

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Biopharmazeutika – rekombinant hergestellte Produkte</b> .....	<b>1</b>	<b>3.4.1 Zellen</b> .....	<b>30</b>
<i>Irene Krämer</i>		<b>3.4.2 Expressionsvektoren</b> .....	<b>31</b>
1.1 Aminosäuren .....	2	<b>3.4.3 DNA-Transfektion</b> .....	<b>31</b>
1.2 Peptid- und Proteinstruktur .....	3	<b>3.4.4 Zellkultursysteme</b> .....	<b>31</b>
1.3 Posttranslationale Modifikationen .....	5	<b>3.5 Prozessentwicklung und Herstellung von Biologika</b> .....	<b>32</b>
1.4 Herstellung in lebenden Zellen bedingt Heterogenität .....	6	3.5.1 Physiologie und Genetik der Wirtszellen .....	33
1.5 Charakterisierung von Biopharmazeutika mit physikalisch-chemischen Methoden .....	6	3.5.2 Unterschiedlichkeit der Expressionsvektoren .....	33
1.6 Immunogenitätspotential .....	8	3.5.3 Herstellung (Up- und Downstream) .....	33
1.7 Herstellung von Biopharmazeutika nach Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.) .....	9	3.5.4 Formulierung .....	34
Basisliteratur .....	10	3.6 Schlussbemerkungen .....	34
		Literatur .....	35
		Glossar .....	36
<b>2 Entwicklung und Begriffe medizinischer Biotechnologie und Gentechnologien</b> .....	<b>11</b>	<b>4 Das rekombinante humane Erythropoetin als Beispiel eines Biotechnologieprodukts</b> .....	<b>37</b>
<i>Wolfgang Jelkmann</i>		<i>Danilo Fliser, Jan Galle</i>	
2.1 Traditionelle biotechnologische Prozesse .....	12	4.1 Bedeutung der Erythropoetine in der Humanphysiologie .....	38
2.2 Grundlagen der Gentechnologie .....	13	4.2 Entwicklung von rekombinanten EPO-Substanzen .....	39
2.3 Wirtszellen .....	15	4.3 Beispiele von etablierten und potentiellen Anwendungsgebieten für rHuEPO .....	40
2.4 Reinigung und Charakterisierung der rekombinanten Produkte .....	17	4.3.1 Renale Anämie .....	40
2.5 Beispiele rekombinanter Biopharmazeutika .....	19	4.4 Schlussfolgerung .....	43
2.6 Zusammenfassung .....	21	Literatur .....	43
Literatur .....	21		
<b>3 Rekombinante Proteine sind Biologika</b> .....	<b>23</b>	<b>5 Einsatz von G-CSF</b> .....	<b>45</b>
<i>Florian Wurm, David Hacker</i>		<i>Monika Engelhardt, Anke Spoo, Veronique Thierry, Peter Haas, Martina Kleber</i>	
3.1 Motivation, Struktur und Rahmen dieses Artikels .....	24	5.1 Physiologie .....	46
3.2 Einleitung .....	25	5.2 Entwicklung rekombinanter G-CSF .....	47
3.3 Stabile Proteinproduktion .....	25	5.3 Einsatz von G-CSF in der Hämatologie/Onkologie und Risikobemessung für Chemotherapie-induzierte Neutropenie ...	48
3.3.1 Zellen .....	25	5.3.1 Chemotherapie-induzierte Neutropenie ...	48
3.3.2 Expressionsvektoren .....	26	5.3.2 Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie .....	48
3.3.3 Nichtviraler Gentransfer .....	27	5.3.3 Empfehlungen und Leitlinien der EORTC, ASCO, NCCN und DGHO zum Einsatz von G-CSF .....	51
3.3.4 Selektion von rekombinanten Zelllinien .....	27		
3.3.5 Zellkultursysteme .....	29		
3.3.6 Steigerung der spezifischen und volumetrischen Produktivität in Bioreaktoren .....	30		
3.4 Transiente Genexpression .....	30		

5.4	Indikationen für einen G-CSF-Einsatz .....	51	8	<b>Immunogenität rekombinanter Therapeutika .....</b>	<b>89</b>
5.4.1	Primärprophylaxe .....	51		<i>Wolfgang Jelkmann</i>	
5.4.2	Sekundärprophylaxe und palliative Therapien .....	51	8.1	Grundlagen der adaptiven Immunität .....	90
5.4.3	Ziele des G-CSF-Einsatzes neben antibiotischer Therapie und Dosis- intensität .....	53	8.2	Antigenität und Immunogenität .....	91
5.4.4	Stammzelltransplantation .....	53	8.3	Determinanten der Immunogenität von Proteinen .....	91
5.4.5	Andere G-CSF-Indikationen .....	53	8.4	Charakteristika von Antikörpern .....	91
5.4.6	Unterschiede zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim .....	54	8.5	B-Zellantworten auf Peptide und Kohlenhydrate .....	93
5.4.7	Akute Nebenwirkungen und Langzeit- folgen .....	56	8.6	Immuntoleranz .....	93
5.5	Zukunftsperspektiven eines möglichen bzw. in Studien geprüften G-CSF-Einsatzes .....	56	8.7	Faktoren, die die Antikörperbildung gegen parenteral verabreichte Proteine beeinflussen .....	95
	Literatur .....	56	8.8	Antikörpernachweis .....	97
6	<b>Insulin .....</b>	<b>61</b>	8.9	Strukturelle Besonderheiten immunogener therapeutischer Proteine .....	98
	<i>Werner Menz</i>		8.10	Schlussfolgerung .....	99
6.1	Insulin-Historie .....	62		Literatur .....	100
6.2	Chemische Eigenschaften des Insulinmoleküls .....	62	9	<b>Zulassung biotechnologischer Nachfolgeprodukte bis zur klinischen Anwendung – EMA-Richtlinien .....</b>	<b>101</b>
6.3	Biosynthese und Freisetzung von Insulin .....	64		<i>Michael Hallek, Dietger Niederwieser</i>	
6.4	Insulinwirkungen .....	65	9.1	Unterschiede zwischen Biosimilars und Generika .....	102
6.5	Insulinpräparate .....	65	9.2	Zulassung auf der Basis von Vergleichsstudien .....	103
6.5.1	Einteilung der Insuline und Analog- insuline .....	66	9.3	CHMP-Richtlinien .....	103
6.5.2	Analoginsuline .....	67	9.3.1	Qualitätsanforderungen an Biosimilars mit rekombinanten Proteinen .....	104
6.5.3	Darreichungsformen und Aussehen .....	67	9.3.2	Präklinische/klinische Anforderungen für die Zulassung von Biosimilars mit rekombinanten Proteinen .....	105
6.6	Therapieregime .....	68	9.3.3	Zulassung von Biosimilars mit rekombinanten Erythropoetinen oder G-CSF .....	107
	Literatur .....	69	9.4	Ausblick und Diskussion .....	109
7	<b>Wachstumshormon (Somatotropin) .....</b>	<b>73</b>	10	<b>Biosimilars .....</b>	<b>111</b>
	<i>Horst Pagel, Wolfgang Jelkmann</i>			<i>Irene Krämer</i>	
7.1	Einführung .....	74	10.1	Einleitung .....	112
7.2	Physiologische Grundlagen .....	74	10.2	Besonderheiten von Biopharma- zeutika .....	113
7.3	Pathophysiologie .....	77	10.2.1	Hohes Molekulargewicht und komplexe dreidimensionale Struktur .....	113
7.4	Herstellung und Verwendung von rhGH .....	80	10.2.2	Herstellung in lebenden Zellen bedingt Heterogenität .....	114
7.5	Somatropin-Biosimilars .....	82			
7.6	Rekombinantes IGF-1 .....	84			
7.7	Doping mit hGH und analog wirkenden Stoffen .....	85			
7.8	Zusammenfassung und Ausblick .....	86			
	Literatur .....	87			

10.2.3	Problem der vollständigen Charakterisierung mit physikalisch- chemischen Methoden oder Bioassays ...	114
10.2.4	Immunogenitätspotential .....	115
10.3	Zulassung von Biosimilars nach EMA-Guidelines .....	115
10.4	Zulassung von G-CSF-Biosimilars nach EMA-Guidelines .....	116
10.5	INN-Namensgebung .....	117
10.6	Substitution von Biosimilars .....	119
10.7	Gute Distributions- und Anwendungs- praxis .....	121
10.8	Pharmakovigilanz .....	122
10.9	Wirtschaftlichkeit .....	122
10.10	Checkliste zur Bewertung von Biosimilars .....	125
	Literatur .....	125
<b>11</b>	<b>Good handling practice: Der fachgerechte Umgang mit Biopharmazeutika .....</b>	<b>127</b>
	<i>Irene Krämer</i>	
11.1	Stabilität von Biopharmazeutika .....	128
11.1.1	Chemische Abbaureaktionen .....	128
11.1.2	Physikalische Veränderungen .....	129
11.1.3	Beeinflussung der Stabilität .....	130
11.1.4	Einfluss der Fertigarzneimittel- Formulierung .....	130
11.1.5	Temperatureinfluss .....	130
11.1.6	Interaktion mit Grenzflächen oder anderen Stoffen .....	131
11.1.7	Lichteinfluss .....	131
11.2	Umgang mit Biopharmazeutika in Apotheke, Klinik und Arztpraxis .....	131
11.2.1	Transport .....	131
11.2.2	Lagerung .....	132
11.2.3	Vorbereitung zur Anwendung .....	133
	Literatur .....	135
	<b>Stichwortverzeichnis .....</b>	<b>137</b>