IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Herzlich Willkommen

Rotationsworkshop

Intravenöse Applikationen

Vorbereitung, Verabreichung, Überwachung, Infusionsreaktionen

Claudia Zumsteg & Claudia Bieger



IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Einleitung:
Hast du noch den Durchblick?

Die Medikamentenlandschaft verändert sich schnell:

- neue Wirkstoffe kommen aus der Forschung
- Patente von Originalprodukten laufen aus (2024: Stelara)
- Zulassungen von Biosimilars laufen aus (aktuell 2026: Inflectra)
- Es werden neue Zulassungen vergeben:

bekannte Wirkstoffe kommen mit neuen Medikamentennamen auf den Markt

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Zentrale Fragen bei der Applikation bleiben gleich:

Welche Dosis und welches Intervall?

Wie Wirkstoff auflösen?

Welche Infusionslösung und welche Einlaufzeit?

Muss ein Filter verwendet werden und mit welcher Porengrösse?

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Welche Prämedikation und was ist das Notfallmanagement?

Wie muss der Patient überwacht werden?

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Übersicht intravenöse Verabreichung und Applikation

(Liste beinhaltet nur: sponsorenbezogene Produkte sowie intravenöse Gabe für Induktion und Erhaltung)

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
Anti-TNFα	Infliximab: Remicade J&J
Anti-α4β7-Integrin-Antikörper	Vedolizumab: Entyvio Takeda
Anti-IL 12/23	Ustekinumab: Stelara J&J Ustekinumab: Wezenla AMGEN
Selektive Anti IL 23/p19	Risankizumab: Skyrizi Abbvie Mirikizumab: Omvoh Lilly Guselkumab: Tremfya J&J

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Input: Mechanismus Biologika

CED = liegt eine fehlregulierte bzw. überschiessende Immunreaktion in der Darmschleimhaut vor.

Biologika greifen gezielt in fehlregulierte

Immun- und Entzündungsprozesse ein. Sie blockieren

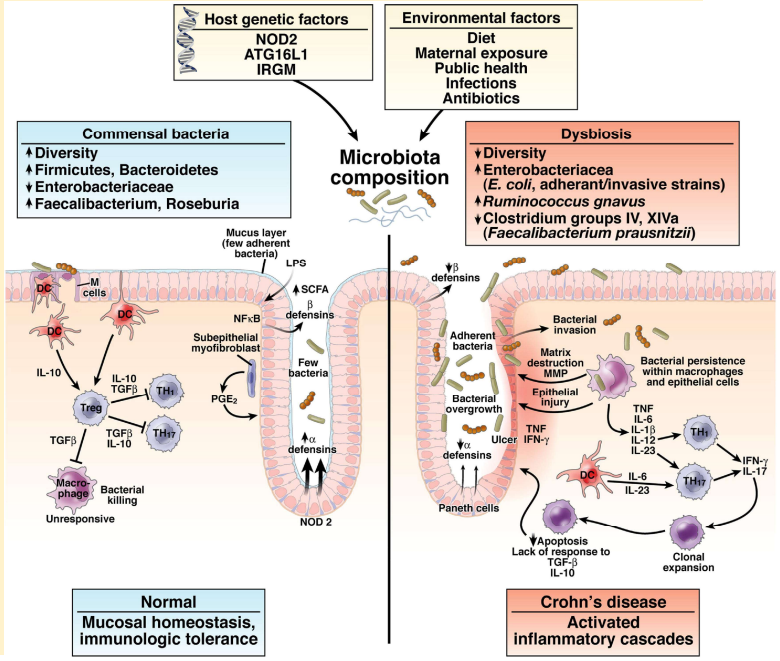
spezifische Entzündungssignale oder verhindern die

Einwanderung von Immunzellen in die Darmschleimhaut

und reduzieren dadurch die Entzündung

Patientinnen dürfen vor der Infusionsgabe

keine Hinweise auf eine akute Infektion zeigen



IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Input: intravenöse Medikamentenvorbereitung

(Liste nicht vollständig: sponsorenbezogene Produkte, intravenöse Gabe für Induktion und Erhaltung)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe	Lagerung/Rekonstruierung/Verdünnung
Anti-TNFα	Infliximab: Remicade J&J	Im Kühlschrank bei 2-8 °C bis exp., Remicade (gewichtsadaptiert) in 10ml Aqua auflösen >5 Minuten stehen lassen. Aus 250ml NaCl 0,9% Infusionslösung das Volumen, welches der rekonstruierten Lösung von Remicade entspricht entnehmen und verwerfen. ZBsp: 30ml Remicade: 30ml aus NaCl 0,9% 250ml Infusion entnehmen, 30ml Remicade hinzufügen.
Anti-α4β7-Integrin-Antikörper	Vedolizumab: Entyvio Takeda	Im Kühlschrank bei 2-8°C bis exp., 300mg Entyvio in je 4.8ml Aqua auflösen, 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen und direkt in 250 ml NaCl 0,9% Infusionslösung geben

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Intravenöse Medikamentenvorbereitung

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe	Lagerung/Rekonstruierung/Verdünnung
Anti-IL 12/23	Ustekinumab: Stelara J&J Wezenla AMGEN	Im Kühlschrank bei 2-8 °C bis exp. lichtgeschützt, keine Auflösung, da bereits gelöst. Hier das gewünschte Volumen (gewichtsadaptierte Dosis) aus der 250ml NaCl 0,9% Infusion entnehmen, zBsp: 2 Ampullen = 52 ml entnehmen > dann Stelara/Wezenla hinzugeben.

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Intravenöse Medikamentenvorbereitung

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Lagerung/Rekonstruierung/Verdünnung
Selektive Anti IL 23/p19	Risankizumab: Skyrizi Abbvie Mirikizumab: Omvoh Lilly Guselkumab: Tremfya J&J	Skyrizi: im Kühlschrank bei 2-8 °C bis exp. , lichtgeschützt. Keine Auflösung kann direkt in 250 ml NaCl 0,9% Infusionslösung gegeben werden Omvoh: im Kühlschrank 2-8 °C bis exp. Ampulle ist bereits gelöst. Bei CU kann die Ampulle direkt in die 250ml NaCl 0,9% Infusionslösung gespritzt werden, Bei MC das Volumen (45ml) aus NaCl 0,9% Infusionslösung entnehmen, dann Omvoh zugeben Tremfya: im Kühlschrank 2-8 °C lichtgeschützt bis exp., hier das gewünschte Volumen = 20ml aus 250ml NaCl 0,9% Infusionslösung entnehmen und dann Ampulle hinzufügen

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Verabreichung

(Liste nicht vollständig: sponsorenbezogene Produkte, intravenöse Gabe für Induktion und Erhaltung)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe	Einlaufzeiten/Infusionsbesteck
Anti-TNFα	Infliximab: Remicade J&J	Benötigt Filter ≤ 1.2µm, mind. 3 initiale Infusionen über 2h oder Steigerungsschema, ab 4. Infusion über 1h möglich
Anti-α4β7-Integrin-Antikörper	Vedolizumab: Entyvio Takeda	Benötigt kein Filter, über 30 Minuten i.v.
Anti-IL 12/23	Ustekinumab: Stelara J&J Wezenla AMGEN	Mit Filter, über 1 Mit Filter, über 1 Stunde i.v.
Selektive Anti IL23/p19	Risankizumab:Skyrizi Abbvie Mirikizumab: Omvoh Lilly Guselkumab: Tremfya J&J	Kein Filter, MC: 600mg über 1h i.v., CU: 1200mg über 2h i.v Kein Filter, CU: 300mg über 30min, MC: 900mg 90min. Mit Filter, über 1 Stunde i.v.

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Hands On Verabreichung gemäss unserer Klinik:

Diverse Möglichkeiten den Überblick zu behalten, vor allem wenn mehrere Personen im Team die Biologika verabreichen:

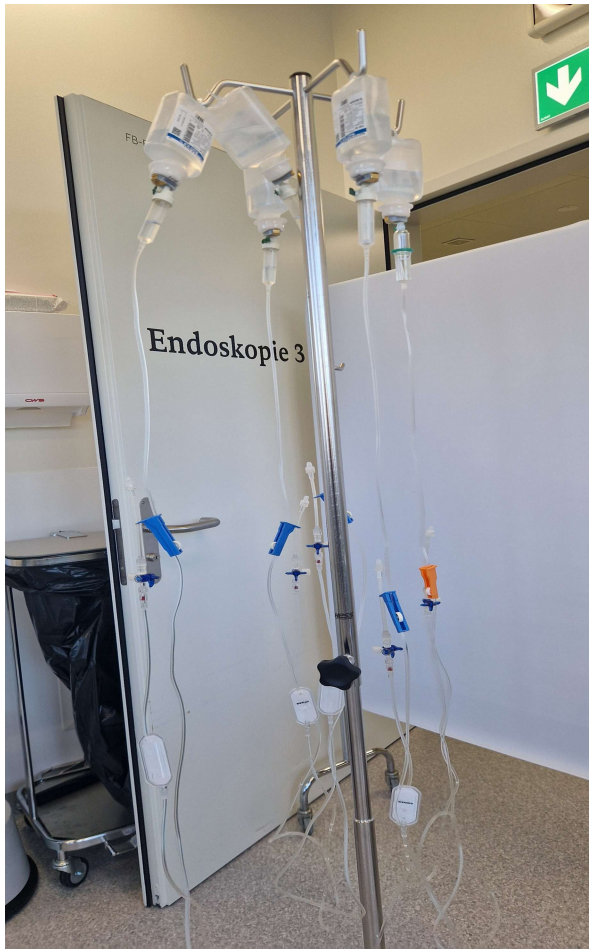
- Verabreichungsschema von den Herstellern benutzen (Alle wissen wo diese zu finden sind > Ordner, Schublade) > zeigen
- Therapieschema wird von einer PP zusammengestellt und im Vorbereitungsraum aufgehängt > wie z.B. oben beschrieben.
- Die geläufigsten z.B. Remsima und Entyvio zusammenfassen und laminieren. > Bsp. zeigen

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Hands-On Material Verabreichung gemäss unserer Klinik: was habt ihr für Erfahrungen?

- Zeigen: Venflon, 3 Wegehahn, Infusionsbesteck,
- Filter, wie umstecken,
- welche Infusionen/“Notfallleitung“
- Ärztliche Verordnung muss vorliegen
- Um die Rückverfolgung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen wird empfohlen den Handelsnamen und die Chargennummer zu dokumentieren



IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital Baselland

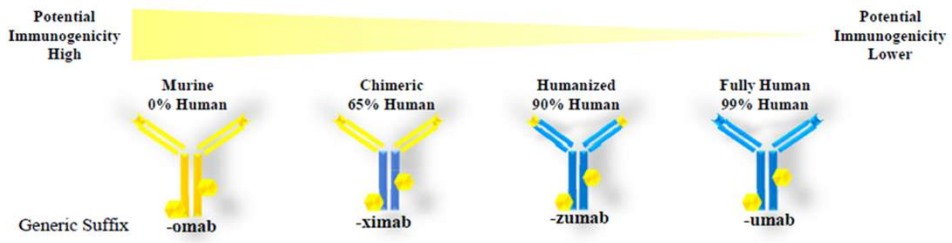
Input: Infusionsreaktionen bei Biologika i/v Gabe

Von der Zellbank zum Wirkstoff

Tabelle 3: Infixe zur Bezeichnung der Speziesherkunft der Antikörper.

Abkürzung	Spezies	Bemerkungen
-u-	human	-umab (100 % human)
-zu-	humanisiert	-zumab (ca. 90 % human, 10 % andere Spezies)
-o-, auch -mo- / -mu-	Maus	-omab (100 % Maus)
-a-	Ratte	-amab (100 % Ratte)
-e-	Hamster	-emab (100 % Hamster)
-i-	Primaten	-imab (100 % Primat)
-xi-	chimär	-ximab (Chimäre: ca. 75 % human, ca. 25 % andere Spezies, oft Maus)
-axo-	Ratte/Maus	-axomab (Chimäre: Maus/Ratte)
-xizu-	Kombination humanisierter und chimärer Ketten	

-> Je mehr human, desto weniger Immunogenität (Auslösung von allergischen Reaktionen, Autoimmunreaktionen, Immunantwort gegen die Substanz)



Guselkumab 100% human
Ustekinumab 100% human
Mirikizumab 90% human
Risankizumab 90% human
Vedolizumab 90% human
Infliximab 75% human



IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Input: Infusionsreaktionen; extrinsische Risikofaktoren

> Komedikation = Begleitmedikation (das Fehlen einer immunmodulierenden Begleitmedikation)

> Therapieregime: Anwendung nach längerer Pause oder intermittierende Behandlung (=> gesteigerte immunologische Reaktion/Verlust der Toleranz)

> Schnelles Infusionsschema

> Grunderkrankungen z.B. bei rheumatoider Arthritis häufiger

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie, Sachs und Merk, Der Hautarzt, 2018
Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes, Isabwe et al., J Allergy Clin Immunol2018

Input: Infusionsreaktionen bei monoklonalen Antikörpern; vereinfachtes Schema

Nicht allergische Reaktionen

Häufigster Typ 20 -25% abhängig vom Wirkstoff
Therapie kann fortgesetzt werden

Innerhalb 1 h (-3h) bei oder nach der 1. Anwendung > nehmen bei Folgeanwendungen an ihrer Intensität ab

Klinik: Fieber, Rigor (erhöhte Muskelspannung) Flushing (plötzlich auftretende Hautrötung, meist mit starkem Wärme- oder Hitzegefühl einhergehend), hämodynamische Veränderungen, Thorax- und Rückenschmerzen, Schüttelfrost, gastrointestinale Beschwerden

Untypisch: Angioödem, Urtikaria, nasale Obstruktion, Dysphagie

Oft nicht von einer echten allergischen Reaktion zu unterscheiden

Echte allergische Reaktionen

Reaktion innert weniger Minuten

Klinik: Flush, Pruritus, Exanthem, Urtikaria, Halskratzen, Dyspnoe, GI-Beschwerden, Rückenschmerzen, Kardiovaskuläre Beschwerden > anaphylaktischer Schock

Je schneller, desto wahrscheinlicher echte allergische Reaktion

Verzögerte Reaktionen

Nach > 24 Stunden

Möglicherweise eine verzögerte serumähnliche Reaktion

Klinik: Fieber, Arthralgien/Arthritis, Hautauschlag, Pruritis

nach Wochen/Monaten/ mehreren Jahren:

Anti-TNFα > Autoimmune Erkrankungen auslösen > Lupus Like Syndrom > Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Schmetterlingserythem > Labor: ANA und Anti-ds-DNA-AK bestimmen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie, Sachs und Merk, Der Hautarzt, 2018
Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes, Isabwe et al., J Allergy Clin Immunol2018

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Input: ECCO Konsens zum Umgang mit Infusionsreaktionen insbesondere bei Infliximab

Lichtstein L, et al. J Crohns Clotitis, 2015;9 (99):805-815.doi10.1093/ecco-jcc/jjv096

Reaktion	Typische Symptome	Vorgehen
Leicht	Flush, leichter Hautausschlag, Kopfschmerz, Übelkeit	Infusionsgeschwindigkeit reduzieren; häufig reicht dies aus. Beobachten.
Mittelgradig	Urtikaria, Myalgien, Fieber, ausgeprägtere Beschwerden	Infusion vorübergehend stoppen, symptomatisch behandeln (z. B. Antihistaminikum/Antipyretikum); nach Rückgang der Symptome kann vorsichtig wieder begonnen werden.
Schwer	Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, ausgeprägte Atemprobleme	Infusion sofort stoppen und akutmedizinisch behandeln. Bei Verdacht auf Anaphylaxie Adrenalin i.m. als zentrale Notfallmassnahme.
Lebensbedrohlich /Anaphylaxie	Kreislaufkollaps, schwere Atemwegs-/Atemprobleme, Beteiligung mehrerer Organsysteme	Keine weitere Infusion, sofortige Notfallbehandlung und allergologische/immunologische Abklärung im Verlauf.

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital Baselland

Input: Was passiert bei der nächsten Infusion?

Nach einer Reaktion sollte nicht einfach routinemässig die gleiche Infusion wiederholt werden:

1. Infusionsgeschwindigkeit reduzieren bzw. stufenweise steigern
2. Bei wiederholten oder moderaten Reaktionen kann eine Prämedikation mit Antihistaminikum, Kortikosteroide und/oder Antipyretikum (fiebersenkendes Mittel) erwogen werden
3. Nach schweren oder potenziell lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen wird die Behandlung mit Infliximab in der Regel beendet. Falls keine sinnvolle therapeutische Alternative zur Verfügung steht, kann in ausgewählten Fällen unter spezialisierter allergologischer Betreuung eine Desensibilisierung erwogen werden

Infusionsreaktion können zudem Ausdruck einer Immunogenität sein. Insbesondere bei wiederholten Reaktionen sollte deshalb an die Bestimmung des Infliximab-Talspiegels und von Anti-Drug-Antikörpern gedacht werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie, Sachs und Merk, Der Hautarzt, 2018
Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes, Isabwe et al., J Allergy Clin Immunol2018

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Hands On Infusionsreaktionen gemäss unserer Klinik:

- Infusion sofort stoppen, Notfallleitung anhängen (NaCl 0,9%)
- BD/P/02 Sättigung Überwachung
- Patient nicht allein lassen
- Arzt/Ärztin informieren
- Nach SOP 40mg oder 125mg Solumedrol und Tavegyl i.v. eigenhändig spritzen, bei Atemnot Sauerstoff
- 30 Minuten warten, wenn Pat. sich gut fühlt, Vitalwerte i.o. sind und Arzt:in den Re-Start verordnet, kann mit der Infusion wieder begonnen werden, evtl. erste 15 Minuten mit reduzierter Einlaufzeit.

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

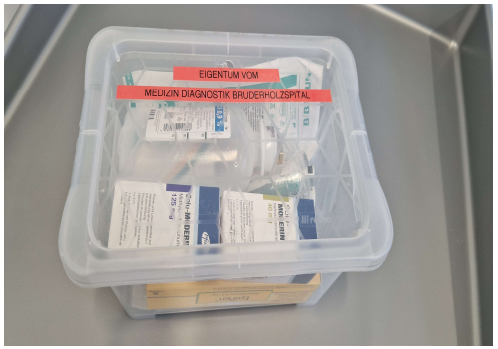
Kantonsspital Baselland

Hands On: Was wir immer im Behandlungsraum haben

Notfallbox:
mit 40mg oder 125mg Solumedrol, Tavegyl, NaCl 10ml Ampullen, Nadeln, Spritzen, EpiPen

Notfallleitung: mit 100ml NaCl 0,9%

Sauerstoff





IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Zu erwartende Infusionsreaktionen

(Liste nicht vollständig: sponsorenbezogene Produkte, intravenöse Gabe für Induktion und Erhaltung)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe	Reaktionen
Anti-TNFα	Infliximab: Remicade J&J	Kopfsz, Schwindel, Flush, Juckreiz, Hautausschlag, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Brustenge oder Rückensz, Atemnot, Husten, BD Abfall oder Anstieg Herzklopfen> Bronchospasmen, Angioödem, Anaphylaxie
Anti-α4β7-Integrin-Antikörper	Vedolizumab: Entyvio Takeda	Kopfsz, Schwindel, Übelkeit, Juckreiz, Hautausschlag, Flush, Fieber, Schüttelfrost, Rückensz, Atemnot, Brustbeschwerden, BD-Abfall und Anstieg
Anti-IL 12/23	Ustekinumab: Stelara J&J Wezenla AMGEN	Kopfsz, Schwindel, Uebelkeit, Juckreiz, Hautausschlag, Flush, Fieber, Müdigkeit Schüttelfrost, Rückensz, Atemnot, Brustbeschwerden, BD-Abfall und Anstieg
Selektive Anti IL 23/p19	Risankizumab:Skyrizi Abbvie Mirikizumab: Omvoh Lilly Guselkumab: Tremfya J&J	analog Anti-IL 12/23 analog Anti-IL 12/23 >selten Überempfindlichkeit und Anaphylaxie Analog Anti-IL 12/23 > selten Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Hands On Überwachung gemäss unserer Klinik:

- Wir überwachen jeweils vor und nach der Infusion (BD/P/T)
- Alle Infusionspatient:innen haben eine Glocke
- Es ist immer eine PP im Raum bei den Patient:innen
- Keine Nachüberwachung

IBDnet

Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Glossar:	Was haben wir in der Vorbereitung dieses Workshops gelernt?
Biosimilar	Biosimilar sind Nachfolgeprodukte bereits zugelassener Biologika. Da Biologika in lebenden Zellsystemen hergestellt werden, sind Biosimilars keine vollständig identischen Kopien des Originalpräparats. Eine gewisse natürliche Variabilität ist bei biologischen Arzneimitteln grundsätzlich vorhanden.
Empfehlung	Eine unverbindliche fachliche Aussage, keine rechtliche Verpflichtung diese umzusetzen
Label	Das «Label» ist die behördlich genehmigte Produktinformation eines Arzneimittels. Es definiert unter anderem die zugelassene Indikation, Dosierung, Anwendung und wichtige Sicherheitshinweise. Neuere Studien und Erkenntnisse sind darin nicht automatisch berücksichtigt.
Patentschutz	Die reguläre Patentzeit beträgt maximal 20 Jahre ab dem Anmeldedatum bei SwissMedic. Der Schutz nach Ablauf des Patents kann mit einem ergänzenden Schutzzertifikat für spezifische Wirkstoffe um maximal 5 Jahre verlängert werden
Porengrösse	Infusionsfilter mit Porengrössen von 0,2 µm bzw. 1,2 µm halten je nach Filtergrösse Partikel aus der Infusionslösung zurück > bei Biologika können dies insbesondere Proteinaggregate der rekonstruierten Lösung sein > je grösser die Partikel die in den Körper gelangen um so schwerwiegendere Folgen hat dies für den Organismus > erhöhtes allergisches Risiko, Thrombosen
Zellbanksystem	Die Master Cell Bank ist die definierte Ausgangszellbank für die Herstellung eines Biologikums. Sie wird direkt aus dem genetisch modifizierten Zellklon erzeugt der die Gensequenz für den spezifischen AK enthält (Adalimumab = Ovarialzellen des chinesischer Hamster; Infliximab Myelomzellen der Maus) Aus ihr werden Working Cell Banks abgeleitet, deren Zellen in Bioreaktoren kultiviert werden. Der produzierte Antikörper wird anschliessend isoliert, gereinigt und zum fertigen Biologikum oder Biosimilar formuliert.

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Nützliche Infos:

https://www.sl.bag.admin.ch/home

https://www.swissmedicinfo-pro.ch

https://compendium.ch

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Kantonsspital
Baselland

Take Home Message:
Beobachtet eure Patient:innen, seid wachsam und auf Reaktionen vorbereitet

Danke für euer Interesse und euere Aufmerksamkeit