Leukozyten kommt. Somit werden eosinophilen-vermittelte Entzündungen unterdrückt. Im Gegensatz zu den beiden IL-5 Antikörper ist Benralizumab ein wesentlicher Fortschritt zur Behandlung von eosinophilen Asthma.¹⁸⁷

¹⁸⁵ „Interleukin-5-Hemmer Mepolizumab“, DAZ.online, 13. November 2008, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-46-2008/interleukin-5-hemmer-mepolizumab>.

¹⁸⁶ EMA, „Cinqaero“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinqaero>.

¹⁸⁷ R Buhl u. a., „herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.“, o. J., 18.

Fasenra® wird als Langzeittherapie zur Behandlung von Patienten mit schweren eosinophilen Asthmaverläufen eingesetzt, die trotz einer Anwendung von inhalativen Corticosteroiden und β -Agonisten keine Verbesserung zeigt.¹⁸⁸¹⁸⁹

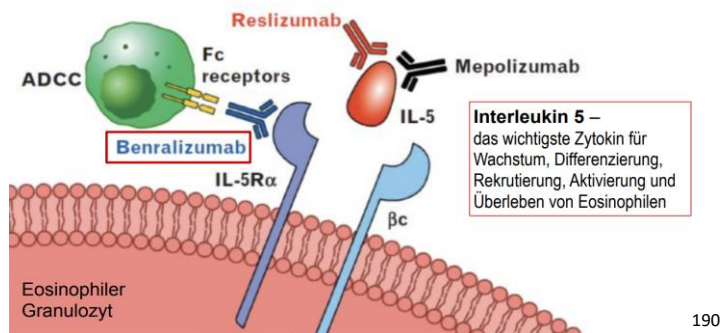


Abb. 26: die Unterschiede der Wirkmechanismen von ANTI-IL5-Therapie

5. LANADELUMAB, TAKHZYRO®

Lanadelumab ist ein vollkommen humaner monoklonaler Antikörper und bindet an das Plasmakallikrein. Er inhibiert die Plasmakallikrein vermittelte Proteolyse von Bradykinin. Wodurch es zur verminderten Bradykinin Bildung kommt. Somit kann Lanadelumab die proteolytische Aktivität von Plasmakallikrein und die Bradykinin Produktion kontrollieren.

Takhzyro® wird zur Behandlung von Patienten mit hereditären Angioödem angewendet.¹⁹¹

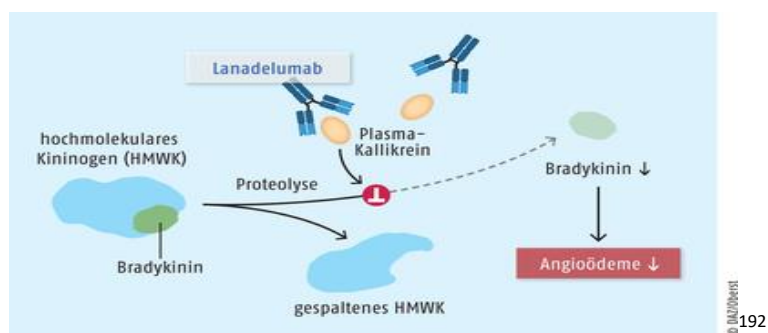


Abb. 27: Lanadelumab Wirkmechanismus

¹⁸⁸ „Fortschritte in der Asthma-Therapie“, DAZ.online, 29. März 2018, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-13-2018/fortschritte-in-der-asthma-therapie>.

¹⁸⁹ Hein, „Neue Arzneimittel 2018/19“.

¹⁹⁰ [Neue Arzneimittel 2018/19 \(akdae.de\)](https://www.akdae.de)

¹⁹¹ „Mit Lanadelumab Attacken vorbeugen“.

¹⁹² [NA 1905 -Lanadelumab PFADE 19040 18763219-400x231.png \(400x231\) \(deutsche-apotheker-zeitung.de\)](https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-13-2018/na-1905-lanadelumab-pfade-19040-18763219-400x231.png)

12 Indikation monoklonaler Antikörper in der Kardiologie

1. EVOLOCUMAB, REPATHA® (2015): Hypercholesterinämie
2. ALIROCOMAB, PRALUENT® (2016) : Hypercholesterinämie/Dyslipidämie

12.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Kardiologie

PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9) ist eine Serinprotease und wird in der Leber produziert und ins Blut freigesetzt. PCSK9 bildet mit Low Density Lipoprotein (LDL) und dem LDL-Rezeptor einen Komplex, verstärkt die Endozytose in die Lysosomen und baut die LDL-Rezeptoren verstärkt ab. Somit kann LDL nicht an die LDL-Rezeptoren binden, weil keine Rezeptoren zur Verfügung stehen. Als Folge erhöht sich der LDL-Cholesterol-Wert, welche kardiovaskuläre Störungen verursacht. Deshalb gibt es PCSK9-Inhibitoren, dessen Ziel es ist die LDL-Cholesterol-Werte zu senken.¹⁹³¹⁹⁴

1. EVOLOCUMAB, REPATHA®

Evolocumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper und richtet sich gegen PCSK9 (**Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9**). Dieser Wirkstoff bindet an PCSK9 und verhindert, dass PCSK9 an LDL bindet und den LDL-Rezeptor besetzt. Durch die PCSK9 Inhibition wird der Abbau von LDL-Rezeptoren nicht gefördert, sodass LDL-Cholesterol an den LDL-Rezeptoren binden kann und somit zu einer Senkung des LDL-Cholesterol-Wert im Plasma führt.

Repatha® dient zur Behandlung von primären Hypercholesterinämie (erhöhter Cholesterinspiegel im Blut ohne bekannter Ursache) und zur Senkung des LDL-Cholesterol-Wertes. Repatha® wird subkutan alle 2 Wochen verabreicht.¹⁹⁵¹⁹⁶

¹⁹³ „Evolocumab senkt hohes Cholesterol“, DAZ.online, 23. Oktober 2014, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-43-2014/evolocumab-senkt-hohes-cholesterol>.

¹⁹⁴ „Neuer Ansatz zur Cholesterol-Senkung“, DAZ.online, 10. Juli 2014, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-28-2014/neuer-ansatz-zur-cholesterol-senkung>.

¹⁹⁵ „Evolocumab senkt hohes Cholesterol“.

¹⁹⁶ EMA, „Repatha“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha>.

2. ALIROCOMAB, PRALUENT®

Alirocomab ist ein humaner IgG1-Antikörper und ist ebenfalls ein PCSK9-Inhibitor. Das Ziel dieses PCSK9-Antikörpers ist die LDL-Cholesterol-Senkung. Da auch hier durch die PCSK9-Inhibition mehr LDL-Rezeptoren für LDL zur Verfügung stehen, kann LDL an dessen Rezeptoren binden und es findet die Endozytose in die Lysosomen statt. Als Folge zirkulieren weniger LDL-Cholesterol im Plasma und das Risiko auf Herz-Kreislaufferkrankungen wird gesenkt.

Praluent® dient ebenfalls zur Therapie von primären Hypercholesterinämie und Dyslipidämie (unterschiedliche Fette im Plasma erhöht und wird alle 2 Wochen subkutan verabreicht. Dieser Wirkstoff kann als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen angewendet werden.¹⁹⁷

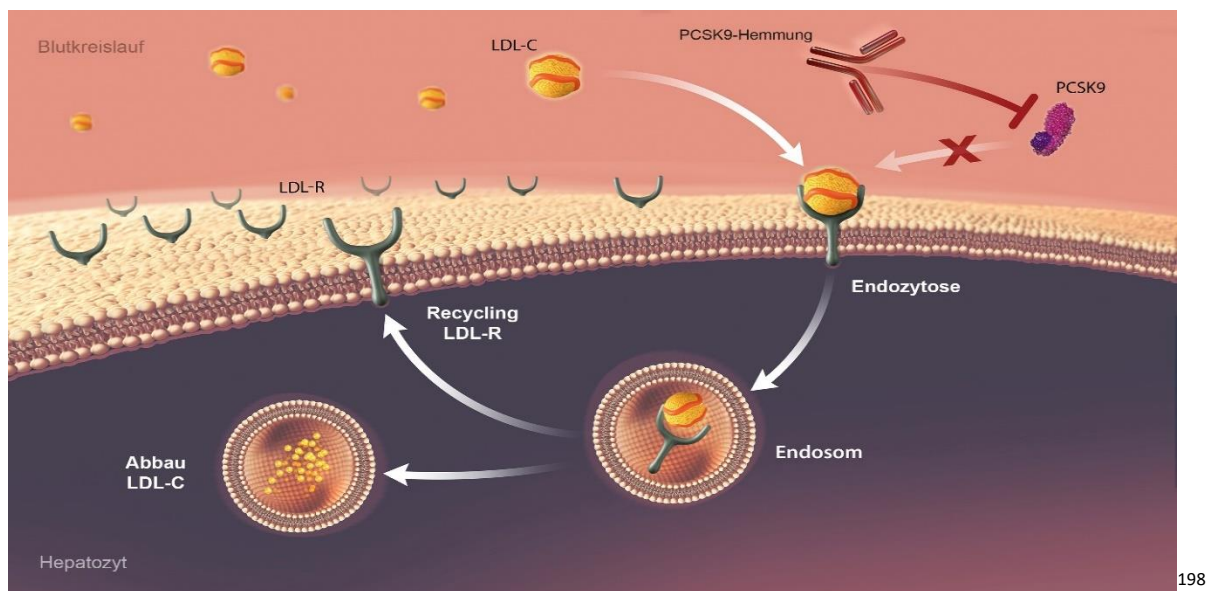


Abb. 28: Wirkmechanismus von PCSK9-Hemmer

¹⁹⁷ EMA, „Praluent“, Text, European Medicines Agency, 17. September 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent>.

¹⁹⁸ <https://www.presseportal.de/download/image/335799-pcsk9-hemmer.jpg>

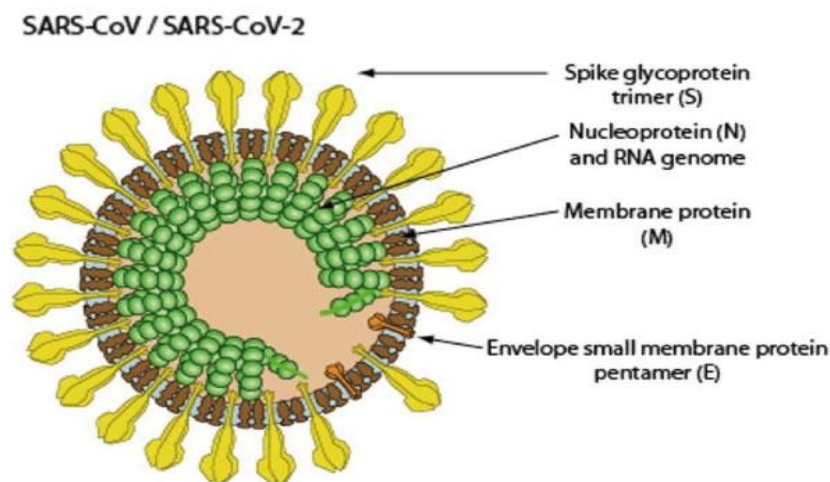
13 Indikation monoklonaler Antikörper bei viralen Infektionen

1. REGDANVIMAB, REGKIRONA® (2022): Covid-19-Infektion

13.1 Targets der monoklonalen Antikörper in der Covid-19-Therapie

Corona-Viren besitzen vier strukturelle Oberflächenproteine mit verschiedenen Aufgaben:

- **S(spike)** hat die Aufgabe mit der Zellmembran der Wirtszelle Kontakt aufzunehmen und mit ihr zu verschmelzen. Die Subunit S1 stellt eine Verbindung zum ACE-2-Rezeptor her, der im Respirationsepithel vorkommt. Die Subunit S2 erleichtert dann die Fusion mit der Zellmembran.
- **E(envelop)** Proteinhülle
- **M(membran)**
- **N(nukleokapsid)** ¹⁹⁹



200

Abb. 29: Aufbau von SARS-CoV

¹⁹⁹ „Regdanvimab[3354].pdf“, o. J.

²⁰⁰ https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.trillium.de%2Fzeitschriften%2Ftrillium-immunologie%2Farchiv%2Ftrillium-immunologie-ausgaben-2020%2Fheft-2%2F2020-covid-19%2Fvirologie-und-immunologie-von-coronaviren-eine-uebersicht.html&psig=AOvVaw2UV_tIWbjqM514TDteZook&ust=1643791763292000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwoTCKjyl9GP3vUCFQAAAAAAdAAAAABAE

Das Spikeprotein ist das Antigen, welches von den bisher therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper gebunden wird. Somit wird verhindert, dass dieses Protein mit der Zellmembran der Wirtszelle fusioniert und das Virus in die menschlichen Zellen eintritt.²⁰¹

1. REGDANVIMAB, REGKIRONA®

Regdanvimab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher in CHO-Zellen produziert wird. Dieser Arzneistoff bindet mit seiner Rezeptor-bindenden Domäne an das Oberflächenprotein (Spikeprotein) von SARS-Cov-2 und neutralisiert dieses.

Regkirona® dient zur einmaligen Infusion von Erwachsenen mit einem schweren Verlauf der Covid-19-Infektion. Jedoch sollten diese Patienten keine Sauerstofftherapie benötigen. Dieser neuer Antikörper ist kein Ersatz für die Schutzimpfung.²⁰²

²⁰¹ „Regdanvimab[3354].pdf“.

²⁰² „Regdanvimab[3354].pdf“.

14 Zusammenfassung

Seit nahezu 20 Jahren sind monoklonale Antikörper in unserem Arzneischatz zu finden. Seitdem sind 67 monoklonale Antikörper in 11 Indikationsgebieten in Österreich zugelassen. Bemerkenswert ist, dass viele bisher als unbehandelbar geltende Erkrankungen durch diese neuen Wirkstoffe für eine Therapie zugänglich geworden sind, darunter auch viele seltene Erkrankungen. Aber auch bei Erkrankungen, gegen die bereits zahlreiche Wirkstoffe im Einsatz sind, wurden durch die Verwendung monoklonale Antikörper wesentliche Fortschritte erzielt, da häufig eine kausale Therapie erst durch diese Wirkstoffe möglich geworden ist.

Der heutige Kenntnisstand über die Wirkmechanismen von monoklonalen Antikörper erlaubt tiefe Einblicke in die Regulationsmechanismen des menschlichen Körpers und über die Kommunikation der verschiedenen Zellen untereinander, sowohl im physiologischen als auch im pathologischen Stoffwechselgeschehen.

Ziel der Masterarbeit war es alle monoklonalen Antikörper, die von 2004-2022 zugelassen wurden zu erfassen und nach Indikationsgebieten geordnet zu vergleichen. Die für ein Indikationsgebiet pharmazeutisch relevanten Targets der Wirkstoffe wurden genauso beleuchtet wie die zum Teil sehr komplizierten Wirkmechanismen und die daraus resultierbaren arzneilichen Anwendungsgebiete.

Ein umfangreiches Literaturverzeichnis mit größtenteils elektronisch abrufbaren Quellen erleichtert das tiefergehende Studium dieser komplexen Materie.

15 Abstract

Monoclonal antibodies have been part of our medicinal treasury for almost 20 years. Since then, 67 monoclonal antibodies have been approved in 11 indication areas in Austria. It is noteworthy that many diseases that were previously considered untreatable, including many rare diseases, have become accessible for therapy thanks to these new active ingredients. Significant progress has been made using monoclonal antibodies, since causal therapy has become possible with these active substances, even for diseases where numerous active substances were already in use. The current understanding about the mechanism of action of monoclonal antibodies allows deep insights into human body and the communication between the different cells, both in the physiological and in the pathological metabolic processes. The aim of this thesis was to report on all monoclonal antibodies that were approved between 2004-2022 and to compare them according to indication areas. The pharmaceutically relevant targets of the active ingredients for an indication area were examined, including the sometimes very complicated mechanisms of action and the resulting medicinal areas of application. An extensive list of references, most of which can be accessed electronically, makes it easier to study this complex subject in depth.

16 Literaturverzeichnis

- [1] Vollmar, Angelika, Ilse Zündorf, und Theodor Dingermann. *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoff*. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013.
- [2] (https://media.springernature.com/original/springer-static/image/chp:10.1007%2F978-3-662-45114-4_3/MediaObjects/330469_1_De_3_Fig1_HTML.gif)
- [3] Murphy, Kenneth, und Casey Weaver. „Grundbegriffe der Immunologie“. *Janeway Immunologie*, 23. April 2018, 3–46. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_1.
- [4] [https://th.bing.com/th/id/R.9e201eacdf89cd98ec69b2b1f42f1d9a?rik=3l01hVSOs9dSXg&riu=http%3a%2f%2fwww.antagenbeijing.com%](https://th.bing.com/th/id/R.9e201eacdf89cd98ec69b2b1f42f1d9a?rik=3l01hVSOs9dSXg&riu=http%3a%2f%2fwww.antagenbeijing.com%2f)
- [5] Herschel, Tom, Ali El-Armouche, und Silvio Weber. „Monoklonale Antikörper“. *Dtsch Med Wochenschr* 141, Nr. 19 (19. September 2016): 1390–94.
- [6] <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=n3y5L1IM&id=189FF0AF633652CADF3AB073998E166D45C9>
- [7] Herschel, Tom, Ali El-Armouche, und Silvio Weber. „Monoklonale Antikörper“. *Dtsch Med Wochenschr* 141, Nr. 19 (19. September 2016): 1390–94.
- [8] siehe Antineoplastika in der Ophthalmologie, Seite 25
- [9] [10] „Vom Biomarker zur Therapie: CD33 - Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag“. Zugegriffen 13. März 2022. <https://www.trillium.de/zeitschriften/2021/tk-heft-2/2021-multiples-myelom/serie-vom-biomarker-zur-therapie-cd33.html>.
- [11] Pinto, Luzia Maria de-Oliveira-, Cíntia Ferreira Marinho, Tiago Fajardo Pova, Elzinandes Leal de Azeredo, Luiza Assed de Souza, Luiza Damian Ribeiro Barbosa, Ana Rita C. Motta-Castro, u. a. „Regulation of Inflammatory Chemokine Receptors on Blood T Cells Associated to the Circulating Versus Liver Chemokines in Dengue Fever “. Herausgegeben von Paul Proost. *PLoS ONE* 7, Nr. 7 (16. Juli 2012): e38527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038527>.
- [12] DAZ.online. „Kurz gemeldet: Zulassungsempfehlungen der EMA“, 27. September 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-39-2018/node-5bab499e5ef29>.
- [13] „CTLA-4 - an overview | ScienceDirect Topics “. Zugegriffen 13. März 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/ctla-4>.
- [14] <https://www.researchgate.net/profile/Aura-Bianca-Butnariu/publication/342750704/figure/fig2/AS:910719696531456@1594143904031/Schematic-representation-of-CTLA-4-and-anti-CTLA-4-mechanisms-of-action-on-T-cell.png>
- [15] Mazzarella, Luca, Alessandro Guida, und Giuseppe Curigliano. „Cetuximab for Treating Non-Small Cell Lung Cancer “. *Expert Opinion on Biological Therapy* 18, Nr. 4 (April 2018): 483–93. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1452906>.

- [16] Van Cutsem, Eric, Marc Peeters, Salvatore Siena, Yves Humblet, Alain Hendlitz, Bart Neyns, Jean-Luc Canon, u. a. „Open-Label Phase III Trial of Panitumumab plus Best Supportive Care Compared with Best Supportive Care Alone in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, Nr. 13 (1. Mai 2007): 1658–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620>.
- [17] Giusti, Ruthann M., Martin H. Cohen, Patricia Keegan, und Richard Pazdur. „FDA Review of a Panitumumab (Vectibix) Clinical Trial for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer“. *The Oncologist* 14, Nr. 3 (März 2009): 284–90. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0254>.
- [18] „Pertuzumab“. Zugegriffen 13. März 2022. <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2014/10/pertuzumab-aus-expertensicht.html>.
- [19] Honecker, Claßen, Preiß, und Dornoff, Hrsg. *Taschenbuch Hämatologie und Onkologie*. 21. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2022.
- [20] Díaz-Serrano, Asunción, Ana Sánchez-Torre, und Luis Paz-Ares. „Necitumumab for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer “. *Future Oncology (London, England)* 15, Nr. 7 (März 2019): 705–16. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0594>.
- [21] Herschel, Tom, Ali El-Armouche, und Silvio Weber. „Monoklonale Antikörper“. *Dtsch Med Wochenschr* 141, Nr. 19 (19. September 2016): 1390–94.
- [22] „Anti-Human ErbB2 Rekombinant Antikörper (Trastuzumab) - Creative Biolabs“. Zugegriffen 13. März 2022. [https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-ErbB2-Therapeutic-Antibody-trastuzumab-13489.htm?msclid=2b8bcee006c8112e87eeacddb7dd4307&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=trastuzumabe&utm_content=ERBB2\(Trastuzumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-ErbB2-Therapeutic-Antibody-trastuzumab-13489.htm?msclid=2b8bcee006c8112e87eeacddb7dd4307&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=trastuzumabe&utm_content=ERBB2(Trastuzumab)).
- [23] <https://th.bing.com/th/id/R.964e38f37ec47ef7ec39a2ca22ee07fa?rik=O7t3PioNued5yA&pid=ImgRaw&r=0>
- [24] „Olaratumab (Lartruvo) • Arznei-News“. Zugegriffen 14. März 2022. <https://arznei-news.de/olaratumab/>.
- [25] „Ramucirumab Overview - Creative Biolabs “. Zugegriffen 14. März 2022. <https://www.creativebiolabs.net/ramucirumab-overview.htm>.
- [26] ——. „Cyramza“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyramza>.
- [27] gesundheitsinformation.de. „Ramucirumab (Cyramza) bei metastasiertem Lungenkrebs“. Zugegriffen 14. März 2022. <https://www.gesundheitsinformation.de/ramucirumab-cyramza-bei-metastasiertem-lungenkrebs.html>.

- [28] <https://www.creativebiolabs.net/static/img/Ramucirumab-Overview.jpg>
- [29] „2014-06-12_Modul2_Siltuximab.pdf“. Zugegriffen 14. März 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-543/2014-06-12_Modul2_Siltuximab.pdf.
- [30] „EUSA Pharma - Website für medizinisches Fachpersonal - Sylvant - Wirksamkeit“. Zugegriffen 14. März 2022. <https://www.sylvant.com/en-gb/efficacy/>.
- [31] „Rituximab (MabThera®), neue Indikation: Pemphigus vulgaris“. Zugegriffen 14. März 2022. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/170h/index.php>.
- [32] „Progressive multifokale Leukenzephalopathie nach Rituximab (Aus der UAW-Datenbank)“, 5. September 2008. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2008/20080905.html>.
- [33] ———. „EMA-000308-PIP02-11-M01“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000308-pip02-11-m01>.
- [34] „Zevalin (ibritumomab tiuxetan) Chemotherapy, Side Effects - Navigating Care “. Zugegriffen 14. März 2022. https://chcwm.navigatingcare.com/chemotherapy_drugs/ibritumomab-tiuxetan.
- [35] <https://th.bing.com/th/id/OIP.s9WFrI1xyiXdMa21YE-dYAHaEu?pid=ImgDet&rs=1>
- [36] „EU lässt Kesimpta zu: Ofatumumab: erster B-Zell-Antikörper zur Eigenapplikation bei Multipler Sklerose“. Zugegriffen 14. März 2022. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/04/08/ofatumumab-erster-b-zell-antikoerper-zur-eigenapplikation-bei-multipler-sklerose>.
- [37] EMA. „Arzerra: Withdrawn Application “. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/arzerra>.
- [38] „gazyvaro-epar-summary-public_de.pdf “. Zugegriffen 14. März 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gazyvaro-epar-summary-public_de.pdf.
- [39] Barta, Stefan K., Jerald Z. Gong, und Pierluigi Porcu. „Brentuximab Vedotin in the Treatment of CD30+ PTCL“. *Blood* 134, Nr. 26 (26. Dezember 2019): 2339–45. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001821>.
- [40] Berger, Garrett K., Ali McBride, Stephanie Lawson, Kelsey Royball, Seongseok Yun, Kevin Gee, Irbaz Bin Riaz, Ahlam A. Saleh, Soham Puvvada, und Faiz Anwer. „Brentuximab Vedotin for Treatment of Non-Hodgkin Lymphomas: A Systematic Review “. *Critical Reviews in*
- [41] Yurkiewicz, Ilana R., Lori Muffly, und Michaela Liedtke. „Inotuzumab Ozogamicin: A CD22 MAb-Drug Conjugate for Adult Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia “. *Drug Design, Development and Therapy* 12 (2018): 2293–2300. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S150317>.

- [42] Herschel, Tom, Ali El-Armouche, und Silvio Weber. „Monoklonale Antikörper“. *Dtsch Med Wochenschr* 141, Nr. 19 (19. September 2016): 1390–94.
- [43] https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FMechanism-of-inotuzumab-ozogamicin-Notes-Inotuzumab-ozogamicin-binds-to-the-CD22_fig1_324498295&psig=AOvVaw2pgFAC5V4WTdHfmJutWGK6&ust=1638008301327000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwoTCLiqgsnmtfQCFQAAAAAdAAAAABAe
- [44] https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s49000/49048/img/fig1.jpg
- [45] Online, Gelbe Liste. „Gemtuzumab ozogamicin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste“. Gelbe Liste Online. Zugegriffen 14. März 2022. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Gemtuzumab-ozogamicin_55472.
- [46] Ali, Sahra, Helen-Marie Dunmore, Dominik Karres, Justin L. Hay, Tomas Salmonsson, Christian Gisselbrecht, Sinan B. Sarac, u. a. „The EMA Review of Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin) for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia “. *The Oncologist* 24, Nr. 5 (Mai 2019): e171–79. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0025>.
- [47] Lewis, Daniel J., und Alain H. Rook. „Mogamulizumab in the Treatment of Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Safety and Efficacy “. *Expert Review of Anticancer Therapy* 20, Nr. 6 (Juni 2020): 447–52. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1760096>.
- [48] DAZ.online. „Kurz gemeldet: Zulassungsempfehlungen der EMA“, 27. September 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-39-2018/node-5bab499e5ef29>.
- [49] Ramagopal, Udupi A., Weifeng Liu, Sarah C. Garrett-Thomson, Jeffrey B. Bonanno, Qingrong Yan, Mohan Srinivasan, Susan C. Wong, u. a. „Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab “. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, Nr. 21 (23. Mai 2017): E4223–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617941114>.
- [50] Honecker, Claßen, Preiß, und Dornoff, Hrsg. *Taschenbuch Hämatologie und Onkologie*. 21. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2022.
- [51] „Keytruda“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
- [52] Romero, Diana. „Benefit with cemiplimab in cervical cancer “. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 1. Februar 2022, 1–1. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00613-5>.
- [53] Facchinetti, Francesco, Paola Bordi, Alessandro Leonetti, Sebastiano Buti, und Marcello Tiseo. „Profile of Atezolizumab in the Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Patient Selection and Perspectives “. *Drug Design, Development and Therapy* 12 (2018): 2857–73. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S124380>.
- [54] Collins, Julie M., und James L. Gulley. „Product Review: Avelumab, an Anti-PD-L1 Antibody “. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 15, Nr. 4 (2019): 891–908. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1551671>.

[55] Rizvi, Naiyer A., Byoung Chul Cho, Niels Reinmuth, Ki Hyeong Lee, Alexander Luft, Myung-Ju Ahn, Michel M. van den Heuvel, u. a. „Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial“. *JAMA*

[56] https://www.oncoprescribe.com/app/uploads/0_1555591306.jpg

[57] „Anti-Humaner VEGF Rekombinanter Antikörper Fab Fragment (Ranibizumab) - Creative Biolabs“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://www.creativebiolabs.net/Anti-Human-VEGF-therapeutic-Antibody-Fab-Fragment-ranibizumab-13764.htm>.

[58] ——. „Ranibizumab - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste“. Gelbe Liste Online. Zugegriffen 16. März 2022. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ranibizumab_49705.

[59] <https://img2.freepng.es/20180608/fa/kisspng-bevacizumab-ranibizumab-aflibercept-non-small-cell-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-5b1a99a67c6ad1.9555869215284699265096.jpg>

[60] „Anti-Human VEGFA Recombinant Antibody scFv Fragment (Brolucizumab) - Creative Biolabs“. Zugegriffen 16. März 2022. [https://www.creativebiolabs.net/Brolucizumab-67645.htm?msclkid=dbc8ae8acff319f843d9ccbb4fae67bd&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Brolucizumab&utm_content=201803-VEGFA\(Brolucizumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Brolucizumab-67645.htm?msclkid=dbc8ae8acff319f843d9ccbb4fae67bd&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Brolucizumab&utm_content=201803-VEGFA(Brolucizumab)).

[61] „761125Orig1s000SumR.pdf“. Zugegriffen 16. März 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000SumR.pdf.

[62] <https://www.researchgate.net/publication/338661846/figure/download/fig1/AS:870858822262784@1584640331119/Single-chain-variable-fragment-brolucizumab-consists-purely-of-the-active-binding-agent.png>

[63] Research, Center for Drug Evaluation and. „Drug Trials Snapshots: BEOVU“. *FDA*, 27. Januar 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-beovu>.

[64] DAZ.online. „Eculizumab: Antikörper gegen ein Komplementprotein“, 7. Februar 2008. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-6-2008/eculizumab-antikoerper-gegen-ein-komplementprotein>.

[65] „Emicizumab (Hemlibra®) ▼“, 9. Juli 2018. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/155h/index.php>.

[66] [68] „Was sind eigentlich Gerinnungsfaktoren?“ Zugegriffen 16. März 2022. <https://www.haemophilie-therapie.de/haemophilie/aktuelles/gut-erklaert/2020-09-was-sind-gerinnungsfaktoren.php>.

- [67] „aTTP - erworbene thrombotisch thrombozytopenische Purpura“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://mein.sanofi.de/therapiegebiete/seltene-bluterkrankungen/attp-erworbene-thrombotisch-thrombozytopenische-purpura>.
- [69] ———. „EU/3/12/1034“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121034>.
- [70] „Eculizumab - Creative Biolabs“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://www.creativebiolabs.net/Eculizumab->
- [71] „Soliris Fachinformation (Zuletzt aktualisiert: 28.07.2021) - Diagnosia“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://info.diagnosia.com/de-de/p/426242/soliris>.
- [72] 22430.htm?msclid=02f2ee74f66a168699358c45756f98db&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Eculizumab&utm_content=C5(Eculizumab).
- [73] [75] DAZ.online. „Neue Arzneimittel 2019“, 26. Dezember 2019. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-52-2019/neue-arzneimittel-2019>.
- [74] „Emicizumab (Hemlibra®) ▼“, 9. Juli 2018. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/155h/index.php>.
- [76] „Crizanlizumab (Adakveo) • Arznei-News“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://arznei-news.de/crizanlizumab/>.
- [77] ———. „EU/3/12/1034“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121034>.
- [78] Boyce, Brendan F, und Lianping Xing. „Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin“. *Arthritis Research & Therapy* 9, Nr. Suppl 1 (2007): S1. <https://doi.org/10.1186/ar2165>.
- [79] Tanaka, Sakae, und Toshio Matsumoto. „Sclerostin: From Bench to Bedside“. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 39, Nr. 3 (Mai 2021): 332–40. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01176-0>.
- [80] https://www.mdpi.com/healthcare/healthcare-06-00134/article_deploy/html/images/healthcare-06-00134-g002.png
- [81] Fukumoto, Seiji. „FGF23-Related Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia: Diagnosis and New Treatment “. *Journal of Molecular Endocrinology* 66, Nr. 2 (Februar 2021): R57–65. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0089>.
- [82] „2011032-Xgeva.pdf“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011032-Xgeva.pdf>.
- [83] Cummings, Steven R., Javier San Martin, Michael R. McClung, Ethel S. Siris, Richard Eastell, Ian R. Reid, Pierre Delmas, u. a. „Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis “. *New England Journal of Medicine* 361, Nr. 8 (20. August 2009): 756–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.

- [84] „Romosozumab (Evenity®) ▼“, 4. November 2020.
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/122h/index.php>.
- [85] ——. „Evenity“. Text. European Medicines Agency, 24. Juni 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>.
- [86] ——. „EU/3/14/1351“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141351>.
- [87] Tanaka, Toshio, Masashi Narazaki, und Tadamitsu Kishimoto. „Interleukin (IL-6) Immunotherapy“. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10, Nr. 8 (1. August 2018): a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>.
- [88] „Catherina - Leistungsverzeichnis Interleukin 1 beta FB-PÄ 6 IL.pdf“. Zugriffen 16. März 2022. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_I/Interleukin_1_beta_FB-PAE_6_IL-1ss_OE.pdf.
- [89] Kollias, G., und Petros Sfikakis. *TNF Pathophysiology: Molecular and Cellular Mechanisms*, 2010. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9384-7>.
- [90] „Stoffwechs - For personal use only. Not to be reproduced without.pdf“. Zugriffen 16. März 2022. <https://www.kup.at/kup/pdf/7942.pdf>.
- [91] „TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) - PubMed“. Zugriffen 16. März 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891884/>.
- [92] „Belimumab als Zusatztherapie bei Lupus erythematodes“. Zugriffen 16. März 2022. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-39-2011/belimumab-als-zusatztherapie-bei-lupus-erythematodes>.
- [93] „Rituximab (MabThera®), neue Indikation: Pemphigus vulgaris“. Zugriffen 14. März 2022. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/170h/index.php>.
- [94] „Progressive multifokale Leukenzephalopathie nach Rituximab (Aus der UAW-Datenbank)“, 5. September 2008.
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2008/20080905.html>.
- [95] ——. „MabThera“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>.
- [96] Scott, Lesley J. „Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis“. *Drugs* 77, Nr. 17 (November 2017): 1865–79. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>.
- [97] „RoActemra® (Tocilizumab)“, o. J., 2.
- [98] https://www.rheuma-online.de/uploads/pics/Tocilizumab_Wirkmechanismus_3_01.jpg
- [99] DAZ.online. „Neue Arzneimittel 2019“, 26. Dezember 2019. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-52-2019/neue-arzneimittel-2019>.

- [100] ———. „Supply Constraint of Sarilumab [Kevzara®]“. Text. European Medicines Agency, 9. November 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/supply-constraint-sarilumab-kevzarar>.
- [101] <https://media.gelbe-liste.de/pictures/wirkmechanismen/sarilumab-korrigiert.jpg>
- [102] DAZ.online. „Canakinumab: Interleukin-Inhibitor gegen Entzündungen“, 7. Januar 2010. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-1-2010/canakinumab-interleukin-inhibitor-gegen-entzuendungen>.
- [103] ———. „Ilaris“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>.
- [104] ———. „Cimzia“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia>.
- [105] https://www.rheuma-online.de/fileadmin/_migrated/pics/Pegylierung.jpg
- [106] [107] „Simponi® (Golimumab)“, o. J., 2.
- [108] „Belimumab als Zusatztherapie bei Lupus erythematodes“. Zugegriffen 16. März 2022. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-39-2011/belimumab-als-zusatztherapie-bei-lupus-erythematodes>.
- [109] ———. „Ocrevus“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
- [110] Ilse Zündorf, Theodor Dingermann, und Thomas Winkler. *Gentechnik Biotechnik*. wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, o. J.
- [111] Byron, Adam, Jonathan D. Humphries, Sue E. Craig, David Knight, und Martin J. Humphries. „Proteomic Analysis of A4β1 Integrin Adhesion Complexes Reveals α-Subunit-Dependent Protein Recruitment“. *Proteomics* 12, Nr. 13 (Juli 2012): 2107–14. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100487>.
- [112] Das α4β1-Integrin VLA-4 (Very-Late Activation Antigen-4) sowie der – Rho Signalweg in Schilddrüsenkrebszellen“. Zugegriffen 18. März 2022. <http://www.mln8237.com/2016/12/the-%CE%B14%CE%B21-integrin-vla-4-very-late-activation-antigen-4-as-well-as-the/>.
- [113] „Drug Safety Mail 2017-38“, 17. November 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-38.html>.
- [114] https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/6/4/f/b/64fbe41e9b84ac42355bf016a5da4b4a10240f5a/Ocrelizumab_Roche_03_201609_B-Zell-Reifung_Grafik-875x795.png
- [115] „Human IL-2 Protein, Fc Tag (MALS Verified) - ACROBiosystems“. Zugegriffen 18. März 2022. <https://www.acrobiosystems.com/P4454-Human-IL-2-Protein-Fc-Tag-%28MALS-verified%29.html>.

- [116] IL-6 siehe Antineoplastika für genauen Wirkmechanismus, Seite 11
- [117] ÖAZ. Heft 25 Bde., 2021.
- [118] „Wirkstoff AKTUELL“, o. J., 2.
- [119] Clerico, Marinella, Carlo Alberto Artusi, Alessandra Di Liberto, Simona Rolla, Valentina Bardina, Pierangelo Barbero, Stefania Federica De Mercanti, und Luca Durelli. „Long-Term Safety Evaluation of Natalizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis“. *Expert Opinion on Drug Safety* 16, Nr. 8 (August 2017): 963–72.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082>.
- [120] „Drug Safety Mail 2017-38“, 17. November 2017.
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-38.html>.
- [121] „20120810.pdf“. Zugegriffen 18. März 2022.
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2012/20120810.pdf>.
- [122] Müller, Celine. „Ocrelizumab in USA zugelassen“. DAZ.online, 29. März 2017.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/03/29/ocrelizumab-zugelassen>.
- [123] DAZ.online. „Ocrelizumab erweitert MS-Therapie“, 15. Februar 2018.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-7-2018/ocrelizumab-erweitert-ms-therapie>.
- [124] https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/7/8/d/2/78d26e75179d38cd344ada8f639d215b62d67ae3/D072018_ck_AuT_Ocrelizumab_12889187-400x324.png
- [125] ——. „Ocrevus“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
- [126] „Ocrelizumab-EB.pdf“. Zugegriffen 18. März 2022.
<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ocrelizumab/Ocrelizumab-EB.pdf>.
- [127] Vollmar, Angelika, Ilse Zündorf, und Theodor Dinger mann. *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoff*. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013.
- [128] „Drug Safety Mail 2018-13“, 2. März 2018.
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-13.html>.
- [129] ——. „Zinbryta“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/zinbryta>.
- [130] <https://th.bing.com/th/id/R.862dfc9a608697dc95fd0671c727536a?rik=L3JL73jflfR9sw&riu=http%3a%2f%2f182.92.230.50%3a82%2fdrug%2fbiology%2fPB0009-Basiliximab-01-01.png&ehk=zPQy0OFB0bsaPchQjen2unTTVq7D4j4fgjd03jm5v58%3d&risl=&pid=ImgRaw&r=0>
- [131] für genaue Informationen über Arzerra siehe Antineoplastika-Kapitel

- [132] Multiple Sklerose. „KESIMPTA® (Ofatumumab)“. Zugegriffen 18. März 2022. <https://www.multiple-sklerose.com/medikamente-zur-behandlung/eskalationstherapie/kesimpta-ofatumumab/>.
- [133] ÖAZ. Heft25 Bde., 2021.
- [134] „Anti-Human IL6R Recombinant Antibody (Satralizumab) - Creative Biolabs “. Zugegriffen 18. März 2022. [https://www.creativebiolabs.net/Satralizumab-67668.htm?msclid=b179fdbbbd75172a0a859f8f35f3ee83&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Satralizumab&utm_content=201803-IL6R\(Satralizumab\)](https://www.creativebiolabs.net/Satralizumab-67668.htm?msclid=b179fdbbbd75172a0a859f8f35f3ee83&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=ZY-net-2.1.Engineering-Thera&utm_term=Satralizumab&utm_content=201803-IL6R(Satralizumab)).
- [135] Schmerzklinik Kiel. „Migräne: CGRP monoklonale Antikörper“. Zugegriffen 18. März 2022. <https://schmerzklinik.de/service-fuer-patienten/migraene-wissen/vorbeugung/cgrp-monoklonale-antikoerper-immuntherapie-der-migraene/>.
- [136] „Erenumab (Aimovig®) ▼ (frühe Nutzenbewertung)“, 13. September 2019. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/175h/index.php>.
- [137] „2019-04-01_Modul1_Galcanezumab.pdf“. Zugegriffen 18. März 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3013/2019-04-01_Modul1_Galcanezumab.pdf.
- [138] „Fremanezumab (Ajovy®) ▼“, 11. September 2019. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201903-4/163h/index.php>.
- [139] https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/f/2/5/7/f257f29c4c9ea19fb625d2b11a800c0fc5a02086/NA_1909_Fremanezumab_Pfade_19072_19407804-700x376.png
- [140] Kim, Jeong Yeon, Karen Zaghiyan, Amy Lightner, und Phillip Fleshner. „Risk of postoperative complications among ulcerative colitis patients treated preoperatively with vedolizumab: a matched case-control study “. *BMC Surgery* 20, Nr. 1 (5. März 2020): 46. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00698-8>
- [141] DAZ.online (cel), Celine Müller, Apothekerin, Redakteurin. „Was machen Diäten mit unserem Mikrobiom?“ DAZ.online, 16. Juli 2021. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/07/16/was-machen-diaeten-mit-unserem-mikrobiom>.
- [142] „Entyvio® (Vedolizumab).pdf“. Zugegriffen 18. März 2022. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>.
- [143] DAZ.online. „Nicht nur heiß, rot und geschwollen“, 15. März 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-11-2018/nicht-nur-heiss-rot-und-geschwollen>.
- [144] https://th.bing.com/th/id/R.d2d423ef2a3b60aa43ef8cf25f4448de?rik=8CNdDnS4c4xsA&riu=http%3a%2f%2fwww.pharmawiki.ch%2fwiki%2fmedia%2fVedolizumab_1.jpg&ehk=oyR063XZ9xC1P4Lzrdufi02rNxZr1zfAMZMvGz1iJvw%3d&risl=&pid=ImgRaw&r=0

- [145] https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/8/5/0/d/850dccec600bef821a3560db04d97d64bf72f11b/D112018_Zuendorf_Abb7_13101183-400x354.png
- [146] Rosien, U. „Bezlotoxumab zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II“, 2018, 4.
- [147] DAZ.online. „Toxin-Antikörper verhindert Rezidive“, 16. Februar 2017. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-7-2017/toxin-antikoerper-verhindert-rezidive>.
- [148] DAZ.online. „Behandlung der Psoriasis: Efalizumab hemmt die Entzündung“, 7. November 2004. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-46-2004/uid-12911>.
- [149] Wacholtz, Mary C., Sunil S. Patel, und Peter E. Lipsky. „Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 (LFA-1) Is a Signaling Molecule for Human T Lymphocytes“. *Leukocyte Adhesion Molecules*, 1990, 254–64. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3234-6_21.
- [150] DAZ.online. „Erfolgreiche Langzeittherapie bei Psoriasis“, 8. November 2012. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-45-2012/antikoerper-ustekinumab-unterbricht-signalkaskade>.
- [151] Zenobia, Camille, und George Hajishengallis. „Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation“. *Periodontology 2000* 69, Nr. 1 (Oktober 2015): 142–59. <https://doi.org/10.1111/prd.12083>.
- [152] „Interleukin-17 - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Allergologie“, 3. Oktober 2017. <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/interleukin-17-17870>.
- [153] Chang, Seon Hee, und Chen Dong. „IL-17F: Regulation, Signaling and Function in Inflammation“. *Cytokine* 46, Nr. 1 (April 2009): 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.024>.
- [154] Jiang, H., M. B. Harris, und P. Rothman. „IL-4/IL-13 Signaling beyond JAK/STAT“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105, Nr. 6 Pt 1 (Juni 2000): 1063–70. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107604>.
- [155] „„Aus der UAW-Datenbank‘: Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab“, 18. März 2020. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/082h/index.php>.
- [156] https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/e/8/2/f/e82f5dbe558664df79b8097e2fb51d0f64b037e2/DAZ_2004_46-EFi-660x728.jpg
- [157] „Staphylokokkenmeningitis, Sepsis und Exitus letalis nach Therapie mit Efalizumab (Raptiva®) (Aus der UAW-Datenbank)“, 7. März 2008. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2008/20080307.html>.

- [158] DAZ.online. „Behandlung der Psoriasis: Efalizumab hemmt die Entzündung“, 7. November 2004. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-46-2004/uid-12911>.
- [159] „Ustekinumab.pdf“. Zugriffen 18. März 2022. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Ustekinumab.pdf>.
- [160] [://www.researchgate.net/profile/JasonEmer/publication/43346104/figure/fig1/AS:202548196712449@1425302661049/Ustekinumab-a-human-monoclonal-antibody-works-by-inhibiting-the-similar-p40-subunit-of_Q320.jpg](https://www.researchgate.net/profile/JasonEmer/publication/43346104/figure/fig1/AS:202548196712449@1425302661049/Ustekinumab-a-human-monoclonal-antibody-works-by-inhibiting-the-similar-p40-subunit-of_Q320.jpg)
- [161] ——. „Stelara“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>.
- [162] Mease, Philip J., Proton Rahman, Alice B. Gottlieb, Alexa P. Kollmeier, Elizabeth C. Hsia, Xie L. Xu, Shihong Sheng, u. a. „Guselkumab in Biologic-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis (DISCOVER-2): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial“. *Lancet (London, England)* 395, Nr. 10230 (4. April 2020): 1126–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4).
- [163] DAZ.online. „Biologika bei Psoriasis“, 5. Dezember 2019. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-49-2019/biologika-bei-psoriasis>.
- [164] Reich, Kristian, Kim A. Papp, Andrew Blauvelt, Stephen K. Tying, Rodney Sinclair, Diamant Thaçi, Kristine Nogales, u. a. „Tildrakizumab versus Placebo or Etanercept for Chronic Plaque Psoriasis (ReSURFACE 1 and ReSURFACE 2): Results from Two Randomised Controlled, Phase 3 Trials“. *The Lancet* 390, Nr. 10091 (15. Juli 2017): 276–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31279-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31279-5).
- [165] DAZ.online. „Neue Arzneimittel 2019“, 26. Dezember 2019. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-52-2019/neue-arzneimittel-2019>.
- [166] „Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab („Aus der UAW-Datenbank“)“, 6. April 2018. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2018/20180406.html>.
- [167] DAZ.online. „Zytokinblockade bei Psoriasis“, 16. Juli 2015. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-29-2015/zytokinblockade-bei-psoriasis>.
- [168] „Ixekizumab“, 11. Juli 2017. <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ixekizumab/index.html>.
- [169] ——. „Kyntheum“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>.
- [170] „Fallbericht einer unter Brodalumab (Kyntheum®) aufgetretenen, passageren Rückenmarkserkrankung“, 17. März 2020. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/078h/index.php>.

- [171] Mease, Philip J., Mark C. Genovese, Maria W. Greenwald, Christopher T. Ritchlin, André D. Beaulieu, Atul Deodhar, Richard Newmark, JingYuan Feng, Ngozi Erundu, und Ajay Nirula. „Brodalumab, an Anti-IL17RA Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis“. *The New England Journal of Medicine* 370, Nr. 24 (12. Juni 2014): 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315231>.
- [172] „Bimekizumab[3355].pdf“, o. J.
- [173] DAZ.online. „Dupilumab gegen Neurodermitis“, 4. Januar 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-1-2018/dupilumab-gegen-neurodermitis>.
- [174] ——. „Dupixent “. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
- [175] <https://th.bing.com/th/id/OIP.4ROQ9O-TPnGMNZyRjECiMgHaGA?pid=ImgDet&rs=1>
- [176] Liebetrueth, Michael. „Einfluss einer Helminthen-Infektion auf die allergische Sensibilisierung und das IgE-Repertoire im murinen Asthma-Modell“. Philipps-Universität Marburg, 2016.
- [177] „Anti-IgE-Therapie & Hyposensibilisierung bei Asthma | asthma.de“. Zugegriffen 19. März 2022. <https://www.asthma.de/behandlung/allergisches-asthma>.
- [178] Varricchi, Gilda, Diego Bagnasco, Francesco Borriello, Enrico Heffler, und Giorgio W. Canonica. „Interleukin-5 Pathway Inhibition in the Treatment of Eosinophilic Respiratory Disorders: Evidence and Unmet Needs “. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 16, Nr. 2 (April 2016): 186–200. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000251>.
- [179] Hein, L. „Neue Arzneimittel 2018/19“, 2018, 42.
- [180] DAZ.online. „Mit Lanadelumab Attacken vorbeugen“, 24. Oktober 2019. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-43-2019/mit-lanadelumab-attacken-vorbeugen>.
- [181] Martin, Ulrich. „The Biologics News and Reports Portal “. pipelinereview. Zugegriffen 19. März 2022. <https://pipelinereview.com>.
- [182] „Omalizumab (Xolair®)“, 7. November 2020. <https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/141h/index.php>.
- [183] DAZ.online. „Omalizumab unterbricht allergische Kettenreaktion“, 18. September 2005. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-38-2005/uid-14627>.
- [184] ——. „Xolair “. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>.
- [185] DAZ.online. „Interleukin-5-Hemmer Mepolizumab“, 13. November 2008. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-46-2008/interleukin-5-hemmer-mepolizumab>.

- [186] ———. „Cinquaero“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero>.
- [187] Buhl, R, R Bals, X Baur, D Berdel, F Horak, P Kardos, K Kenn, u. a. „herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.“, o. J., 18.
- [188] DAZ.online. „Fortschritte in der Asthma-Therapie“, 29. März 2018.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-13-2018/fortschritte-in-der-asthma-therapie>.
- [189] Hein, L. „Neue Arzneimittel 2018/19“, 2018, 42.
- [190] Neue Arzneimittel 2018/19 (akdae.de)
- [191] DAZ.online. „Mit Lanadelumab Attacken vorbeugen“, 24. Oktober 2019.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-43-2019/mit-lanadelumab-attacken-vorbeugen>.
- [192] NA_1905_-Lanadelumab_PFADE_19040_18763219-400x231.png (400×231) (deutsche-apotheker-zeitung.de)
- [193] DAZ.online. „Evolocumab senkt hohes Cholesterol“, 23. Oktober 2014.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-43-2014/evolocumab-senkt-hohes-cholesterol>.
- [194] DAZ.online. „Neuer Ansatz zur Cholesterol-Senkung“, 10. Juli 2014.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-28-2014/neuer-ansatz-zur-cholesterol-senkung>.
- [195] DAZ.online. „Evolocumab senkt hohes Cholesterol“, 23. Oktober 2014.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-43-2014/evolocumab-senkt-hohes-cholesterol>.
- [196] ———. „Repatha“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha>.
- [197] ———. „Praluent“. Text. European Medicines Agency, 17. September 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent>.
- [198] <https://www.presseportal.de/download/image/335799-pcsk9-hemmer.jpg>
- [199] [201] [202] „Regdanvimab[3354].pdf“, o. J.
- [200]
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.trillium.de%2Fzeitschriften%2Ftrillium-immunologie%2Farchiv%2Ftrillium-immunologie-ausgaben-2020%2Fheft-2%2F2020-covid-19%2Fvirologie-und-immunologie-von-coronaviren-eine-uebersicht.html&psig=AOvVaw2UV_tIWbjqM514TDteZook&ust=1643791763292000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwoTCKjyI9GP3vUCFQAAAAAdAAAAABAE

