



Update Pharmazie

Bendas / Düfer

Update Biologicals

Rekombinante Proteine
und ihr therapeutischer Einsatz



Deutscher
Apotheker Verlag



Update Pharmazie



Bendas / Düfer

Update Biologicals

Rekombinante Proteine
und ihr therapeutischer Einsatz

Gerd Bendas, Bonn
Martina Düfer, Münster

Mit 42 Abbildungen und 2 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Gerd Bendas
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Prof. Dr. Martina Düfer
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 48
48149 Münster

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft.
Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2016
ISBN 978-3-7692-6628-3 (Print)
ISBN 978-3-7692-6711-2 (E-Book, PDF)

© 2016 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: abavo GmbH, Buchloe
Druck und Bindung: Medialis Offsetdruck GmbH, Berlin
Umschlagabbildung: Emw, Wikipedia.org
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Biologicals – man kommt nicht mehr um sie herum im Apothekenalltag, denn diese rekombinanten Proteinarzneistoffe sind aus dem Spektrum der modernen Arzneimittel nicht mehr wegzudenken. Mehr noch, sie haben einzelne Indikationsgebiete in den letzten Jahren regelrecht revolutioniert. Jeder fünfte neu zugelassene Arzneistoff ist mittlerweile ein solches Biological und die sich dadurch eröffnenden innovativen Wirkungsansätze sind beeindruckend. Rekombinante Proteinarzneistoffe unterscheiden sich in ihrer Struktur und Anwendung grundlegend von den konventionellen, chemisch synthetischen Wirkstoffen. Dies stellt für den Umgang mit solchen Stoffen, aber auch für die Beratung der Patienten die große Herausforderung an die Apotheker, sich diesem dynamischen Gebiet zu stellen. Aber wer soll bei der Vielzahl der „...-mabs“ überhaupt noch die Übersicht behalten?

Mit diesem Update Pharmazie wird das dynamische Gebiet der rekombinanten Arzneistoffe den Lesern in einem übersichtlichen und neuartigen Format aktuell dargestellt. Interessierte Leser, die darüber hinausgehend tiefere Einblicke in die Grundlagen und Zusammenhänge der gentechnischen Arbeiten gewinnen wollen, finden diese in herausragenden Standardwerken zur Gentechnik und Biotechnik. Hier soll ein verständlicher Überblick über die scheinbar so unverständlichen komplexen Zusammenhänge der Entwicklung, Herstellung, Regulierung und Anwendung der therapeutischen Proteine gegeben werden. Von den über 150 in Europa zugelassenen rekombinanten Wirkstoffen wird dabei die Mehrzahl in diesem Werk in den Kontext

ihrer therapeutischen Bedeutung gesetzt. Einzelne Indikationsgebiete, in denen die Biologicals eine herausragende Bedeutung besitzen, werden dafür besonders hervorgehoben. Obwohl sich der Aufbau an den einzelnen Indikationsgebieten orientiert, wird ein besonderes Augenmerk auf die Wirkmechanismen der Arzneistoffe gelegt, sodass den Lesern interessante Überschneidungen der Wirkungen auch über die engen Indikationsgrenzen hinausgehend vor Augen geführt werden sollen. Literatur zu dieser Thematik bietet immer nur eine Momentaufnahme. Die rasante klinische Entwicklung neuer Wirkstoffe wird durch einen Blick in die Pipeline der zu erwartenden neuen Wirkstoffkandidaten in den jeweiligen Indikationsgebieten abgebildet.

Wir hoffen, Ihnen einen für die pharmazeutische Praxis hilfreichen und interessanten Einblick in die faszinierende Welt der Biologicals gewähren zu können. Da nicht alle dieser Wirkstoffe unmittelbar zur täglichen Apothekenpraxis gehören, versteht sich dieses Buch als Angebot und Ansporn zur Fortbildung, um der Definition und unserer Auffassung des Apothekerberufes, als der eines Arzneimittelexperten mit umfassendem Fachwissen, gerecht zu werden.

Wir möchten an dieser Stelle Frau Marlene Bareiß und Frau Juliane Friedle für die Initiative zur Erstellung dieses Buchs, für die fachlichen Diskussionen und die Umsetzung herzlich danken.

Bonn, Münster
im Sommer 2016

Prof. Dr. Gerd Bendas
Prof. Dr. Martina Düfer

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Biologicals – Allgemeine Einführung	1
Definition und Stellenwert der Biologicals	1
Herstellungstechnologien rekombinanter Arzneistoffe	3
Grundlagen	3
Der Herstellungsprozess rekombinationstechnischer Arzneistoffe	3
Verwendete Wirtsorganismen	4
Arten der hergestellten Biologicals und besondere Nomenklatur	5
Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an rekombinante Arzneistoffe	7
Stabilität von Biologicals und Relevanz für die Beratung in der Apotheke	8
2 Anwendungsgebiete für Biologicals – ein Überblick	10
Biologicals als Impfstoffe	11
Pipeline: zellbasierte Tumorimpfstoffe	11
Biologicals zum Ersatz körpereigener Proteine	12
Biologicals bei einem Mangel an die Gerinnung fördernden oder hemmenden Faktoren	12
Biologicals zur Enzymsubstitution	13
Biologicals mit Einfluss auf das Wachstum	14
Rekombinant hergestellte Sexualhormone	14
Biologicals zum gezielten Eingriff in Pathomechanismen	14
Biologicals zum Eingriff in die Blutgerinnung	15
Biologicals zur Therapie von Blutbildungsstörungen	16
Rekombinant hergestellte Immunmodulatoren: Interferone und Antikörper	17
Biologicals gegen Störungen des Harnsäure-Stoffwechsels	18
Biologicals zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen	18
Sonstige	18
3 Insuline und GLP-1-Analoga	20
Insuline	20
Rekombinantes Humaninsulin	20
Kurzwirksame Insulin-Analoga	21
Langwirksame Insulin-Analoga	22
Insulin-Analoga bei Kindern	24
Pipeline: Insuline in Entwicklung	25
GLP-1-Analoga	25
Nicht-rekombinant hergestellte GLP-1-Rezeptoragonisten	26
Nicht-prandiale, biotechnologisch hergestellte GLP-1-Rezeptoragonisten	26
Eigenschaften der GLP-1-Analoga	28
Pipeline: GLP-1-Analoga in Entwicklung	28
Lagerungshinweise vor und nach Anbruch	28

4	Biologicals in der Therapie maligner Tumore	29
	Die therapeutische Blockade von Wachstumsfaktor-Rezeptoren	29
	Hemmung des Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors 1 (EGFR)	30
	Therapeutische Inhibierung der HER2-Aktivität	31
	Pipeline: Antikörper gegen Wachstumsrezeptoren in der klinischen Entwicklung	32
	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate als Tumorthapeutika	33
	Zugelassene Wirkstoffe	33
	Pipeline: ADC in der klinischen Entwicklung	34
5	Biologicals zur Unterdrückung der Angiogenese	35
	Grundprinzipien der Angiogenese	35
	Angiogenese bei krankhaften Prozessen	36
	Angiogenese bei Tumorerkrankungen	36
	Gefäßneubildung bei Erkrankungen des Auges	37
	Diabetische Retinopathie	37
	Gegen VEGF gerichtete Angiogenesehemmer	38
	Angiogenesehemmung bei Tumorerkrankungen	39
	Angiogenesehemmung bei altersbedingter Makuladegeneration	40
	Angiogenesehemmung bei diabetischer Retinopathie	42
	Pipeline	42
	Biosimilars	42
	Alternative Applikationsformen	43
	Gegen VEGF-C/VEGFR-3 gerichtete Strategien	43
	Abfangen von FGF-2	43
	Gegen TGF- β gerichtete Strategien	43
	PDGF-Rezeptor-Inhibitoren	43
6	Biologicals in der Therapie pathologischer, autoimmun-induzierter Entzündungserkrankungen	45
	Pathologische Entzündungserkrankungen	45
	Entzündungen und ihre pathologische Entkopplung	45
	Ansatzpunkte einer pharmakotherapeutischen Unterdrückung von pathologischen Entzündungen	46
	Die Hemmung von Zytokinen als therapeutische Strategie	47
	Hemmung des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)	47
	Hemmung von Interleukinen	49
	Hemmung anderer Zytokine	51
	Die Blockierung der Leukozytenmigration in das entzündete Gewebe	52
	Interferon-β (IFN-β) als Therapeutikum	54
	Zusammenfassung der Wirkstoffe und Indikationen	55
7	Biologicals zur Beeinflussung des Immunsystems	56
	Markierungsstrategien von Zellen durch Antikörperpräparate	56
	Markierungsstrategien des CD20-Epitops	57
	Markierung des CD52-Epitops	59
	Weitere Strategien des Antikörpertargetings bei leukämischen Erkrankungen	60

Biologicals zur Beeinflussung der T-Zell-Aktivierung	60
CTLA-4 als therapeutischer Ansatzpunkt	60
Blockade des Programmed Death-1 (PD-1) Rezeptors zur immunologischen Aktivierung von T-Zellen	62
Die Vermittlung des räumlichen Kontakts von T-Zellen mit Tumoren durch bivalente Antikörper	63
8 Biologicals zur Behandlung der Osteoporose und anderer Knochenstoff- wechselstörungen	66
Generelle Mechanismen des Knochen-Auf- und -Abbaus	67
Parathormon und Teriparatid	67
Calcitonin	68
Monoklonale Antikörper	69
Pipeline	70
Knochenwachstumsfaktoren	70
9 Biosimilars	72
Triebkraft und Hintergründe der Entwicklung von Nachahmer-Biologicals	72
Warum kann ein Biological-Nachahmerprodukt kein gewöhnliches Generikum sein?	72
Biosimilars als Biological-Nachahmerprodukte	73
Die Zulassung von Biosimilars	74
Zugelassene Biosimilars	74
Anforderungen an den Umgang mit Biosimilars	76
Erwartungen an Biosimilars	76
Sachregister	79
Die Autoren	85

