



# SEGGAUER

## FORTBILDUNGSTAGE



2022

25 Jahre Seggauer Fortbildungstage  
Eine Erfolgsgeschichte  
– Seggau und Freunde –

**SAMSTAG**

08. OKTOBER 2022

**SONNTAG**

09. OKTOBER 2022

**Kwizda**

Pharmahandel



ÖSTERREICHISCHE  
PHARMAZEUTISCHE GESELLSCHAFT

*Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer.*

*Die SEGGAUER Fortbildungstage 2021 konnten SARS-CoV-2 konform, in stark verkleinertem Rahmen abgehalten werden. Die 25. SEGGAUER Fortbildungstage, werden dieses Jahr, nach dem bewährten Sicherheitskonzept, entsprechend den konkreten Infektionszahlen, ablaufen.*

Viele namhafte Vortragende folgten der Einladung zu unserer Jubiläumsveranstaltung

### **25 Jahre SEGGAUER Fortbildungstage – SEGGAU und Freunde**

*Im ersten Vortrag wird uns Univ. Prof. Dr. Stefan Laufer vom Institut für Pharm. Chemie der Universität Tübingen einen Überblick über die Entwicklung der Proteinkinase-Hemmer geben.*

Diese Substanzklasse von „Small Molecules“ wurde ab den Siebzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts in vielen Laboratorien stark beforscht.

Der erste gegen eine Kinase entwickelte Wirkstoff, der von Ciba-Geigy ursprünglich gegen den Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR) mit geringem Erfolg getestet wurde, war Imatinib. Mitte der neunziger Jahre erfolgte in den USA eher zufällig mit Imatinib die ersten Studien gegen CML; Glivec® löste, ab 1998 off-label, in der Therapie der CML die nebenwirkungsreichen Regime von Hydroxyharnstoff und Interferon- $\alpha$ , Chemotherapie und Stammzelltransplantation ab.

*Univ. Prof. Dr. Theo Dingermann, Seniorprofessor am Institut für Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität in Frankfurt wird sich mit seinem Vortrag „Gesundes Älterwerden - was steckt in der Anti-Aging Pipeline?“ mit dem Wandel der wissenschaftlichen Betrachtung der Geriatrie in der Zukunft beschäftigen.*

In der Geriatrie wird sich die Wissenschaft über Disziplingrenzen hinweg öffnen und neue Sichtweisen fördern. Dadurch werden neue Behandlungsansätze und -methoden möglich. Es wird ein neues integriertes Medizinverständnis entstehen, das das rasant wachsende wissenschaftliche Forschungswissen mit dem Erfahrungswissen verknüpft.

*Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Institut für Pharmazeutische Chemie, Biozentrum, Universität Frankfurt spricht im dritten Vortrag am Samstag faktenbasiert über Vitamin D und erläutert was an dem Hype um das Vitamin dran ist.*

Die Wissenschaft ist sich über den Nutzen von Vitamin D-Supplementierung nicht ganz einig. Der mögliche Zusammenhang von Vitamin D und Virus-Infektionen ist Gegenstand der Forschung.

*Den letzten Vortrag am Samstag hält Univ. Prof. Dr. Rolf Marschalek, Institut für Biologie, Biozentrum, Universität Frankfurt.* Er wird über alle bis dahin bekannten wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich SARS-CoV-2 referieren, über die Mutationsfähigkeit des Virus, die Unterschiede der im Handel befindlichen m-RNA-, Vektor- und Tot-Impfstoffe und deren Sicherheitsprofile besprechen.

*Am Sonntag knüpft Frau Univ. Prof. Dr. Eva Roblegg, Department Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften in Graz an den Vortrag von Prof. Marschalek an, indem sie über die Grundlagen der Transportsysteme der m-RNA Impfunge - Nanocarrier - spricht.*

Nach einem Exkurs über die Klassifizierung von Nanosystemen werden wichtige Funktionen wie beispielsweise der Schutz vor enzymatischem Abbau instabiler Wirkstoffkandidaten, die Möglichkeit der zielgerichteten und kontrollierten Wirkstofffreisetzung oder die personalisierte Applikation besprochen. Trotz enormer Fortschritte in der Forschung hinken die industriellen Produktionsprozesse hinterher. Basierend darauf werden skalierbare Herstellungstechnologien und notwendige Prozessüberwachungsstrategien diskutiert, um eine sichere Produktion von Nanomedikamenten zu ermöglichen.

*Im zweiten Vortrag am Sonntag spricht Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Popp, PDO Wien, in seinem Vortrag „Harm Reduction, was ist das?“*

Die Entwicklung erster Maßnahmen von Harm Reduction begann in den 1920er Jahren, in den 80er-Jahren ist sie durch die Problematik der HIV-Ausbreitung bekannt geworden.

*Univ. Prof. Dr. Helmut Spreitzer, Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Wien spricht nach der Pause am Sonntag über „Small Molecules versus Biologicals - and the Winner is?“*

Der Gewinner ist in jedem Fall der Patient. Der Arzneischatz der Zukunft wird bei geringeren Nebenwirkungen durch die Anwendung der personalisierten Medizin erhöhte Wirksamkeit vorweisen können.

*Der Vortrag „Schmerz“ von Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler, Otto-Loewi-Forschungszentrum der Medizinischen Universität Graz schließt die Vortragsveranstaltung ab.*

Der Vortrag befasst sich mit Wirkung, Nebenwirkung und Wechselwirkungen von klassischen rezeptfreien Schmerzmitteln - der Österreicher:innen liebsten Tabletten - über die verschreibungspflichtigen Analgetika bis zu den Cannabinoiden.

*Ich wünsche Ihnen eine informative, praxisnahe Veranstaltung*



*Univ. Doz. Dr. Hans Wolfgang Schramm*

*Dieses Jahr verhindern die vielfach ansteckenderen SARS-CoV- Varianten - Omikron BA.4 und BA.5 - Seggau, wie gewohnt und ohne Einschränkungen stattfinden zu lassen*

*Da uns Ihre Gesundheit am Herzen liegt und wir uns im Bereich der Fortbildung einigermaßen frei und risikoarm bewegen wollen ersuchen wir um Verständnis, dass ausschließlich Personen mit einem bis Sonntag, 09. Oktober, 14 Uhr 00, gültigen PCR-Test zur Veranstaltung Zutritt haben.*

*Wir Organisatoren danken für Ihr Verständnis!*

### **Das war´s**

*Das Team der SEGGAUER Fortbildungstage und ich verabschieden uns - mit Wehmut - nach 26 Jahren von Ihnen und wünschen Ihnen weiterhin viel Enthusiasmus für diesen wunderschönen Beruf und den Willen zum lebenslangen Lernen.*

### **und so soll es weitergehen!**

*Die SEGGAUER Fortbildungstage werden weitergeführt, der Leiter der frisch gegründeten Arbeitsgruppe „SEGGAUER Fortbildungstage“ der ÖPhG wird das interessante Programm der SEGGAUER Fortbildungstage 2023 vorstellen.*

### **Download Programmheft (bis 30.11.2022):**

<https://www.seggauerfortbildungstage.at/programm/> Klick auf Button „Programmheft Download“

### **Fotohinweis:**

Mit dem Besuch der Veranstaltung erkläre ich mich bereit, fotografiert, gefilmt und veröffentlicht zu werden.

### **Impressum:**

SEGGAUER Fortbildungstage, eine Veranstaltung der ÖPhG (Österreichische Pharmazeutische Gesellschaft), Althanstraße 14, 1090 Wien.

Für den Inhalt verantwortlich: UD Dr. Hans Wolfgang Schramm, Merangasse 29, 8010 Graz.

Für den Inhalt namentlich gezeichneter Beiträge ist der Verfasser verantwortlich, Texte und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Einzelne Beiträge oder Teile von ihnen dürfen nur für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch kopiert und verwendet werden. Darüber hinaus bedürfen Vervielfältigungen der Abbildungen der Zustimmung der Autoren.

# 25 Jahre Seggauer Fortbildungstage. Eine Erfolgsgeschichte. Seggau und Freunde.

## SAMSTAG

08. OKTOBER 2022

- 13.00 Uhr**      **Registrierung**
- 13.00 – 19.00**      **Firmenausstellung und Beratung**
- 15.00 Uhr**      **Begrüßung**
- 15.15 Uhr**      **Zwei Erfolgsgeschichten: 25 Jahre SEGGAUER Fortbildungstage  
– 25 Jahre Proteinkinase-Inhibitoren.**  
*Univ. Prof. Dr. Stefan Laufer, Pharmazeutische Chemie Abt. Medizinische  
Chemie, Universität Tübingen*
- 16.10 Uhr**      **Gesundes Älterwerden – was steckt in der Anti-Aging Pipeline?**  
*Univ. Prof. Dr. Theo Dingermann, Seniorprofessor am Institut für  
Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität in Frankfurt*
- 17.00 Uhr**      **Kaffeepause** *auf Einladung der Firma **Kwizda** Pharmahandel*
- 17.45 Uhr**      **Vitamin D – Was ist dran an dem Hype?**  
*Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Institut für Pharmazeutische Chemie,  
Biozentrum, Universität Frankfurt*
- 18.40 Uhr**      **SARS-CoV-2: das Virus, die Impfstoffe und ihr Sicherheitsprofil**  
*Univ. Prof. Dr. Rolf Marschalek, Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Biozentrum, Universität Frankfurt*
- 19.50 Uhr**      **Gesellschaftsprogramm**  
*Steirisches aus der Schlossküche und dem  
Bischöflichen Weinkeller auf Einladung der  
Firma **Kwizda** Pharmahandel (Anmeldung erforderlich)*

# 25 Jahre Seggauer Fortbildungstage. Eine Erfolgsgeschichte. Seggau und Freunde.

## SONNTAG

09. OKTOBER 2022

8.30 Uhr

**Registrierung**

8.30 - 13.00

**Firmenausstellung und Beratung**

8.45 Uhr

**Nanopartikel – Nano-Drug-Delivery: Smarte Trägersysteme für den Wirkstofftransport**

*Univ. Prof. Dr. Eva Roblegg, Department für Pharmazeutische Technologie, Institut für Pharmazie, KFU Graz*

9.40 Uhr

**Harm Reduction, was ist das?**

*Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Popp, PDO, Wien*

10.20 Uhr

**Kaffeepause** auf Einladung der Firma **Kwizda** Pharmahandel

10.55 Uhr

**Small Molecules versus Biologicals – and the Winner is?**

*Univ. Prof. Dr. Helmut Spreitzer, Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Wien*

11.50 Uhr

**Schmerz**

*Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler, Otto-Loewi-Forschungszentrum der Medizinischen Universität Graz*

12.45 Uhr

**Das war's – und so soll es weitergehen!**

>> *Namhafte Firmen informieren Sie über spezifische Apothekenanalytik, OTC-Präparate, Nahrungsergänzungsmittel, Spurenelemente und Vitamine.  
Die Fachausstellung ist Samstag von 13.00 Uhr - 19.00 Uhr und Sonntag von 8.30 Uhr - 13.00 Uhr geöffnet*

## **Anmeldung**

Mag. Ilona Sandor	Franziskus Apotheke	Wien
OA Dr. Alexandra Spanudakis-Schramm	PBA	Wien
Anton Katzbeck		Gleisdorf
Armin Glettler, BSc.		Graz
Christoph Huber		Graz
Dorian Tauschmann, BSc.		Kumberg
Das Team der Firma Kwizda Pharmahandel		Graz

## **Technik**

Dipl.-Ing. Andreas Schramm	BEV	Eisenstadt
Mag. Michael Schramm	Apotheke Waltendorf	Graz

## **Moderation**

Univ. Prof. Dr. Ernst Haslinger		Wien
Univ. Doz. Dr. Hans Wolfgang Schramm	Graz	

## **Organisation**

Mag. Ilona Sandor	
Univ. Doz. Dr. Hans Wolfgang Schramm	



1 ST **Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH**  
Roseggerkai 3  
8010 Graz  
<http://www.apomedica.com/>

**APOMEDICA**  
PHARMAZEUTISCHE PRODUKTE

2 ST **Merkur Versicherung Aktiengesellschaft**  
Conrad v. Hötzendorfstr. 86  
8010 Graz  
<http://www.merkur.at/>

**MERKUR**   
VERSICHERUNG

3 ST **NICApur GmbH & Co KG**  
Strubergasse 24  
5020 Salzburg  
<http://www.nicapur.at/>

  
Voller Leben

4 ST **Kwizda Pharmahandel & Kwizda Kosmetik**  
Universitätsring 6  
1010 Wien  
<http://www.kwizda.at/>

**Kwizda**  
Pharmahandel

5 ST **Bencard Allergie GmbH**  
Leopoldstraße 175  
D-80804 München  
<https://www.bencard.com/>

  
Wir denken weiter.

6 ST **Institut Allergosan**  
Gmeinstraße 13  
8055 Graz  
<http://www.allergosan.at/>



7 ST **ABOCCA**  
Gmeinstraße 13  
8055 Graz  
<http://www.allergosan.at/>



8 ST **ROCHE Diabetes Care Austria GmbH**  
Millennium Tower, Handelskai 94-96, 10. OG  
1200 Wien  
<http://www.roche.at/>



9 SR **URSAPHARM Ges.m.b.H.**  
Inkustraße 1-7, Stiege 7, 2OG  
1 **3400 Klosterneuburg**  
<http://ursapharm.at>



10 SR **KOTTAS PHARMA GmbH**  
Eitnergasse 8  
1 **1230 Wien**  
<http://www.kottas.at/>



11 SR **Markus Car Handelsagentur**  
Mantscha 63  
1 **8054 Graz-Straßgang**  
Tel: +43 676 8477 40100 [Mail: m.car@m-car.at](mailto:m.car@m-car.at)



12 SR **Pelpharma Handels GmbH**  
Wohndorfweg 36  
1 **3001 Tulbingerkogel**  
<http://www.pelpharma.at/>



13 SR **Schülke & Mayr GmbH**  
Seidengasse 9  
1 **1070 Wien**  
<https://www.schuelke.com/>



14 SR **ABACUS MEDICINE AUSTRIA GmbH**  
Wolfgang-Pauli-Gasse 5/1/1/6  
1 **1140 Wien**  
<http://www.abacusmedicine.com>



15 SR **Kwizda OTC-Pharma GmbH**  
Effingergasse 21  
1 **1160 Wien**  
<http://www.kwizda.at/>



16 SR **VALNEVA Austria GmbH**  
Campus Vienna Biocenter 3  
2 **1030 Wien**  
<https://www.valneva.at/de/>



17 SR Orthomol GmbH  
Schwedenplatz 2 Top 34-36  
2 1010 Wien  
<https://www.orthomol.com/de-at>



18 SR ZiPCHEM GmbH  
Wünschendorf 193  
2 8200 Gleisdorf  
<https://www.zipchem.at/>



19 SR Klinge Pharma GmbH  
Bergfeldstraße 9  
2 D-83607 Holzkirchen  
<https://klinge-pharma.com/>



20 SR Oripharm Austria GmbH  
Klostergasse 8  
2 2340 Mödling  
<https://www.orifarm.com/>



21 SR Kwizda OTC-Pharma GmbH  
Effingergasse 21  
2 1160 Wien  
<http://www.kwizda.at/>



Pharmahandel

22 Ve Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
<http://fresenius-kabi.at/>



23 Ve Ratiopharm Arzneimittel-Vertriebs-GmbH  
Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13  
1220 Wien  
<http://www.ratiopharm.at/de/pub/>



24 Ve Krka Pharma GmbH Wien  
Wagramerstraße 4/OG.7/Top7  
1220 Wien  
<https://www.krka.biz/at/>



*Für ein gesundes Leben*

25 Ve **Pierre Fabre Dermo-Cosmétique GmbH**  
Seeböckgasse 59  
1160 Wien  
<https://www.eau-thermale-avene.at/>

EAU THERMALE  
**Avène**

26 EG **San Omega GmbH**  
Gubener Straße 47  
D-10243 Berlin  
<https://www.norsan.de/>

**NORSAN**

27 EG **Nutrilabs GmbH**  
Krottenbachstraße 82-86/Top 5  
1190 Wien  
<https://www.nutrilabs.eu/>

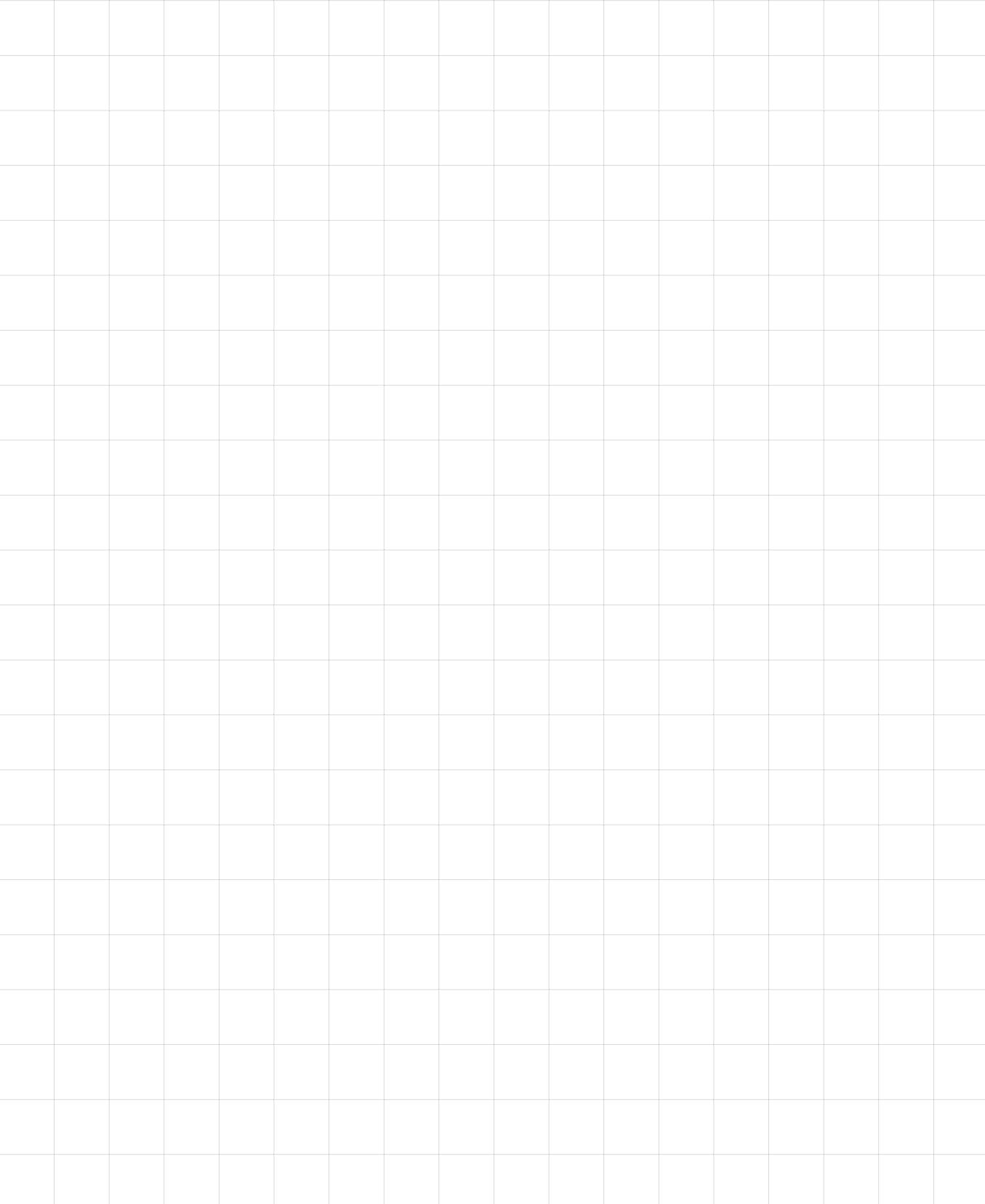


28 EG **Germania Pharmazeutika GmbH**  
Schuselkagasse 8  
1150 Wien  
<http://www.germania.at/>



29 EG **ERWO Pharma GmbH**  
Europaring F08/101  
2345 Brunn am Gebirge  
<http://www.erwo-pharma.com/>





mit freundlicher Unterstützung von



Vortrag 1: 8. Oktober 2022 um 15.15 Uhr

**Zwei Erfolgsgeschichten: 25 Jahre  
SEGGAUER Fortbildungstage  
– 25 Jahre Proteinkinase-  
Inhibitoren.**

Univ. Prof. Dr. Stefan Laufer  
Pharmazeutische Chemie Abt. Medizinische  
Chemie, Universität Tübingen



SEGGAUER  
FORTBILDUNGSTAGE 2022

Seggau 1997 - 2022



## Zwei Erfolgsgeschichten

**25 Jahre  
SEGGAUER Fortbildungstage**

**25 Jahre  
Proteinkinase-Inhibitoren**



## Gliederung

SEGGAUER  
FORTBILDUNGSTAGE 2022

Seggau 1997 - 2022

**Die kurze Geschichte der PKI, jung & erfolgreich**

**Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)  
aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)**

**Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms  
Zulassungen mit genetischem Label,  
kovalente Inhibitoren**

**Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste  
nicht-onkologische Indikationen:  
Die JAKinibs**

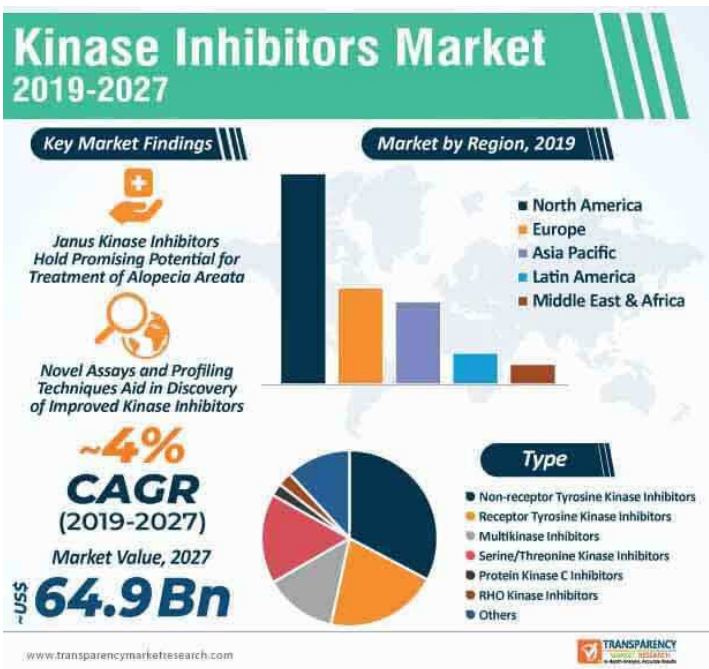
**Der Ausblick: ZNS-Indikationen,  
Virusindikationen incl. SarsCoV-2**

## Die kurze Geschichte der PKIs

- 1978** **Erstes Onkogen wurde als Protein Kinase beschrieben** (Transforming Factor of Rous sarcoma Virus)
- 1981** Tumor-Promotor Phorbol-Ester aktivieren PKC
- 1984** Isochinolin-Sulfonamide als unspezifische PKIs beschrieben
- 1986** Staurosporine als PKC-I beschrieben, **Beginn des systematischen Drug Discovery**
- 1989** Pharmaindustrie startet erste Tyrosinkinase-Projekte
- 1991** Erste Kristallstrukturen (PKA)  
Cyclosporin als Protein Phosphatase Inhibitor beschrieben (PP2B)  
Rapamycin hemmt die Proteinkinase mTOR
- 1994** Erste nanomolare RTK-Inhibitoren entwickelt (trotz negativer Prognose)  
CSAIDs als Inhibitoren der p38 MAPK erkannt
- 1995** Erster PKI Fasudil, HA1077, in Japan zugelassen (ohne als solcher entwickelt worden zu sein)  
zur Behandlung zerebraler Vasospasmen
- 1997** Erste klinische Studien mit Gleevec (CGP57148, STI-571 in CML):  
31 Patienten, alle mit „complete remission“ 5 a später immer noch 98 % in Remission
- 1999** Rapamycin als Immunsuppressivum zugelassen, USA
- 2001** Gleevec (Imatinib): Markteinführung (USA)



## PKIs: Jung und Erfolgreich, Kosten der Innovation !

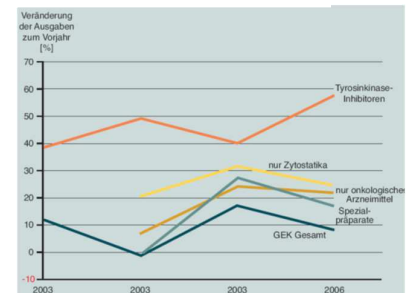


Umsatz (weltweit): 10 Mrd. US\$ 2010  
20 Mrd. US\$ 2015  
25 Mrd. US\$ 2017  
37 Mrd. US\$ 2019  
51 Mrd. US\$ 2020  
57 Mrd. US\$ 2021 (geschätzt)

Neue Wirkstoffe mit hohen Preisen

### Innovationen mit systemsprengendem Potenzial?

MATTHIAS S. PFANNKUCHE | GERD GLAESKE







# PKIs: Jung und Erfolgreich, 08/2022: 71 zugelassene PKIs

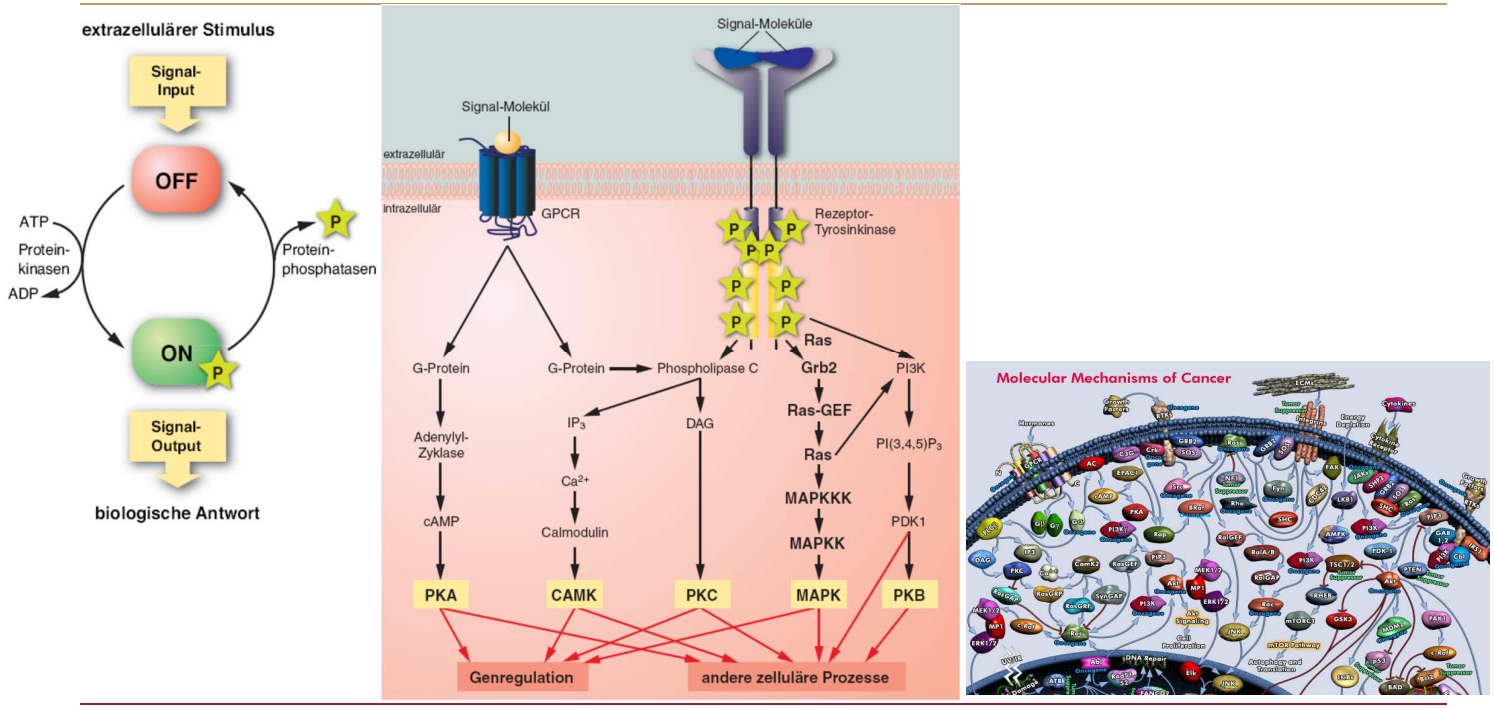
Year	INN-Endungen			-inib	TK -	Inhibitoren	
2001	Imatinib			-inib	TK -		
2002				-limus	mTOR -		
2003	Gefitinib			-rafenib	RAF		
2004	Erlotinib			-anib	VEGFR		
2005	Sorafenib			-metinib	MEK		
2006	Sunitinib	Dasatinib		-dil	ROCK		
2007	Lapatinib	Nilotinib		-lisib	PI3K		
2008				-clib	CDK		
2009	Pazopanib			-mab	Antikörper		
2010							
2011	Vandetanib	Vemurafenib	Crizotinib	Ruxolitinib			
2012	Axitinib	Bosutinib	Regorafenib	Tofacitinib	Cabozantinib	Ponatinib	
2013	Trametinib	Dabrafenib	Afatinib	Ibrutinib			
2014	Ceritinib	Idelalisib	Nintedanib				
2015	Palbociclib	Lenvatinib	Cobimetinib	Osimertinib	Alectinib		
2016							
2017	Ribociclib	Brigatinib	Neratinib	Copanlisib	Abemaciclib	Acalabrutinib	Midostaurin
2018	Baricitinib	Binimetinib	Dacomitinib	Encorafenib	Fostamatinib	Gilteritinib	Larotrectinib Lorlatinib Netarsudil
2019	Erdafitinib	Entrectinib	Zanubrutinib	Alpelisib*	Fedratinib	Upadacitinib	Pexidartinib
2020	Avapritinib	Capmatinib	Pemigatinib	Pralsetinib	Ripretinib	Selpercatinib	Selumetinib Tucatinib
2021	Belumosudil	Infigratinib	Mobocertinib	Tepotinib	Trilaciclib	Tivozatinib	Asciminib
2022	Abrocitinib	Pacritinib					

- Rheumatoid arthritis (RA)
- Atopic dermatitis
- Idiopathic pulmonary disease
- Thrombocytopenia
- Glaucoma
- Myelofibrosis
- Covalent binding mode
- JAK-Inhibitor
- Allosteric Inhibitor

www.brimr.org \* Approved in Combination with Fulvestrant



# Kinasen & Signaltransduktion





Die kurze Geschichte der PKI, jung & erfolgreich

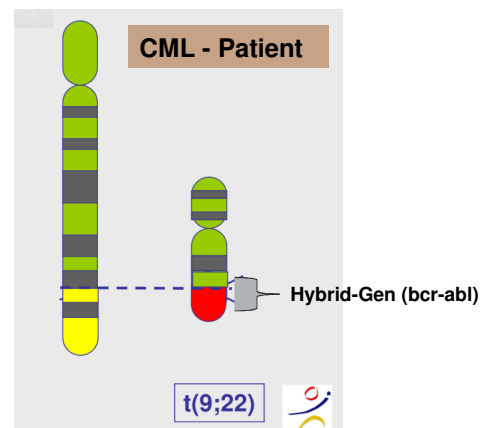
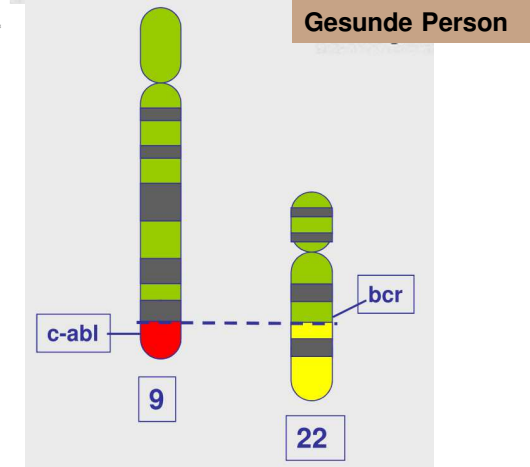
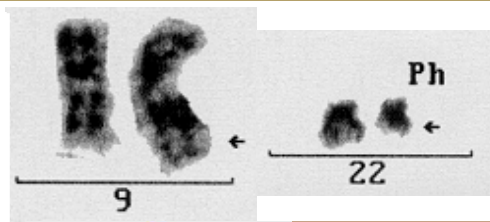
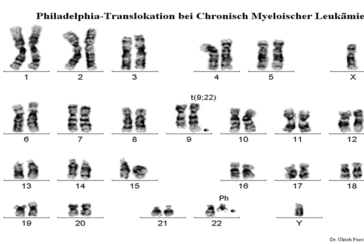
Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)  
 aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)

Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms  
 Zulassungen mit genetischem Label,  
 kovalente Inhibitoren

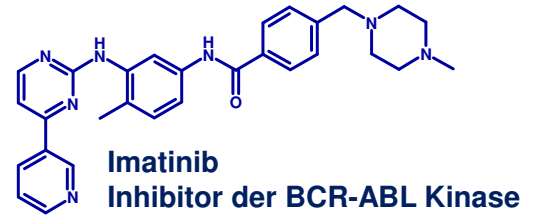
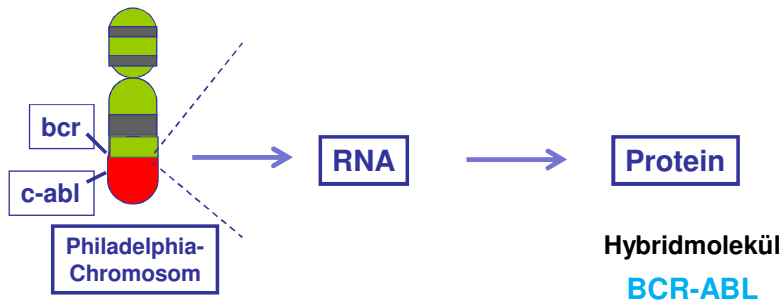
Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste  
 nicht-onkologische Indikationen:  
 Die JAKinibs

Der Ausblick: ZNS-Indikationen,  
 Virusindikationen incl. SarsCoV-2

Seggau 1997 - 2022



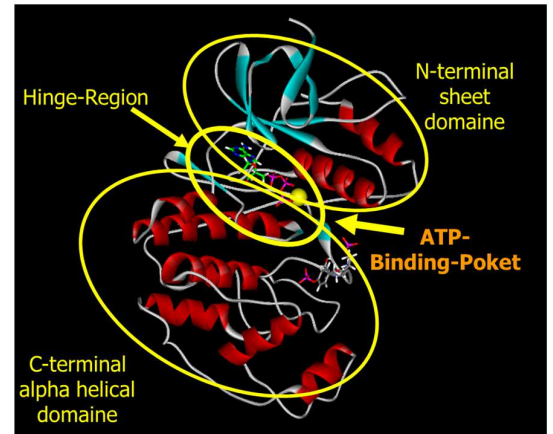
## CML, Hybridprotein BCR-ABL Kinase, Target von Imatinib



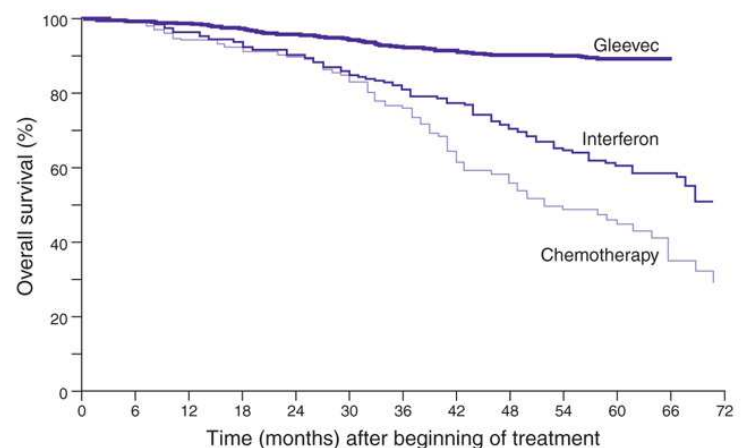
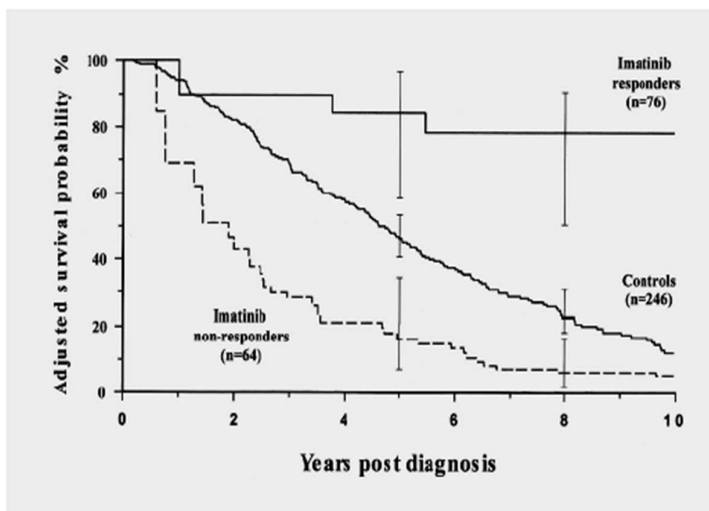
BCR-ABL ist eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase.

**CML (chronisch myeloische Leukämie):**

Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 (Philadelphia Chromosom).  
 Abl (TK) fusioniert an BCR (breakpoint cluster region).  
 Fusionsprotein Bcr-Abl hat permanente Kinaseaktivität  
 -> Aktivierung der MAPK-Kaskade.



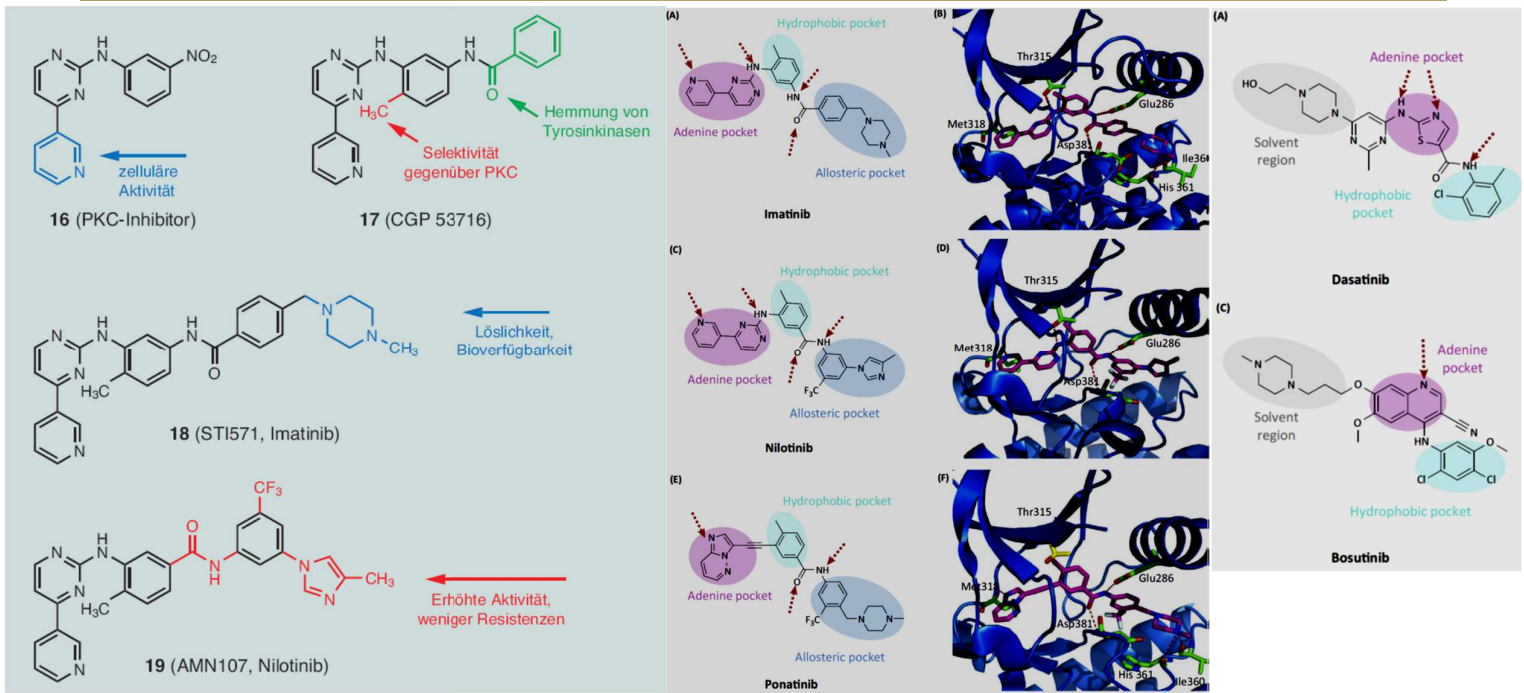
## Gleevec (Imatinib): Klinische Daten



Modified from Apperley: ASH Education Program Book, 2003



## Imatinib – Medizinische Chemie 2. Generation der BCR-ABL-Inhibitoren



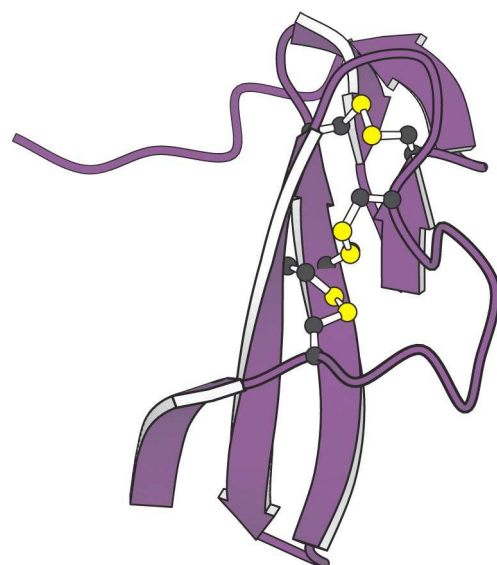
## EGF = Epidermal Growth Factor

### Wachstumsfaktor für epitheliale Zellen

(Wundheilung, Zahndurchbruch,  
 embryonale Lidöffnung,  
 Proliferation und Differenzierung)

53 AS, 6,4 kDa, 3 S-S Brücken

Bildung in Monozyten, Niere, Hirn,  
 Speicheldrüsen u.a. Organen.



Epidermal growth factor (EGF)

STRYER

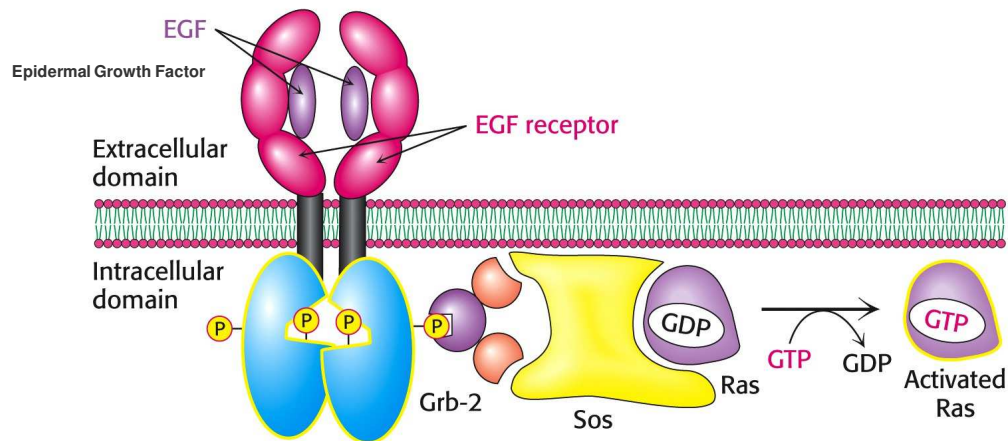


## Kinasen als Onkogene

EGFR, unmutiert: Überexpression

Epitheliale Krebsarten,  
Papillome  
Gliome

EGFR, mutiert: Konstitutive Aktivierung



## EGFR: Ein vielversprechendes Ziel

EGFR = epidermal growth factor receptor → Rezeptor-Tyrosinkinase

EGFR-Mutationen und -Überregulationen lassen sich in einer Vielzahl von Tumoren finden:

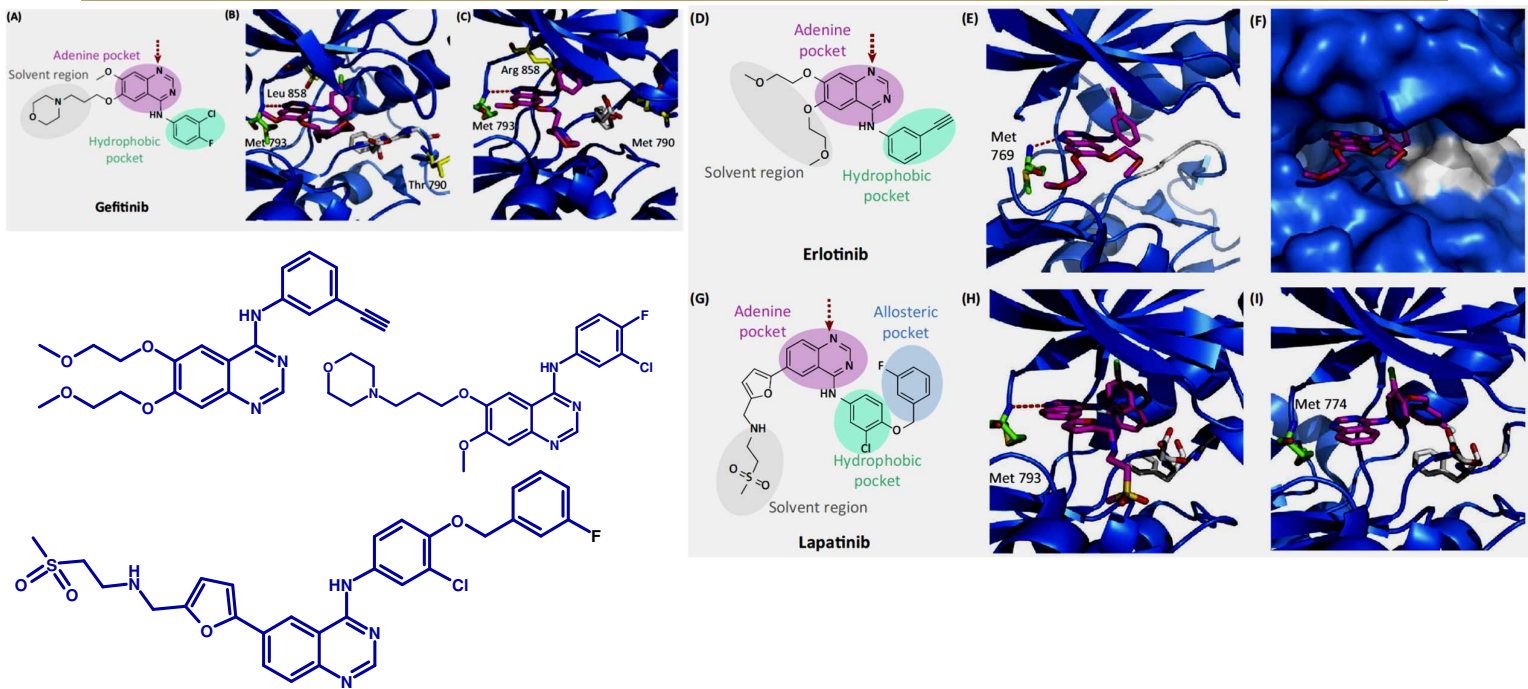
- Bronchial-Karzinome, Kolon-Karzinome, Glioblastome, usw.
- EGFR-Überaktivität und Fehlregulationen sind in ~30% aller epidermalen Tumore nachweisbar



**EGFR ist ein klassisches Onkogen!**



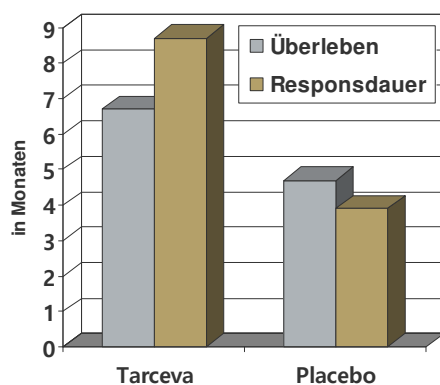
## EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren: Bindemodus



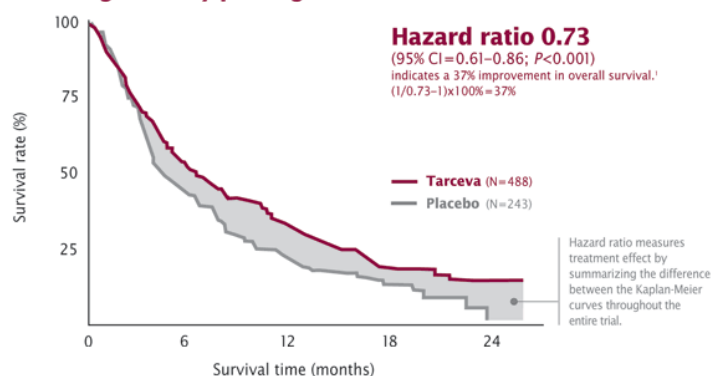
## Erlotinib: Erste klinische Daten

### Erlotinib (Tarceva®): Phase III-Studie (BR.21)

- Randomisierte Doppelblindstudie (n=731)
- Primärer Endpunkt der Studie: Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit
- Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Ansprechen des Tumors



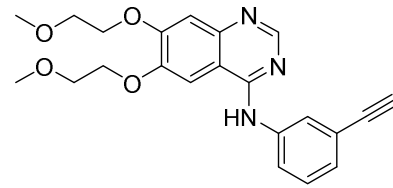
### Tarceva significantly prolonged overall survival<sup>1,2</sup>



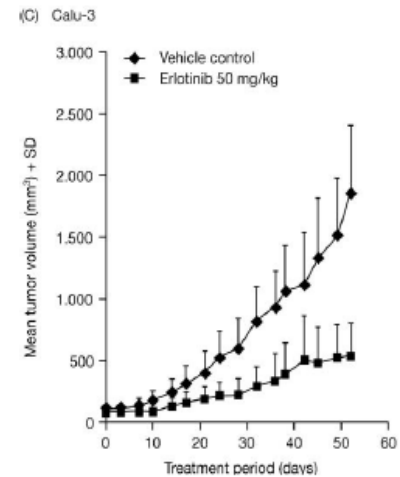
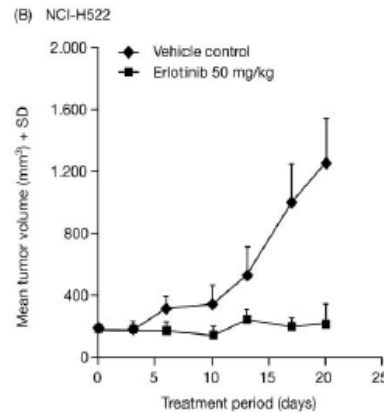
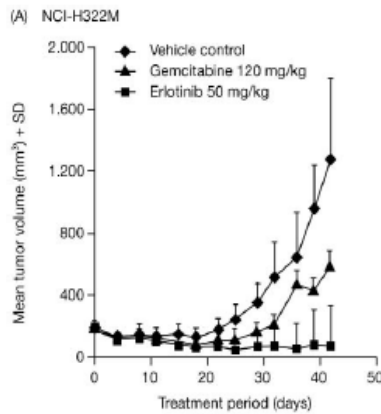


## Erlotinib (Tarceva®): Präklinische Validierung EGFR-Inhibitor

Zulassung seit 2005 (D) bei NSCLC und bei metastasierendem Pankreas-CA (2007).



Hervorragende Wirksamkeit im Xenograft Modell:



## Erlotinib (Tarceva®): Studienergebnisse und ihre Interpretation

- Bei über 80 % der randomisierten Probanden zeigt Erlotinib keinerlei Wirkung!
- 10-20 % der Probanden profitieren jedoch enorm von der Therapie:
  - Tumormasse wird reduziert
  - Zahl der Tumore sinkt
  - Krankheitsprogression verlangsamt sich

→ Responder haben (zunächst) einen deutlichen Benefit.

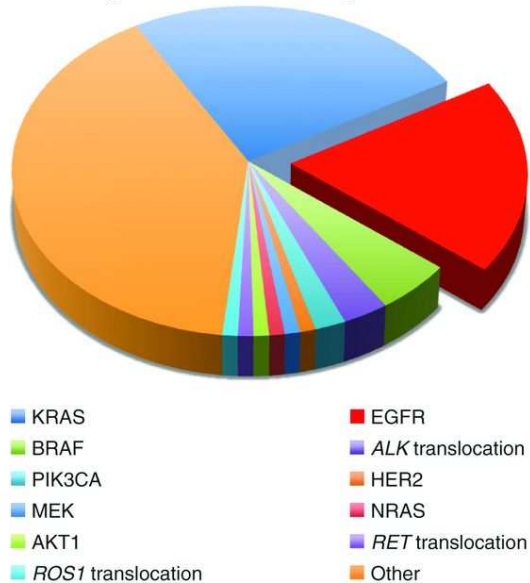
→ Warum wirkt Erlotinib nur bei einem geringen Teil der Erkrankten?



## Onkogene Auslöser der Tumorentstehung

A

Lung adenocarcinoma oncogene drivers



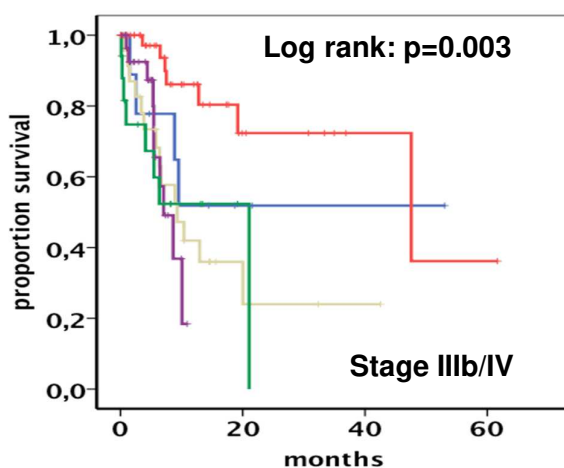
### Beispiel: Lungen-Adenokarzinome

Klinisch identische Krankheitsbilder können eine genetisch völlig unterschiedliche Ursache haben.



## Wirkung in EGFR mutiert vs. Wildtyp

### Median Overall Survival von EGFR-mut. Patienten: 47.5 Monate



- ALK
- EGFR
- FGFR1
- KRAS
- PIK3CA

•75% of all EGFR mut. patients received **erlotinib** or gefitinib

•50% (11/22) ALK positive patients received crizotinib

### Excellent survival of patients with EGFR mutations

T. Zander, et al. ASCO 2012, Abstract CRA10529



## Wirksamkeit in klinischen Studien und Wirkverlust

### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

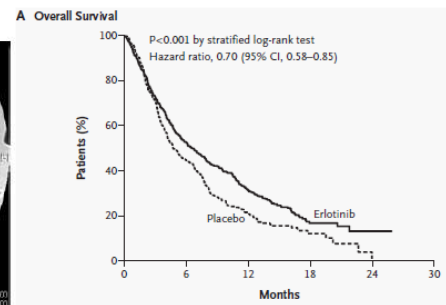
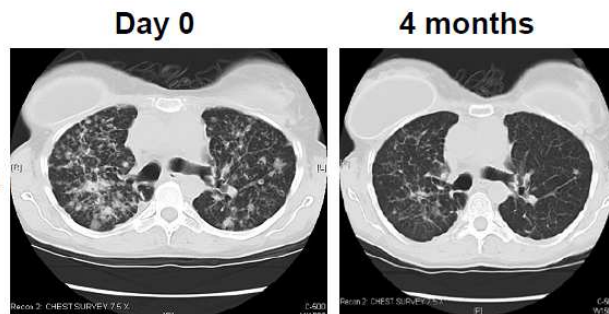
ESTABLISHED IN 1812 JULY 14, 2005 VOL. 353 NO. 2

#### Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer

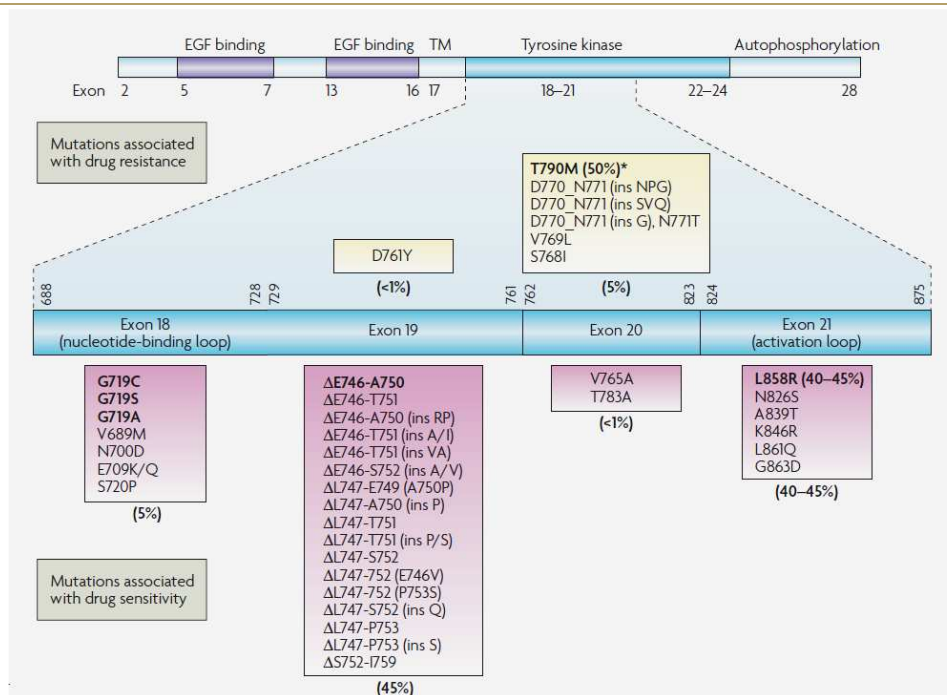
Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., Eng Huat Tan, M.D.,  
 Yung-Tsai Hsiao, M.D., Gunder Thomassen, M.D., David Cella, M.D., Scott Macintosh, M.D.

#### Erlotinib

#### Metastatic Lung Adenocarcinoma



## Mutationen im EGFR-Gen





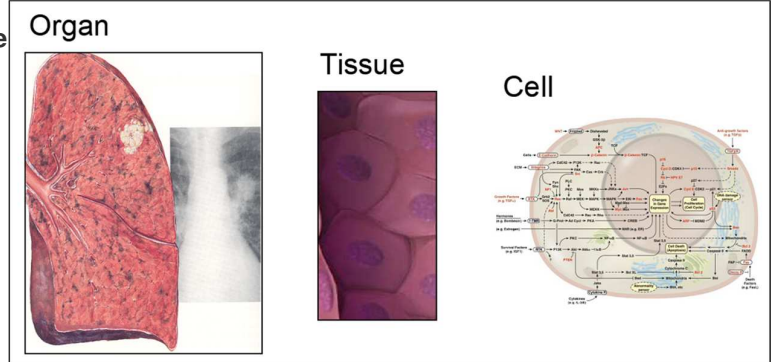
## Krebs ist eine Erkrankung des Genoms



### Auswertung von Literatur / Datenbanken

- 116.432 humane Krebstypen
- 353 pathologische Gewebesubtypen
- 404.863 intragenetische somatische Mutationen
- 18.306 mutierte Gene

Bert Vogelstein et al.,  
 Science **2013**, 339(6127), 1546-1558



### Verantwortliche Gene:

- 64 Onkogene (>20 % der Mutationen befinden sich an mehreren Stellen und sind sinnverändernd)
- 74 Tumor-Suppressor-Gene (>20 % der Mutationen sind inaktivierend)



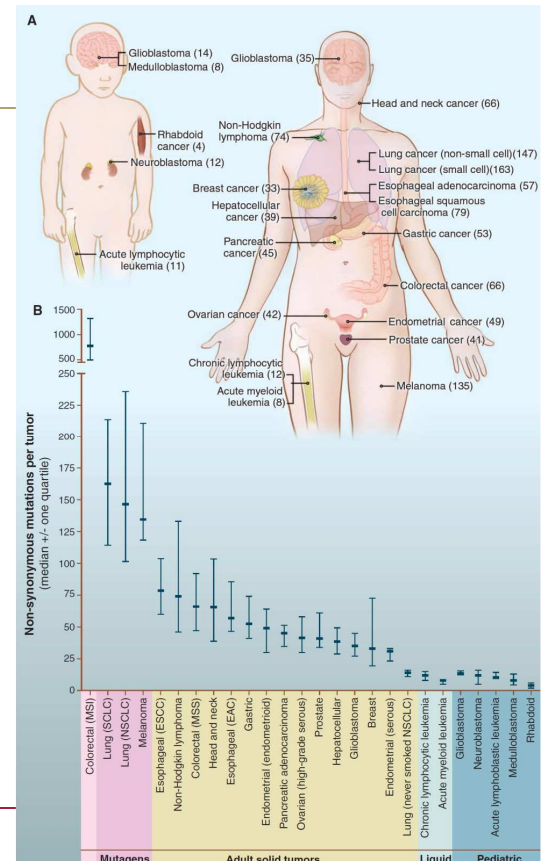
## Krebs und das Genom

Bei Sequenzierungsstudien des gesamten Genoms wurde die Anzahl somatischer Mutationen bei einigen humanen Krebsarten bestimmt.

**A:** Links die Untersuchung von Krebsarten bei Kindern, rechts von Erwachsenen. Die Anzahl verschiedener Mutationen pro Tumor ist in Klammern dargestellt.

**B:** Die durchschnittliche Zahl unterschiedlicher Mutationen pro Tumor bei verschiedenen Tumortypen.

B. Vogelstein et al., Science **2013**, 339(6127), 1546-1558





## Der Weg zur 2. Generation von PKI

Scienceexpress

Report

### EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Paez,<sup>1,2\*</sup> Pasi A. Jänne,<sup>1,2\*</sup> Jeffrey C. Lee,<sup>1,3\*</sup> Sean Tracy,<sup>1</sup> Heidi Greulich,<sup>1,2</sup> Stacey Gabriel,<sup>4</sup> Paula Herman,<sup>1</sup> Frederic J. Kaye,<sup>5</sup> Neal Lindeman,<sup>6</sup> Titus J. Boggon,<sup>1,3</sup> Katsuhiko Naoki,<sup>1</sup> Hidefumi Sasaki,<sup>7</sup> Yoshitaka Fujii,<sup>7</sup> Michael J. Eck,<sup>1,3</sup> William R. Sellers,<sup>1,2,4†</sup> Bruce E. Johnson,<sup>1,2†</sup> Matthew Meyerson<sup>1,3,4†</sup>

The NEW ENGLAND  
 JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 20, 2004

VOL. 350 NO. 21

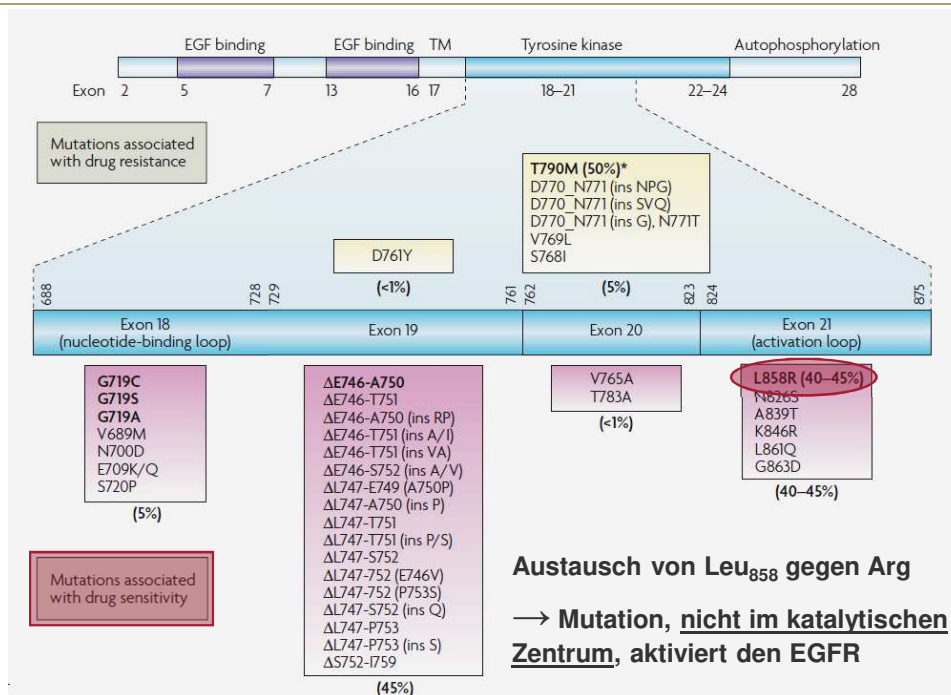
### Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D., Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Haserlat, B.A., Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani, M.D., Jeff Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.

## Activating Mutations of EGFR for Inhibitors (Gefitinib). Cancer is not a disease of an Organ but of the Genome !



## Mutationen im EGFR-Gen





## Erlotinib: Wirksamkeit gegen WT und Mutationen

### Selektivitätsprofil und die wichtigsten aktivierenden Mutationen

#### Inhibition of EGFR Mutants by Erlotinib.

EGFR	IC <sub>50</sub> erlotinib (µM)
L858R	0.006
Del747-753insS	0.005
G719S	0.016
V742A	0.021
D761N	0.075
S768I	0.250
R776C	0.047
S784F	0.095
T790M	>2
G810S	0.057
N826S	0.505
L838V	0.160
L861Q	0.103
A864T	0.049

EGFR	IC <sub>50</sub> erlotinib (µM)
Wild-Type (EGF) <sup>a</sup>	0.486 ± 0.089

IC<sub>50</sub>-Daten von EMA

Mutations associated with drug sensitivity

L858R (40–45%)  
 N826S  
 A839T  
 K846R  
 L861Q  
 G863D  
 (40–45%)

Die L858R-Mutation ist eine sehr häufige Mutation des EGFR-Gens

→ Die L858R-Mutation erhöht die Aktivität von Erlotinib gegen den EGFR.



## Resistenzentwicklung durch EGFR T790M Mutation

Open access, freely available online PLOS MEDICINE

### Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain

William Pao<sup>1,2,3\*</sup>, Vincent A. Miller<sup>2,3</sup>, Katerina A. Politi<sup>1</sup>, Gregory J. Riely<sup>2</sup>, Romel Somwar<sup>1</sup>, Maureen F. Zakowski<sup>3</sup>, Mark G. Kris<sup>2</sup>, Harold Varmus<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program in Cancer Biology and Genetics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, United States of America, <sup>2</sup> Thoracic Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, United States of America, <sup>3</sup> Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, United States of America

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

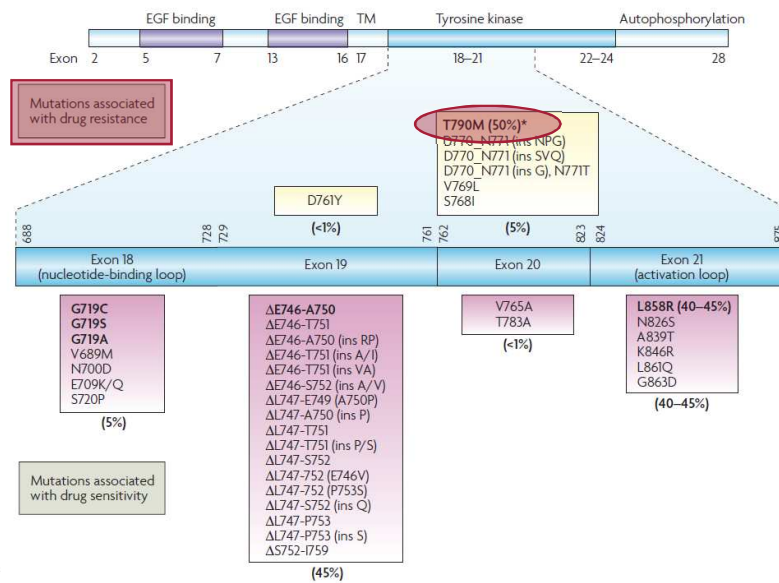
BRIEF REPORT

#### EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Susumu Kobayashi, M.D., Ph.D., Titus J. Boggon, Ph.D., Tajhal Dayaram, B.A., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Olivier Koehler, M.D., Ph.D., Matthew Meyerson, M.D., Ph.D., Bruce E. Johnson, M.D., Michael J. Eck, M.D., Ph.D., Daniel G. Tenen, M.D., and Balázs Halmos, M.D.



## EGFR-Inhibitoren: Ein Rückschlag



## Erlotinib: Wirksamkeit gegen WT und Mutationen

**Gefitinib/Erlotinib: Nahezu alle Responder zeigen völlige Resistenz nach längerer Therapiedauer!**

**Häufigkeit von T790M-Mutationen:**

**unbehandelte Probanden:**

~ 5 %

**nach Erlotinib/Gefitinib-Therapie:**

~ 50 %

→ **Die Therapie mit Erlotinib/Gefitinib selektiert Krebszellen mit resistent machenden Mutationen**

**Inhibition of EGFR Mutants by Erlotinib.**

EGFR	IC <sub>50</sub> erlotinib (µM)
L858R	0.006
Del747-753insS	0.005
G719S	0.016
V742A	0.021
D761N	0.075
S768I	0.250
R776C	0.047
S784F	0.095
T790M	>2
G810S	0.057
N826S	0.505
L838V	0.160
L861Q	0.103
A864T	0.049

EGFR	IC <sub>50</sub> erlotinib (µM)
Wild-Type (EGF) <sup>a</sup>	0.486 ± 0.089

	IC <sub>50</sub> EGFR [nM]		
	WT	L858R	L858R_T790M
Gefitinib <sup>b</sup>	274 ± 151	0.02 ± 0.004	55 ± 48

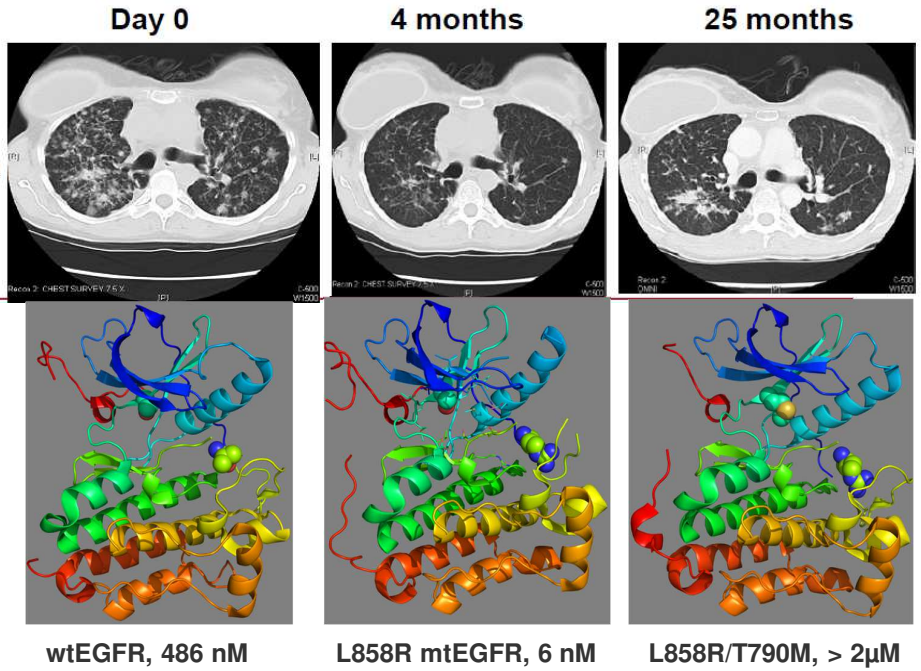
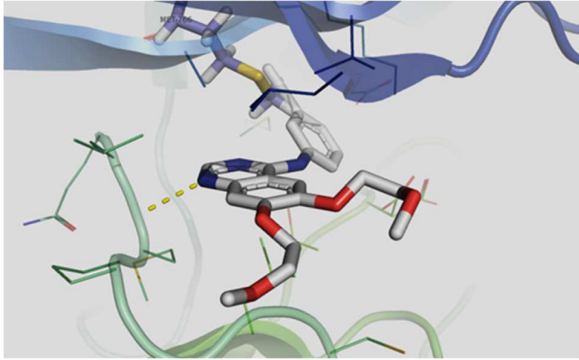


## Erlotinib: Ansprechen und Resistenzentwicklung unter Therapie

### Erlotinib

< 20 % of the treated patients respond to TKI-Therapies  
 Activating mt necessary Metastatic Lung Adenocarcinoma  
 Almost all responders develop a second, deactivating mutation

### Gatekeeper mutation T790M

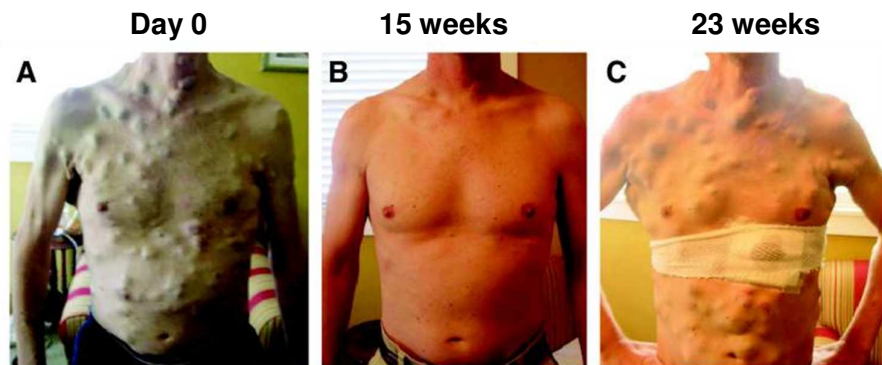


## Erworbene Resistenzen gegen EGFR-I und b-RAF-I

### Vemurafenib

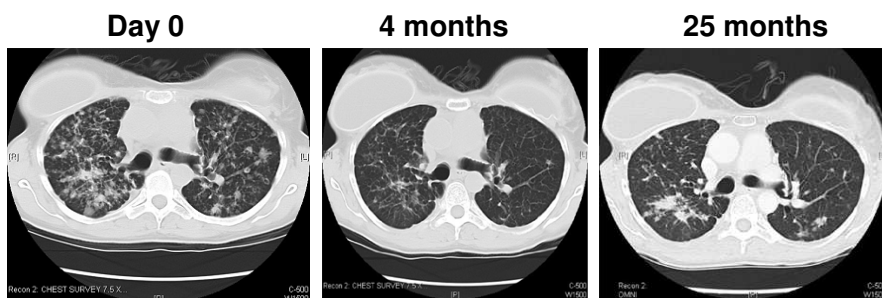
Advanced  
 Melanoma

Wagner et al, 2011



### Erlotinib

Metastatic Lung  
 Adenocarcinoma





## Gliederung



Die kurze Geschichte der PKI, jung & erfolgreich

Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)  
 aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)

Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms  
 > irreversible Inhibitoren mit kovalentem Bindungsmodus  
 > mutationsspezifische Inhibitoren, Zulassung mit gen. Label  
 > Resistenzbrecher

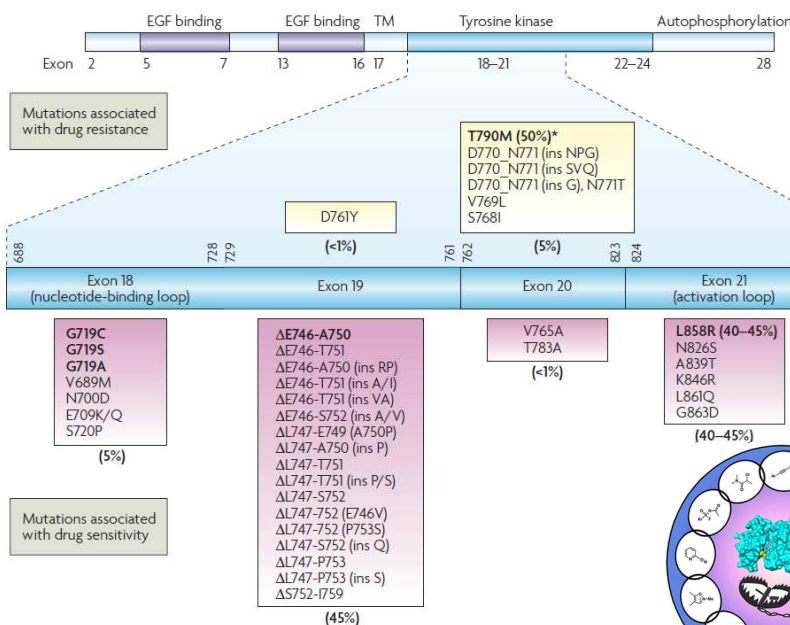
Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste  
 nicht-onkologische Indikationen:  
 Die JAKinibs

Der Ausblick: ZNS-Indikationen,  
 Virusindikationen incl. SarsCoV-2

Seggau 1997 - 2022



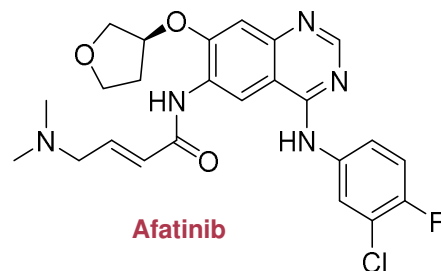
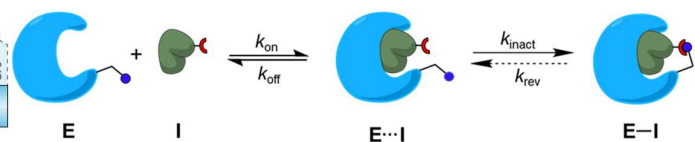
## Inhibitoransätze vor dem Hintergrund eines labilen Genoms



S. V. Sharma, et al. Nat. Rev. Cancer 7 (2007) 169-181

2<sup>nd</sup> generation irreversible EGFR inhibitors  
 to overcome T790M resistance

targeting Cys797 in wt and mt EGFR





## EGFR-Inhibitor: Osimertinib

Erstmals Wirkung auch bei T790M Mutationen! Aber.....

FDA Zulassung für fortgeschrittenes NSCLC (2015)

**Erstmals Wirkung auch bei T790M Mutationen! Kaum WT-Hemmung**

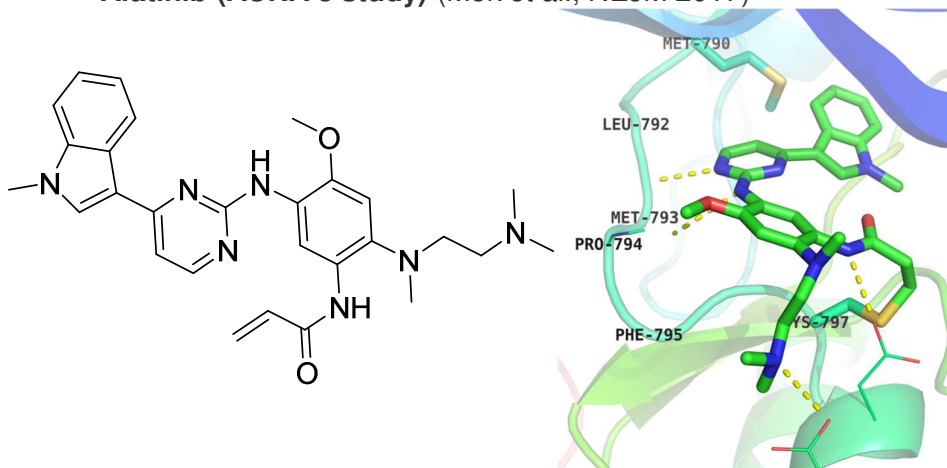
Hohe Wirksamkeit durch irreversiblen Bindemechanismus

**ABER:** Weitere Mutation C797S führt zur Wirkabschwächung  
 Serin vs. Cystein reduziert die kovalente Bindung stark

Die C797S Mutation entsteht unter Therapie und stellt somit den Designansatz grundsätzlich in Frage?  
 (Niederst, M. J. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2015, 21, 3924-3933)

C797S Mutation führt bei 40 % der Patienten unter Langzeit-Therapie zum Wirkverlust (Thress *et al.*, 2015) bereits in Phase III Studien beobachtet

Osimertinib: Nebenwirkungen etwas besser als Afatinib (AURA 3 study) (Mok *et al.*, NEJM 2017)



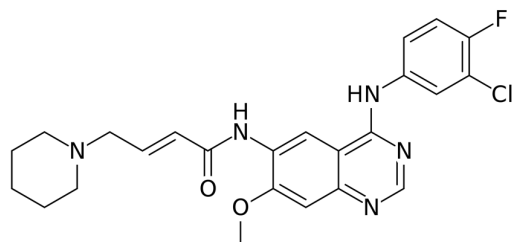
Docking pose of Osimertinib covalently bound to EGFR T790M (pdb: 3IKA).



## Irreversible Proteinkinase-Inhibitoren

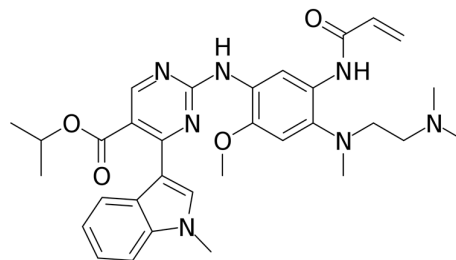
mit kovalentem Bindungsmodus

Inhibitor	Indikation	FDA-Zulassung
Afatinib	EGFR-mutiertes NSCLC	2013
Ibrutinib	MCL, CLL mit TP53-Mutation/Deletion, MW	2013
Osimertinib	EGFR-mutiertes NSCLC (auch bei T790M)	2015
Neratinib etc. ...	HR+ und HER2+ Mamma-Ca	2017



### Dacomitinib, FDA 2018

- = Pan-HER-Inhibitor (EGFR1/HER1, HER2 und 4)
- bei NSCLC mit EGFR-Mutationen in Exon 19/20



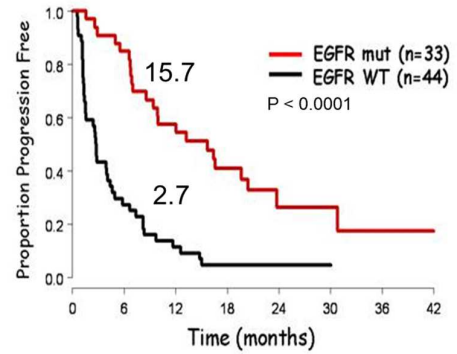
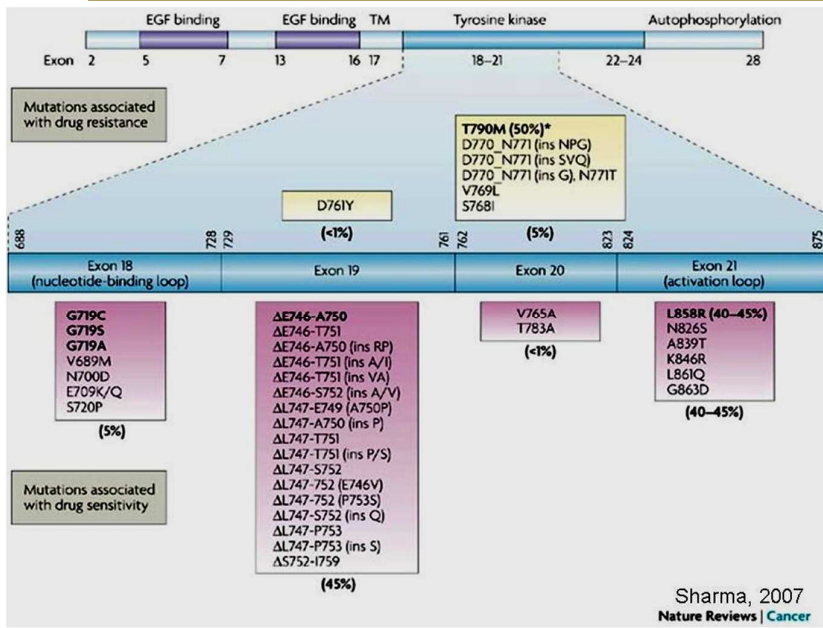
### Mobocertinib, FDA 2021

- bindet kovalent an Cys797 im katalyt. Zentrum
- bei NSCLC mit EGFR-Exon 20-Insertionen





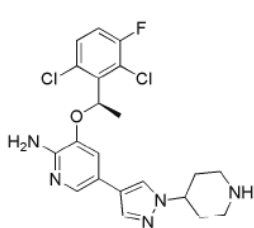
## Lehre aus der EGFR-Problematik: Genetischer Label



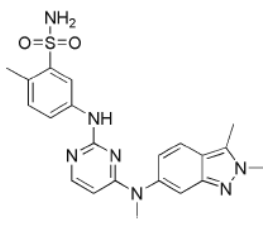
Only 10-20 % responder. Mutant forms of EGFR drive cancer and are sensitive to EGFR inhibitors.



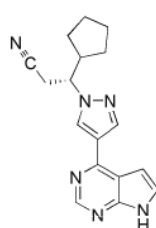
## Ab ca. 2010/11: Erste PKI mit genetischem Label



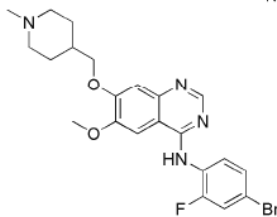
**Crizotinib**  
(Pfizer, USA, 2011)  
Target: ALK; c-Met  
Indikation: ALK-positives NSCLC



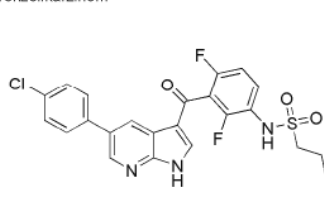
**Pazopanib**  
(GlaxoSmithKline, 2010)  
Target: VEGFR2; PDGFR; c-Kit  
Indikation: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom



**Ruxolitinib**  
(Incyte/Novartis, USA, 2011)  
Target: JAK  
Indikation: Myelofibrose



**Vandetanib**  
(AstraZeneca, 2011)  
Target: RET; VEGFR; EGFR  
Indikation: Schilddrüsenkarzinom



**Vemurafenib**  
(Roche, 2011)  
Target: BRAF  
Indikation: Melanom

**Vandetanib:**  
EU-Zulassung 2012

**Crizotinib:**  
Hemmt mutiertes Enzym: ALK  
In 1-7% der NSCLC (Nichtraucher)  
Test auf Genmutation zwingend!

**Vemurafenib:**  
Melanom mit BRAF-V600E-Mutation.  
Test auf Genmutation zwingend!

**Dabrafenib:**  
FDA 2013  
Malignes Melanom und NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation.

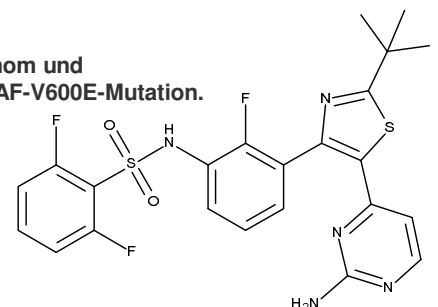


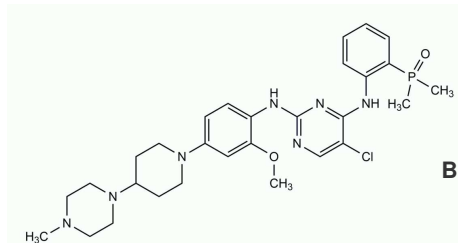
Abbildung 1-12: neu zugelassene Proteinkinaseinhibitoren im Jahre 2010 und 2011



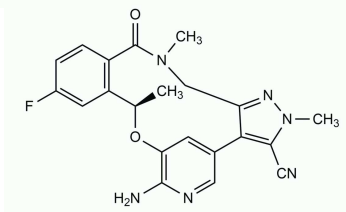
## Mutationsspezifische Inhibitoren: Inzwischen die Regel !

### NSCLC mit ALK-Mutation (anaplastische Lymphomkinase)

Inhibitor	FDA-Zulassung
Crizotinib	2011
Ceritinib	2014 (nach Crizotinib-Resistenz)
Alectinib	2015



Brigatinib, FDA 2017

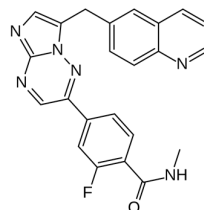


Lorlatinib, FDA 2018

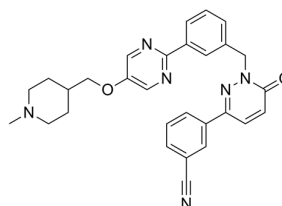
### NSCLC mit MET-Exon-14-Skipping-Mutation

**MET** (mesenchymal-epithelialer Transkriptionsfaktor)  
 Rezeptor-Tyrosinkinase

- Mutation führt zu Verlust der Bindestelle der steuernden Ligase  
 → überaktive MET
- bei etwa 3-4 % der NSCLC-Patienten



Capmatinib, FDA 2020  
 MET-Inhibitor



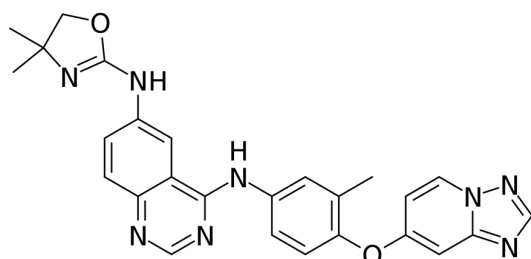
Tepotinib, FDA 2021  
 MET-Inhibitor



## Mutationsspezifische Inhibitoren und Resistenzbrecher

### HER2-positives oder -negatives Mammakarzinom

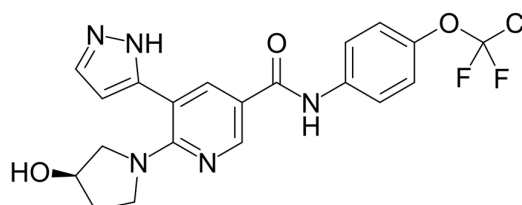
Inhibitor	Rezeptorstatus	FDA-Zulassung
Lapatinib	HER2+	2007
Everolimus	HER2-	2009
Palbociclib	HR+ und HER2-	2015



Tucatinib, FDA 2020  
 = reversibler und selektiver HER2-Inhibitor

### Ph+ CML und/oder ALL (Philadelphia-Chromosom)

Inhibitor	FDA-Zulassung
Imatinib	2001
Dasatinib	2006
Nilotinib	2007
Bosutinib	2012
Ponatinib	2012 (auch bei T315I-Mutation)



Asciminib, FDA 2021  
 = allosterischer BCR-ABL1-Inhibitor  
 • bindet an ABL1-Myristolbindetasche  
 → Umgehung von Mutationen der ATP-Bindestelle  
 → auch wirksam bei T315I-Mutation



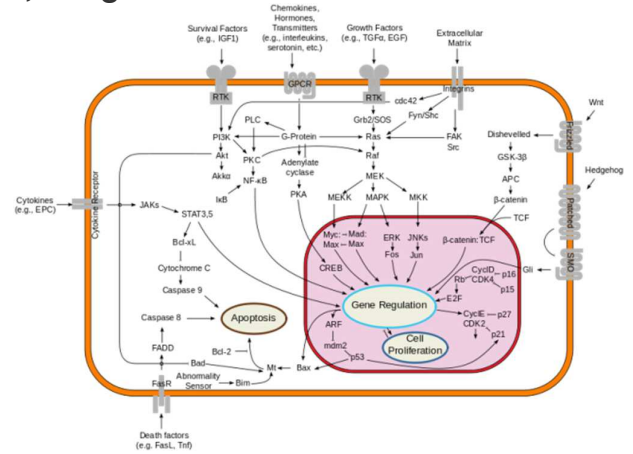
# Krebstherapie mit PKI: Wo stehen wir heute? Die Krebsgenome solider Tumore sind komplex und heterogen

**CML (Chronisch myeloische Leukämie): BCR-Abl**

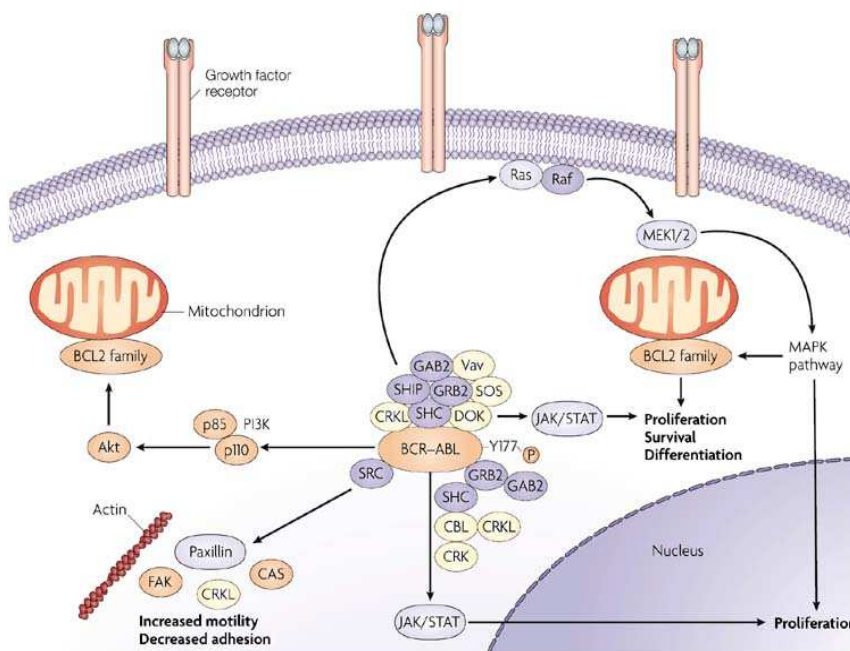
**ALL (Akute Lymphatische Leukämie): 5-10 Mutationen pro Tumor**

**Brustkrebs, Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Lungenkrebs etc.:**

**>100 (bis 700) mutierte Gene**



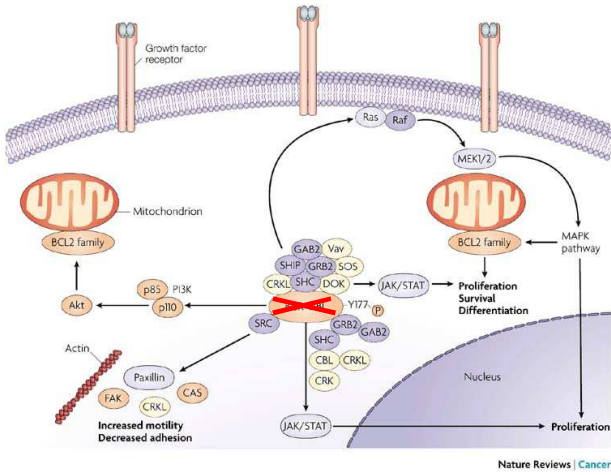
# Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Imatinib bei CML: EIN Treiber !





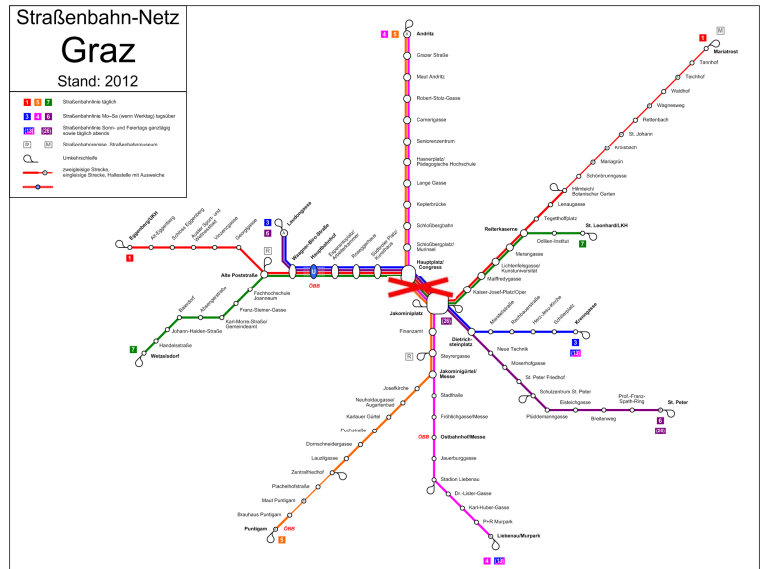
# Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Imatinib bei CML: EIN Treiber gen ! Im Tumor herrscht Ordnung

## BCR-Abl abhängige Signalweiterleitung bei CML



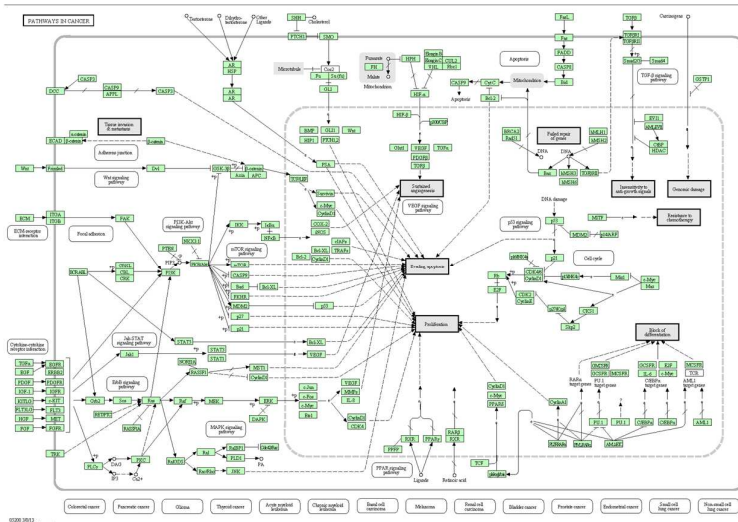
Nature Reviews Cancer

## Straßenbahnnetz der Stadt Graz

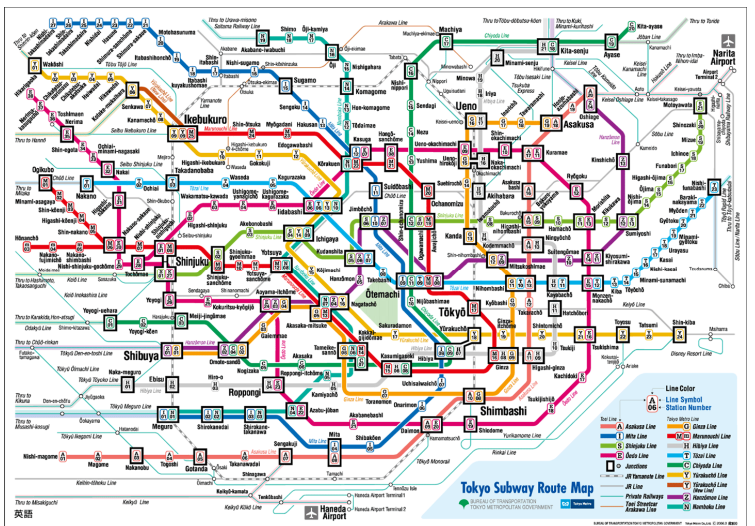


# Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Tumore mit hoher Mutationslast: viele Redundanzen

## Vereinfachte Darstellung der Signalwege in einer Dickdarmkrebszelle



## U-Bahnnetz der Stadt Tokyo





## Gliederung

SEGGAUER  
 FORTBILDUNGSTAGE 2022

Die kurze Geschichte der PKI, jung & erfolgreich

Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)  
 aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)

Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms  
 Zulassungen mit genetischem Label,  
 kovalente Inhibitoren

Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste  
 nicht-onkologische Indikationen:  
 Die JAKinibs

Der Ausblick: ZNS-Indikationen,  
 Virusindikationen incl. SarsCoV-2

Seggau 1997 - 2022



## JAKinibs: JAK-Inhibitoren



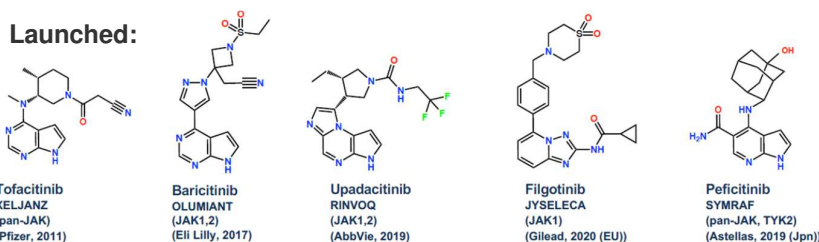
### Companies hope for kinase inhibitor JAKpot

Drugs that block Janus kinases are showing promise in diseases ranging from myelofibrosis to rheumatoid arthritis, but with the leading agent in line for approval questions remain about their optimal selectivity.

E. Dolgin, NDD 2011 (10): 717

<http://www.ajmc.com/publications/ebiid/2014/april2014ebid/despite-slow-start-ra-specialists-see-place-for-tofacitinib-in-the-formulary>  
**Despite Slow Start, RA Specialists See Place for Tofacitinib in the Formulary, Published Online:** April 23, 2014: Andrew Smith

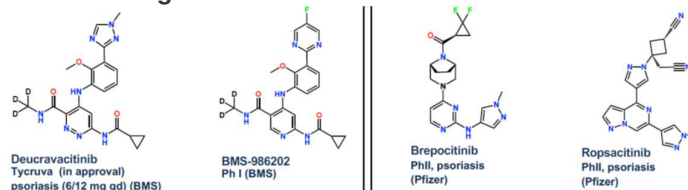
#### Launched:



The Global Tyrosine Kinase JAK Inhibitors market size is projected to reach **USD 32063 million by 2026**, from **USD 18060 million in 2020**,

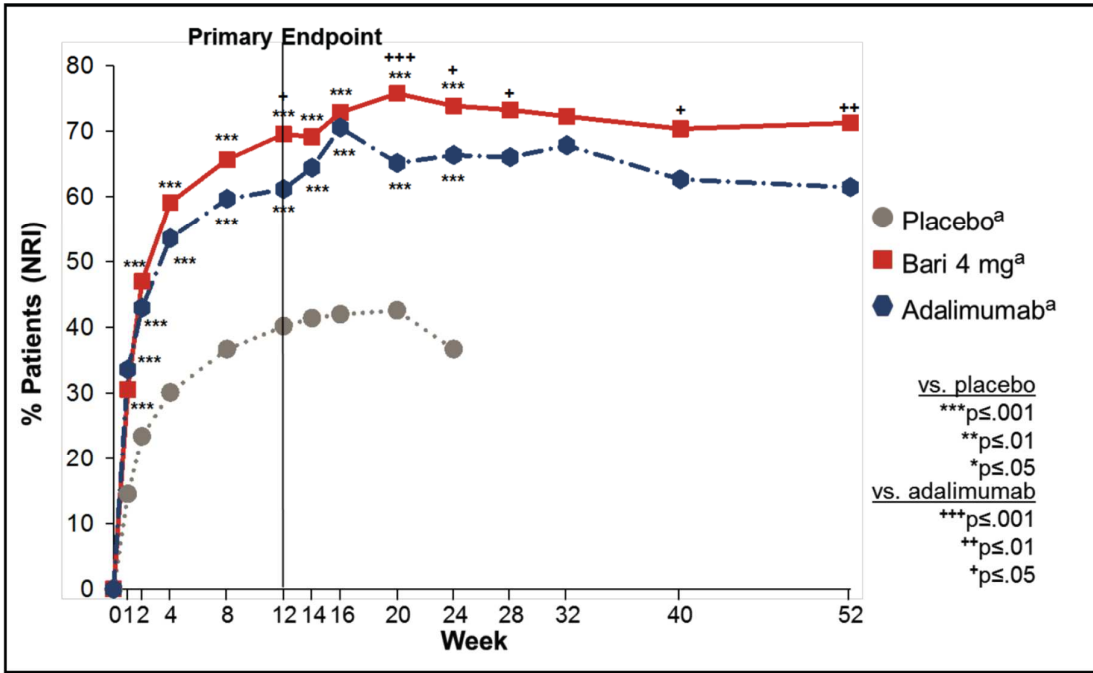
<https://www.digitaljournal.com/pr/tyrosine-kinase-jak-inhibitors-market-size-in-2022-by-fastest-growing-companies-pfizer-incyte-novartis-with-top-countries-data-new-report-spreads-in-149-pages#:vzz7bSGESIF1>

#### Clinical Investigation





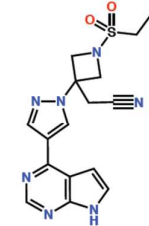
## JAKinibs: Small is Beautiful



1305 patients  
 - RA since 6-7 years  
 - methotrexate ineffective

Adalimumab (HUMIRA)  
 mAB against TNF  
 (top selling drug, \$ 20 bill.)

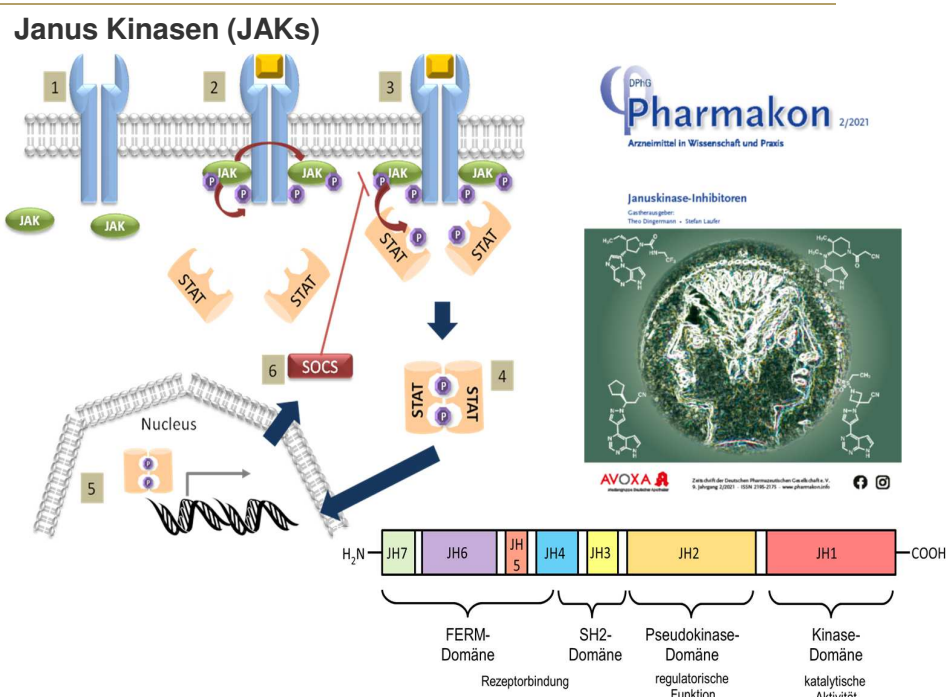
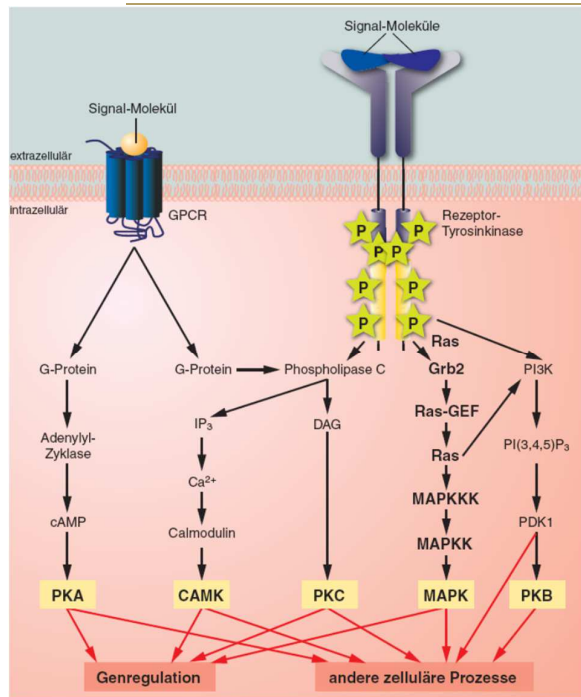
Baricitinib  
 SM pan-JAK inhibitor



Costs for treatment of RA  
 similar for JAK inhib.  
 vs biologics: ~45 €/day



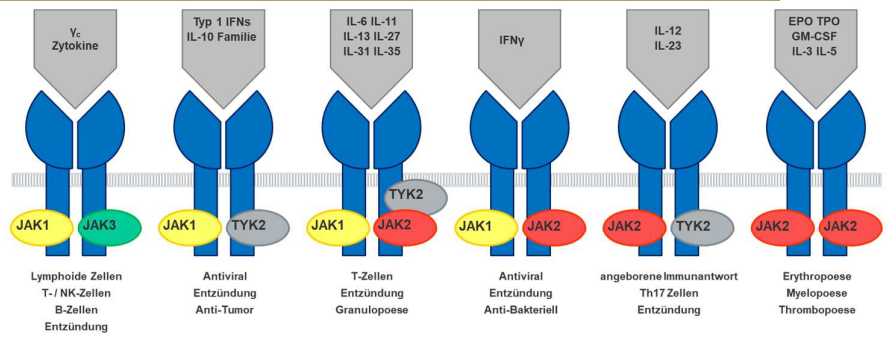
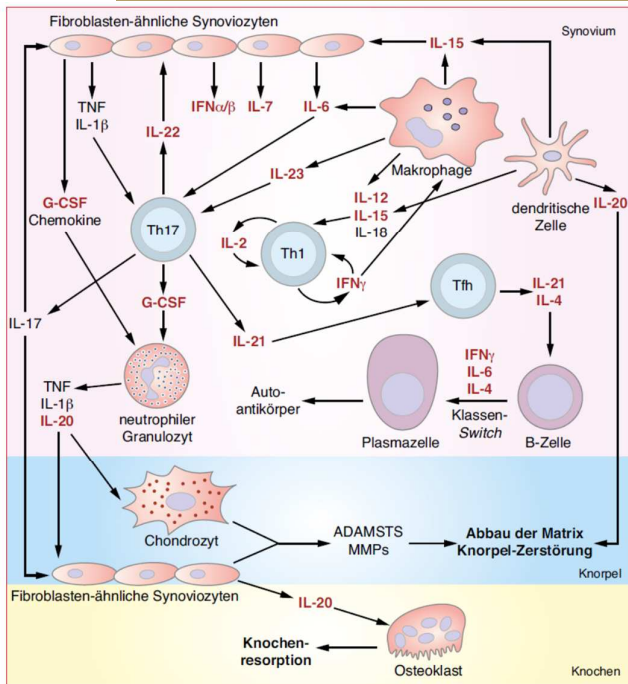
## Proteinkinasen sind Schalter im Signaltransduktionsweg



DPHG  
**Pharmakon** 2/2021  
 Arzneimittel in Wissenschaft und Praxis  
 Januskinase-Inhibitoren  
 Herausgeber:  
 Thilo Gengenwein · Stefan Lauffer  
 AVOXA  
 Zeitschrift für Österreichische Pharmazeutiker Gesellschaft o. V.  
 9. Jahrgang 2021 | ISSN 2196-2171 | www.pharmakon.at



## JAK Inhibitoren: komplexe Wirkung bei RA

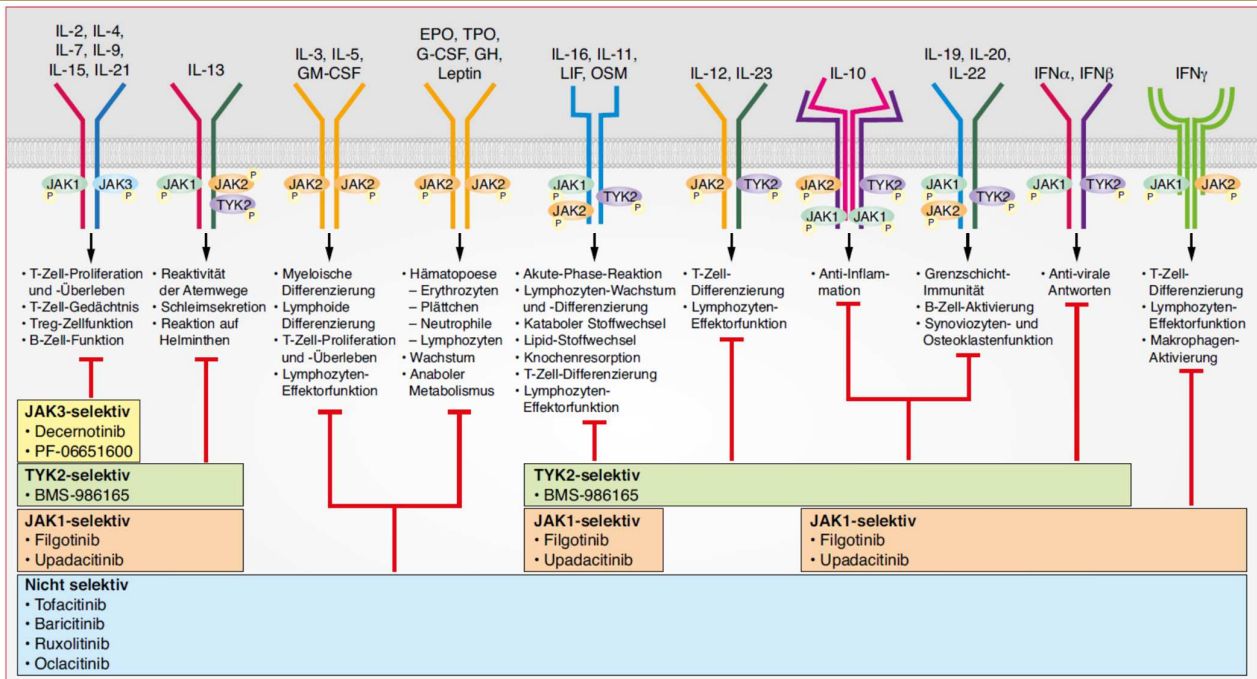


**RA-Pathologie von vielen ZK getriggert bzw. gesteuert:**

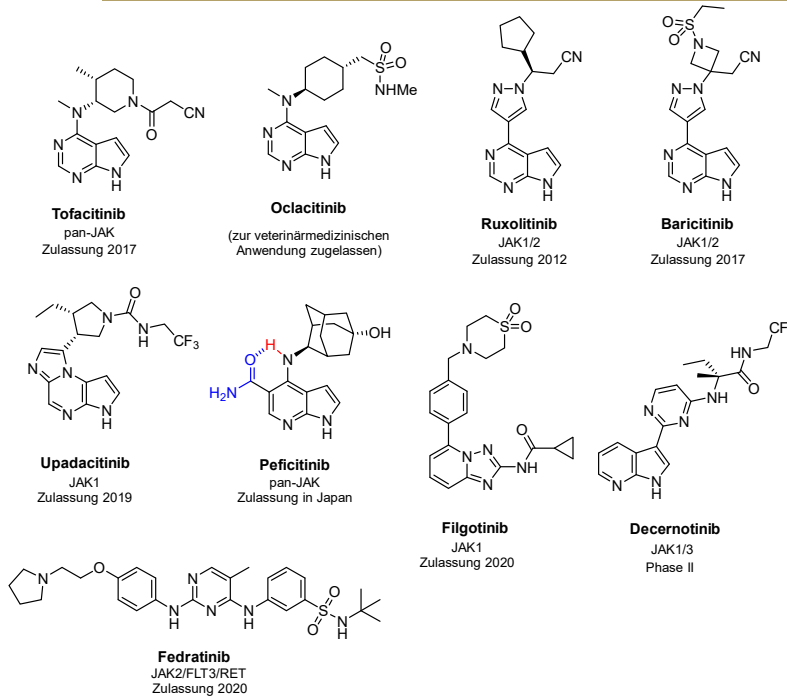
- Autoimmun-Genese ausgehend von Synovialzelle,
- Zielzellen Chondrozyten und Osteoklasten
- Knorpel- und Knochenabbau als Folge



## JAK-Rezeptoren, ihre Liganden und ihre Funktion



## JAK Inhibitoren, Selektivitäten, Indikationen



	IC <sub>50</sub> JAK1 <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> JAK2 <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> JAK3 <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> TYK2 <sup>a</sup>
<b>Tofacitinib</b>	15 nM	77 nM	55 nM	489 nM
<b>Upadacitinib</b>	47 nM	120 nM	2.304 nM	4.690 nM
<b>Filgotinib</b>	363 nM	2400	>10.000 nM	2.600 nM
<b>Decernotinib</b>	112 nM	619 nM	74 nM	>10.000
<b>Ruxolitinib</b>	6 nM	9 nM	487 nM	30 nM
<b>Baricitinib</b>	4 nM	7 nM	787 nM	61 nM

### Zugelassene Indikationen

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> bei 100 μM ATP

- Rheumatoide Arthritis
- Myelofibrose
- Polycythaemia vera
- Psoriatische Arthritis
- Psoriasis
- Colitis Ulcerosa

## JAK Inhibitoren: Keine Wirkung ohne Nebenwirkungen

Störwirkung	Baricitinib <sup>1</sup> (Olmiant®)	Filgotinib <sup>2</sup> (Jyseleca®)	Ruxolitinib <sup>3</sup> (Jakavi®)	Tofacitinib <sup>4</sup> (Xeljanz®)	Upadacitinib <sup>5</sup> (Rinvoq®)
Erhöhtes LDL-Cholesterol	33,6% (sehr häufig)	Gelegentlich	16,9–20,7% (sehr häufig)	gelegentlich	42% (sehr häufig)
Infektion der oberen Atemwege	14,7% (sehr häufig)	3,3% (häufig)	Häufig	3,7% (häufig)	13,5% (sehr häufig)
Harnwegsinfekte	3,4% (häufig)	1,7% (häufig)	Häufig-sehr häufig	Häufig	–
Übelkeit	2,8% (häufig)	3,5% (häufig)	–	Häufig	3,5% (häufig)
Herpes simplex	1,8% (häufig)	–	–	–	0,4% (gelegentlich)
Herpes zoster	1,4% (häufig)	0,1% (gelegentlich)	Häufig	Häufig	0,8% (gelegentlich)
Erhöhung der Leber-Transaminasen	1,4% (häufig)	–	22–27% (sehr häufig)	Gelegentlich	1,5–2,1% (häufig)
Thrombozytopenie	2,0% (häufig)	–	17–70% (sehr häufig)	–	–
Neutropenie	0,3% (gelegentlich)	Gelegentlich	16,6% (sehr häufig)	0,08% (gelegentlich)	1,1% (häufig)
Anämie	–	–	40,8–82,2% (sehr häufig)	Häufig	–





## JAK Inhibitoren: WW und Dosisanpassung

Organ-Einschränkung	Baricitinib (Olumiant®)	Filgotinib (Jyseleca®)	Ruxolitinib (Jakavi®)	Tofacitinib (Xeljanz®)	Upadacitinib (Rinvoq®)
<b>Nierenfunktionsstörung</b>					
Leichtgradig (CL <sub>Kr</sub> 60–90 mL/min)	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung
Mittelgradig (CL <sub>Kr</sub> 30–60 mL/min)	Empfohlene Dosis: 1 x 2 mg	Empfohlene Dosis: 1 x 100 mg	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung
Schwergradig (CL <sub>Kr</sub> < 30 mL/min)	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen, da nicht untersucht	Halbierung der Dosis	Halbierung der Dosis (1–2 x 5 mg)	Mit Vorsicht, da nicht untersucht
<b>Leberfunktionsstörung</b>					
Leichtgradig (Child Pugh A)	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Halbierung der Dosis	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung
Mittelgradig (Child Pugh B)	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Halbierung der Dosis	Halbierung der Dosis (1–2 x 5 mg)	Keine Dosis-Anpassung
Schwergradig (Child Pugh C)	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen, da nicht untersucht	Halbierung der Dosis	Keine Anwendung	Keine Anwendung

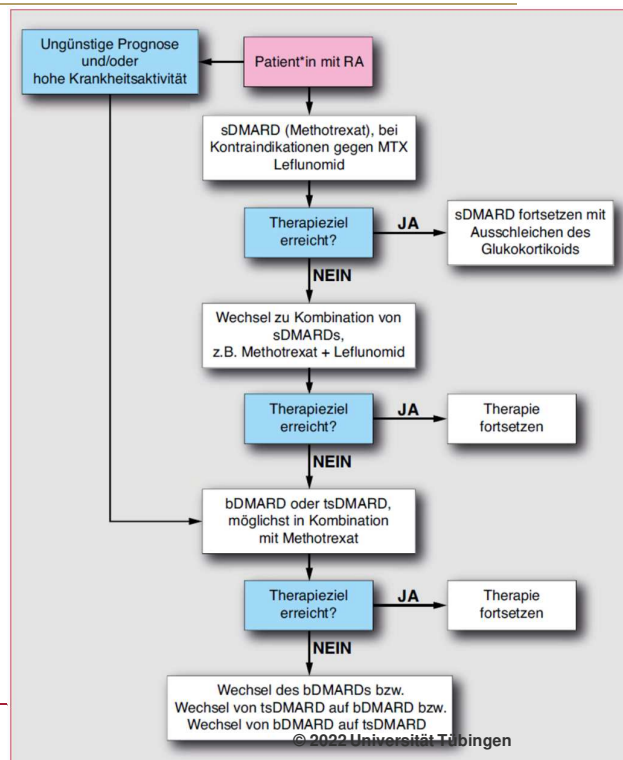
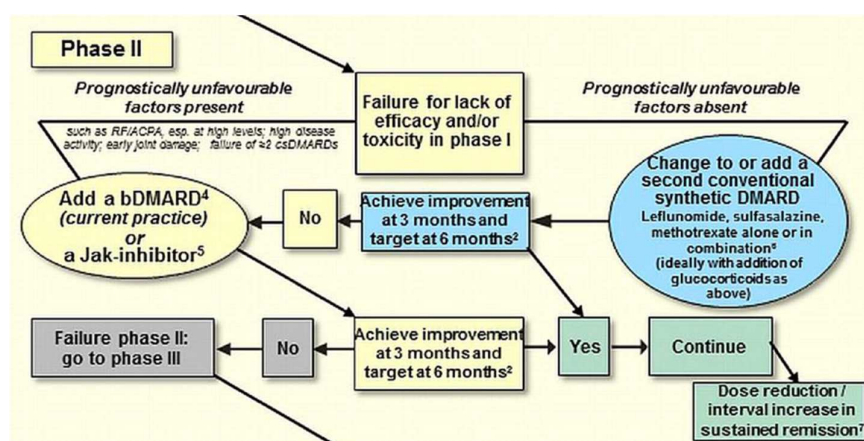
### Wechselwirkungen und Dosisanpassung

Ein Blick in die FI/GI lohnt!

Substanz	Interaktionspartner	Effekt / Ursache / ggf. Maßnahme	Referenz
Baricitinib (Olumiant®)	Probenecid	AUC ↑ (2-fach), CL <sub>ren</sub> ↓ (69%) / Hemmung renaler Transporter/ Dosis: 1 x 2 mg tgl.	[49]
	Fluconazol	AUC und C <sub>max</sub> unverändert	[41]
	Ketoconazol	AUC und C <sub>max</sub> unverändert	[41]
	Ciclosporin	AUC ↑ (29%), C <sub>max</sub> unverändert	[50]
	Rifampicin	AUC ↓ (34%), C <sub>max</sub> unverändert / P-gp-Induktion	[50]
Filgotinib (Jyseleca®)	Fetteiche Nahrung	AUC ↓ (14%), C <sub>max</sub> ↓ (18%) / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[41]
	Itraconazol	AUC ↑ (45%), C <sub>max</sub> ↑ (64%), P-gp-Hemmung / keine Dosisanpassung nötig	[39]
	Rifampicin	AUC ↓ (27%), C <sub>max</sub> ↓ (26%), CES- & P-gp-Induktion / keine Dosisanpassung nötig	[39]
Ruxolitinib (Jakavi®)	Fetteiche Nahrung	AUC und C <sub>max</sub> unverändert / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[39]
	Ketoconazol	AUC ↑ (91%), C <sub>max</sub> ↑ (33%), t <sub>1/2</sub> ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[42]
	Fluconazol	AUC ↑ (232%), C <sub>max</sub> ↑ (147%), t <sub>1/2</sub> ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[42]
	Erythromycin	AUC ↑ (27%), C <sub>max</sub> ↑ (8%), t <sub>1/2</sub> ↑, moderate CYP450- & P-gp-Hemmung	[42]
Tofacitinib (Xeljanz®)	Rifampicin	AUC ↓ (70%) / CYP450- & P-gp-Induktion / Dosis anpassen	[42]
	Fetteiche Nahrung	AUC ↑ (4%), C <sub>max</sub> ↓ (24%) / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[42]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fluconazol	AUC ↑ (79%), C <sub>max</sub> ↑ (27%), t <sub>1/2</sub> ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[48]
	Ketoconazol	AUC ↑ (103%), C <sub>max</sub> ↑ (16%), t <sub>1/2</sub> ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[48]
	Ciclosporin	AUC ↑ (73%), C <sub>max</sub> ↓ (17%), CYP450- & P-gp-Hemmung / Kombination vermeiden	[43]
	Rifampicin	AUC ↓ (84%), C <sub>max</sub> ↓ (74%), CYP450- & P-gp-Induktion / Kombination vermeiden	[43]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fetteiche Nahrung	AUC unverändert, C <sub>max</sub> ↓ (32%), Einnahme unabhängig von der Nahrung	[43]
	Ketoconazol	AUC ↑ (75%), C <sub>max</sub> ↑ (70%), CYP450- & P-gp-Hemmung / Anwendung mit Vorsicht	[40]
	Rifampicin	AUC ↓ (60%), C <sub>max</sub> ↓ (50%), CYP450- & P-gp-Induktion / Anwendung mit Vorsicht	[40]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fetteiche Nahrung	AUC ↑ (29%), C <sub>max</sub> ↓ (39%) / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[40]



## Neue Therapieempfehlungen EULAR 2017 bzw. S2e (DGR) 2018 für JAK-Inhibitoren



### DDD-Nettokosten 2019 (mittlere Kosten / Tagesdosis)

Synthetische DMARDs: 0,91 € (sDMARD)

Biologische DMARDs: 44,63 € (bDMARD)

JAK-Inhibitoren: 44,71 € (tsDMARD)



# JAK-Inhibitoren in der Dermatologie – gekommen, um zu bleiben

## JAK inhibitors in dermatology – come to stay

Torben Krause, Kamran Ghoreschi, Katharina Meier

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Oral und Topisch, viele Indikationen untersucht, klin. Studien und off-label.....**

- **Atopische Dermatitis**
- **Graft vs. Host Erkrankung**
- **Lupus Erythematodes**
- **Psoriasis**
- **Vitiligo.....**

**Keine eindeutige Zuordnung zur JAK-Selektivität möglich**

JAK, Januskinase; TYK, Tyrosinkinase; SYK, Spleen tyrosine kinase; RA, Rheumatoide Arthritis; AD, Atopische Dermatitis; PsA, Psoriasisarthritis; MF, Myelofibrose; PV, Polycythaemia vera; CU, Colitis ulcerosa

55 | Prof. Dr. Stefan A. Laufer – SEGGAUER Fortbildungstage

Selektivität	Präparat	Formulation	Zulassung	Dermatologische Indikation
Pan-JAK	Delgocitinib	Topisch	-	Alopecia areata Atopische Dermatitis Lupus erythematodes Chronisches Handekzem Psoriasis
	Peficitinib	Oral	-	Psoriasis
JAK1	Abrocitinib	Oral	-	Atopische Dermatitis Psoriasis
	ARQ-252	Topisch	-	Chronisches Handekzem
	Filgotinib	Oral	-	Lupus erythematodes Psoriasis
	Itacitinib	Oral	-	Graft-versus-Host-Erkrankung
	INCB054707	Oral	-	Akne inversa
JAK2	Solcitinib	Oral	-	Psoriasis
	GSK2596184	Oral	-	Lupus erythematodes
JAK3	Pacritinib	Oral	-	Graft-versus-Host-Erkrankung
	Ritlecitinib	Oral	-	Alopecia areata Vitiligo
TYK2	BMS986165	Oral	-	Lupus erythematodes Psoriasis
	PF-06826647	Oral	-	Akne inversa Psoriasis
	PF-06835375	Oral	-	Lupus erythematodes
JAK1/JAK2	Baricitinib	oral	RA AD	Alopecia areata Atopische Dermatitis Graft-versus-Host-Erkrankung Lupus erythematodes
	CTP-543	Oral	-	Alopecia areata
	Ruxolitinib	Oral/topisch	MF, PV	Alopecia areata Atopische Dermatitis Graft-versus-Host-Erkrankung Lichen planus Psoriasis Vitiligo
	Upadacitinib	Oral	RA	Akne inversa Atopische Dermatitis Psoriasis
JAK1/JAK3	ATI-501/50001	Oral	-	Alopecia areata
	Ifidancitinib	Topisch	-	Alopecia areata Androgenetische Alopezie Atopische Dermatitis Vitiligo
	Tofacitinib	Oral/topisch	RA CU PsA	Alopecia areata Dermatomyositis Granuloma anulare Kutane Sarkoideose Lupus erythematodes Psoriasis Systemische Sklerose, diffus-kutan Vitiligo (bei Trisomie 21)
TYK2/JAK1	Brepocitinib	Oral/topisch	-	Akne inversa Alopecia areata Atopische Dermatitis Lupus erythematodes Psoriasis Vitiligo
SYK/JAK	Cerdulatinib	Oral/topisch	-	Kutanes T-Zell-Lymphom Vitiligo
	Gusacitinib	Oral	-	© 2022 Universität Tübingen Chronisches Handekzem



**Die kurze Geschichte der PKI, jung & erfolgreich**

**Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)  
aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)**

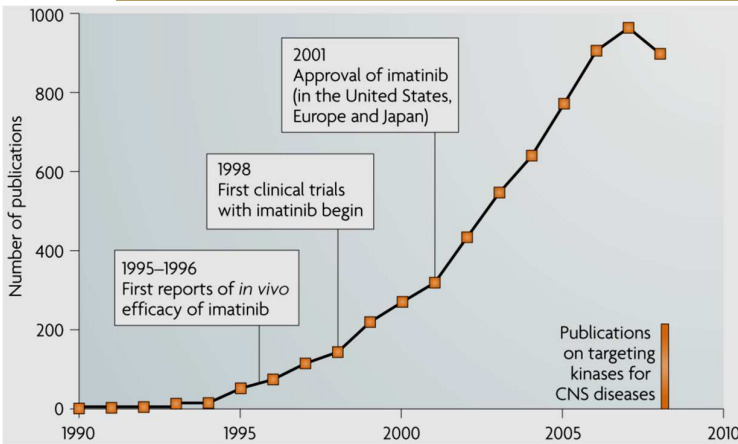
**Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms  
Zulassungen mit genetischem Label,  
kovalente Inhibitoren**

**Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste  
nicht-onkologische Indikationen:  
Die JAKinibs**

**Der Ausblick: ZNS-Indikationen,  
Virusindikationen incl. SarsCoV-2**



## Viel Evidenz für PKI und ZNS-Erkrankungen noch wenig klinische Erfolge



Kinase	Type	Disease indication	Clinical trial identifier (Phase)	Example compound (company)
BCR-ABL	Y	Glioma	NCT00012220 (I-II), NCT00049049 (III)*	Imatinib (Novartis)
			NCT00423735 (II)	Dasatinib (Bristol-Myers Squibb)
KIT	Y	Glioma	NCT00001220 (I-II), NCT00049049 (III)*	Imatinib (Novartis)
			NCT00301919 (I-II)	Sorafenib (Bayer)
			NCT00727233 (II)	Pazopanib (GlaxoSmithKline)
			NCT00423735 (II)	Dasatinib (Bristol-Myers Squibb)
			NCT00589754 (II)	Sunitinib (Pfizer)
EGFR1	Y	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
EGFR2	Y	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
EGFR3	Y	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)

### Targeting protein kinases in central nervous system disorders

Laura K. Chico <sup>\*,†</sup>, Linda J. Van Eldik <sup>\*,§</sup> and D. Martin Watterson <sup>\*,||</sup>

Nat Rev Drug Discov. 2009 November ; 8(11): 892–909

First attempts to target CNS-kinases with classical cancer PKIs largely failed



## Erste belastbare Phase II/III – Daten

### Amylotrophe Lateralsklerose: c-kit (Masitinib)

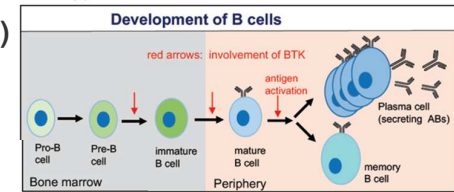
### Multiple Sklerose: BTK – Inhibitoren (Evobrutinib, Tolebrutinib, Fenebrutinib)

Fokus auf B-Zellen, Oberflächenprotein CD20 als Target von mAK validiert  
 Ocrelizumab (Roche), Ofatumumab (Novartis) seit 2020/21 für MS zugelassen.  
 Nachteil: starke B-Zell Depletion!

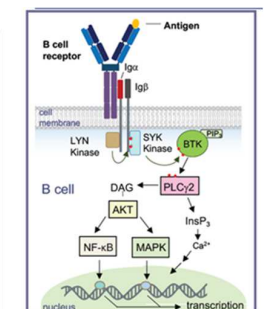
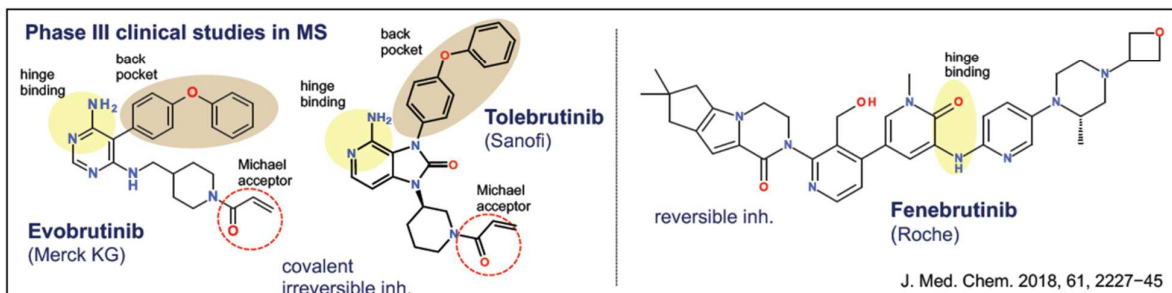
BTK (Bruton's Tyrosin Kinase als Target: wichtige Rolle B-Zell Reifung und Mikroglia („Immunzellen des Gehirns))

ZNS-gängige BTK-Inhibitoren reduzieren Läsionsbildung in MS-Patienten

Major role of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)  
 \* in maturation, function, and differentiation of B cells and subsequent antibody production

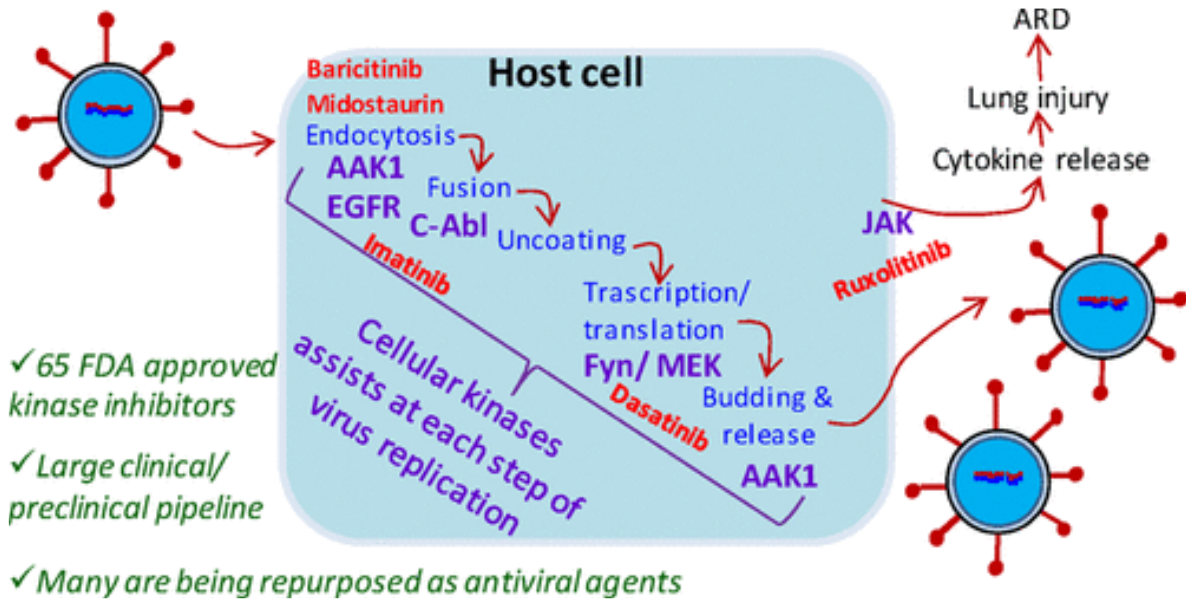


\* in activation of additional immune cell types (basophils, monocytes neutrophils) through different receptors (also via LYN/SYK)

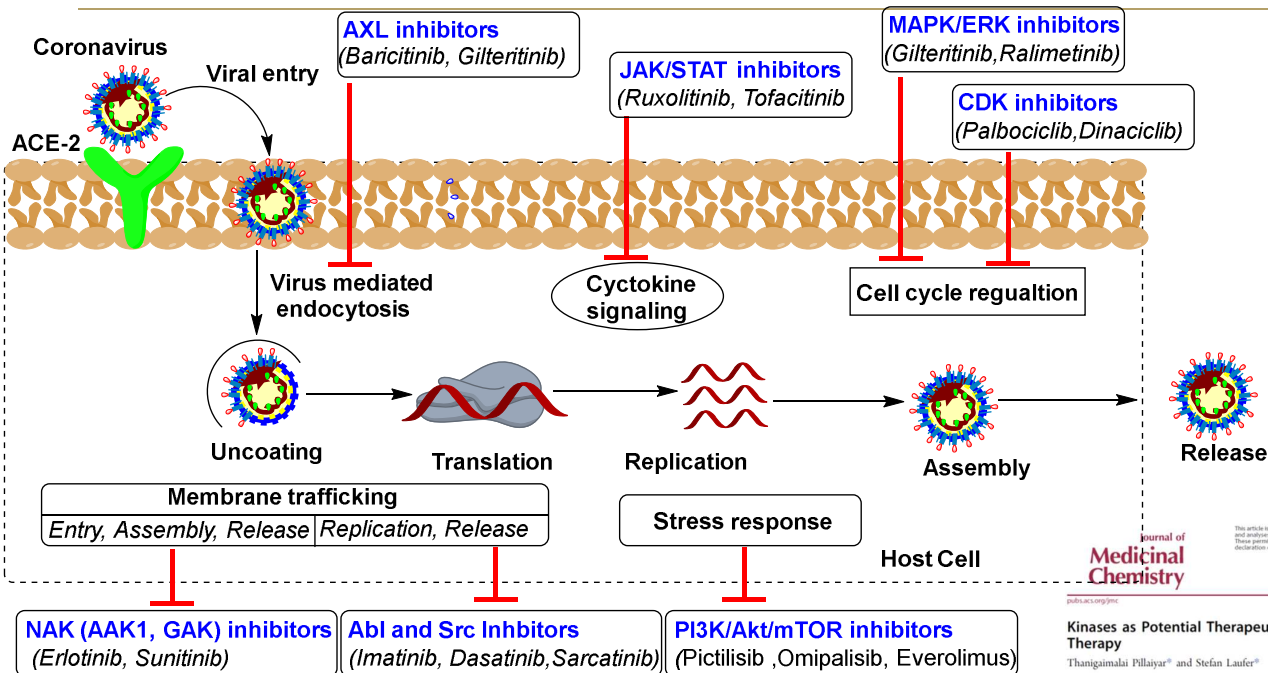




## Proteinkinase-Inhibitoren als antivirale Therapeutika



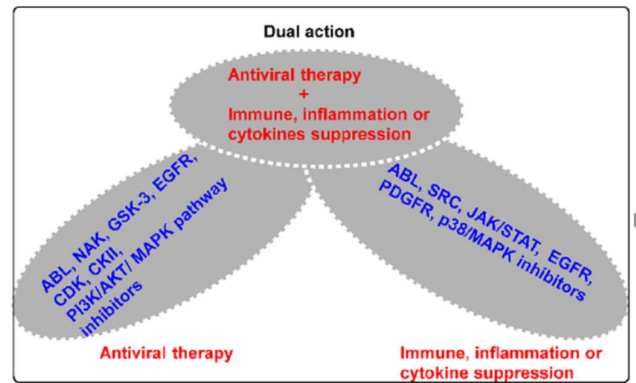
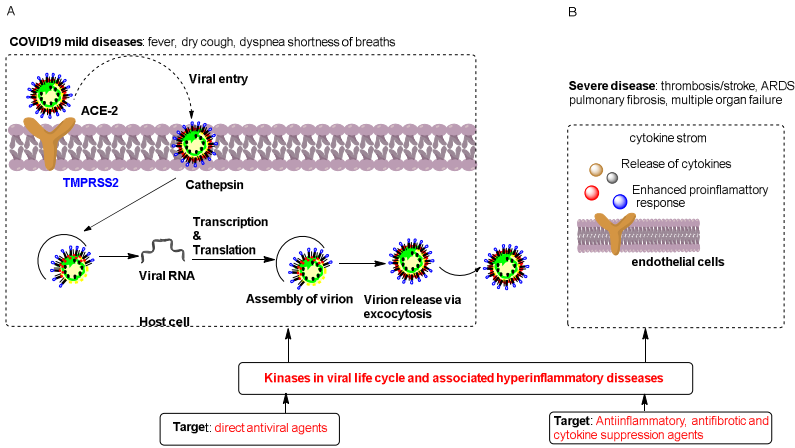
## Proteinkinase-Inhibitoren als Anti-Corona Therapeutika



*Journal of Medicinal Chemistry*  
 Kinases as Potential Therapeutic Targets for Anti-coronaviral Therapy  
 Thanigaimalai Pillayar<sup>®</sup> and Stefan Laufer<sup>®</sup>

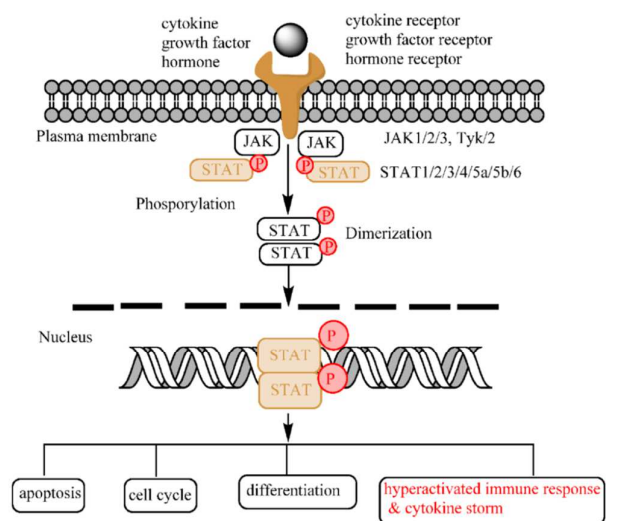
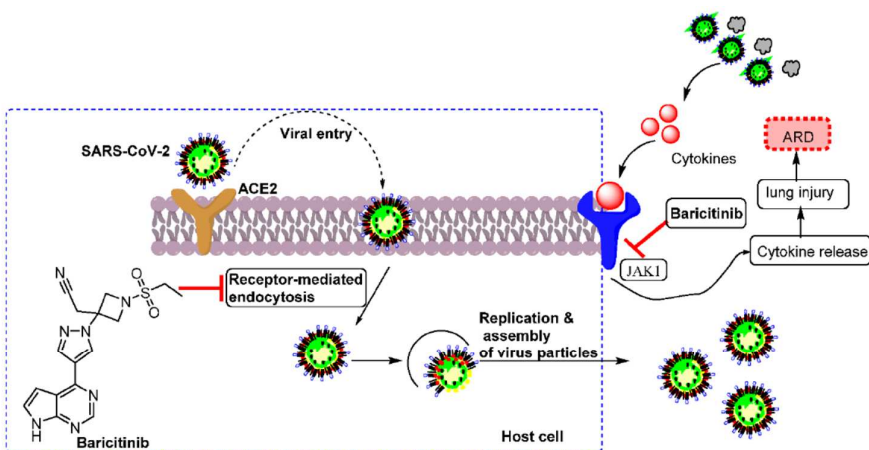
Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00335> | Read Online

## Proteinkinase-Inhibitoren als Anti-Corona Therapeutika



coronavirus	kinases <sup>a</sup>	roles
SARS-CoV-1, SARS-CoV-2	Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> /calmodulin-dependent, protein kinase II, ERK1/2/5, EGFR, GSK-3, JAK/STAT, p38 MAPK, PI3K/Akt, mTOR, AXL, CDK, CK2, Abl kinases	viral life cycle (entry, replication, assembly, release), hyperimmune activation, proinflammatory cytokine production, cell cycle regulation (pneumonia, inflammation, and fibrosis)
MERS-CoV	Abl kinases, p38 MAPK, ERK1/2/5, PI3K/Akt/mTOR, SFK signaling pathway	viral life cycle (entry, replication), symptom associated diseases
HCoV-229E	p38 MAPK, SFK signaling pathway	
HCoV-OC43	receptor-interacting protein kinase 1, mixed lineage kinase domain-like	

## JAK-Inhibitoren als Anti-Corona Therapie: Dualer Mechanismus



**Baricitinib** (Lilly3009104, INCB028050, Incyte)

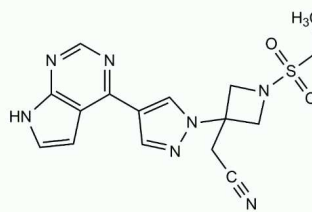
JAK1: 5.9 nM

JAK2: 5.7 nM,

JAK3: >400 nM,

TYK2: 53 nM

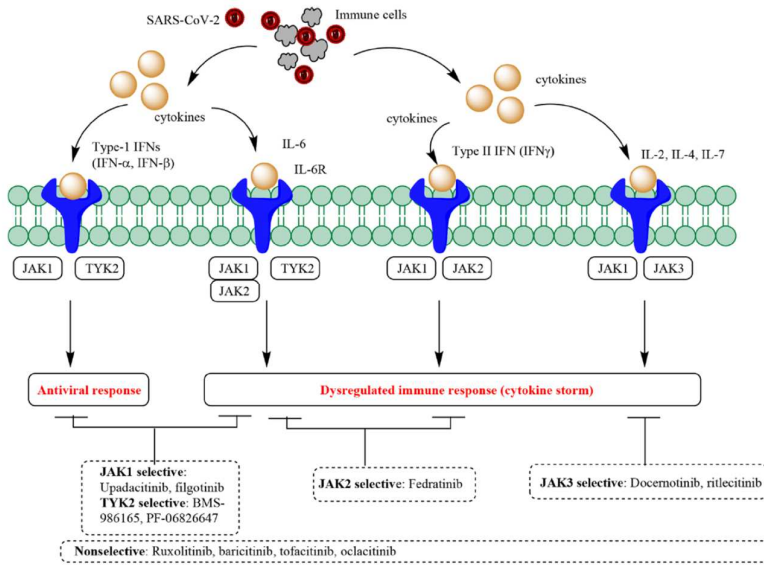
Off-targets: NAK, AXL???



**Hyperactivated Immune Response  
 Cytokine Storm**



**Notfallzulassung FDA, Empfehlung WHO  
Bei COVID-19/SarsCoV-2 Infektionen**



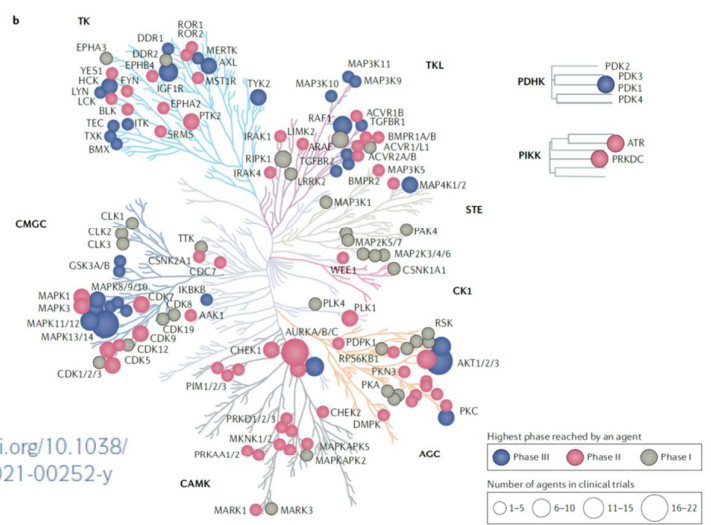
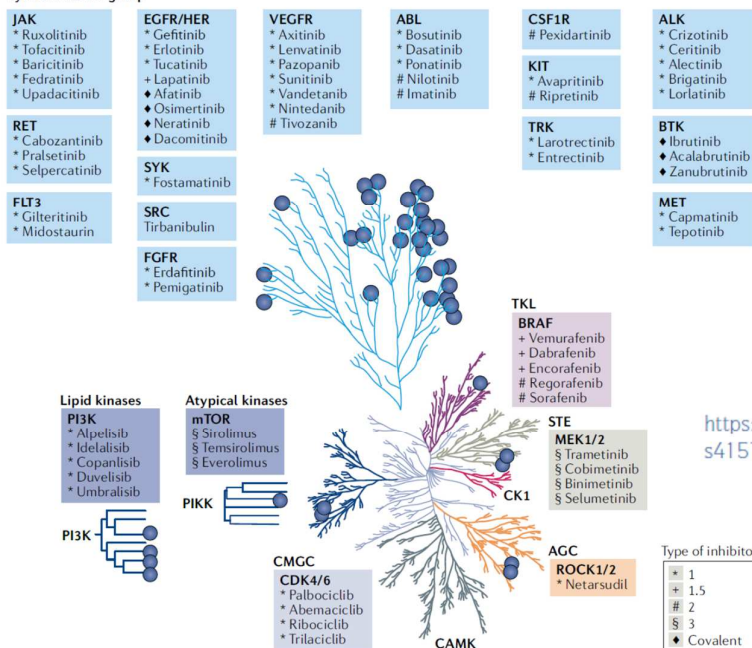
63 | Prof. Dr. Stefan A. Lauffer – SEGGAUER Fortbildungstage

Clinical trial identifier and Use	Primary endpoint
NCT04345289 Phase III: Convalescent plasma, sarilumab, hydroxychloroquine (HQ), baricitinib, intravenous and subcutaneous placebo or oral placebo	All-cause mortality or need of invasive mechanical ventilation
NCT04390464 Phase IV: baricitinib and ravulizumab	Time to incidence of the composite endpoint (death, mechanical ventilation, ECMO, cardiovascular organ support, or renal failure) Time to recovery
NCT04401579 Phase III: baricitinib + remdesivir compared with remdesivir alone	Clinical status of subject at day 15
NCT04321993 Phase II: the study includes four arms: (i) lopinavir/ritonavir; (ii) HQ; (iii) baricitinib; and (iv) sarilumab.	Mortality for all causes
NCT04362943 Observational: baricitinib or anakinra	Composite of death and mechanical ventilation
NCT04365764 Observational: specific treatments, including but not limited to baricitinib	Percentage of patients requiring transfer to IC percentage of patients requiring transfer to IC Time to clinical improvement
NCT04320277 Phase III: baricitinib	Time to clinical improvement
NCT04346147 Phase II: HQ together with baricitinib, imatinib, or early lopinavir/ritonavir	Composite of death and mechanical ventilation
NCT04346147 Phase II: HQ + baricitinib + imatinib, or early lopinavir/ritonavir	Composite of death and mechanical ventilation
NCT04366206 Observational: specific treatments, including but not limited to baricitinib	Need of invasive mechanical ventilation
NCT04393051 Phase II: baricitinib	Safety (Phase II) and efficacy (Phase II and II baricitinib)
NCT04340232 Phase II/III: baricitinib	Proportion of patients requiring invasive mechanical ventilation or dying
NCT04373044 Phase II: baricitinib	Response to treatment: absence of moderate to severe oxygenation impairment
NCT04399798 Phase II: baricitinib	To assess the safety of baricitinib combined with antiviral (lopinavir/ritonavir) in terms of incidence of serious or non-serious adverse events
NCT04358614 Phase II/III: baricitinib + lopinavir/ritonavir	



**PKI: viel erreicht aber noch viel zu tun.....**

Tyrosine kinase group

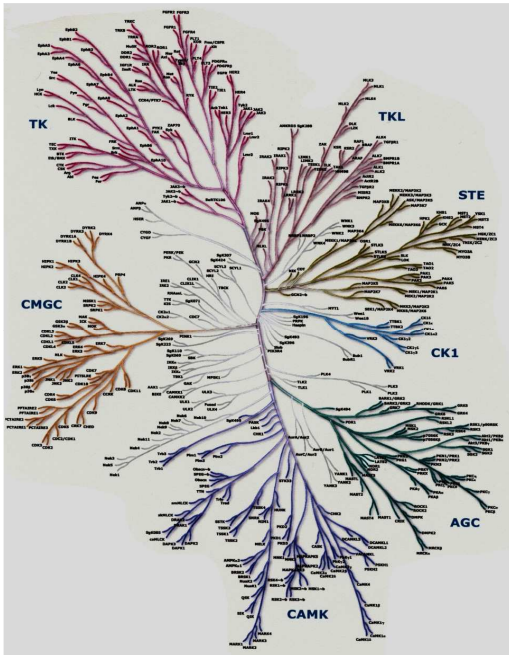


Fast 4000 klinische Studien in Arbeit (2021)  
Trotzdem noch >50% des Kinoms klin. unerforscht



## Das humane Kinom

Viel beforscht, manches bekannt, noch viel im Dunkeln.....



- 518 Proteinkinase Gene im humanen Kinom  
(je ~ 5 splice Varianten)  
~ 2500 Kinase Proteine

- >1700 somatische Mutationen in kodierenden Exons  
(von 518 PK Genen) in >200 verschiedenen  
Tumorarten bekannt.

Bisher nur 41 Kinasen (aus 21 Familien) durch 71 zugelassene  
Inhibitoren abgedeckt

475 Kandidaten in klinischer Entwicklung, 3.700 klin. Studien

200 Kinasen (aus 42 Familien) als Target

**Weite Teile des Kinoms noch völlig unerforscht! „Dark Kinome“**



**Referenzen und Quellen stehen auf Nachfrage gerne beim Verfasser bereit !**

Vortrag 2: 8. Oktober 2022 um 16.10 Uhr

# **Gesundes Älterwerden – was steckt in der Anti-Aging Pipeline?**

Univ. Prof. Dr. Theo Dingermann

Seniorprofessor am Institut für  
Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität  
in Frankfurt



# 25 Jahre Seggauer Fortbildungstage – Seggau und Freunde –

## Gesundes Älterwerden Was steckt in der Anti-Aging-Pipeline?



Prof. Dr. Theo Dingermann  
Senior-Editor der Pharmazeutischen Zeitung  
[T.Dingermann@avoxa.de](mailto:T.Dingermann@avoxa.de)

## Disclaimer

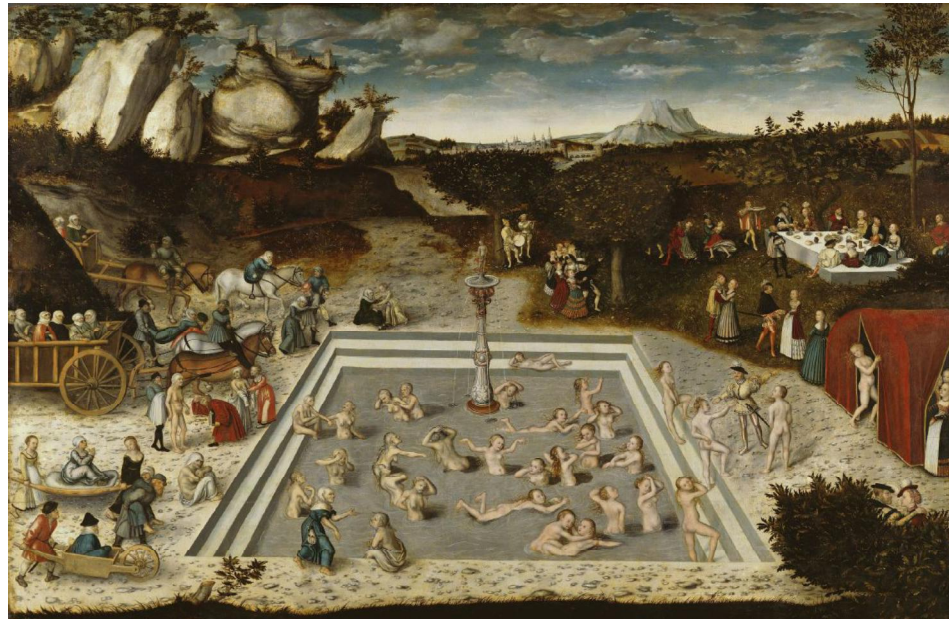
Ich versichere, mit diesem Vortrag keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.

Direkte Interessenskonflikte in Verbindung mit dem Thema habe ich nicht offenzulegen.

Vortragshonorare zu anderen Themen habe ich von folgenden Firmen erhalten:

- Pfizer
- AstraZeneca
- Boehringer Ingelheim
- Novo Nordisk
- Hexal/Sandoz
- Medac

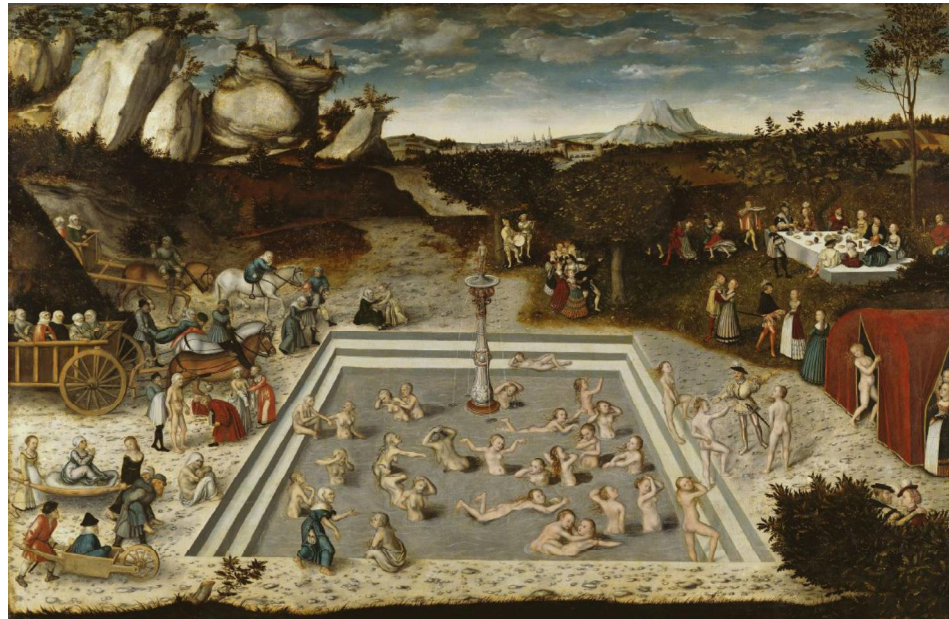
## Der Jungbrunnen (Lucas Cranach der Ältere, 1546)



Links humpeln alte Frauen in ein Badebecken, rechts hüpfen sie in jugendlicher Frische davon.

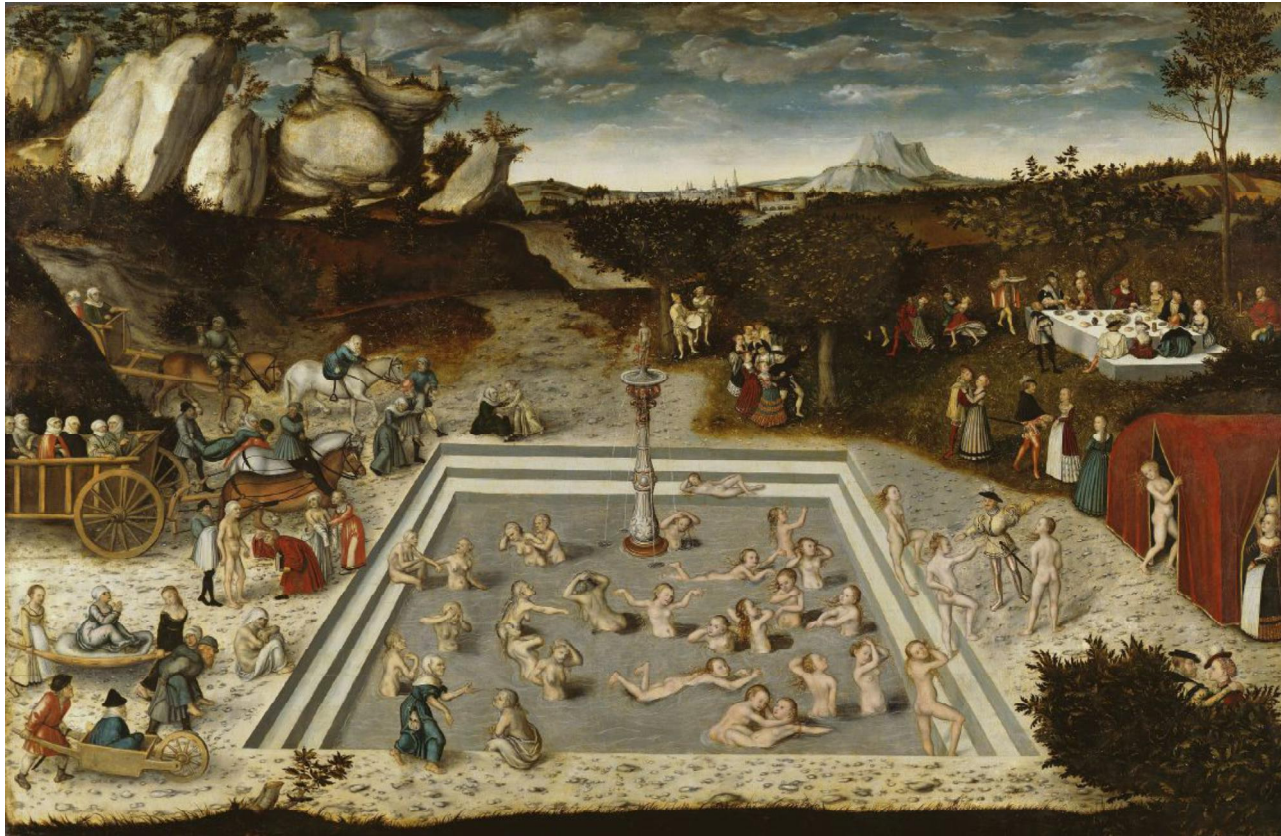
Ist dies eine Vision eines Künstlers aus dem 16. Jahrhundert, die langsam Wirklichkeit wird?

## Der Jungbrunnen (Lucas Cranach der Ältere, 1546)



Warum nicht?

## Was steckt in der Anti-Aging-Pipeline?



Das bekannte Instrumentarium,  
• gesund essen  
• viel Bewegung,  
ist anstrengend und für viele zu anspruchsvoll.

Da scheint das Angebot einer Pille schon deutlich attraktiver.

Hat die Pharmakologie hier nichts zu bieten?

Vielleicht doch, wie sich andeutet.

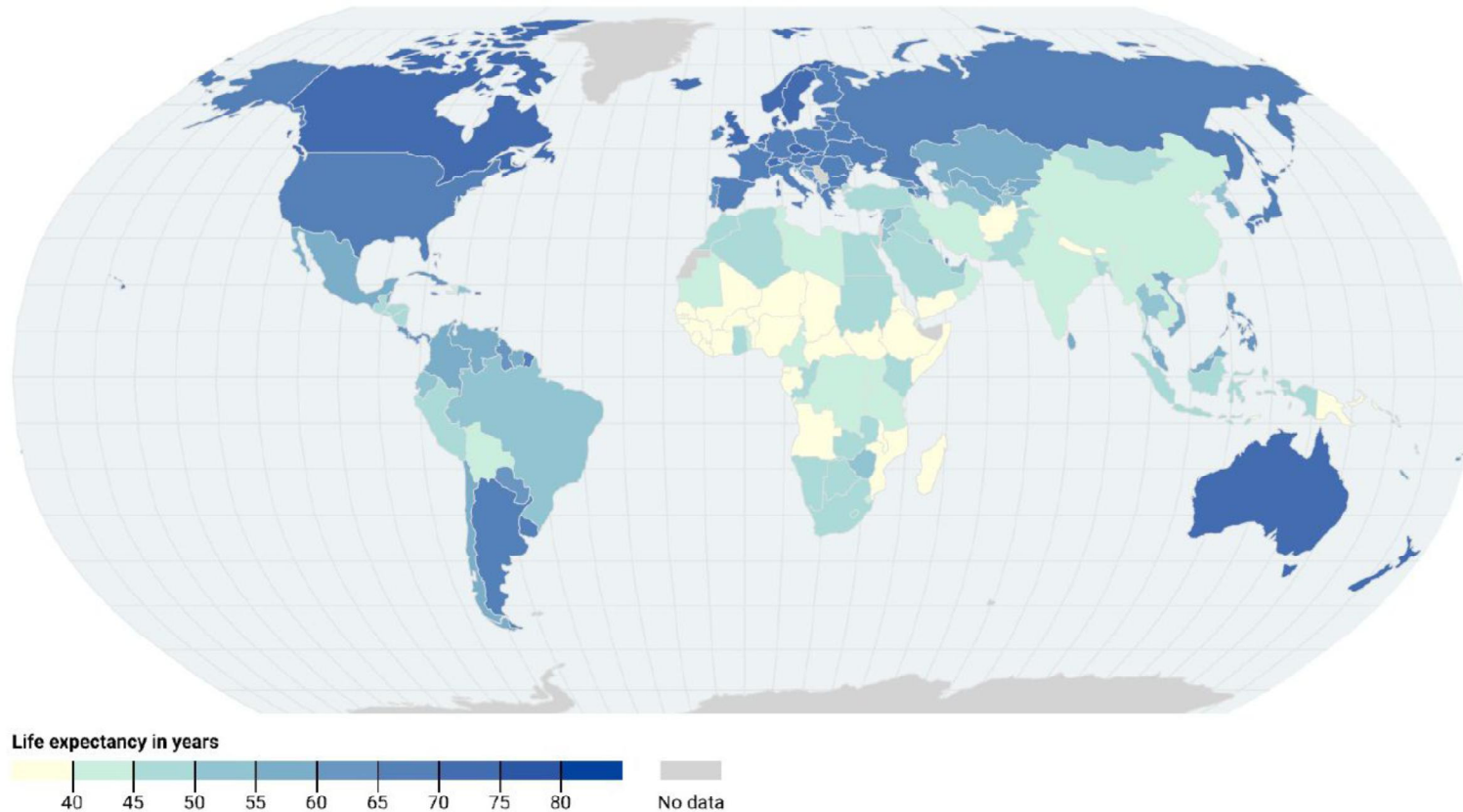
## Was steckt in der Anti-Aging-Pipeline?

Allerdings wohl nicht so schnell, wie erhofft!



# Änderung der Lebenserwartung

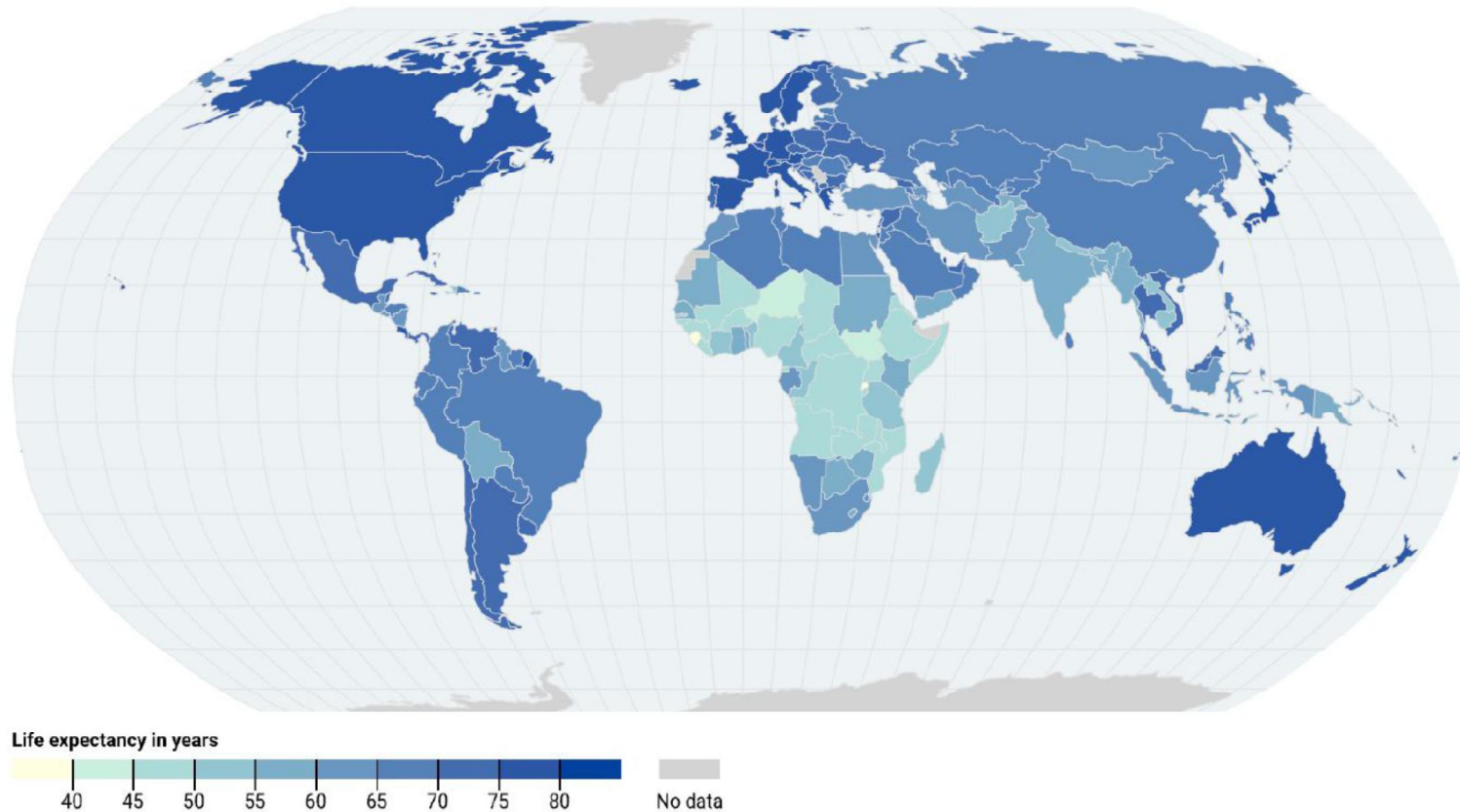
1960



<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

# Änderung der Lebenserwartung

1990

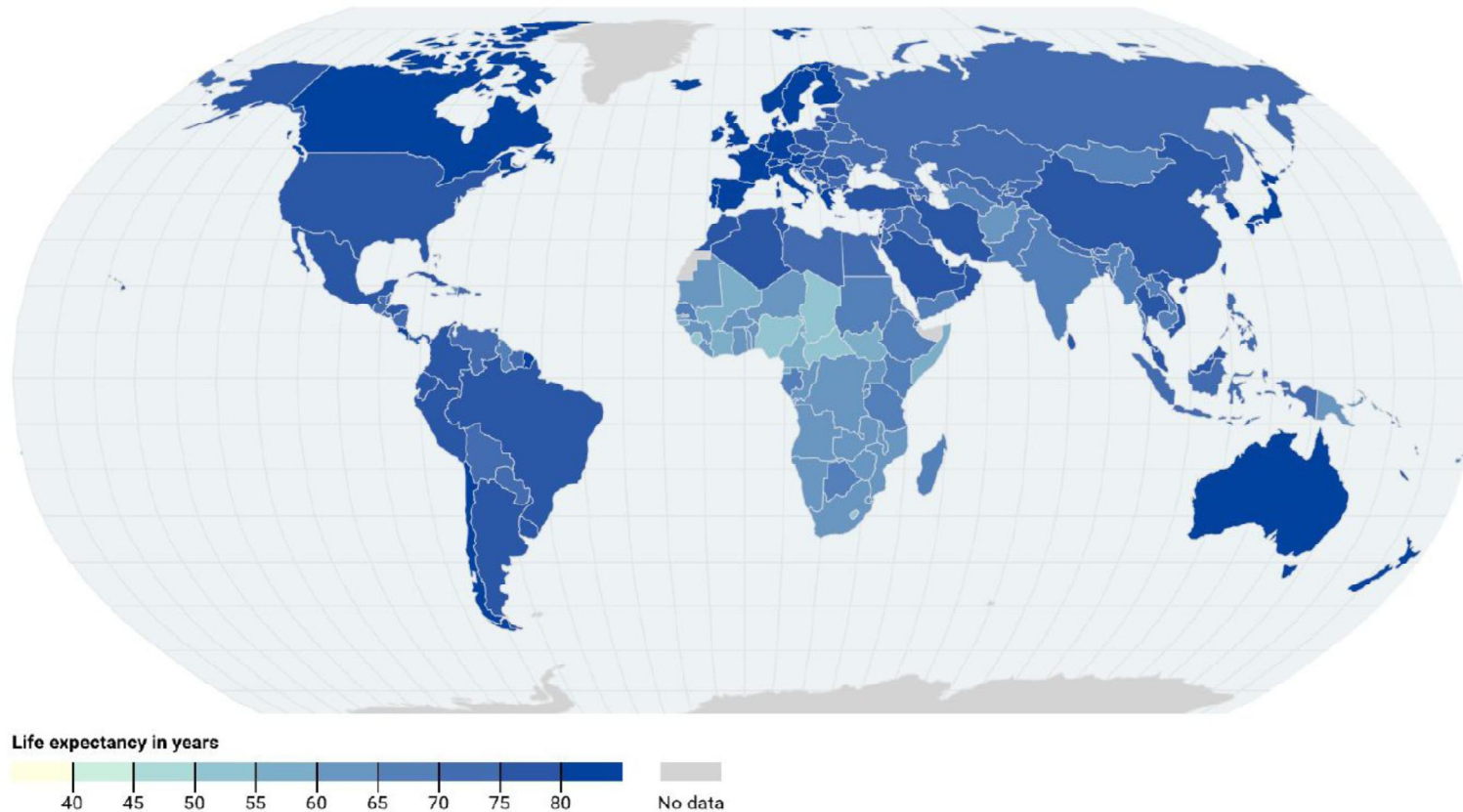


<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>



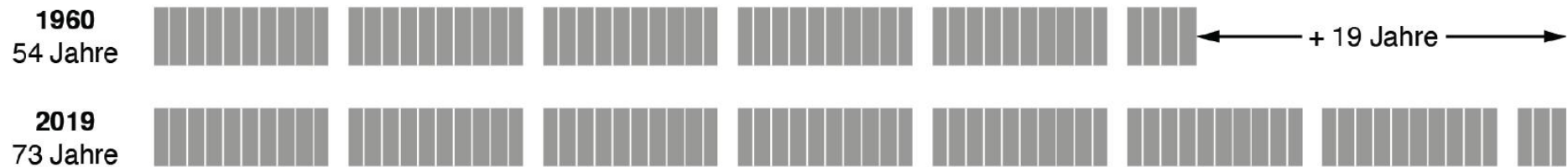
# Änderung der Lebenserwartung

2019



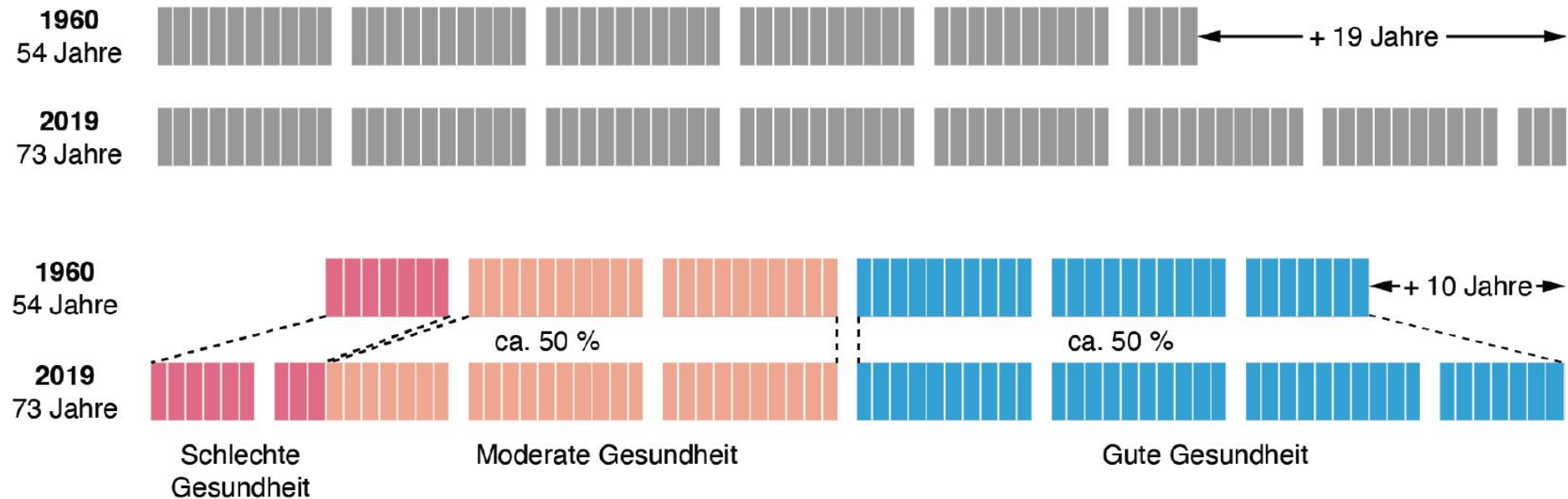
<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

## Weltweit ist die Lebenserwartung zwar deutlich gestiegen ...



<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

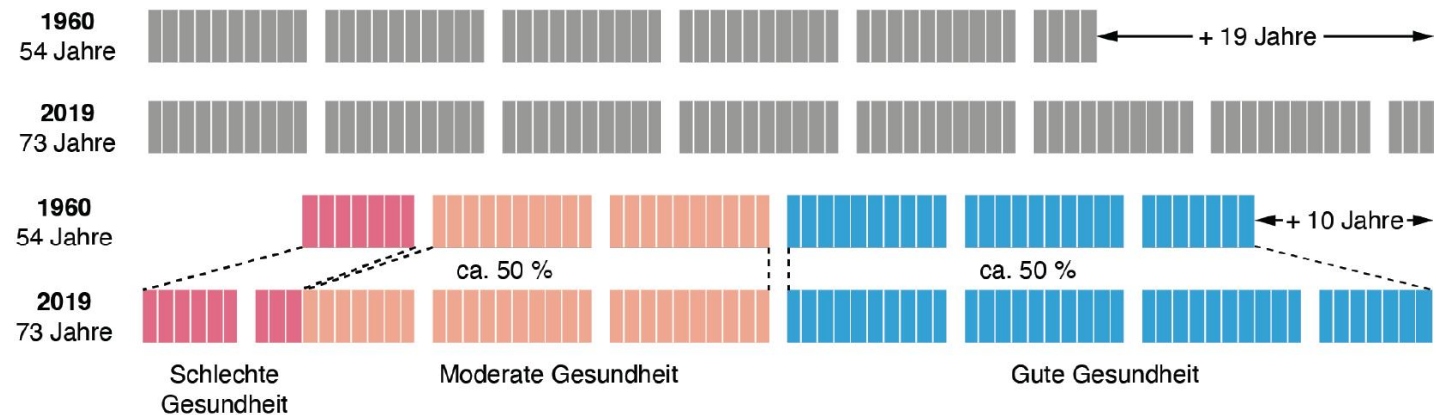
... aber das Leben ist nicht viel besser geworden.



Im Schnitt sind die Menschen damals wie heute während der Hälfte ihres Lebens nicht gesund. Über 12 % der Lebenszeit plagen die Menschen relevante Krankheiten.

<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

... aber das Leben ist nicht viel besser geworden.



Epidemiologische Studien zur Lebenszufriedenheit zeigen, dass eine »schlechte Gesundheit« die Lebenszufriedenheit

- doppelt so stark negativ beeinträchtigt wie der Verlust des Arbeitsplatzes, der Tod des Partners oder eine Scheidung oder Trennung von einem langjährigen Partner und
- fünfmal so stark wie der Verlust der Hälfte des Einkommens.

<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

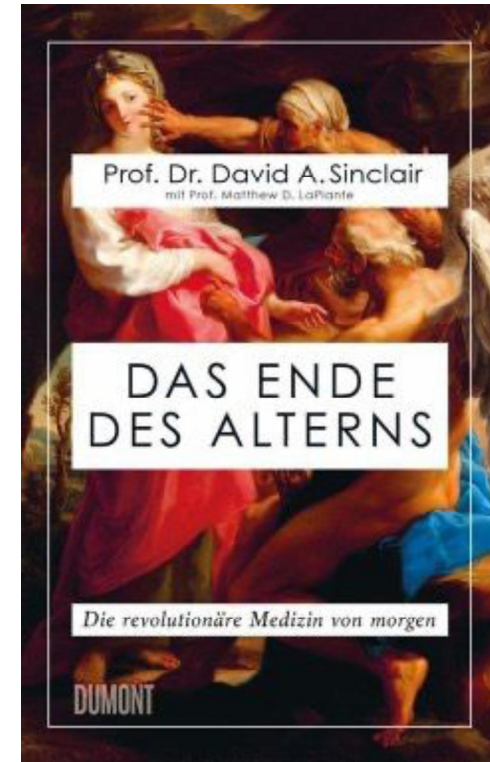
## Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

»Als Spezies leben wir heute viel länger als zuvor. Aber nicht viel besser.

Überhaupt nicht!«

»Statt für die Jugend zu kämpfen, kämpfen wir mit der Zeit um unser Leben.

Oder genauer gesagt: Wir kämpfen gegen den Tod.«

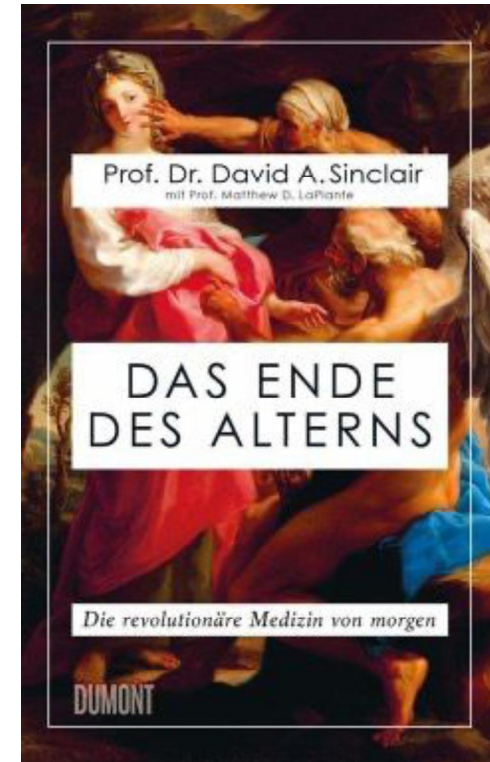


## Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

Seine wichtigste Botschaft:

**Das Alter ist eine Krankheit!**

Selten sterben Menschen »gesund«. Meist ist eine von vielen altersbedingten Erkrankungen der Grund für den Tod alter Menschen.



## Altern: Der größte einzelne Risikofaktor für chronische Krankheiten

Das Altern gilt heute allgemein als der **größte einzelne Risikofaktor** für viele der wichtigsten chronischen Krankheiten, die in den Industrieländern für den Großteil der Morbidität, der Todesfälle und der Gesundheitskosten verantwortlich sind.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582125/>

## Altern: Der größte einzelne Risikofaktor für chronische Krankheiten

Hinzu kommt:

Altersbedingte chronische Krankheiten treten bei älteren Menschen selten, wenn überhaupt, isoliert auf.

Vielmehr treten sie meist synchron als Multimorbiditäten auf, deren Prävalenz nach dem 70. Lebensjahr exponentiell zunimmt.

Mehr als ein Drittel der Erwachsenen im Alter von 62 Jahren oder älter nehmen fünf oder mehr verschreibungspflichtige Arzneimittel ein.



## Hypothese

Nimmt man diese Alterszeichen ernst,



kann man Altern verlangsamen.

Verlangsamt man Altern,



kann man durch frühzeitige Intervention Krankheitsphänotypen verhüten.

Verhütet man Krankheitsphänotypen,

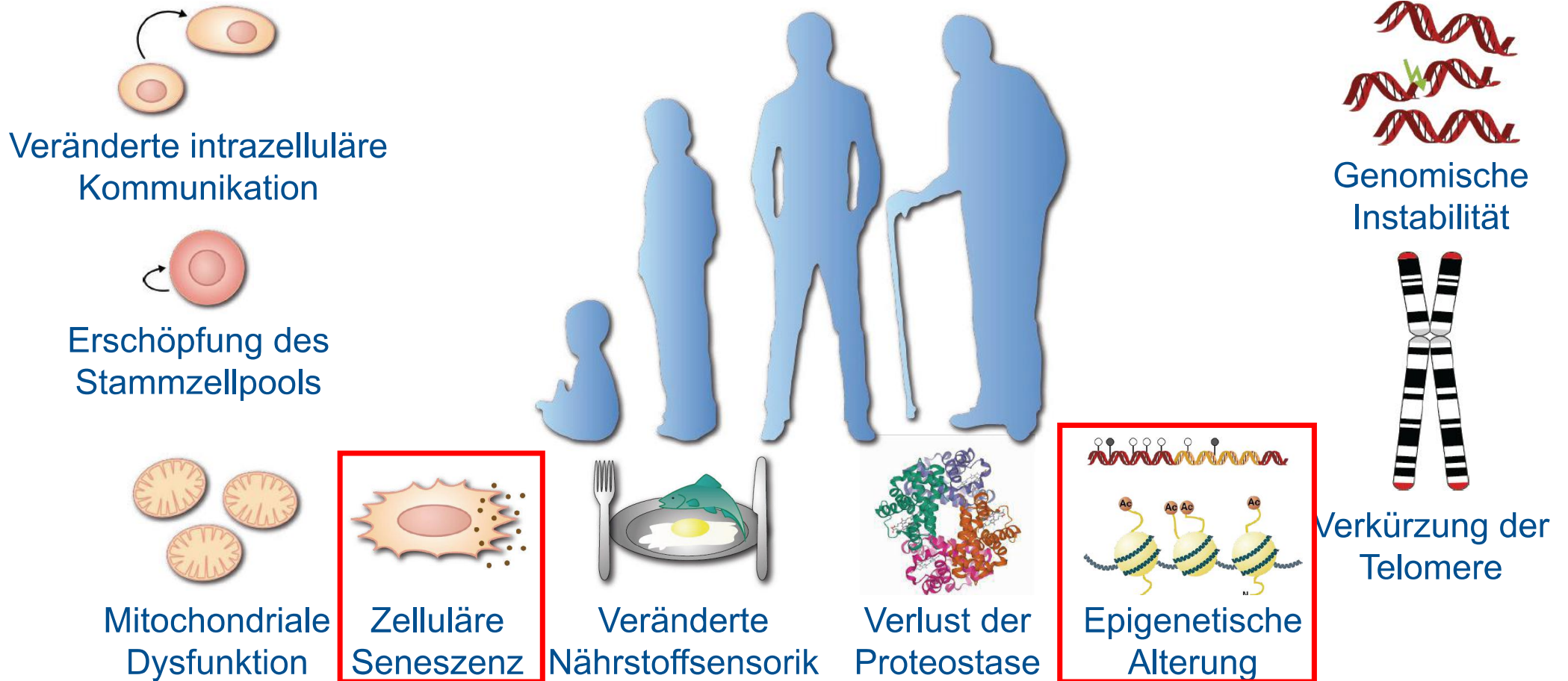


kann man gesunde Lebenszeit gewinnen.

# Neun grundlegende Merkmale des Alterns

<https://www.moleqlar.de/tag/altern/>

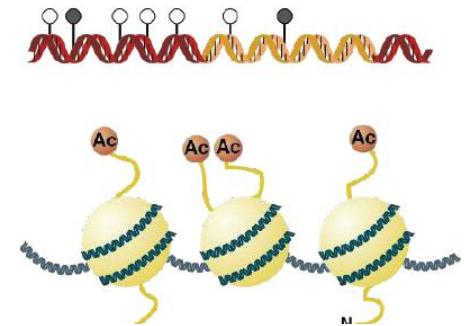
## Neun grundlegende Merkmale des Alterns



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227781/>

# Grundlegende Merkmale des Alterns

## Epigenetik



Epigenetische Alterung

## Epigenetik

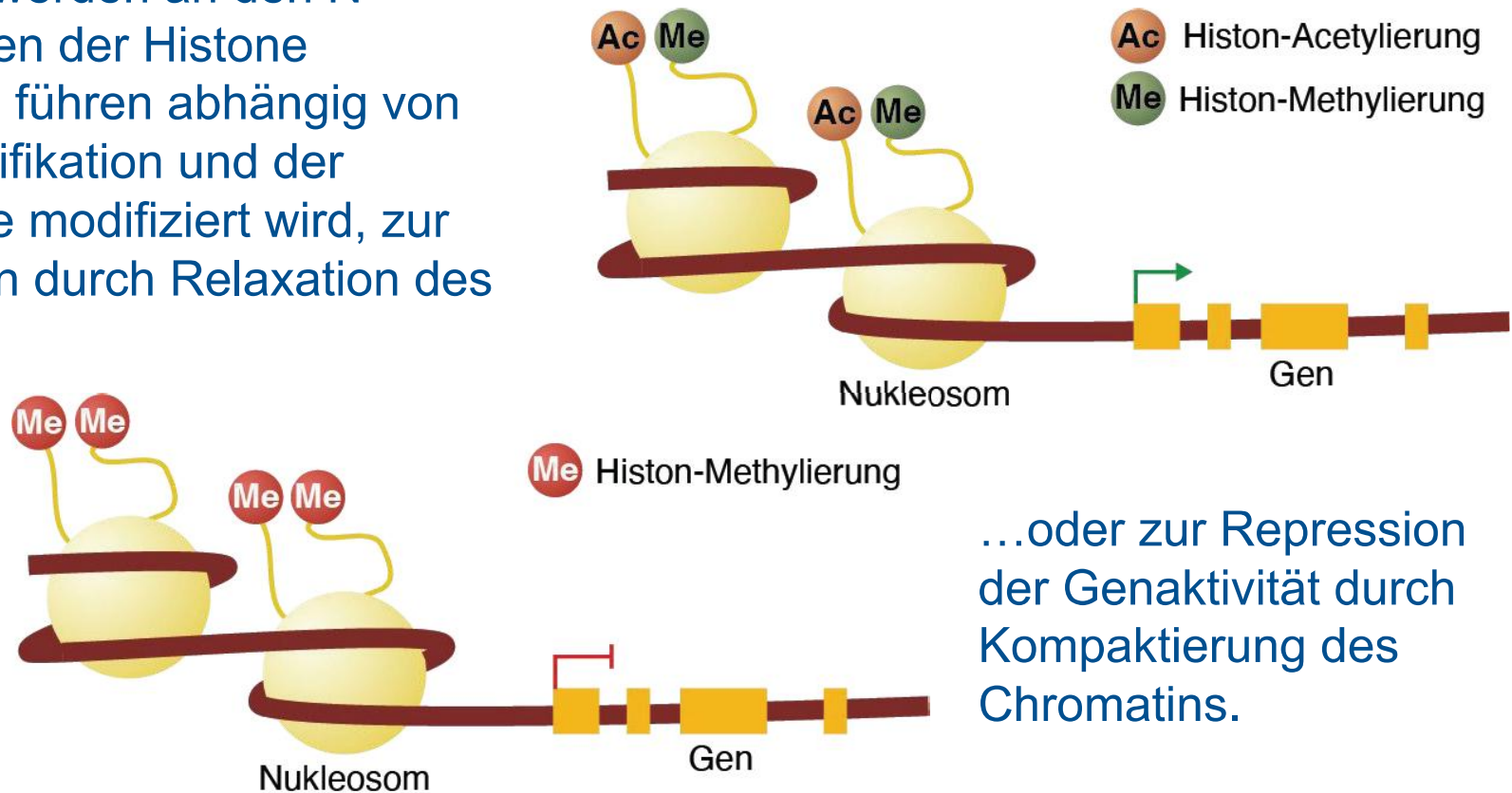
Verschiedene Zelltypen eines multizellulären Organismus unterscheiden sich phänotypisch voneinander, obwohl sie die gleiche genetische Information enthalten.

Die unterschiedlichen Phänotypen werden durch epigenetische Mechanismen hervorgerufen.

Die Epigenetik befasst sich mit vererbbaaren Prozessen, die die Genaktivität beeinflussen, ohne die zugrundeliegende genetische Sequenz zu verändern. Epigenetische Modifikationen können an die Tochterzellen weitergegeben werden.

## Epigenetik: Histon-Modifikationen

Modifikationen werden an den N-terminalen Enden der Histone angebracht und führen abhängig von der Art der Modifikation und der Aminosäure, die modifiziert wird, zur Gentranskription durch Relaxation des Chromatins ...

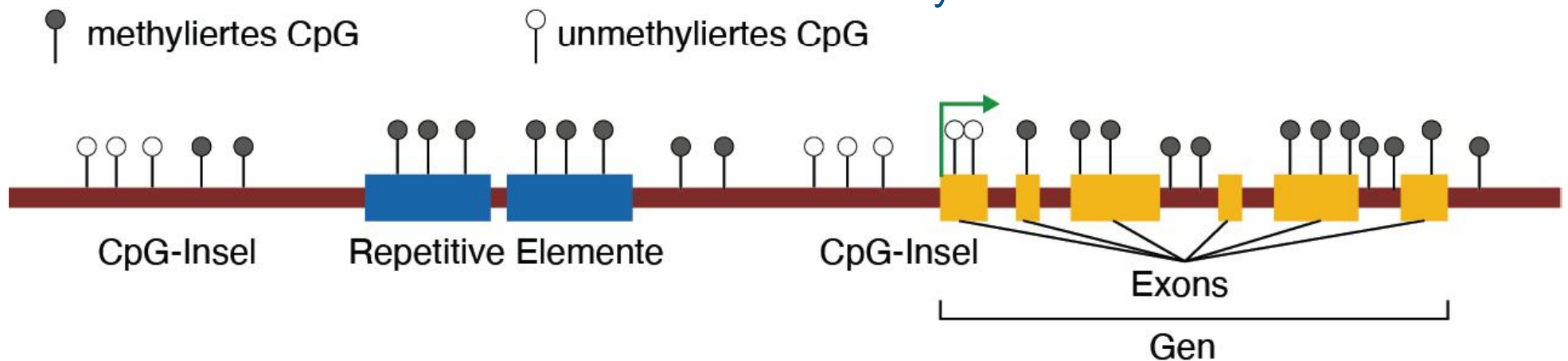


...oder zur Repression der Genaktivität durch Kompaktierung des Chromatins.

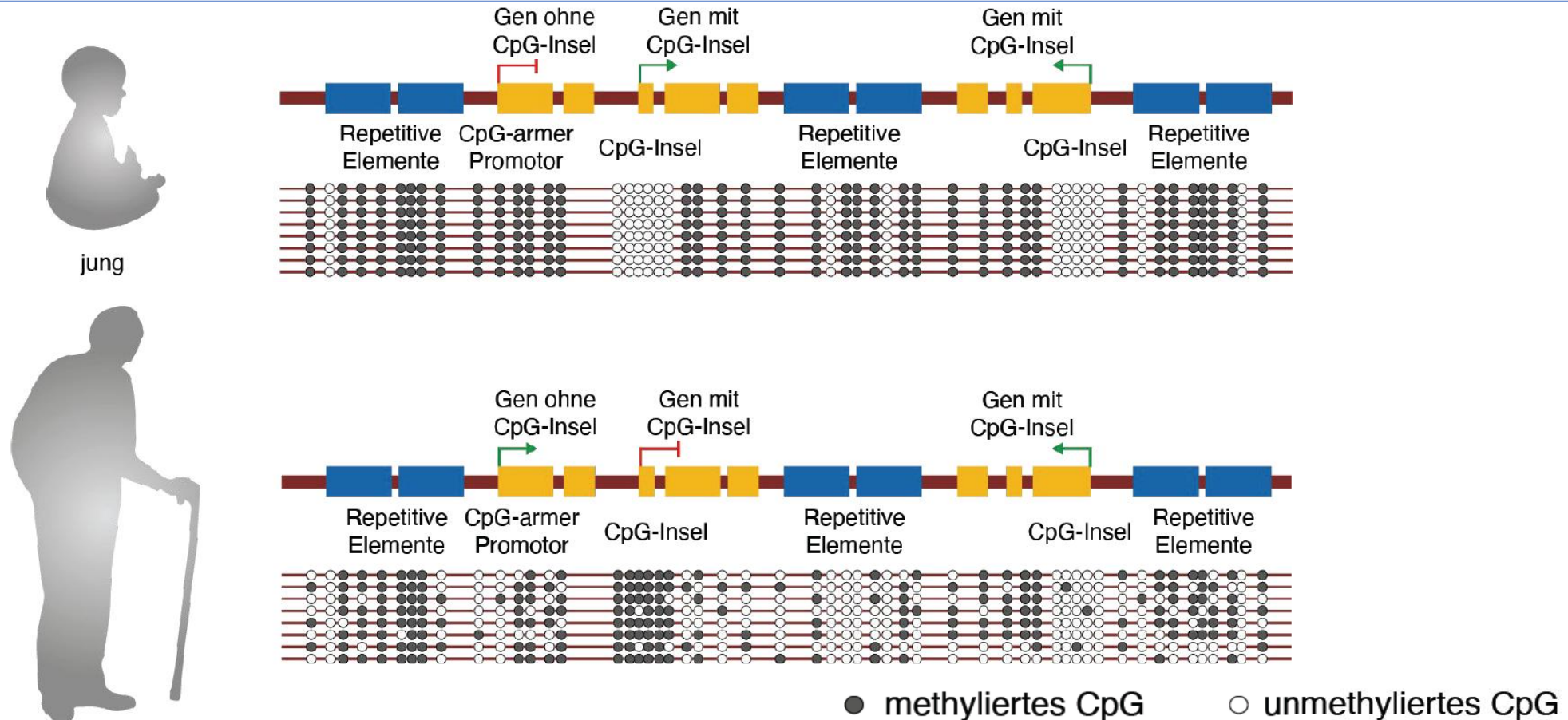
## Epigenetik: DNA-Methylierung

Die Methylierung der DNA erfolgt durch die kovalente Bindung einer Methylgruppe an das 5'-Kohlenstoffatom eines Cytosins, wodurch 5-Methylcytosin ( $m^5C$ ) entsteht.

Dieser Vorgang geschieht meist innerhalb eines Cytosin-phosphatidyl-Guanin (CpG)-Dinukleotids und wird durch DNA-Methyltransferasen katalysiert.



# Veränderung der epigenetischen Signatur im Laufe des Lebens



[https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/17413/file/Maierhofer\\_Anna\\_Dissertation.pdf](https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/17413/file/Maierhofer_Anna_Dissertation.pdf)



## Bestimmung des biologischen Alters eines Menschen

Das biologische Alter eines Menschen korreliert erstaunlich gut mit einem bestimmten Methylierungsmuster.

Altersforscher nutzen diese Tatsache.

Schauen sie genauer in die Genomstruktur, interessieren sie sich nicht für den genetischen Code an sich, sondern für die Methylgruppen an der DNA, die die Aktivität einzelner Gene steuern.



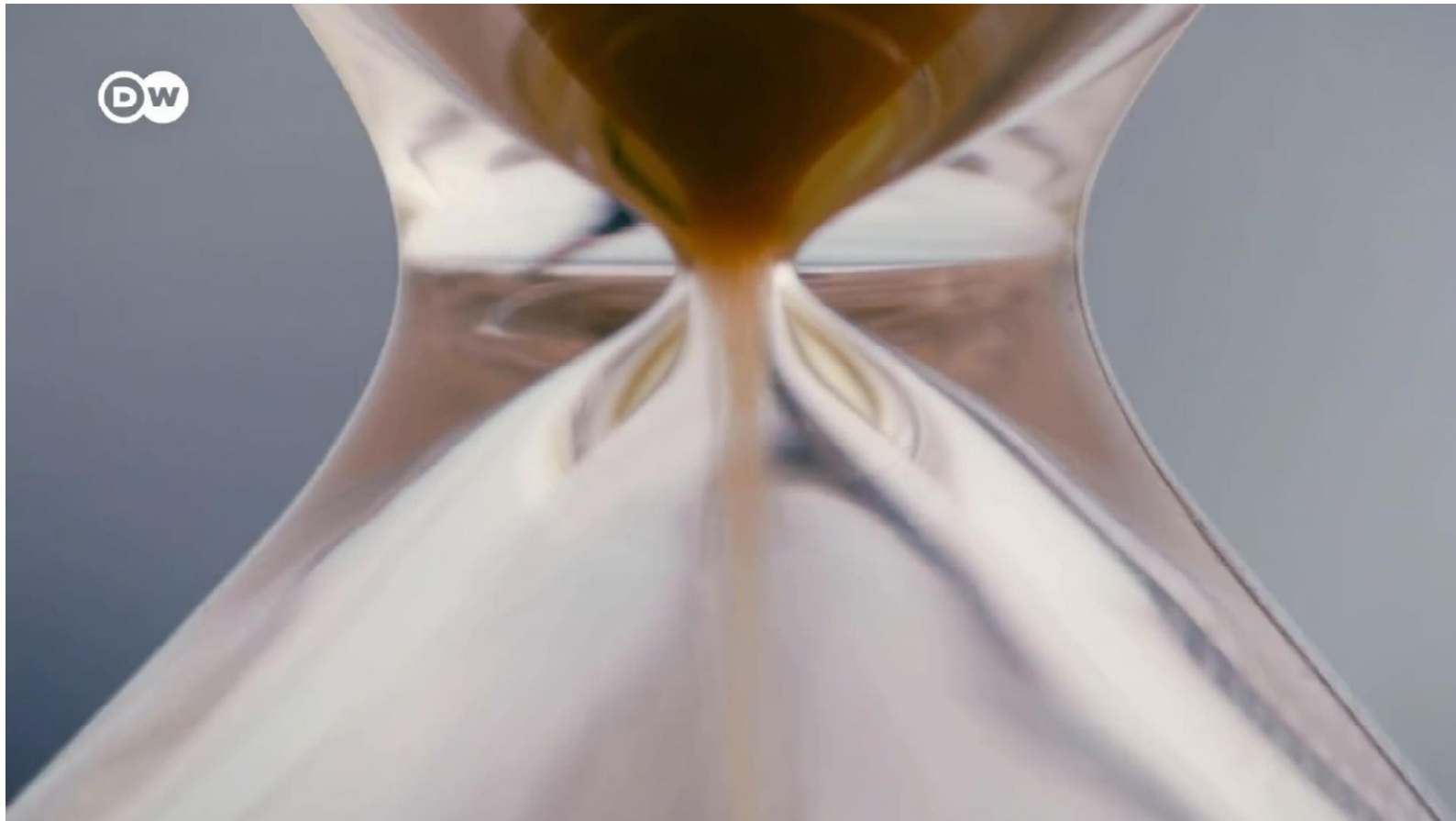
Epigenetische Marker bieten die Möglichkeit, das biologische Alter zu bestimmen.

## Die epigenetische Uhr

Dr. Steve Horvath entwickelte eine epigenetische Uhr, um das epigenetische Alter der meisten humanen Gewebe- und Zelltypen bestimmen zu können („Horvath’s clock“).



## Die epigenetische Uhr



## Versuche an Mäusen

Für Mäuse lassen sich analoge »Altersuhren« etablieren.

Mäuse werden nur etwa zweieinhalb Jahre alt. Entsprechend schneller tickt die Altersuhr. Aber das biologische Alter lässt sich äußerst präzise bestimmen.



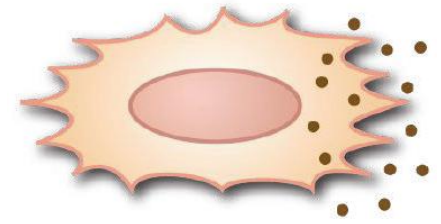
- Die Fehlerraten liegen für Mäuse (Lebenserwartung 2,5 bis 3 Jahre) bei 3,3 Wochen.
- Für Menschen (Lebenserwartung 80 bis 85 Jahre) liegen die Fehlerraten bei etwa 3,6 Jahren.

Das sind bezogen auf die verschiedenen Lebenserwartungen sehr ähnliche Fehlerquoten für epigenetische Vorhersagen.

<https://www.deutschlandfunk.de/spuren-der-epigenetik-des-alterns-drehen-an-der-lebensuhr-100.html>

## Grundlegende Merkmale des Alterns

### Zelluläre Seneszenz

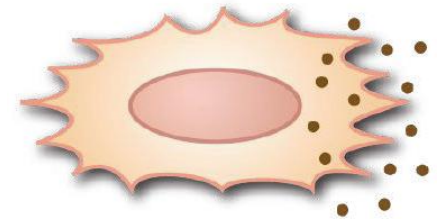


Zelluläre Seneszenz

## Zelluläre Seneszenz

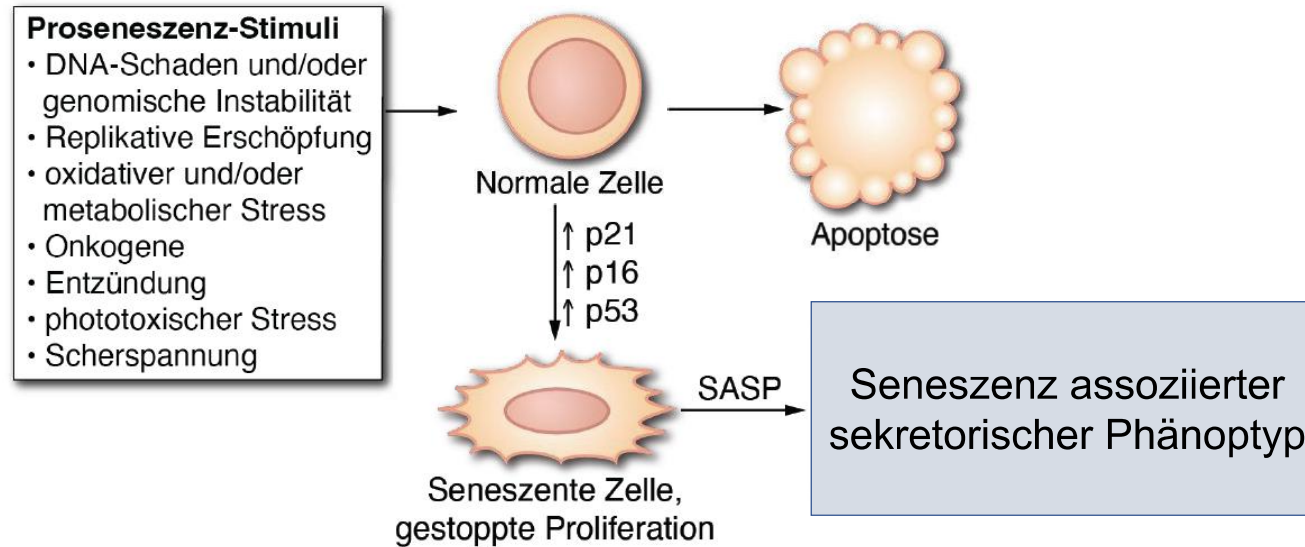
Unter gewissen Umständen steigen Zellen aus ihrem typischen Teilungsprogramm aus, ohne jedoch abzusterben.

Man bezeichnet diesen Zustand als zelluläre Seneszenz.



Zelluläre Seneszenz

## Die Rolle der zellulären Seneszenz bei der Alterung



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227781/>

## Zelluläre Seneszenz

Der »Seneszenz assoziierte sekretorische Phänotyp (**SASP**)« beinhaltet die Sekretion von

- Entzündungszytokinen,
- Chemokinen, die Immunzellen anlocken und verankern,
- gewebezerstörenden Proteasen,
- Faktoren, die mit der Funktion von Stamm- und Vorläuferzellen interferieren,
- Wachstumsfaktoren.



## SASP Inhibitoren (Senomorphika)

SASP-Inhibitoren (auch bekannt als Senomorphika) zielen auf Prozesse oder Proteine in alternden Zellen ab, die den Seneszenz assoziierten sekretorischem Phänotyp regulieren oder verschlimmern, darunter mTORC1, JAK1/JAK2, STAT3, Entzündungsmediatoren und mitochondriale Dysfunktion.

Zu den SASP-Inhibitoren gehören

- Rapamycin und verwandte mTORC1-Inhibitoren,
- Ruxolitinib,
- Glukokortikoide,
- Metformin.

Die meisten dieser SASP-Inhibitoren sind segmental, d. h. sie reduzieren einige SASP-Komponenten, aber nicht das gesamte Spektrum der SASP-Faktoren.

## Senolytika

Senolytika hingegen sind Moleküle, die den Tod von seneszenten Zellen selektiv induzieren können.

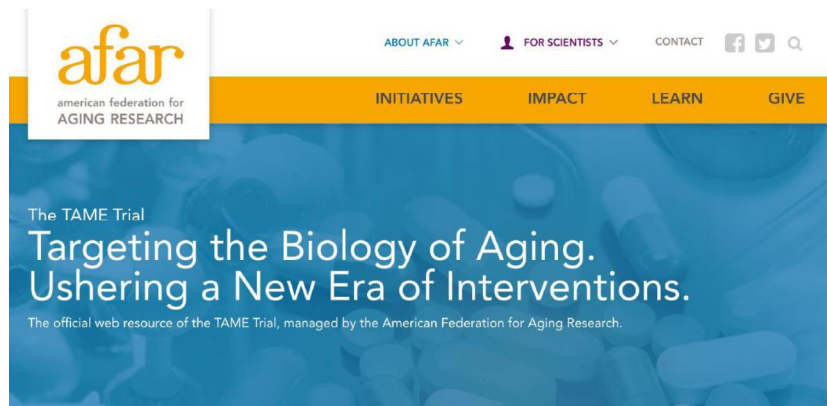
Experimentelle Senolytika sind:

- Fisetin (Flavonol)
- Quercetin (Flavonol)
- Dasatinib (Tyrosinkinase-Inhibitor)
- Navitoclax (Bcl-2-Inhibitor)

# Anti-Aging – Möglichkeiten zur Intervention

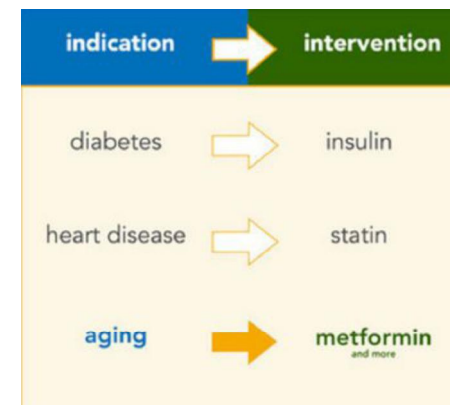
## Die TAME-Studie

Gleichzeitig nach Veränderungen im Alter beim Auftreten mehrerer altersbedingter Krankheiten zu suchen, ist der Kern des Konzepts der TAME (Treating Aging with Metformin)-Studie, der ersten groß angelegten Humanstudie mit einem Anti-Aging-Medikamentenkandidaten.



### What is the TAME Trial?

The Targeting Aging with Metformin (TAME) Trial is a series of nationwide, six-year clinical trials at 14 leading research institutions across the country that will engage over 3,000 individuals between the ages of 65-79.



<https://medium.com/apollo-ventures-insights/the-most-promising-longevity-drugs-to-date-fb7742177527>

## Nachweis der Behandelbarkeit des Alterns

Mit der TAME-Studie soll auf Basis einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (RCT) der Nachweis erbracht werden, dass das Altern behandelt werden kann, so wie wir auch Krankheiten behandeln.

Die Studie fußt auf der Hypothese, dass Metformin metabolische und zelluläre Prozesse beeinflussen kann, die mit der Entwicklung altersbedingter Krankheiten in Verbindung stehen. Es wird erwartet, dass Metformin und andere in der Entwicklung befindliche Medikamente das Auftreten dieser Krankheiten verzögern können.



Dr. Nir Barzilai, wissenschaftlicher Direktor  
»American Federation for Aging Research  
(AFAR)«

<https://www.afar.org/tame-trial>

## Die TAME-Studie

The screenshot shows the homepage of the TAME Trial website. At the top left is the AFAR logo (american federation for AGING RESEARCH). The top navigation bar includes links for ABOUT AFAR, FOR SCIENTISTS, CONTACT, and social media icons for Facebook, Twitter, and a search icon. A secondary navigation bar contains INITIATIVES, IMPACT, LEARN, and GIVE. The main banner features the text: 'The TAME Trial Targeting the Biology of Aging. Ushering a New Era of Interventions.' Below this is the subtitle: 'The official web resource of the TAME Trial, managed by the American Federation for Aging Research.' The bottom section displays three statistics: 14 Trial sites secured, 6 Years of trials, once launched, and 3000 Participants, ages 65-79, to be engaged.

<https://www.afar.org/tame-trial>

## Lässt sich das biologische Alter auch zurückdrehen?



## Lässt sich das biologische Alter auch zurückdrehen?

Das erstaunliche Ergebnis der TRIIM-Studie:

Neun vermeintlich gesunde freiwillige Männer im Alter von 51 bis 65 Jahre wurden über ein Jahr mit einem Cocktail aus drei bekannten Medikamenten behandelt:

- dem rekombinanten humanen Wachstumshormon (rhGH),
- Dehydroepiandrosteron (DHEA),
- Metformin.

**Ageing Cell** Open Access

ANATOMICAL  
SOCIETY

ORIGINAL ARTICLE |  Open Access |  

**Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans**

Gregory M. Fahy , Robert T. Brooke, James P. Watson, Zinaida Good, Shreyas S. Vasanawala  
... [See all authors](#) 

First published: 08 September 2019 | <https://doi.org/10.1111/ace.13028> | Citations: 132

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ace.13028>

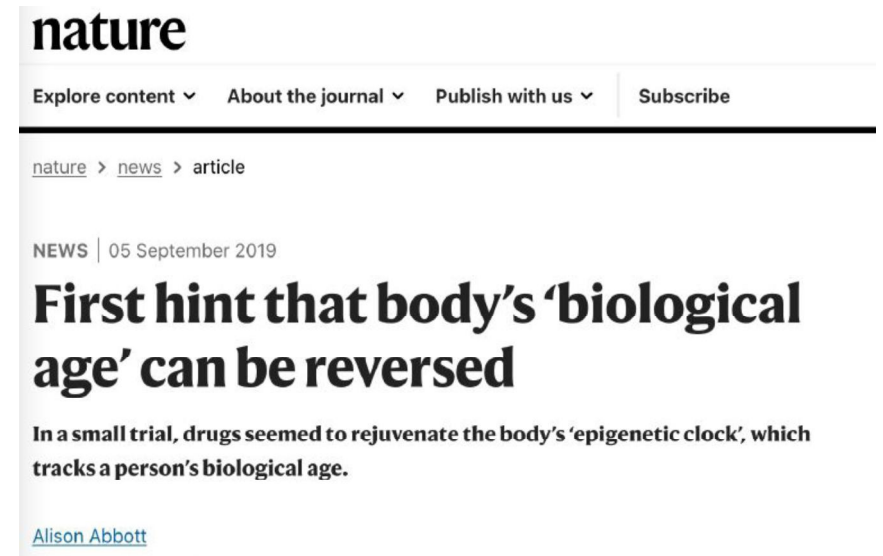


## Lässt sich das biologische Alter auch zurückdrehen?

Die Ergebnisse der Studie waren so überraschend und spektakulär, dass sogar in dem renommierten Fachjournal »Nature« ein Kommentar zu der Studie erschien.

Auf Basis epigenetischer Marker errechneten die Autoren für die ersten 9 Monate der Studie eine epigenetische Alterungsumkehr im Verhältnis zum chronologischen Alter von durchschnittlich -1,6 Jahren/Jahr.

Über die Gesamtlaufzeit der Studie wiesen die Probanden ein um durchschnittlich 2,5 Jahre jüngeres epigenetisches Alter auf als das entsprechende chronologische Alter. Auch das Immunsystem der Teilnehmer zeigte Anzeichen einer Verjüngung.



<https://www.nature.com/articles/d41586-019-02638-w>

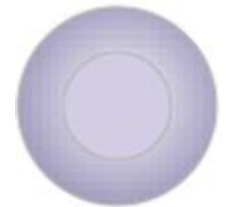
## Noch fehlt es an sorgfältiger Grundlagenforschung

»Erst müssen wir das Altern verstehen, um es zu besiegen«  
(Dr. Sebastian Grönke vom Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, Köln)

## Der extreme Ansatz

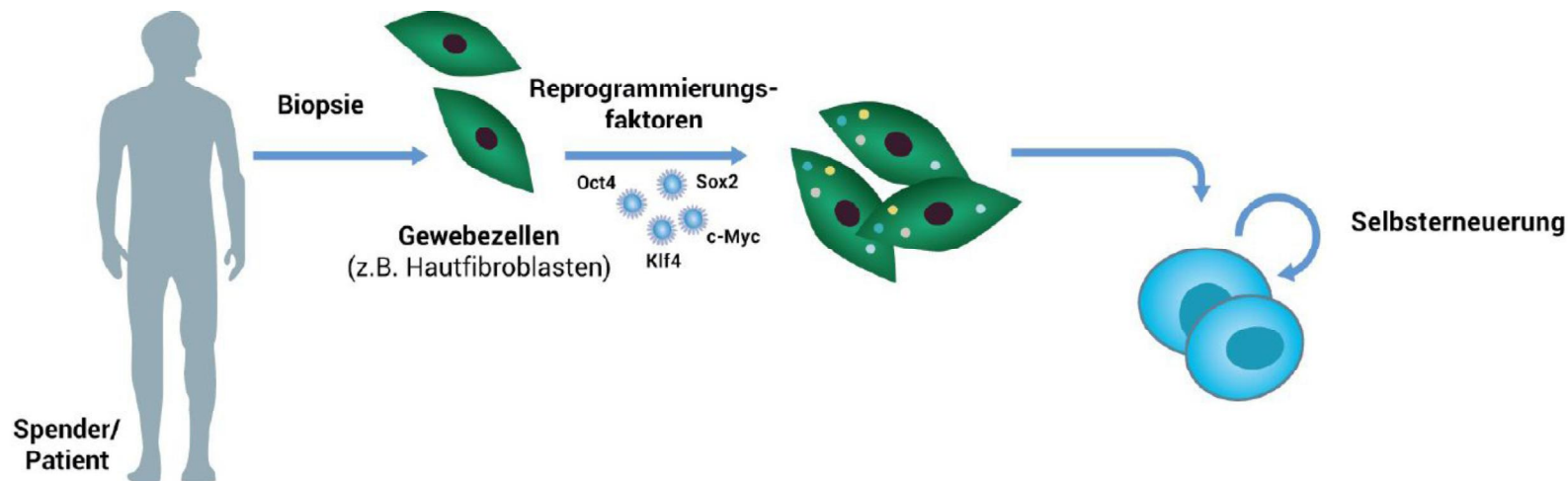
## Die »Yamanaka-Faktoren«

In einer bahnbrechenden Arbeit konnte der Nobelpreisträger Yamanaka zeigen, dass durch Zugabe der Proteine Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc die für die Differenzierung von Zellen verantwortlichen epigenetischen Veränderungen aufgehoben werden.



Pluripotente  
Stammzelle

Oct4  
Sox2  
Klf4  
c-Myc



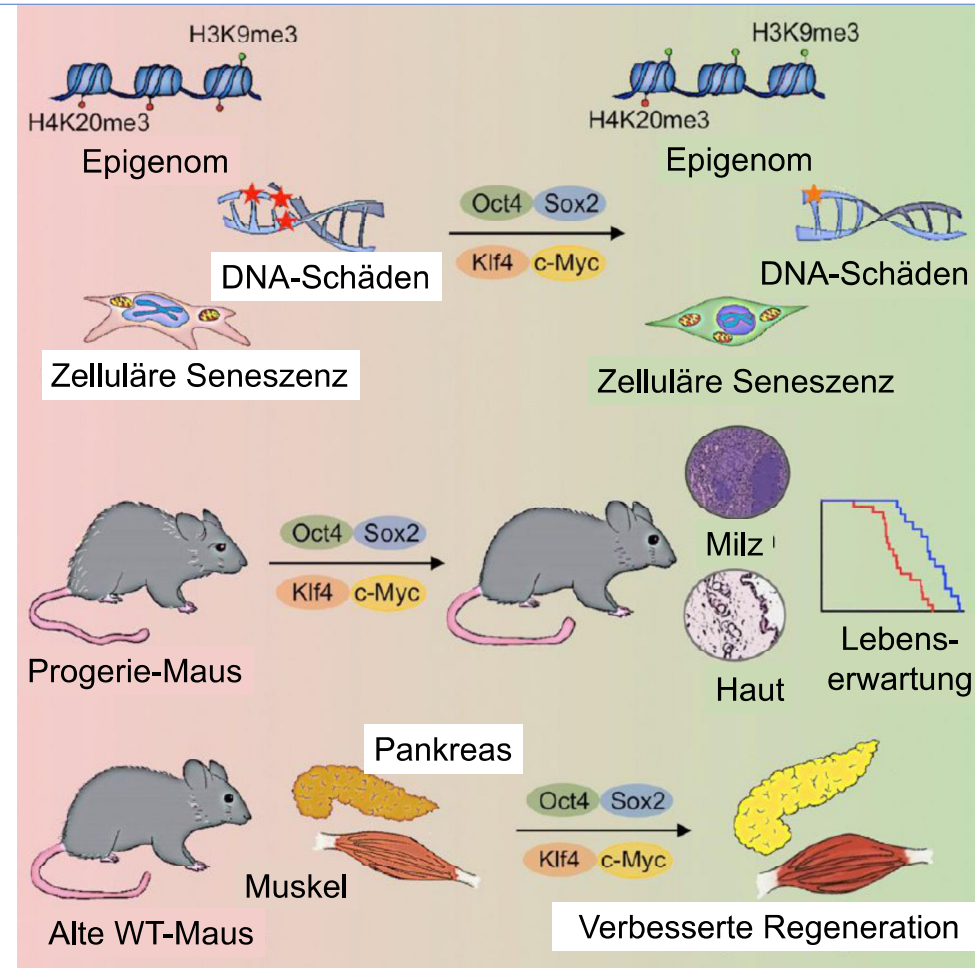
<https://stammzellen-verstehen.de/Grundlagen/Reprogrammierung.aspx>

## Die »Yamanaka-Faktoren«

Wird dieses Programm im lebenden Tier induziert, überleben die Tiere natürlich nicht.

Werden Zellen hingegen dosiert mit dem Programm konfrontiert, beobachtet man bemerkenswerte Effekte:

Die Verjüngungseffekte waren mit einer Umkehrung der epigenetischen Uhr sowie mit metabolischen und transkriptomischen Veränderungen verbunden, einschließlich einer verringerten Expression von Genen, die an den Entzündungs-, Seneszenz- und Stressreaktionswegen beteiligt sind.

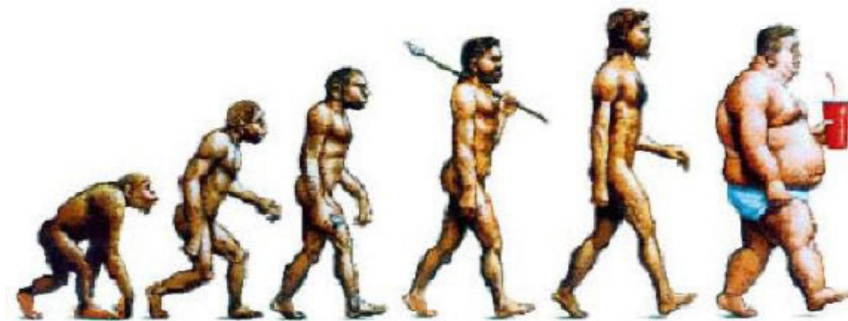


# Der »physiologische« Ansatz

## Kalorienrestriktion

Eine verminderte Kalorienzufuhr bewirkt bei allen bislang untersuchten Tieren eine Steigerung der allgemeinen Fitness und Verlängerung der Lebensspanne.

Obwohl unbeliebt und kaum durchsetzbar, ist Kalorienrestriktion ein robuster und evolutionär konservierter Mechanismus, der derzeit (noch) die effektivste Option zur Optimierung der Langlebigkeit darstellt.

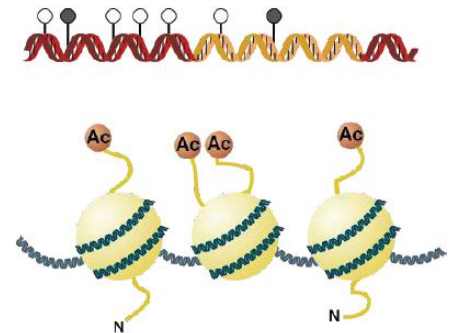
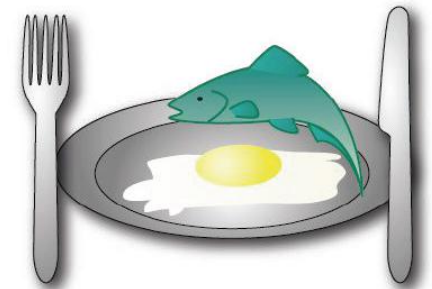


## Durch Hungern tickt die Altersuhr langsamer

Füttert man Mäuse mit der gleichen Diät, kürzt jedoch in einer Gruppe die absolute Futtermenge auf ungefähr 40 Prozent, beobachtet man drastische Effekte:

Diese Tiere, die weniger zu essen bekommen, leben im Schnitt 30 Prozent länger!

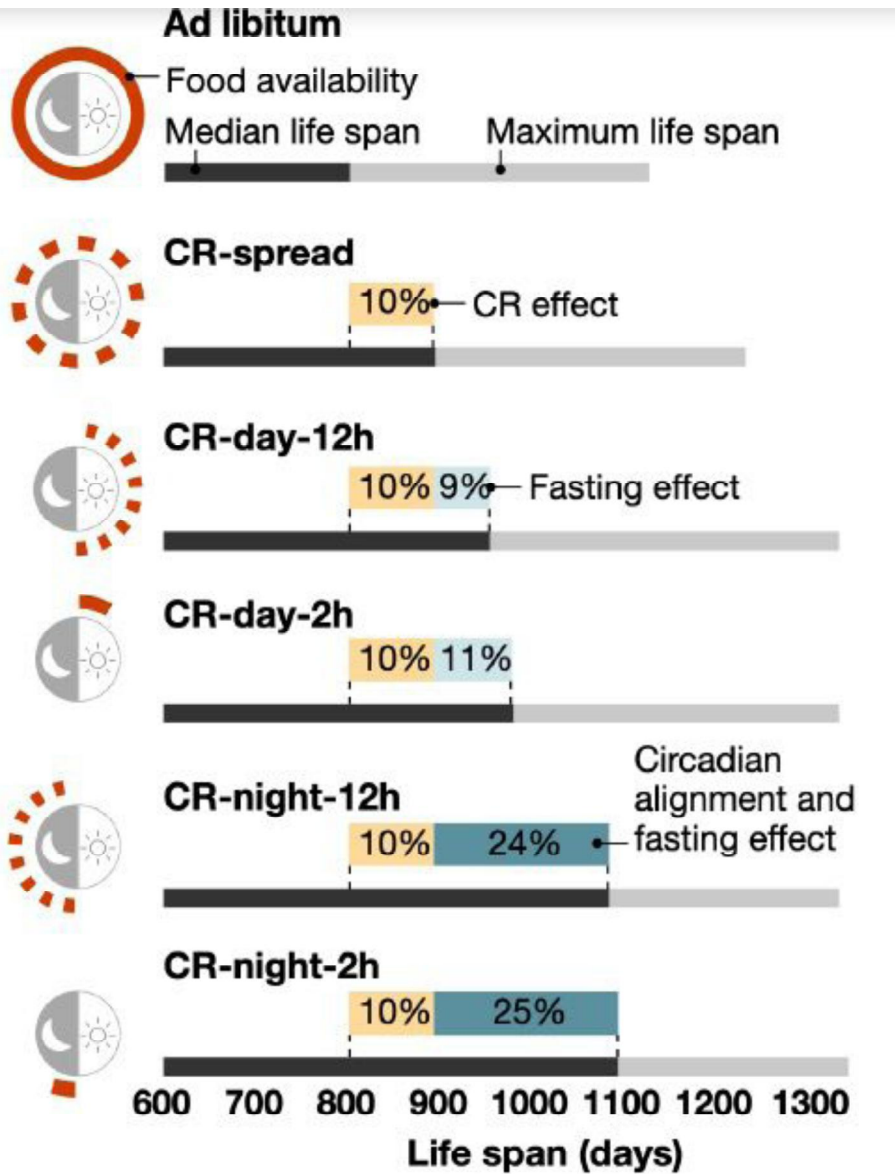
Und die durch die modifizierte Diät verursachte Verlangsamung des normalen Alterungsprozesses wird tatsächlich im Epigenom der Mäuse abgebildet.



<https://www.deutschlandfunk.de/spuren-der-epigenetik-des-alterns-drehen-an-der-lebensuhr-100.html>



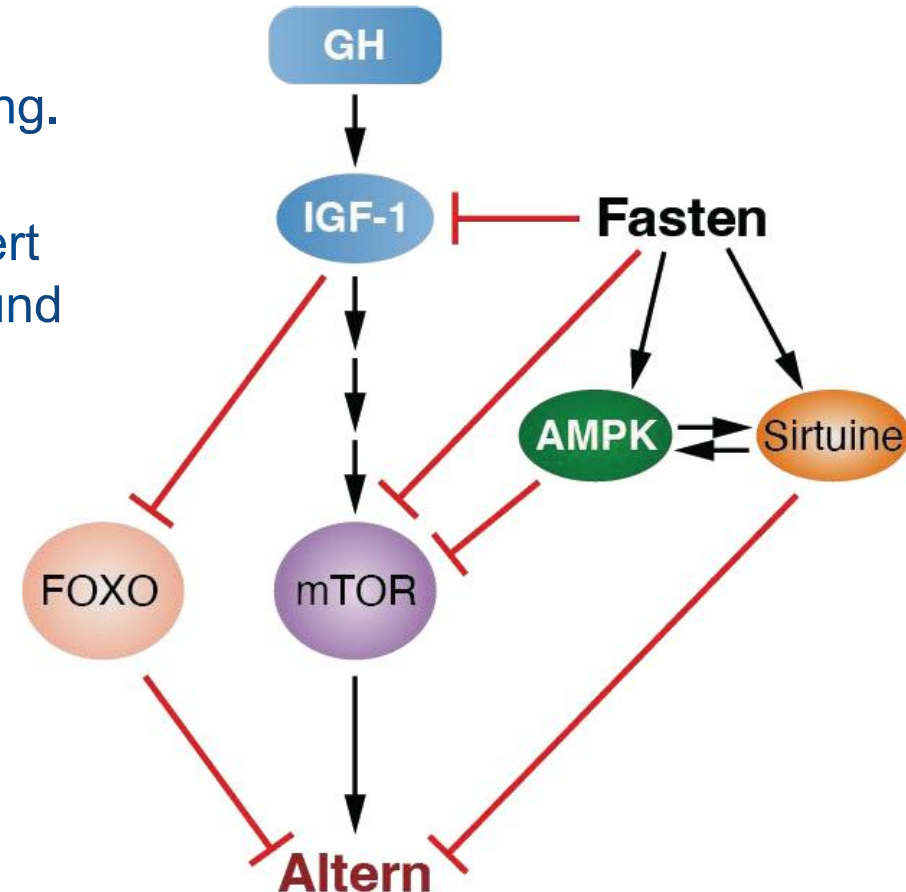
# Intervallfasten



# Shortcuts scheinen nicht zu funktionieren

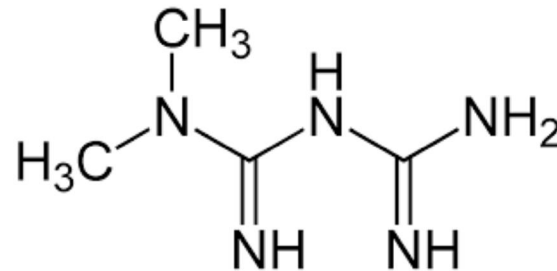
## Die Biochemie des Fastens

Die **somatotrope Achse** ist von besonderer Bedeutung. Eine Abschwächung des IGF-1 Signalwegs, beispielsweise und vor allem durch Fasten, verlängert konsistent die Lebensdauer von Fliegen, Würmern und auch Mäusen.



<https://www.moleqlar.de/5-deregulierte-naehrstoffmessung-fasten/>

## Das In-Medikament „Metformin“



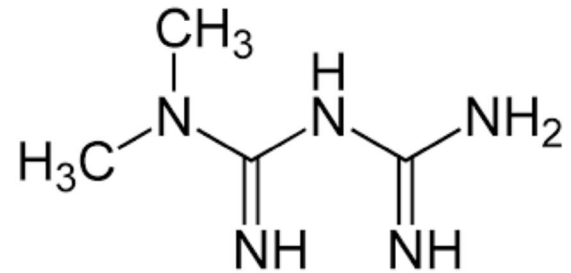
Das längst in die Jahre gekommene Metformin ist immer noch die erste Wahl bei der Behandlung des Altersdiabetes, solange noch keine Insulinpflicht besteht.

- Metformin wurde in den 1950er Jahren in Frankreich für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen.
- Erst in den 1990er Jahren erteilte die FDA Metformin die Zulassung für die gleiche Indikation.

Man schätzt, dass jährlich 37.000 Tonnen des Wirkstoffs produziert werden.

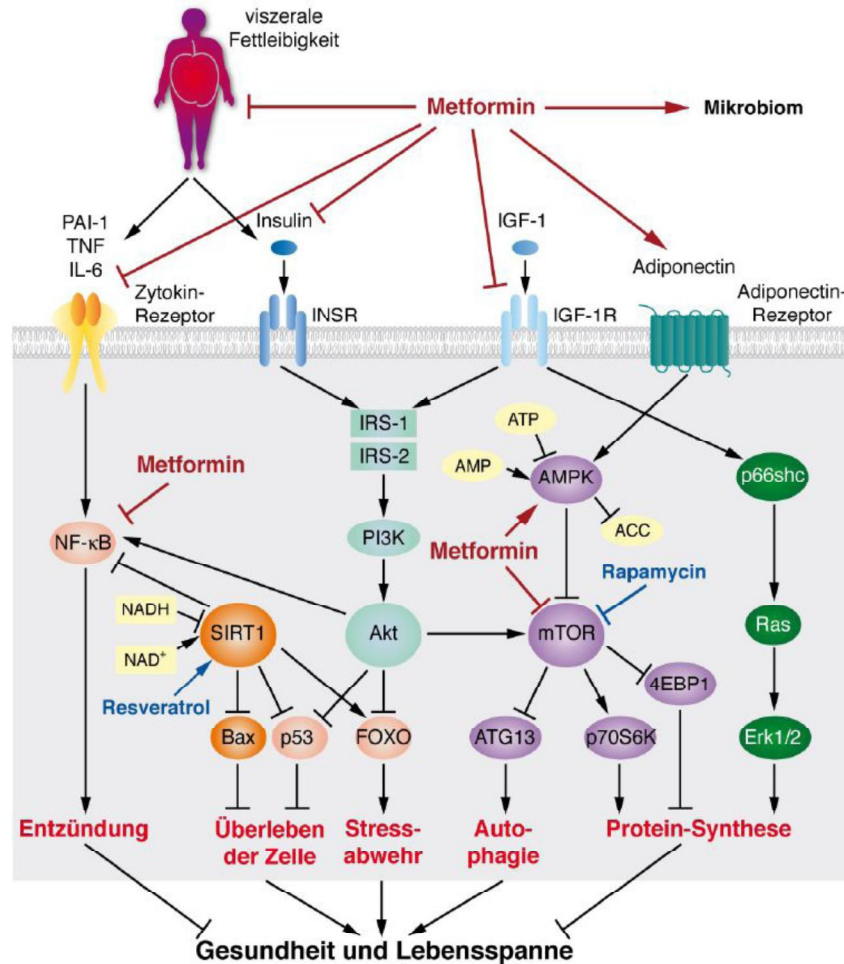
Unzweifelhaft ist Metformin heute eines der am weitesten eingesetzten Diabetes-Medikamente. Und all das, obwohl der genaue Mechanismus bis heute ungeklärt ist.

## Das In-Medikament „Metformin“



Aber es wirkt, wie unzweifelhaft belegt ist!

# Das In-Medikament „Metformin“

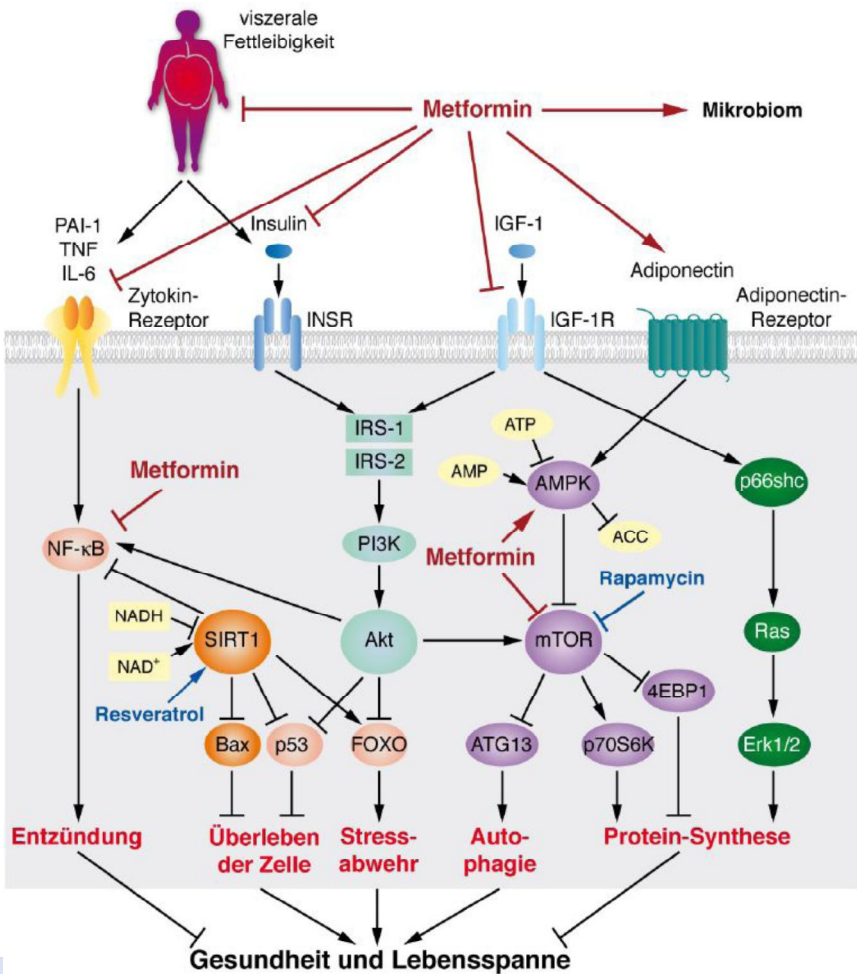


## Das In-Medikament „Metformin“

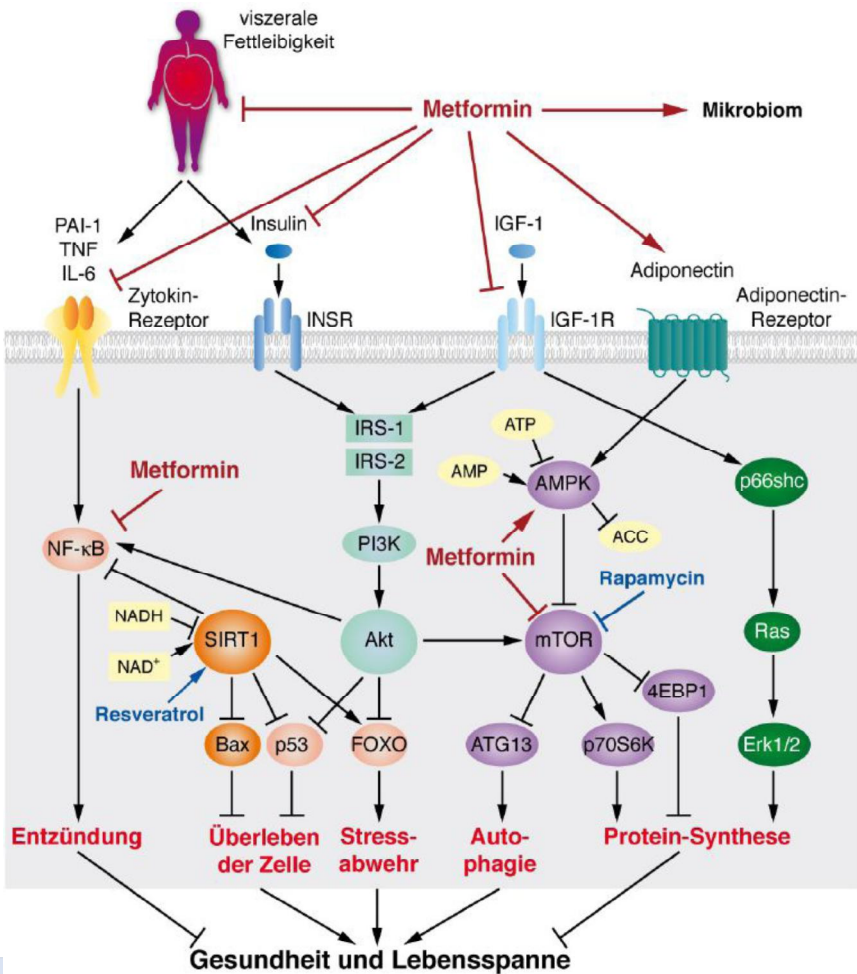


Extrazellulär interagiert Metformin nachweislich mit Rezeptoren für **Zytokine**, **Insulin**, **IGF-1** und **Adiponectin**.

Es gibt gute Hinweise, dass eine Modulation dieser Signalwege sich auf Alterungsprozesse auswirken kann.



## Das In-Medikament „Metformin“



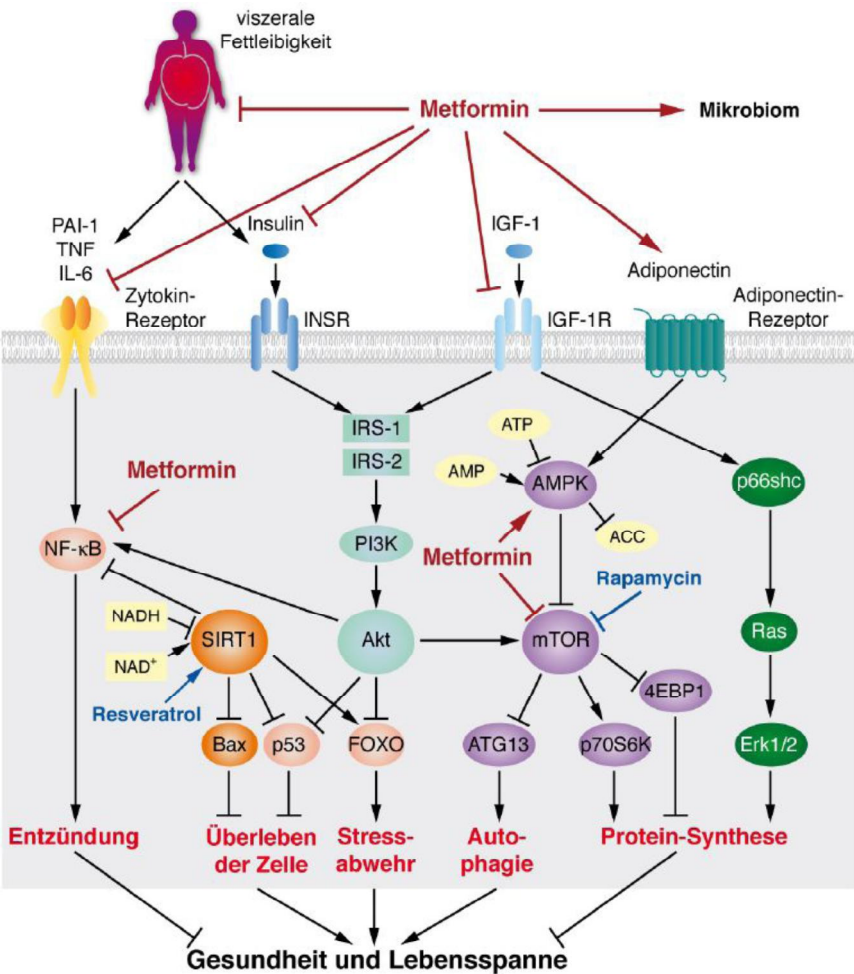
Intrazelluläres Metformin hemmt Entzündungswege (**NF-κB**) und aktiviert die AMP-Kinase (**AMPK**), wodurch ATP-generierende Stoffwechselwege aktiviert und ATP-verbrauchende Wege gehemmt werden.

Dies führt zur Senkung der Glukose-, Fettsäure- und Triglycerid-Konzentration im Blut und entfaltet eine protektive Funktion bei der Entstehung des metabolischen Syndroms.

Auch hemmt Metformin die Aktivität der Serin/Threonin-Kinase **mTOR**, die an der Modulation des Alterns beteiligt zu sein scheint.



## Das In-Medikament „Metformin“



Durch einige dieser Mechanismen entfaltet Metformin modulierende Aktivitäten bei Stoffwechsel- und Zellprozessen, die eng mit der Entwicklung altersbedingter Erkrankungen verbunden sind, darunter **Entzündung**, **Autophagie** und **zelluläre Seneszenz**.

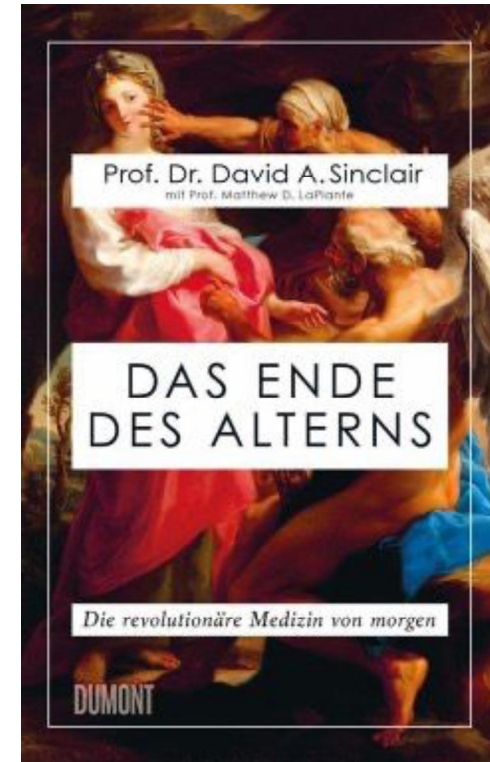


## Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

Sinclair verfährt nach dem Motto:  
»Lieber einen Selbstversuch wagen als abwarten«

Täglich:

- 1 Gramm Metformin
- 1 Gramm Nikotinamid-Mononukleotid (NMN)-Pulver
- 0,5 Gramm Resveratrol
- 5000 IU Vitamin D

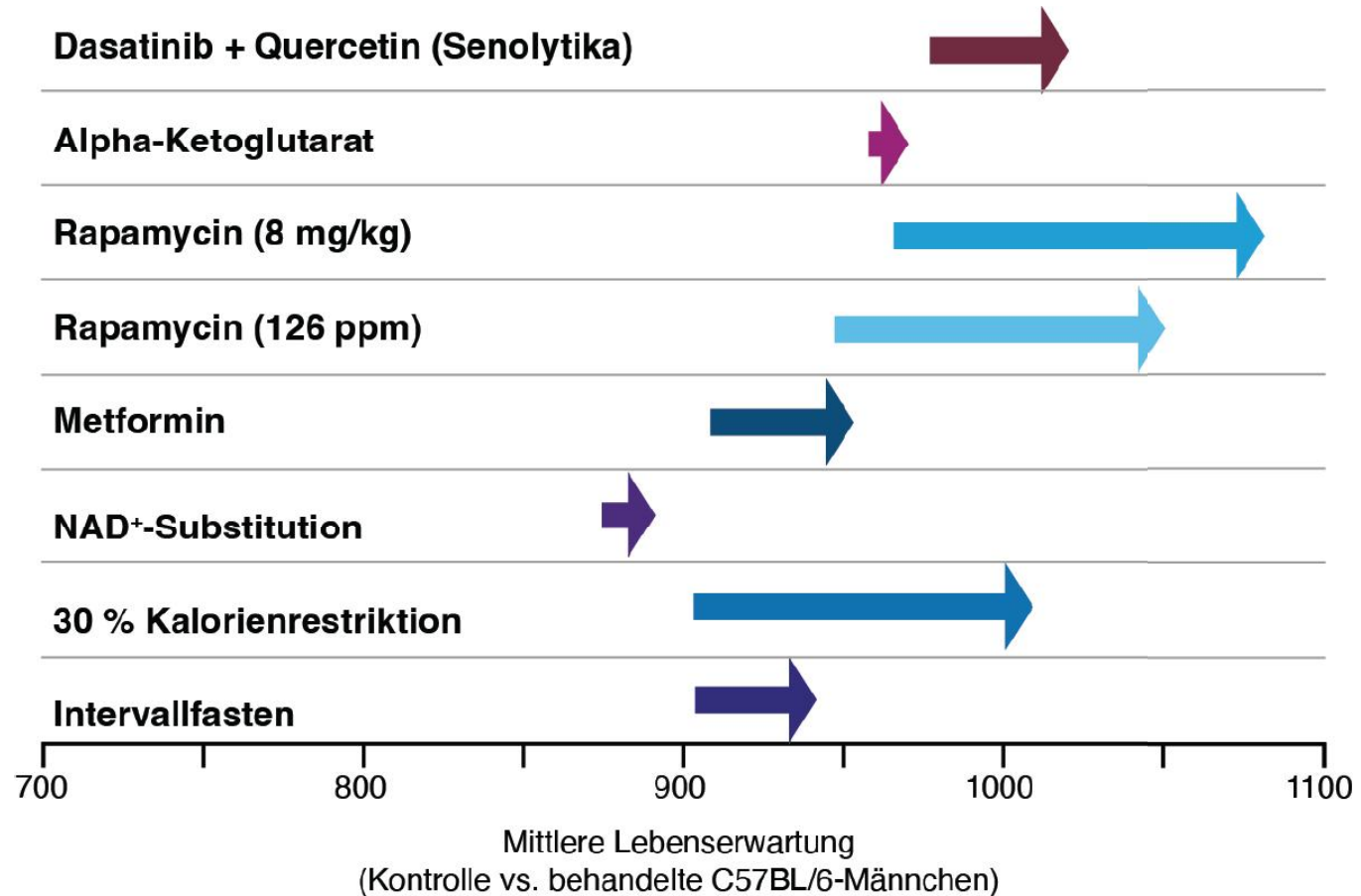


[https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/altern-aufhalten-code-geknackt-warum-wir-bald-alle-130-jahre-alt-werden\\_id\\_11430521.html](https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/altern-aufhalten-code-geknackt-warum-wir-bald-alle-130-jahre-alt-werden_id_11430521.html)

## Interventionen zur Verlängerung der Lebenserwartung



Prof. Matt Kaeberlein, Direktor des Healthy Aging and Longevity Research Instituts an der University of Washington, Direktor des Nathan Shock Centers of Excellence in the Biology of Aging



<https://www.youtube.com/watch?v=hwO2Re0MU7k>

## Der »Repurposing-Ansatz«

**Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging: A proposed process and prioritization**

Aging Cell



WILEY

Ameya S. Kulkarni<sup>1</sup> | Sandra Aleksic<sup>2</sup> | David M. Berger<sup>3</sup> | Felipe Sierra<sup>4</sup> |  
George A. Kuchel<sup>5</sup> | Nir Barzilai<sup>1</sup>

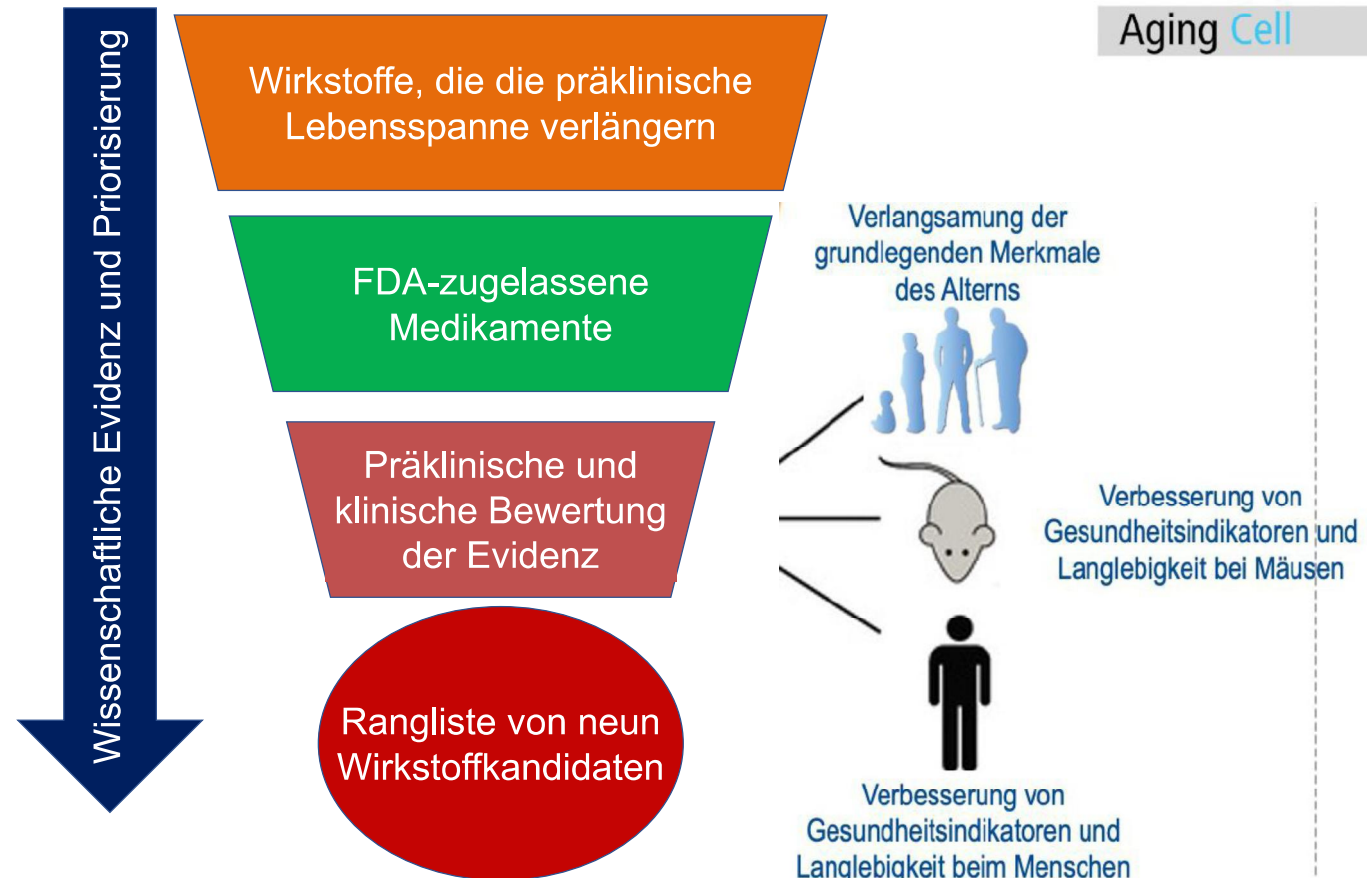
Institute for Aging Research, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York,

«Wir schlagen die Schaffung eines standardisierten Prozesses zur Bewertung von FDA-zugelassenen Medikamenten auf ihr gerowissenschaftliches Potenzial vor.

Kriterien für eine systematische Bewertung der vorhandenen Literatur ... ermöglichen eine Priorisierung der Bemühungen und finanziellen Investitionen.»

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ace1.13596>

## Der »Repurposing-Ansatz«



## Der »Repurposing-Ansatz«

### Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging: A proposed process and prioritization

Aging Cell



WILEY

Ameya S. Kulkarni<sup>1</sup> | Sandra Aleksic<sup>2</sup> | David M. Berger<sup>3</sup> | Felipe Sierra<sup>4</sup> |  
 George A. Kuchel<sup>5</sup> | Nir Barzilai<sup>1</sup>

Gerotherapeutics	Hallmarks of aging	Preclinical healthspan	Preclinical lifespan	Human healthspan	Human mortality	Score (out of 12)
SGLT-2 inhibitors	2	2	2	3	3	12
Metformin	2	2	1	3	3	11
Acarbose	2	2	2	3	0 (Not assessed)	9
Rapamycin/rapalogs	2	2	2	3*	0 (Not assessed)	9
Methylene blue	2	2	2	3*	0 (Not assessed)	9
ACEi/ARB	2	2	1	3	0	8
Dasatinib + (quercetin)	2	2	1	1	0 (Not assessed)	6
Aspirin	2	2	2	0 (Not assessed)	0 (Not assessed)	6
N-acetyl cysteine	1	2	2	0 (Not assessed)	0 (Not assessed)	5

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ace.13596>

## Steckt da was in der Anti-Aging-Pipeline?

Vielleicht.

Aber es ist noch eine beachtliche Strecke zu gehen.



# 25 Jahre Seggauer Fortbildungstage – Seggau und Freunde –

Gesundes Älterwerden  
Was steckt in der Anti-Aging-Pipeline?

**Vielen Dank**

Prof. Dr. Theo Dingermann  
Senior-Editor der Pharmazeutischen Zeitung  
[T.Dingermann@avoxa.de](mailto:T.Dingermann@avoxa.de)





Vortrag 3: 8. Oktober 2022 um 17.45 Uhr

# **Vitamin D – Was ist dran an dem Hype?**

Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber  
Institut für Pharmazeutische Chemie,  
Biozentrum, Universität Frankfurt

## Vitamin D – was ist dran an dem Hype?

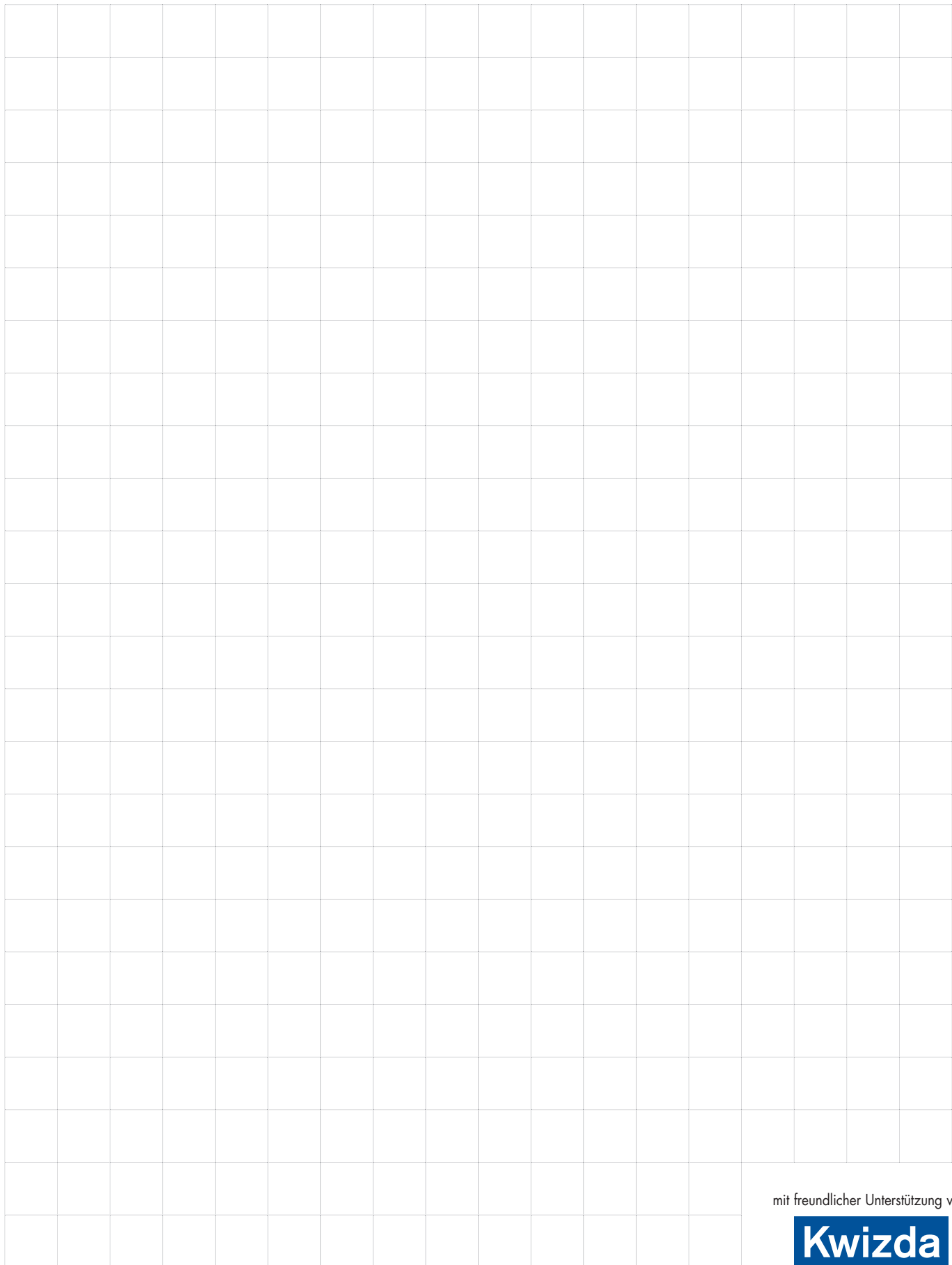
Dieter Steinhilber

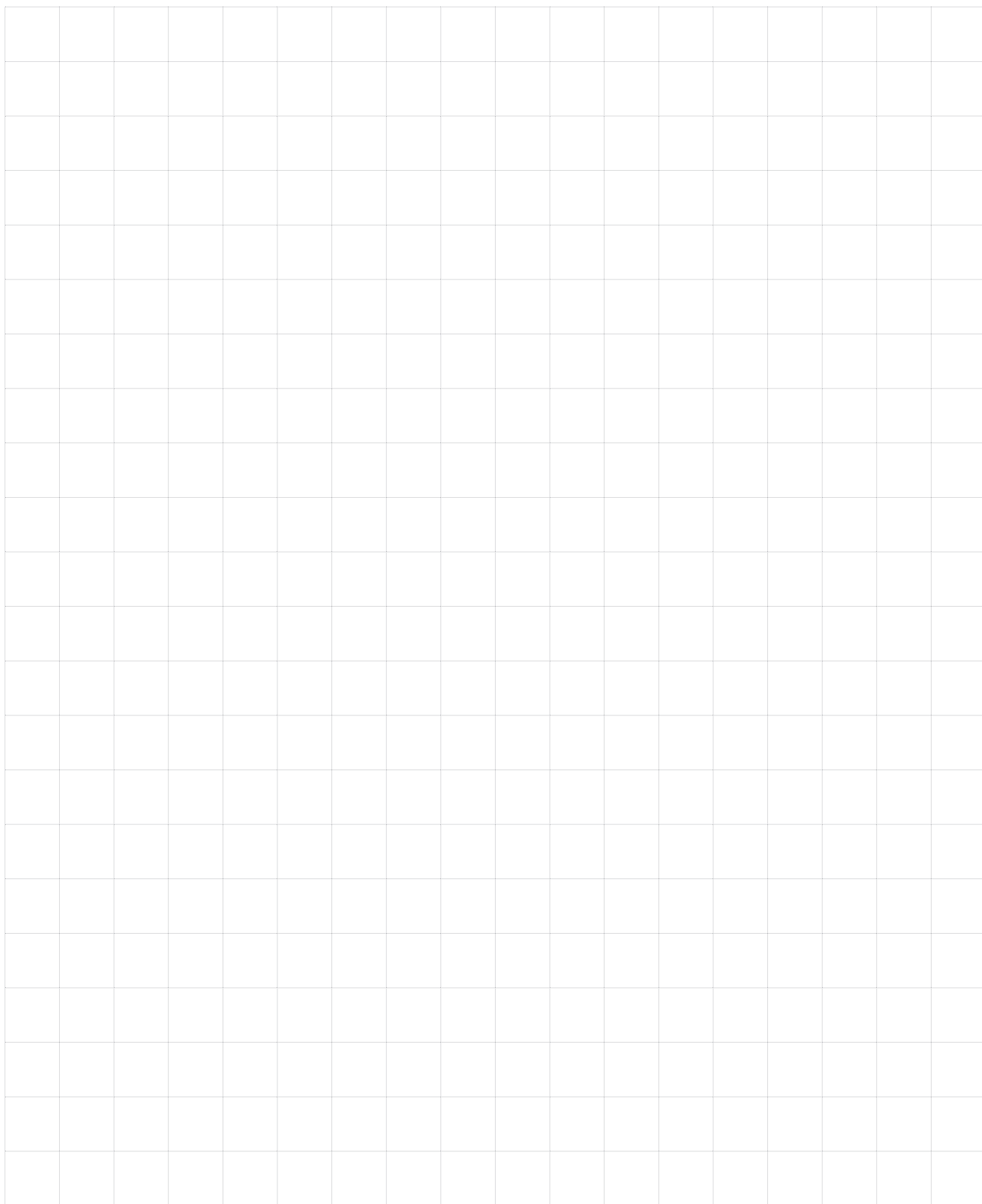
Die Entdeckung von Vitamin D (alternativ: Cholecalciferol) beruht auf der Suche nach einem Heilmittel gegen die Rachitis und der Beobachtung, dass bestimmte Lebensmittel wie Lebertran, Butter oder Milch bzw. die Bestrahlung mit Licht in der Lage sind, die Rachitis zu heilen. Da zum Zeitpunkt der Entdeckung bereits die Vitamine A, B und C bekannt waren, wurde die antirachitische Substanz als Vitamin D bezeichnet. Die Bezeichnung Vitamin leitet sich von „Vita“ für Leben und „Amin“ für stickstoffhaltige Verbindungen ab. Zum Zeitpunkt der Entdeckung ging man von der These aus, dass alle lebensnotwendigen Stoffe eine Aminofunktion tragen, beides trifft aber nicht zu.

Vitamin D ist ein Prohormon, welches durch 2-Hydroxylierungsreaktionen bioaktiviert wird. Vitamin D-Mangel führt zu Rachitis und weiteren Störungen im Bewegungsapparat. Der Schwellenwert, ab wann eine Substitution mit Vitamin D<sub>3</sub> stattfinden soll, wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Effekte von Vitamin D auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel werden als die „klassischen Vitamin D-Effekte“ bezeichnet, die nichtklassischen Effekte umfassen beispielsweise die Immunmodulation und vaskuläre Effekte. In diesem Zusammenhang wurde vermutet, dass Vitamin D eventuell ein therapeutisches Potenzial bei Erkrankungen wie Diabetes, Tumoren, Hypertonie, kardiovaskulären und renalen Komplikationen oder bei Infektionskrankheiten haben könnte.

Im Rahmen des Vortrags werden die verschiedenen Aspekte der Supplementierung mit Vitamin D beleuchtet.







mit freundlicher Unterstützung von



Vortrag 4: 8. Oktober 2022 um 18.40 Uhr

# **SARS-CoV-2: das Virus, die Impfstoffe und ihr Sicherheitsprofil**

Univ. Prof. Dr. Rolf Marschalek  
Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Biozentrum, Universität Frankfurt

Vortrag im Rahmen der Seggauer  
Fortbildungstage 2022

# SARS-CoV-2

## Das Virus, seine Wirkung und Impfstoffe



**Prof. Dr. Rolf Marschalek**  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
FB Biochemie, Chemie & Pharmazie  
Goethe-Universität Frankfurt/Main

# **SARS-CoV-2**

## **Das Virus, seine Wirkung und Impfstoffe**

### **Das pandemische Virus**

Systematik, Aufbau, Gene

### **Seine Wirkung im Körper**

physiologische Wirkung auf unser Immunsystem

### **Impfstoffe**

Welche gibt es, wie wirken sie, Impfquote, VOC's, 3. Impfung



# Nach der Infektion: systemische Reaktionen gegen das Virus

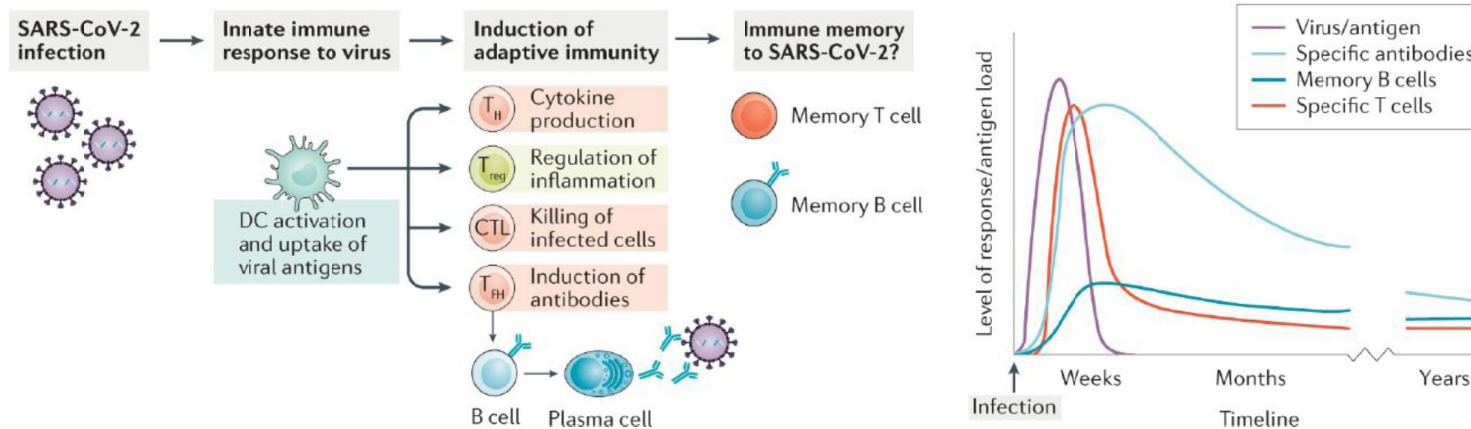
Zu erwartende Immunreaktion:

Typ I Interferon Antwort (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ ): **pro-inflammatorische Antwort** -> angeborenes Immunsystem

Typ III Interferon Antwort (IFN- $\lambda$ ): Virusabwehrgene

B-Zell Antwort: Produktion von (neutralisierenden) **Antikörpern**

NK-Zell- und T-Zell-Antwort: **Hilfe** und **zytotoxische Reaktionen**



## Was läuft schief bei SARS-CoV-2?

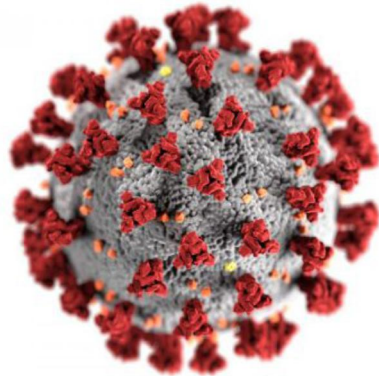
Was ist mit dem Interferon Signalingweg?

Woher kommen die Organschäden (Herz, Lunge, Niere, ZNS) ?

# Das pandemische Virus

*Fakten und Grundlagen zum Virus*

**SARS-CoV-2**  
 Ordnung Nidovirales  
 Familie: Coronaviridae



**humanpathogene Coronaviren**

Virus	Isolation	Genus	Rez	Erkrankung
HCoV-OC43	1960	β	ACE2	Erkältung
HCoV-229E	1962	α	APN	Erkältung
SARS-CoV-1	2003	β	ACE2	SARS / Mortalität 9%
HCoV-NL63	2004	α	ACE2	Erkältung
HCoV-HKU1	2005	β	ACE2	obere und untere Atemwege
MERS-CoV	2012	β	DPP4	SARS / Mortalität >30%
SARS-CoV-2	2019	β	ACE2	COVID-19

\* für 5-10% aller saisonalen, nicht durch Influenza verursachten Atemwegserkrankungen verantwortlich

ACE2: Angiotensin I-convertierendes Enzym; APN: Aminopeptidase N; DPP4: Dipeptidyl Peptidase 4

2002 - SARS-CoV-1

zwischen dem 01.11.2002 und dem 31.07.2003  
 8096 Infizierte • 774 Tote (9,6%)

2012 - MERS-CoV

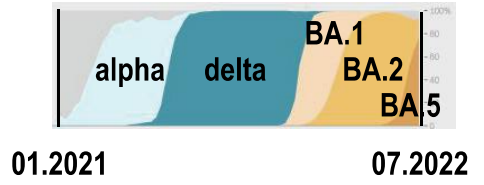
zwischen dem 01.04.2012 und dem 31.01.2018  
 2143 Infizierte • 750 Tote (34,9%)

2019 - SARS-CoV-2

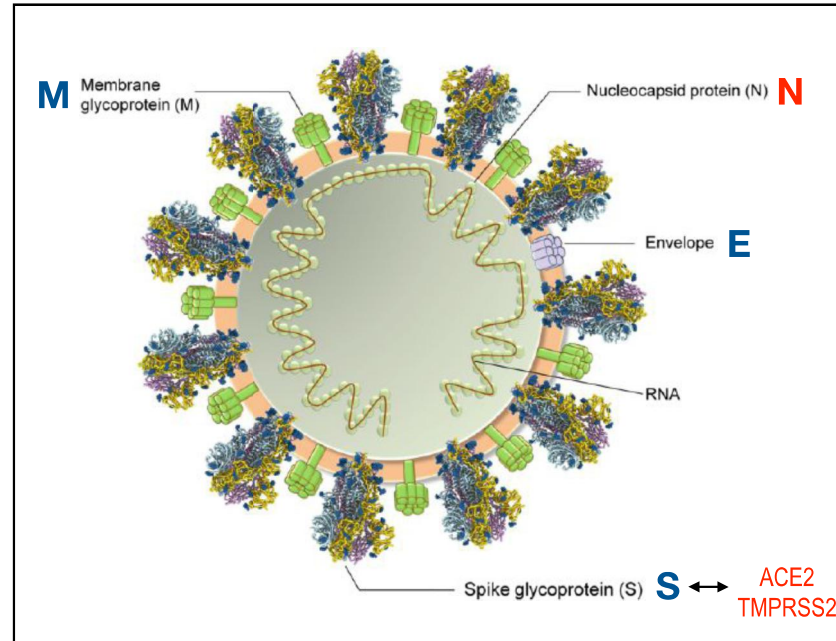
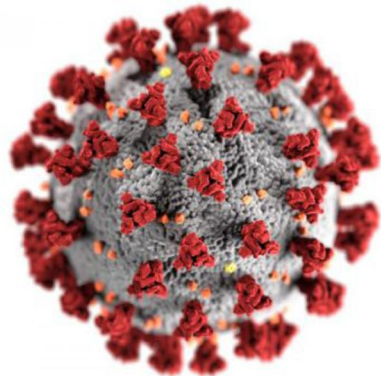
zwischen dem 01.01.2020 und dem 20.07.2022  
 570.069.038 Infizierte • 6.392.468 Tote (1,12%)

zwischen dem 01.01.2020 und dem 20.07.2022  
 30 Mio Infizierte • 143 K Tote (0,48%)

derzeit  
 Platz 5  
 weltweit



**SARS-CoV-2**  
 Ordnung Nidovirales  
 Familie: Coronaviridae



**Steckbrief**

Ø 120 nm

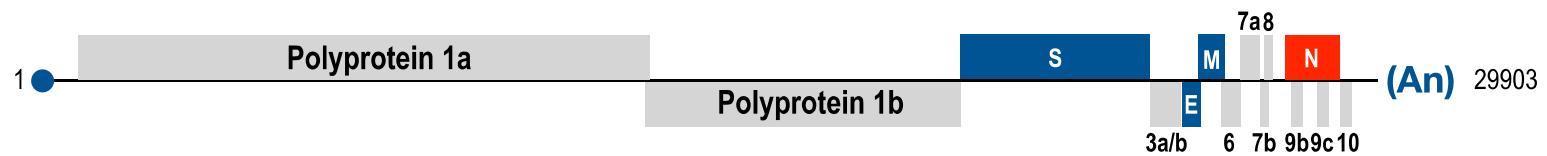
29.903 nt

2 Polyproteine: NSP1-16

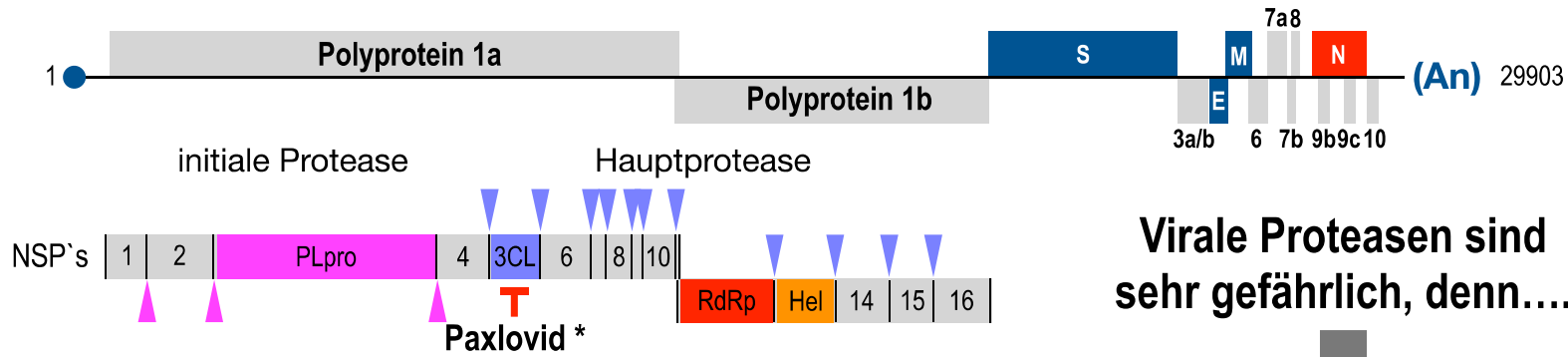
**S-E-M-N**

8 weitere, akzezorische Proteine

(3a, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10)



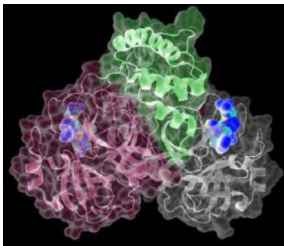
Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell. 2020 May 14;181(4):914-921.e10.



\* bedingte Zulassung in der EU seit Feb 2022

NSP01/02: ELNGG•AYTRYV  
 NSP02/03: TLKGG•APTKVT  
 NSP03/04: ALKGG•KIVNNW  
 L-GG•A

Prof. Rolf Hilgenfeld (Uni Lübeck)  
 alpha-Ketoamid-Inhibitor gegen die 3CL von SARS1



NSP04/05: SAVLQ•SGFRKM  
 NSP05/06: GVTFQ•SAVKRT  
 NSP06/07: VATVQ•SKMSDV  
 NSP07/08: RATLQ•AIASEF  
 NSP08/09: AVKLQ•NNELEP  
 NSP09/10: TVRLQ•AGNATE  
 NSP10/11: EPMLQ•SADAQS  
 -  
 NSP12/13: HTVLQ•AVGACV  
 NSP13/14: VATLQ•AENVTG  
 NSP14/15: FTRLQ•SLENVA  
 NSP15/16: YPKLQ•SSQAWQ  
 -LQ•S/A-

**Virale Proteasen sind sehr gefährlich, denn....**



diese **Proteasen** spalten auch körpereigene Eiweiße, die dann als „**Neoantigene**“ adverse immunologische Reaktionen hervorrufen, und so Autoimmunerkrankungen induzieren können !

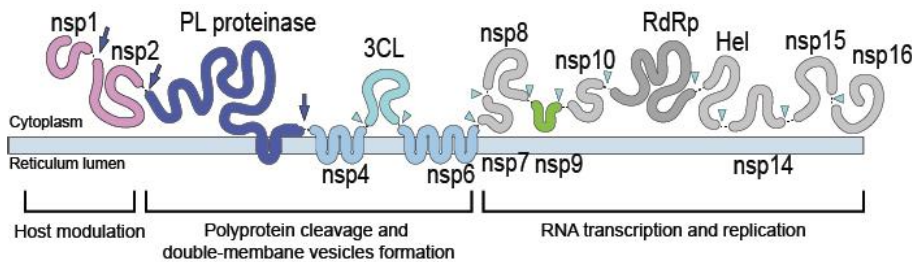
„normales Eiweiß“



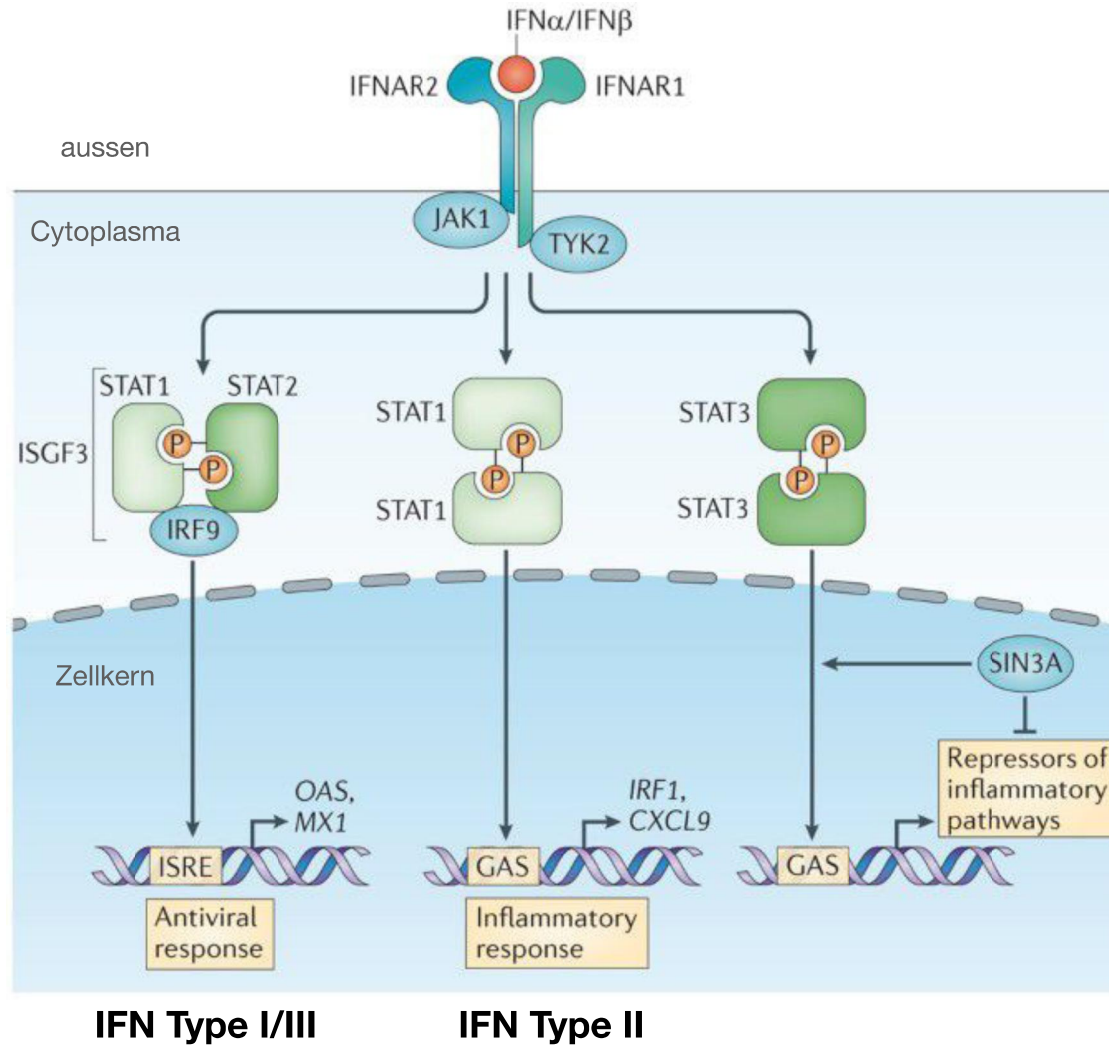
Neo-Antigen

**9/10 Antikörpern in COVID-19 Patienten sind Auto-Antikörper!**

Kreye et al. 2020. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. *Cell* **183**, 1058-1069



# Die Interferon Antwort ist essentiell zur Abwehr von Virusinfektionen

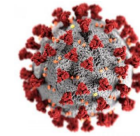
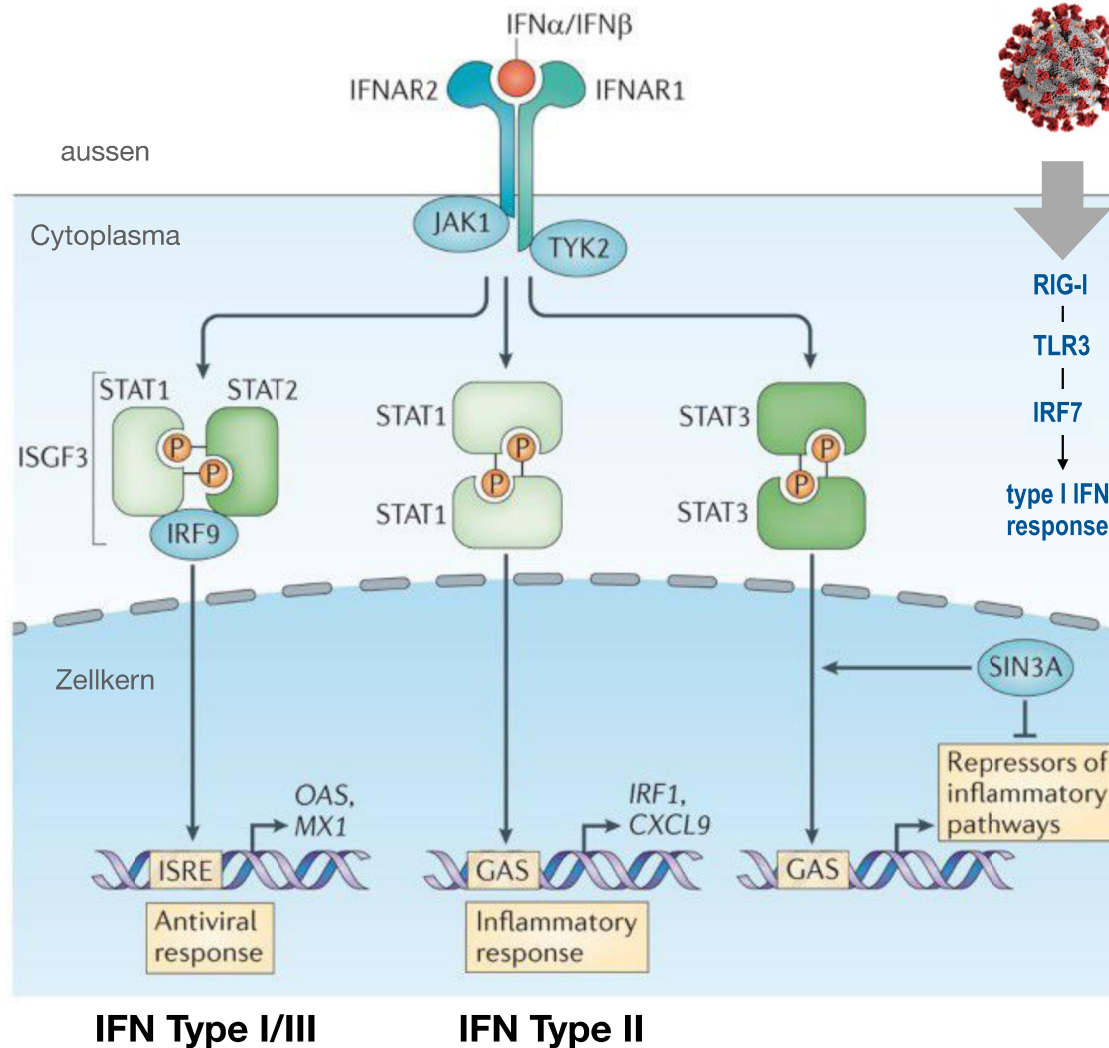


**Typ I IFN's**  
( $\alpha/\beta$ -Interferone)  
wirken  
pro-inflammatorisch

**Typ III IFN's**  
( $\lambda$ -Interferone)  
weniger inflammatorisch  
inhibiert die virale Replikation  
verbessert die epitheliale  
Barriere

ein effektiver IFN I/III  
Response kann Viren  
eliminieren !

# Die Interferon Antwort ist essentiell zur Abwehr von Virusinfektionen



SARS-CoV-2

## IFIT's

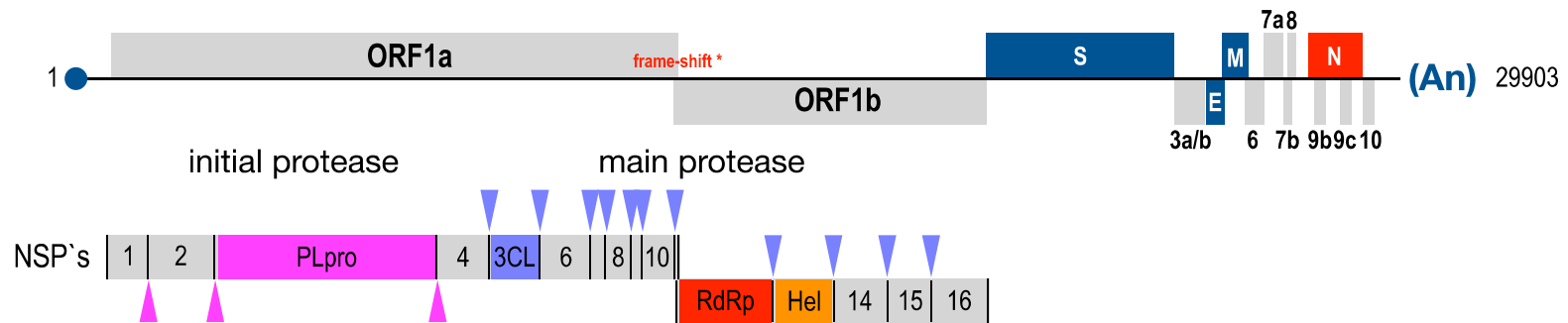
Interferon-induziertes antivirales **RNA-Bindeprotein** welches spezifisch an **ssRNA mit einem 5'-triphosphate bindet (PPP-RNA)**.

## ISG15

ISG15 ist ein Typ I IFN induziertes Protein welches sowohl als extrazelluläres Zytokin, als auch als intrazellulärer **Protein modifier** (ähnlich wie Ubiquitin!) an neu hergestellte Proteine kovalent gebunden wird.

## RSAD2 / Viperin

**inhibiert viele DNA und RNA Viren**. Viperin ist eine SAM-Enzym und **produziert den Kettenterminator ddhCTP** (3'-deoxy-3', 4'didehydro-CTP), sodass die virale **RNA dependent RNA polymerase (RdRp)** effektiv inhibiert wird.



SARS-CoV-2 proteins (n=28)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	S	3a	E	M	6	7a	7b	8	N	9b	9c	10
DNA replication	■																											
Epigenetic and gene-expression regulators					■			■					■						■									
Vesicle trafficking		■				■	■			■								■	■	■					■			
Lipid modification																	■											
RNA processing and regulation								■																	■			
Ubiquitin ligases																											■	
Signalling							■						■												■	■		
Nuclear transport machinery									■						■							■						
Cytoskeleton	■												■															
Mitochondria				■				■																			■	
Extracellular matrix									■																			
Destruction of endogenous mRNA	■																											
Block of HDAC2 and inflammation					■																							
Interference w Interferon pathways	■	■									■	■	■	■	■			■	■	■	■				■	■		
Secretory pathway / SRP								■																				

Gordon et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020 Jul;583(7816):459-468.  
 Lei et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun* 11, 3810 (2020).



## Interferon Antwort im Jahr 2020 (bvwp\*)

Normale Reaktion des  
Immunsystems (~80%)



Typ I/III IFN



virales Abwehrprogramm



Schützende  
Immunität

Wenn es schief geht  
(~20%)

(e.g. OAS1 SNP)  
Genetische Defekte  
im IFN Signalweg  
AA@IFN\*\*  
10 virale Proteine



Alter der Patienten  
entzündliche  
Vorerkrankungen



Organschäden durch  
**Hyperinflammation  
und Auto-Antikörper:**

Lunge, Herz, Niere, ZNS, GIT

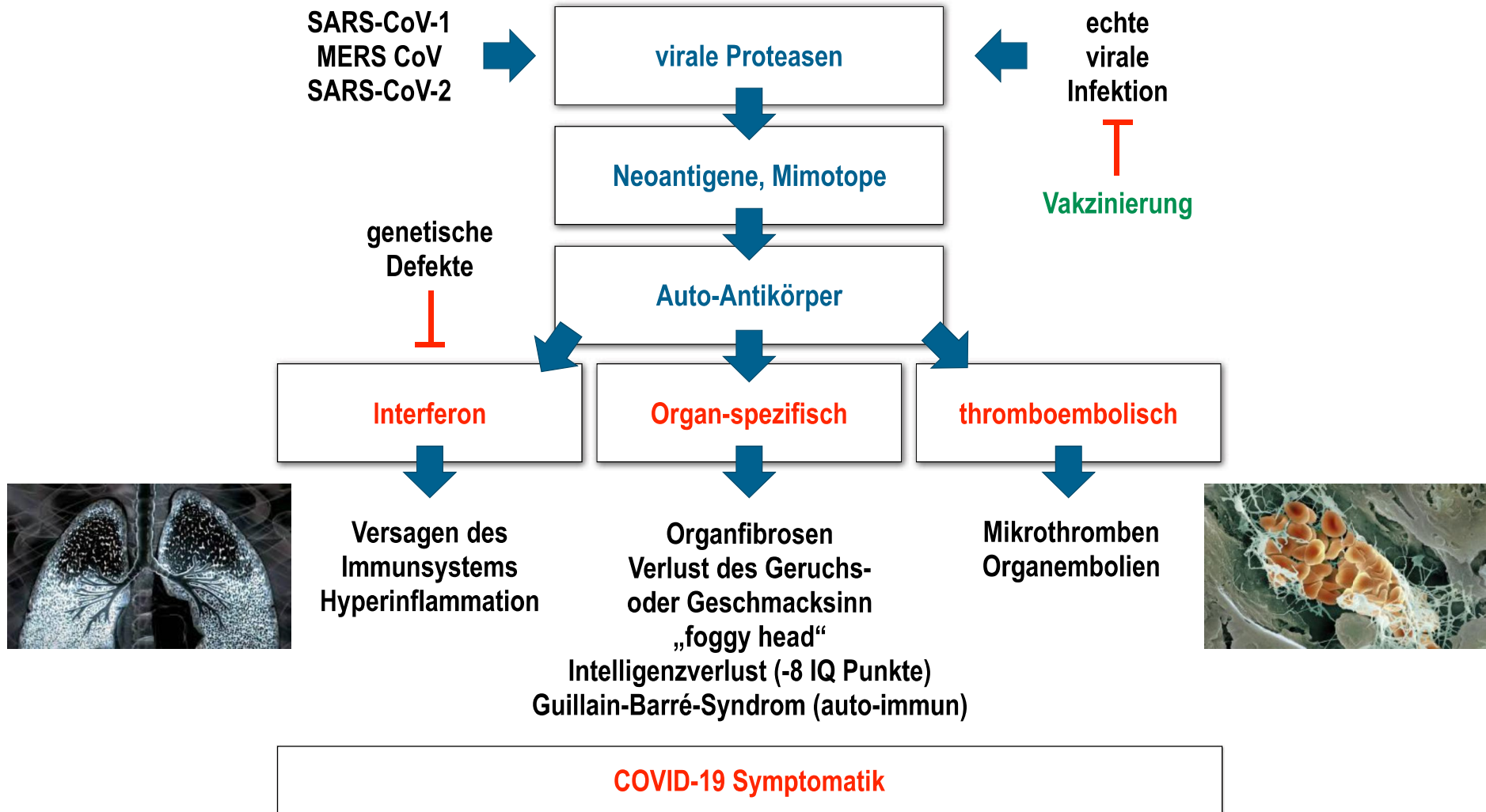


**COVID-19**

Multisystemisches Entzündungssyndrom bei  
Kindern (ca. 1-2 Monate nach Infektion)  
**MIS-C** zeichnet sich durch IL6 aus, **KS** durch  
hohe Level an IL6 und IL17A

\*before vaccination was possible

# Auto-Antikörper



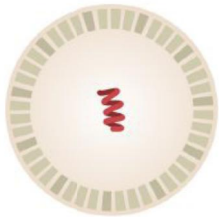
## Interim Zusammenfassung

SARS-CoV-2 ist ein gefährliches, aerosoles Virus:  
es kompromittiert unser Immunsystem auf vielfältige  
Art und Weise (blockiert IFN-Antwort, blockiert  
Antikörperbildung, blockiert Immunreaktionen)  
es zeigt eine gemittelte Letalität von 2,45% (0,2%  
bei Omikron; mit altersabhängiger Verteilung)  
nach Infektionen können  
systemische Autoimmunerkrankungen  
auslöst werden (MIS-C, Long-Covid bei 2-6%;  
betrifft alle Altersgruppen - auch bei Omikron)

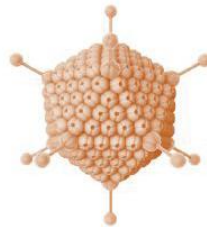
# Verfügbare Impfstoffe (ab 2021)

# EMA/PEI-genehmigte Vakzine in Europa/Deutschland

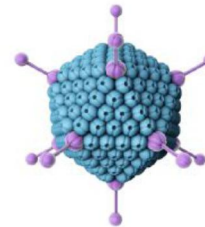
mRNA/Nano vesicle



ADZ1222



Ad26.CoV2.S



seit 2022



VACCINE NAME: Comirnaty (also known as tozinameran or BNT162b2)  
EFFICACY: 91%  
DOSE: 2 doses, 3 weeks apart  
TYPE: Muscle injection  
STORAGE: Freezer storage only at -13°F to 5°F (-25°C to -15°C)



VACCINE NAME: Vaxzevria (also known as AZD1222, or Covishield in India)  
EFFICACY: 74% against symptomatic Covid19; 100% against severe or critical Covid-19.  
DOSE: 2 doses  
TYPE: Muscle injection  
STORAGE: Stable in refrigerator for at least 6 months



VACCINE NAME: NVX-CoV2373  
EFFICACY: 90.4%  
DOSE: 2 doses, 3 weeks apart  
TYPE: Muscle injection  
STORAGE: Stable in refrigerator

gibt es ab dem 21.2.22

typische Spaltvakzin mit Adjuvanz



VACCINE NAME: mRNA-1273 or Spikevax  
EFFICACY: Preventing Covid-19 illness: 93.2%. Preventing severe disease: 98.2%.  
DOSE: 2 doses, 4 weeks apart  
TYPE: Muscle injection  
STORAGE: 30 days with refrigeration, 6 months at -4°F (-20°C)



VACCINE NAME: Ad26.CO2.S  
EFFICACY: 72% in United States, 68% in Brazil and 64% in South Africa  
DOSE: 1 dose  
TYPE: Muscle injection  
STORAGE: Up to two years frozen at -4° F (-20° C), and up to 6 months refrigerated at 36-46° F (2-8° C).

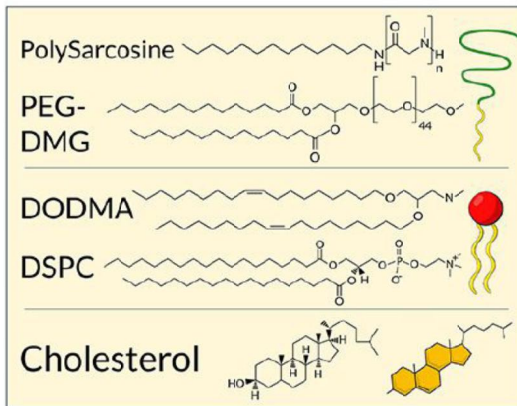
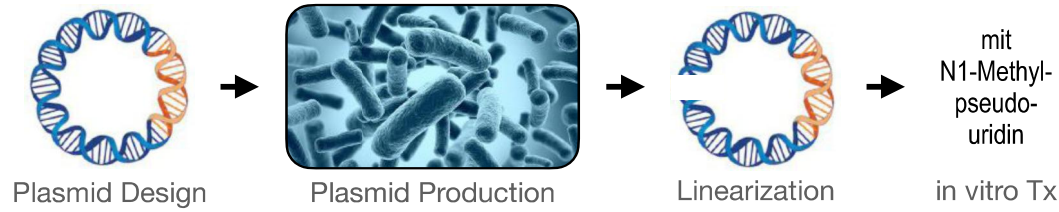


zugelassen von EMA am 24.06.22

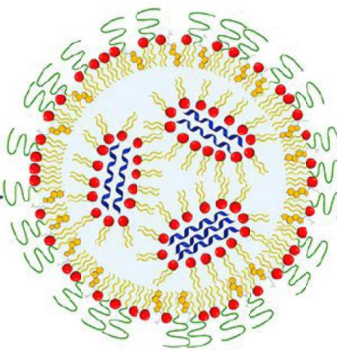
Inaktiviertes Virus mit Adjuvanz

Effektivität ~90% gegen Original Virus

# mRNA Vakzine und das Spike-Antigen



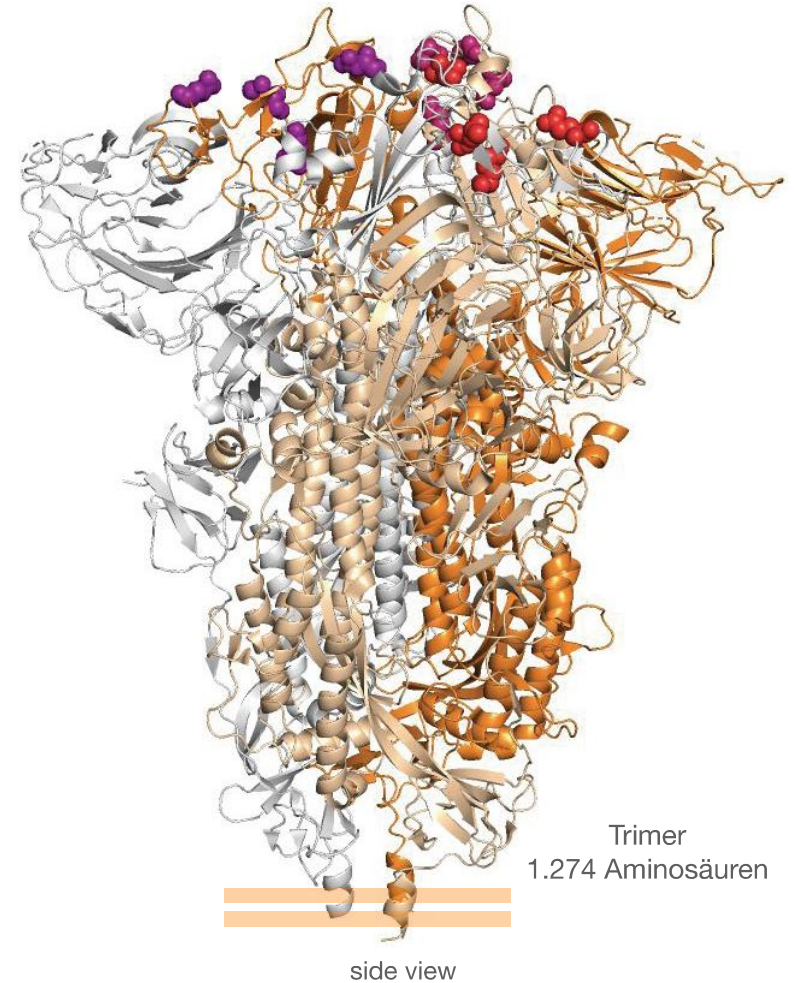
verbleibt für 2-3 Tage im Körper



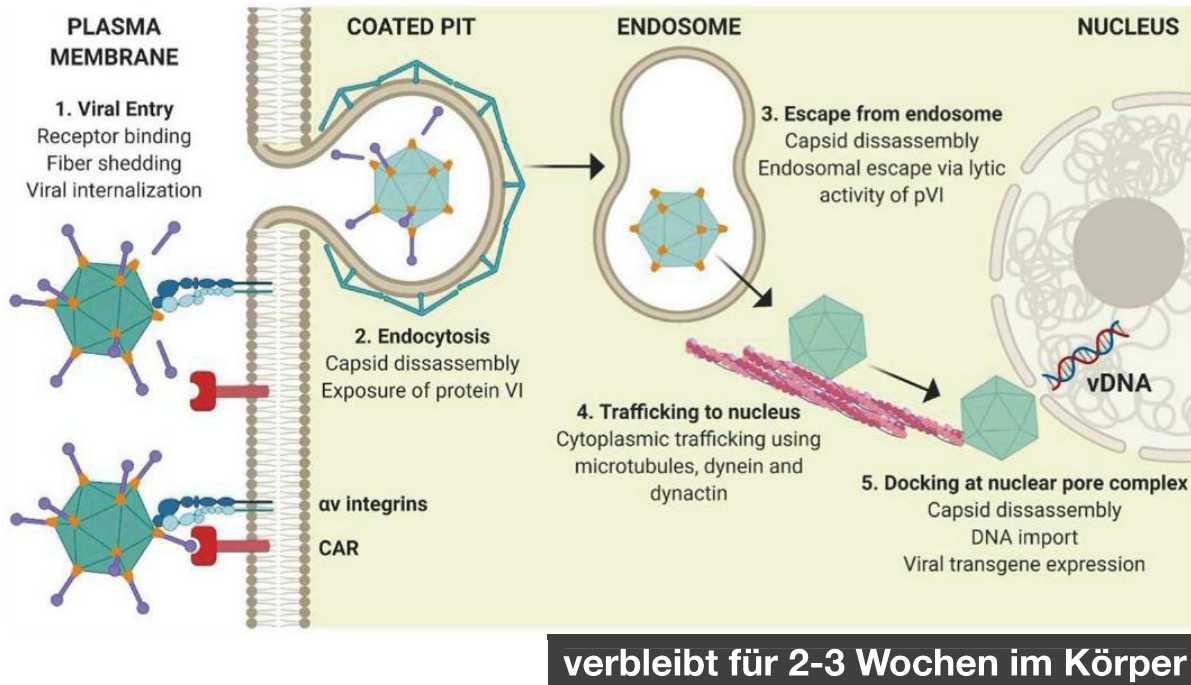
RNA



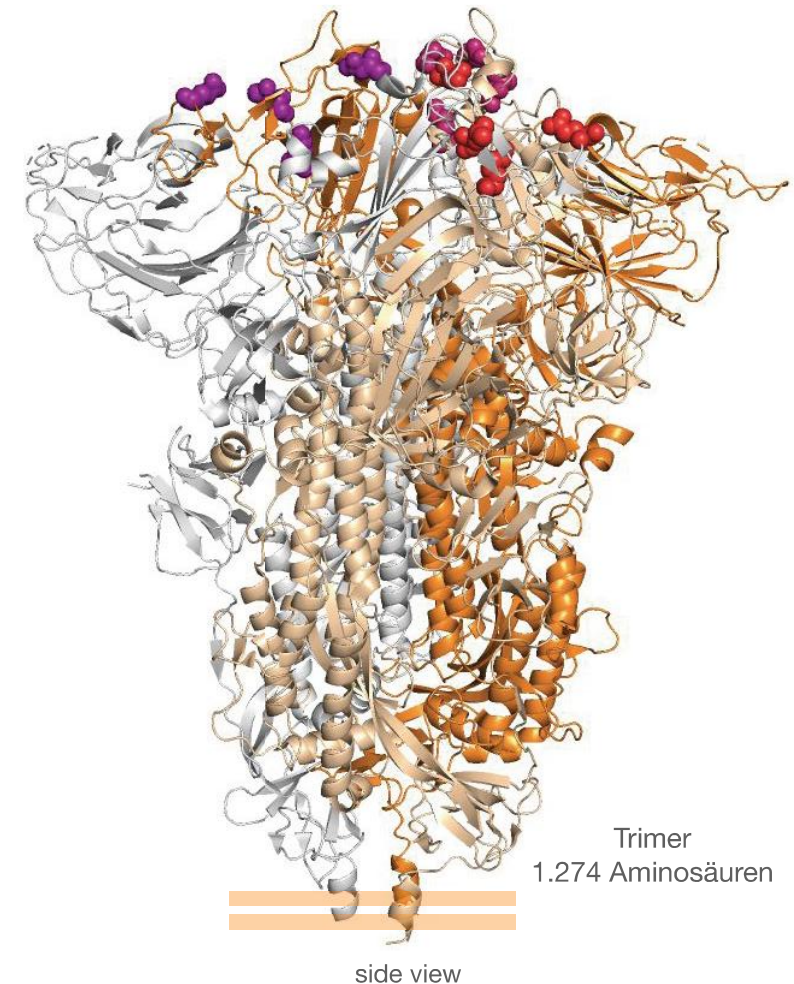
BionTech  
Moderna



## Vektor-basierte Vakzine und das Spike-Antigen

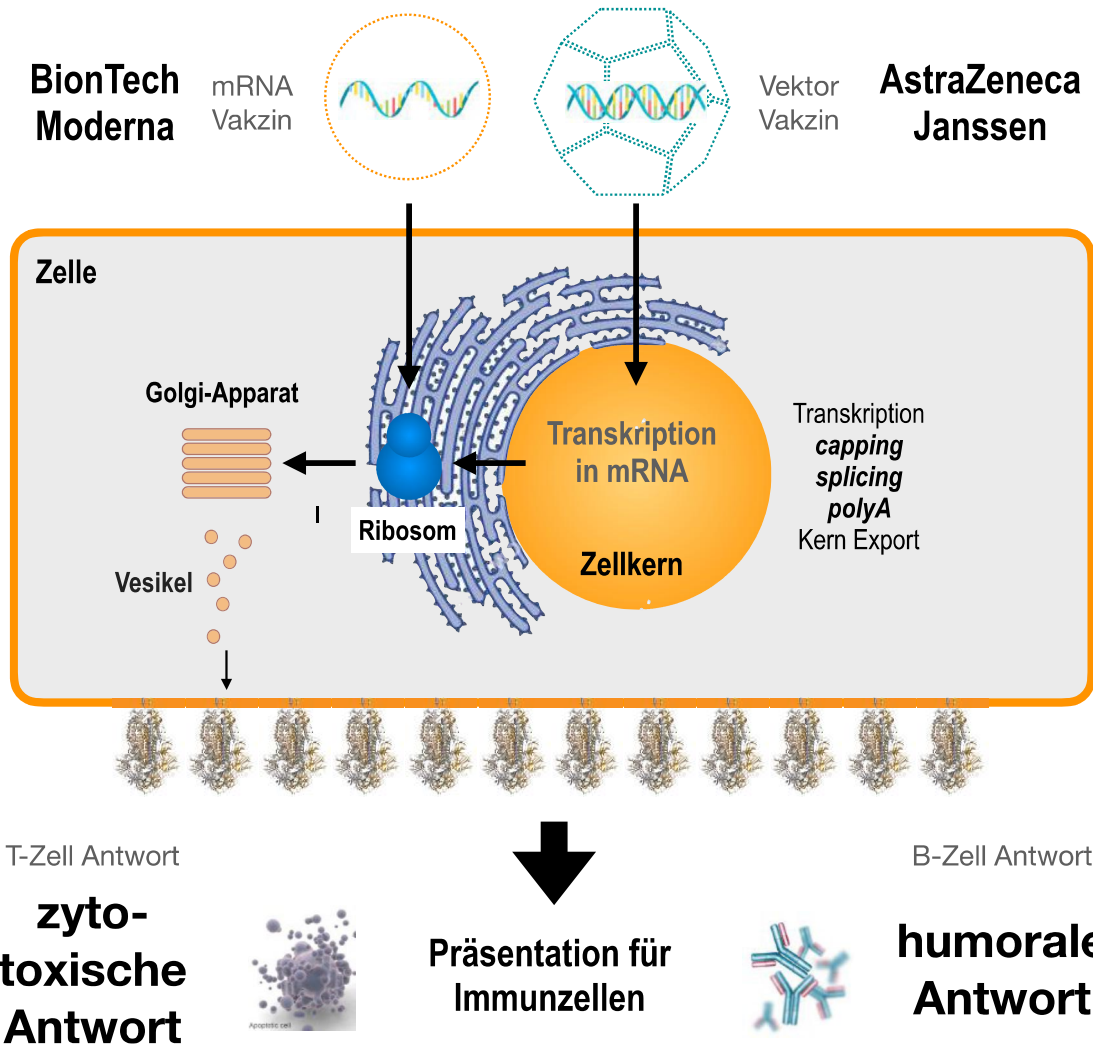


HAd26 - Janssen/Johnson&Johnson (**J&J**)  
ChAdOx1 - Oxford Jenner Institute/AstraZeneca (**AZ**)  
HAd5 & HAd26 - Sputnik



Coughlan L. Factors Which Contribute to the Immunogenicity of Non-replicating Adenoviral Vected Vaccines. Front Immunol. 2020 May 19;11:909.

# Funktionsweise der verschiedenen Impfstoffe



machen T- und B-Zell Antwort

**Wichtig:** alle 2021 zugelassenen Impfstoffe sind *per definition* TOTIMPFSTOFFE, verhalten sich aber aufgrund ihres Mechanismus wie LEBENDIMPFSTOFFE

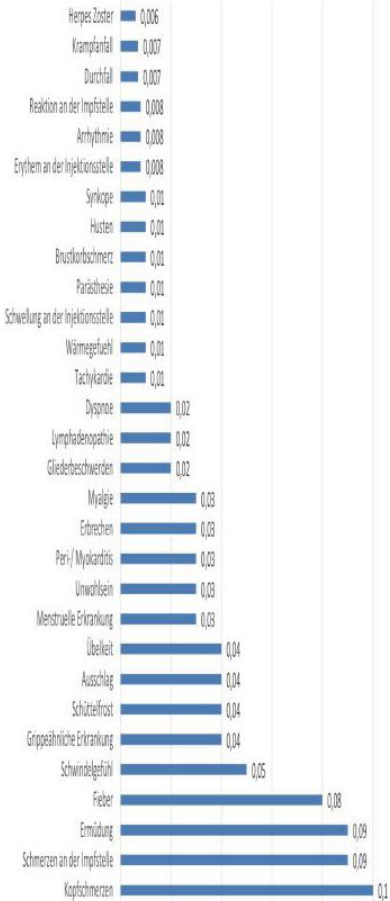
**Novavax/Valneva** sind TOTIMPFSTOFFE und machen deshalb nur B-Zell Antwort

leider unwirksam gegen Omikron



## Sicherheitsbericht PEI - datiert 23.12.2021

### Meldungen bezogen auf 1000 Impfungen



Firma	Biontech/Pfizer	Moderna	Oxford/AZ	Janssen/J&J
<b># Impfungen</b>	96.606.131	10.576.131	12.703.030	3.462.557
<b># Komplikationen</b>	113.792	28.289	46.325	7.758
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	1.178	2.675	<b>3.647</b>	2.241
<b>Anaphyllaxie</b>	550	55	101	10
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	6	5	8	3
<b>Myo/Perikarditis</b>	1245	309	0	0
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	0	0
<b>TTS</b>	36	5	200	24
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	0,4	0,5	<b>15,7</b>	<b>6,9</b>
<b>ITP</b>	314	28	269	23
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	3	3	<b>21</b>	7
<b>GBS</b>	140	14	112	48
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	1	1	<b>9</b>	<b>14</b>
<b>Todesfälle</b>	295	20	201	21
<b>Fälle/Mio Injektionen</b>	3	2	<b>16</b>	6

### Todesfälle 2021

pro Million Einwohner:  
11.875

davon

**Herz-Kreislauf**  
4.072

**Krebs**  
2.886

**COVID-19**  
937

**Alkohol**  
891

**Respirationstrakt**  
738

**Psychische Erk.**  
696

**Gewalt/Unfall**  
503

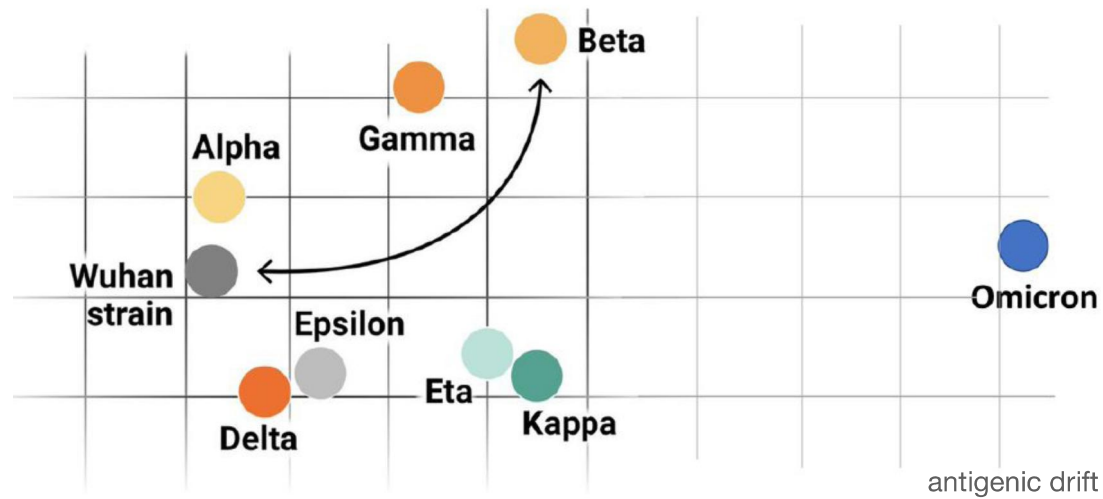
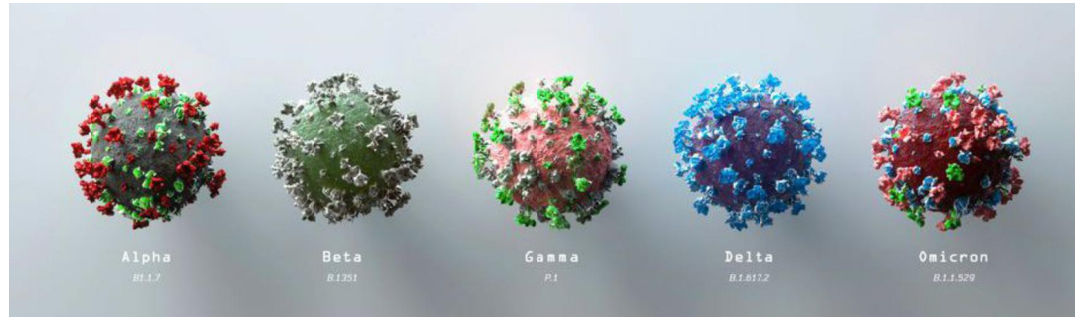
**Stoffwechsel**  
405

Bei Erwachsenen liegt die TTS-Inzidenz bei 3 Neuerkrankungen / Mio Einwohner pro Jahr

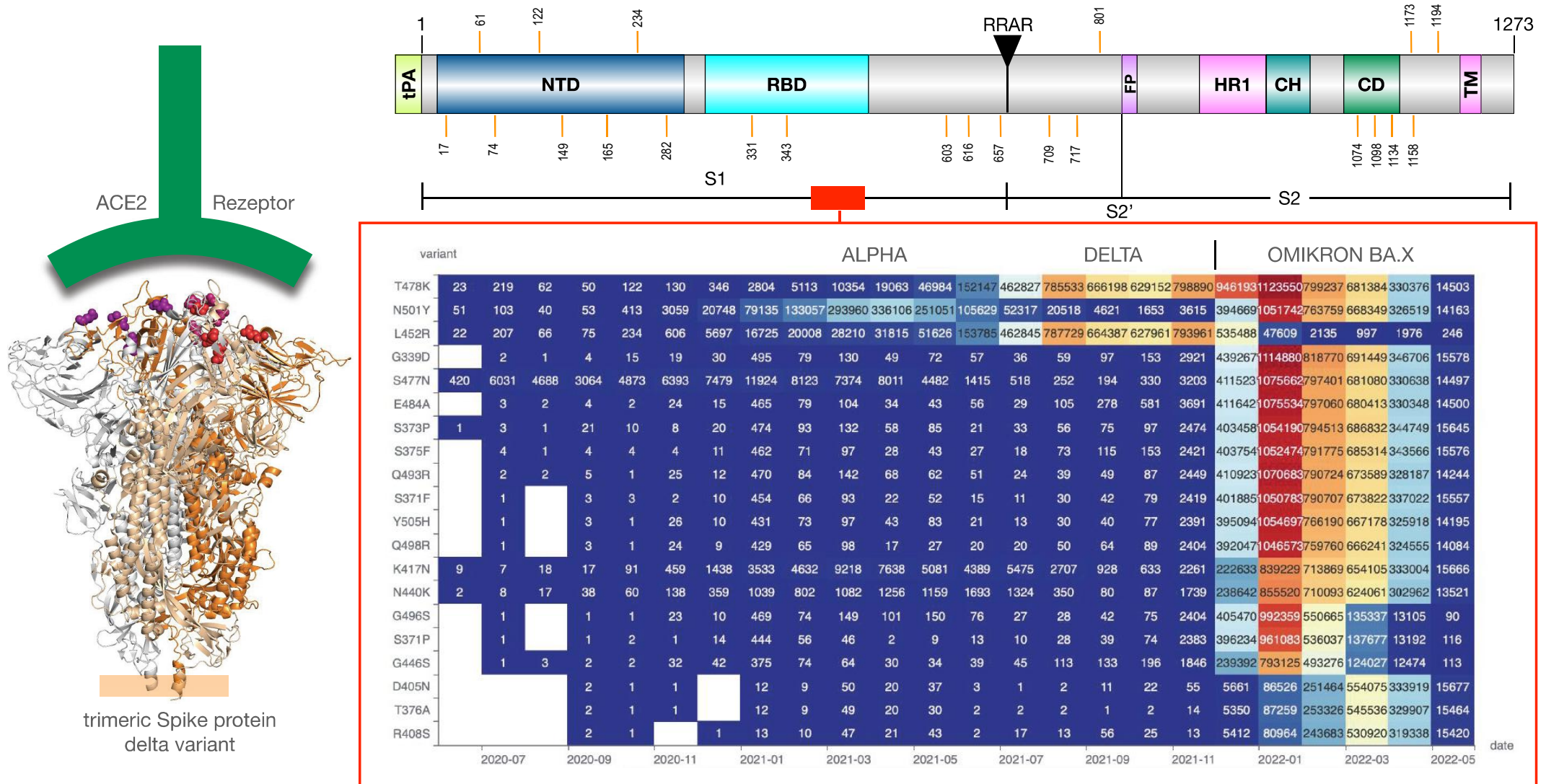
Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 20 - 40 Neuerkrankungen / Mio Einwohner pro Jahr

Guillain-Barré-Syndrom (**GBS**) ist ein schweres neurologisches Krankheitsbild. Die natürliche Inzidenz von GBS wird für Nordamerika und Europa auf 8 bis 19 Neuerkrankungen / Mio Einwohner pro Jahr geschätzt.

# Mutationen von SARS-CoV-2



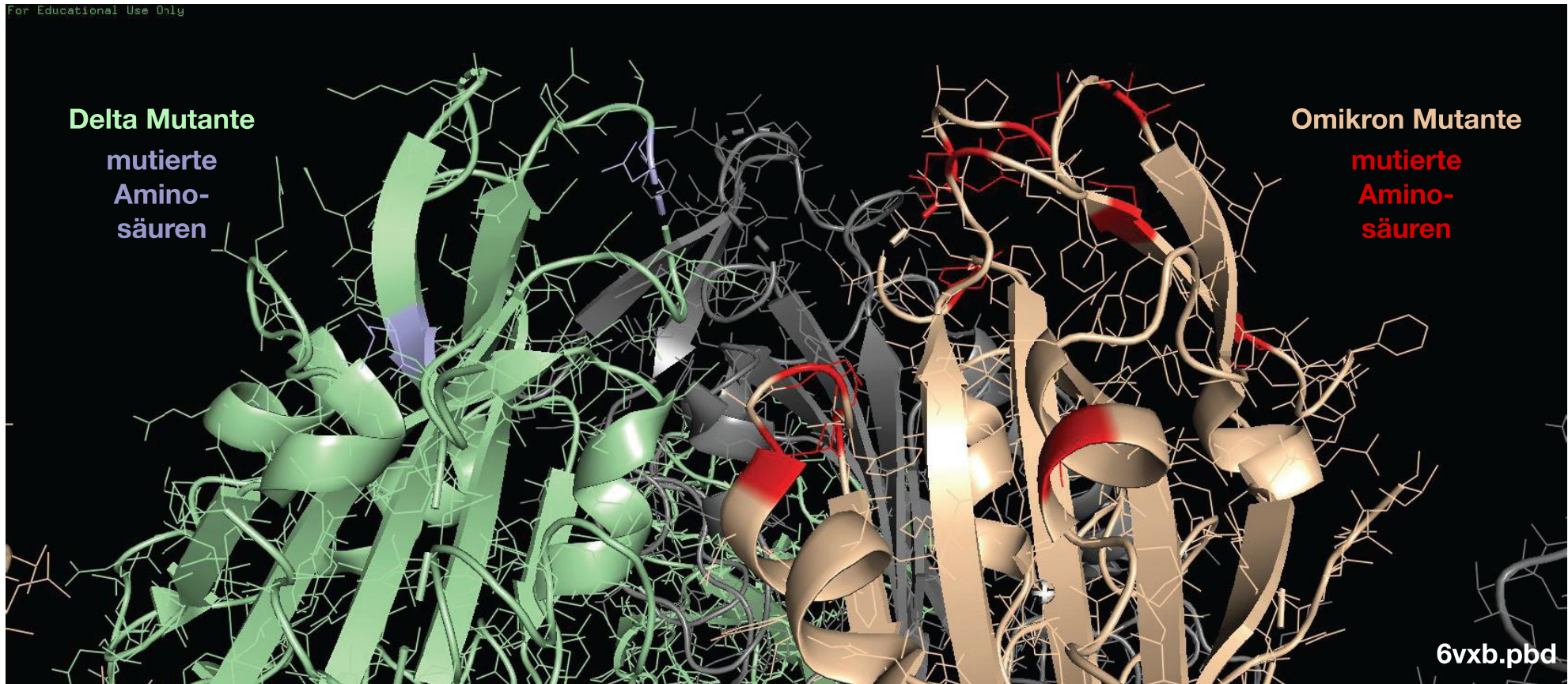
# VOC: Mutationen im SARS-COV-2 Spike Proteins



Virus-Tracker Webseite: Stand 16.5.2022

# OMIKRON

## Teil der RBD Domäne des Spike Proteins bindet an den ACE2 Oberflächenrezeptor



**wahrscheinlich entstanden durch  
natürliche Selektion in normal  
infizierten Patienten  
(Dauer der Infektion: Tage)**

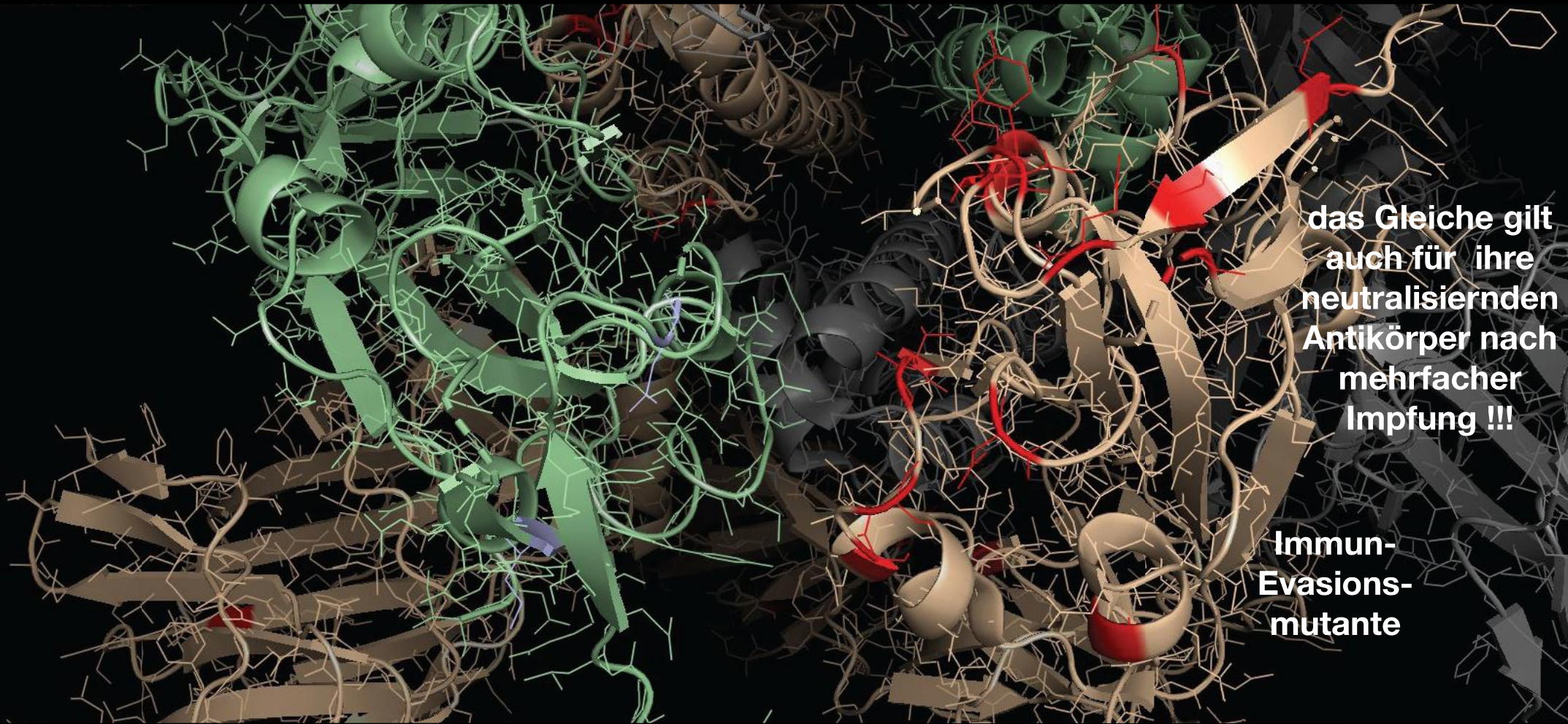
**wahrscheinlich entstanden in  
einem einzigen, immu-  
n-supprimierten Patienten  
(Dauer der Infektion: Monate)**

Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):562-566.

# Spike Trimer aus der Sicht eines ACE2 Rezeptors

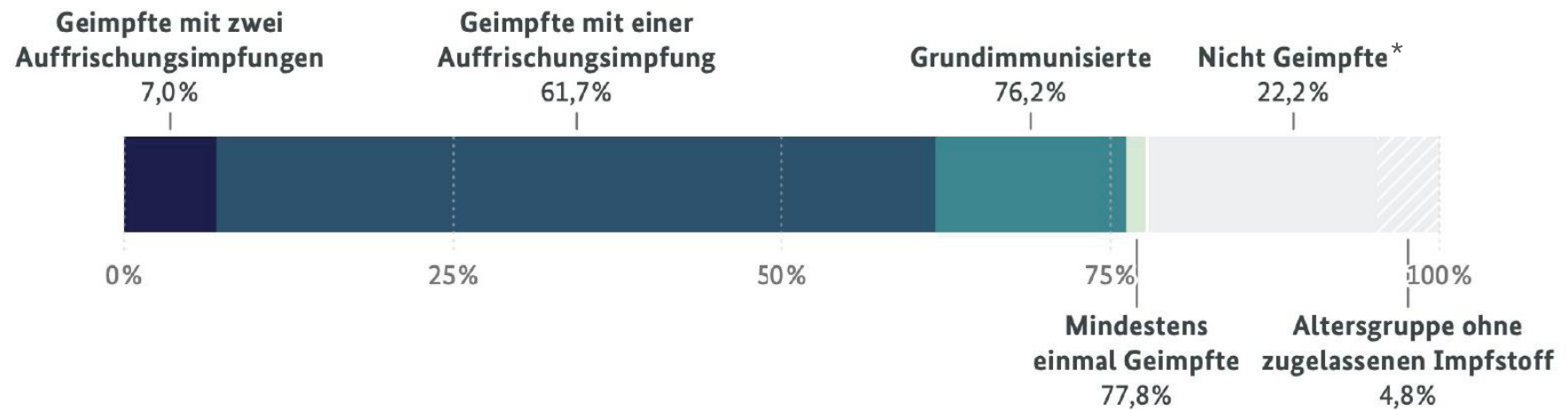
Delta Mutante: Mutationen im Docking head

Omikron Mutante: Mutationen im Docking head



**erwartete Steigerung der Infektiösität: 4-10 fach**

### 3. Impfung - Warum?

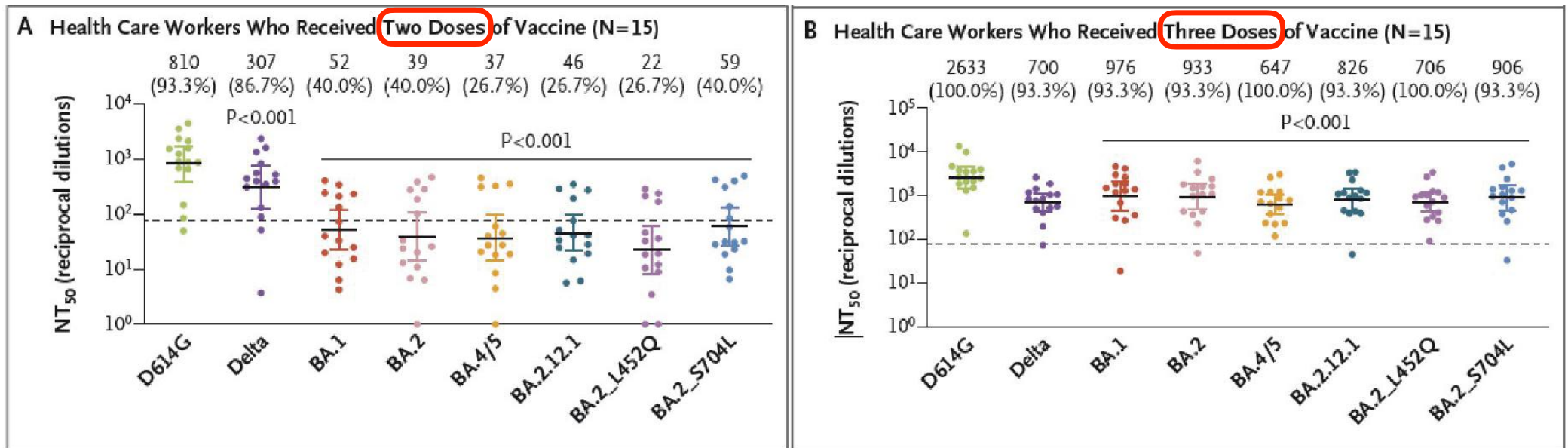


\* 3,9 Mio Impfdosen von Moderna wurden alleine im Juni 2022 vernichtet - weil nicht benutzt!

## Bedeutung und Wirksamkeit der 3. Impfung

3. Impfung erhöht die Schutzwirkung um den Faktor 10-20 !

----- immunologische Reaktionsfähigkeit



Saif et al., 2022. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. NEJM 386;26 nejm.org June 30, 2022

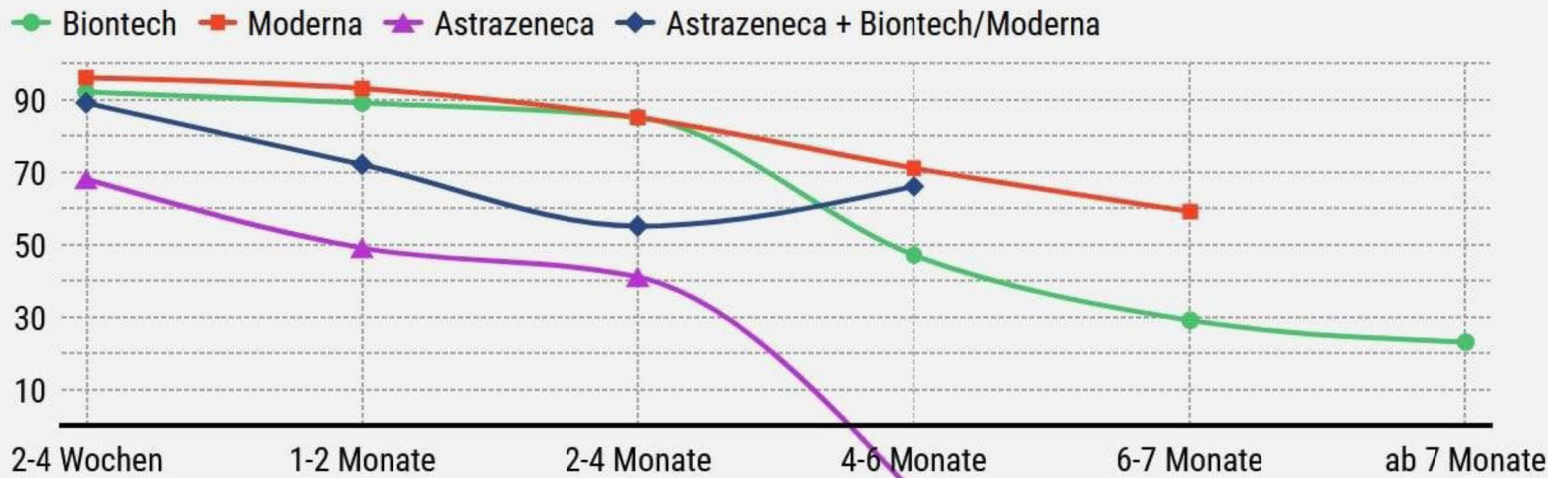
**Die 3. Impfung sollte Teil eines normalen Impfschemas sein - wie bei vielen anderen Impfungen auch !**

Eine 4. Impfung nur für bestimmte Personen sinnvoll (z.B. ab 70 J, in Pflegeeinrichtung, Immunsupprimierte ab 5 J, Med Einrichtung ab 16 J)

## Abnahme von Serum-Antikörpern nach Impfungen

### Wie lange wirken die Impfungen?

Einige Monate nach der zweiten Dosis sinkt der Schutz vor einer symptomatischen Covid-19-Erkrankung je nach Impfstoff mehr oder weniger stark.



Abnahme der Antikörpertiter im Blutserum nach Wochen - Monaten ist ein völlig normaler Prozess und Teil einer sog. gesunden, immunologischen Homöostase Reaktion

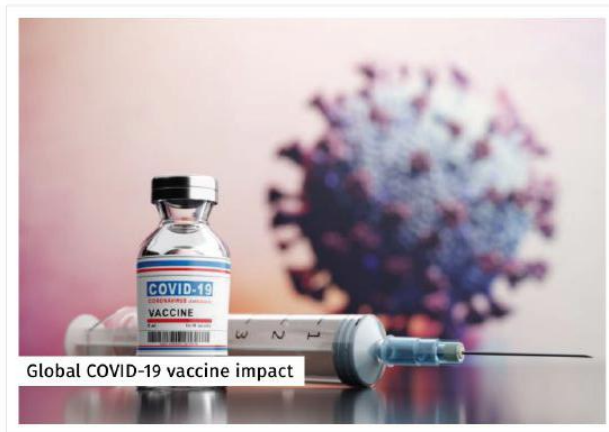
**Was in diesen Publikationen nie gemessen wurde: das rasante Ansteigen der Antikörper nach einer erneuter Infektion - produziert durch unser B- und T-Gedächtniszellen**



# Impfungen haben ca. 20 Millionen Menschen das Leben gerettet

## Vaccinations may have prevented almost 20 million COVID-19 deaths worldwide

by Emily Head, Dr Sabine L. van Elsland  
 24 June 2022



**Vaccinations estimated to have averted 19.8 million COVID-19 deaths worldwide in their first year, according to the latest Imperial modelling study.**

In the first year of the vaccination programme, 19.8 million out of a potential 31.4 million COVID-19 deaths were prevented worldwide according to estimates based on excess deaths from 185 countries and territories. These findings were published by Imperial College London's MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis in The Lancet Infectious Diseases.

Imperial College London

## Situation in Deutschland

		Pandemie	Impfstoff	Omikron
Jahr	2019	2020	2021	2022 / 2
Einwohner in D	83,09 Mio	83,24 Mio	83,70 Mio	83,76
Geburten insgesamt	778.090	773.144	795.500	333.0000
Geburten/Tag pro Mio Einw.	25,65	25,44	26,03	21,78
Tote insgesamt	939.520	985.572	1.023.723	509.387
Tote / Tag pro Mio Einw.	30,97	32,44	33,50 *	33,32 **
<b>Corona Daten</b>		<b>Mär-Dez</b>	<b>Jan-Dez</b>	<b>Jan-Jun</b>
Corona Fallzahlen		1.735.239	5.415.282	21.855.960
Corona Todeszahlen		33.541	78.388	21.100
Tote /Tag pro Mio Einw.		1,47	2,56	1,65
Letalität		1,93 %	1,44 %	0,096 %

Übersterblichkeit

\* **33,5 statt 35,0**: diese Differenz von 1,5 bedeutet dass allein im **Jahr 2021** insgesamt **45.825 Menschen** das Leben durch die Impfung gerettet wurde;  
 \*\* **33,32 statt 36,65**: diese Differenz von 3,33 bedeutet dass allein in den ersten **6 Monaten im Jahr 2022** insgesamt **42.396 Menschen** das Leben durch die Impfung gerettet wurde.

# Corona Varianten - wie verhält man sich am Besten im Jahr 2022

	WUHAN	ALPHA	BETA	GAMMA	DELTA	EPSILON	ETA	OMIKRON
					ansteckend wie Röteln AI = 0,2			ansteckend wie Mumps AI = 0,8
					<b>DELTA</b>			<b>OMIKRON</b>
	+	++	++			++	++	++++
	++	++	+++			+++	+++	++++
	+	+	+			+	+	++++*
	++++	++++	++++			++++	++++	(++++)**
								++++
angepasster Impfstoff		UK	Südafrika		+ 4. Impfung mit einem angepassten Impfstoff	Californien / USA	UK	Südafrika
		B.1.1.7 - Variante mit insgesamt <b>7 Mut.</b> im Spike-Protein: <b>N501Y</b> , A570D, <b>D614G</b> , P681H, T716I, S982A, D1118H	B.1.351 - Variante mit insgesamt <b>9 Mut.</b> im Spike-Protein: L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, <b>E484K</b> , <b>N501Y</b> , <b>D614G</b> , A701V			B.1.429/B.1.427 - Variante mit insgesamt <b>3 Mut.</b> im Spike-Protein: S13I, W152C, L452R	B.1.525 - Variante mit insgesamt 3 Mut. im Spike-Protein: Q52R, <b>E484K</b> , Q677H	B.1.1.529 - Variante mit insgesamt 30 Mut. im Spike-Protein: A67V, Δ69-70, T95I, G142D/Δ143-145, Δ211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493RQ, G, G496N Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
								<b>ca. 10%</b>
					<b>Gefährlichkeit</b>			

\* Während alle bisherigen Virus-Varianten außerhalb des Körpers nur wenige Stunden überleben, ist die **Omikron-Variante** sehr stabil: **7-8 Tage** auf glatten Oberflächen

\*\* Impfung schützt bei dieser Immun-Evasionsmutante (Omikron) nicht vor Infektion, sondern aufgrund der T-Zellaktivität nur vor schwerer Erkrankung

# Zusammenfassung

Das **SARS-CoV-2 Virus** zeigt ein hohes Gefährdungs-Potential nach Infektionen, weil es...

...**2 Proteasen** hat, die nach Infektion vielfältige Autoimmunerkrankungen induzieren

...den essentiellen **Interferon-Weg** blockiert

...den **lysosomalen Egress-Weg** benutzt, der das **Immunsystem beeinträchtigt**

...zu **Entzündungsreaktionen** führen, die eine normale **Antikörperbildung blockieren**

...die **Produktion von TGF $\beta$**  anschaltet (wirkt immun-supprimierend)

**All dies kann zu langjährigen, chronischen Erkrankungen führen**

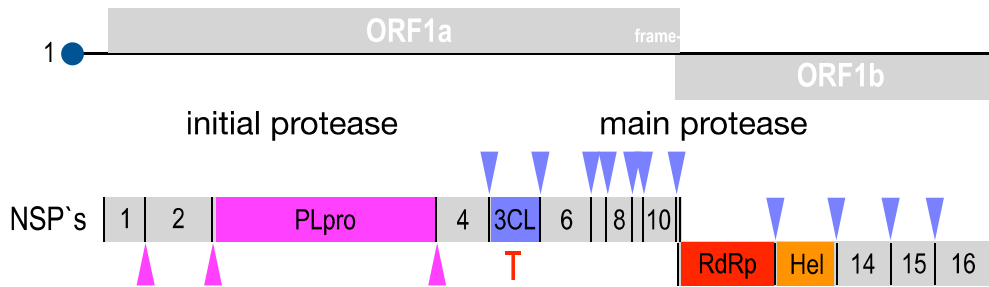
**Alle jetzt verfügbaren Impfstoffe sind Totimpfstoffe ohne jedliche Impfstärker**

sie zeigen eine extrem hohe Wirksamkeit - zumindest nach 3 Impfungen

Novovax und Valneva sind bei Omikron praktisch unwirksam (nur humorale Aktivität)

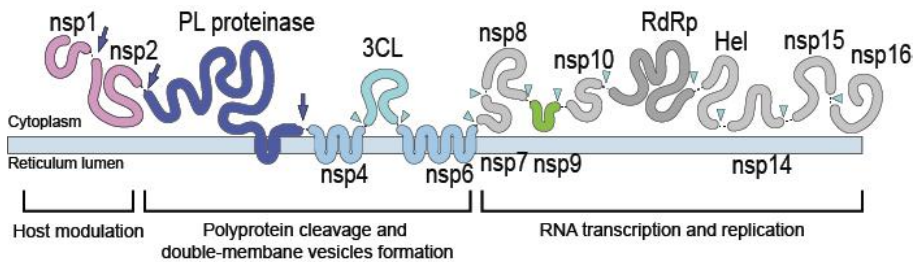
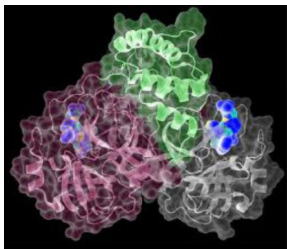
*Vielen Dank für Zuhören ... ich freue mich auf Fragen*

## Medikamentöses Instrumentarium



NSP01/02: ELNGG•AYTRYV  
 NSP02/03: TLKGG•APTQVT  
 NSP03/04: ALKGG•KIVNNW  
 L-GG•A

Prof. Rolf Hilgenfeld (Uni Lübeck)  
 alpha-Ketoamid-Inhibitor gegen die  
 3CL von SARS1



Kinaseinhibitor **ATR-002**  
 hemmt Virus und überschießendes  
 Immunsystem

**Fluoxetin**  
 verminderte Zytokinproduktion/  
 wirkt gegen Hyperinflammation

**Interferone**  
 Stärken die Virusabwehr

**Dexamethason**  
 hemmt die Hyperinflammation

**Tocilizumab**  
 hemmt IL-6 -> Entzündung

**Anakinra**  
 löslicher IL-1R -> Entzündung

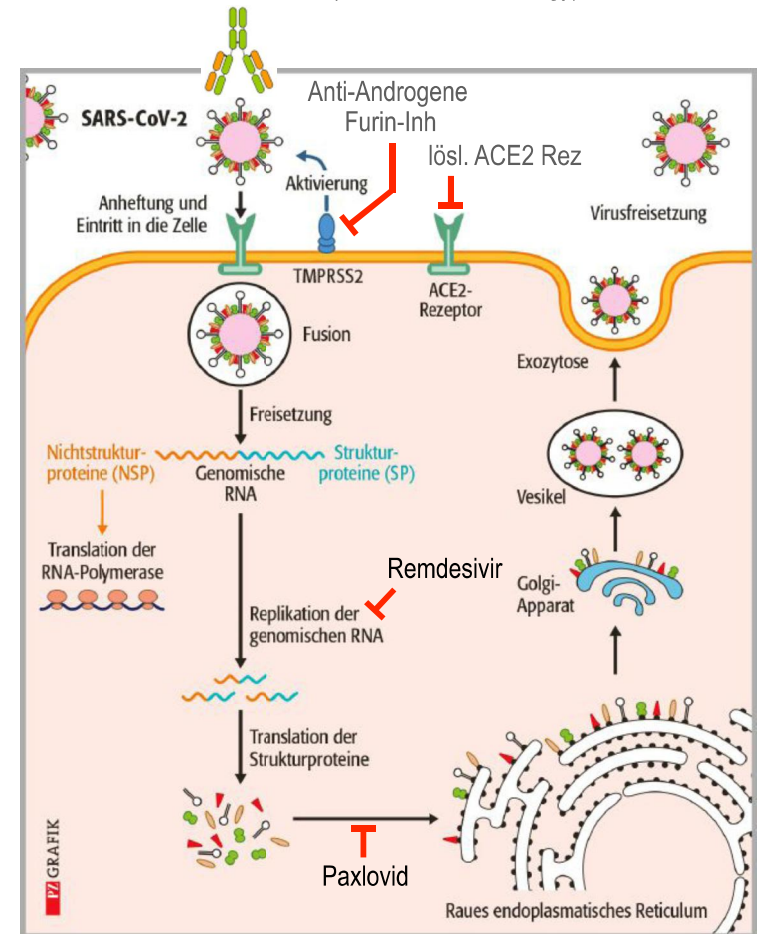
Anti-TNFa Antikörper

**JAK-Inhibitoren**  
 Baricitinib, Tofacitinib

Thrombose-Phrophylaxe  
 Lungenfunktion Enhancer  
 (Aiviptadiil)

(An) 29903

**Casirivimab/Imdevimab** (Roche/Regeneron)  
**Regdanvimab** (Celltrion)  
**Sotrovimab** (GSK/Vir Biotechnology)



Vortrag 5: 9. Oktober 2022 um 08.45 Uhr

# **Nanopartikel – Nano-Drug-Delivery: Smarte Trägersysteme für den Wirkstofftransport**

Univ. Prof. Dr. Eva Roblegg

Department für Pharmazeutische Technologie,  
Institut für Pharmazie, KFU Graz



# Nano-Drug-Delivery: Smarte Trägersysteme für den Wirkstofftransport

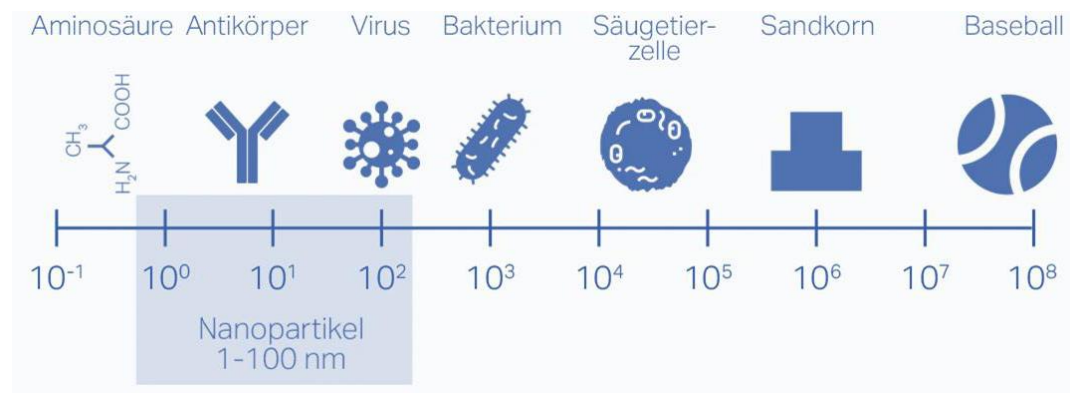
Eva Roblegg

Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Pharmazeutische  
Technologie und Biopharmazie

Research Center Pharmaceutical Engineering, Graz

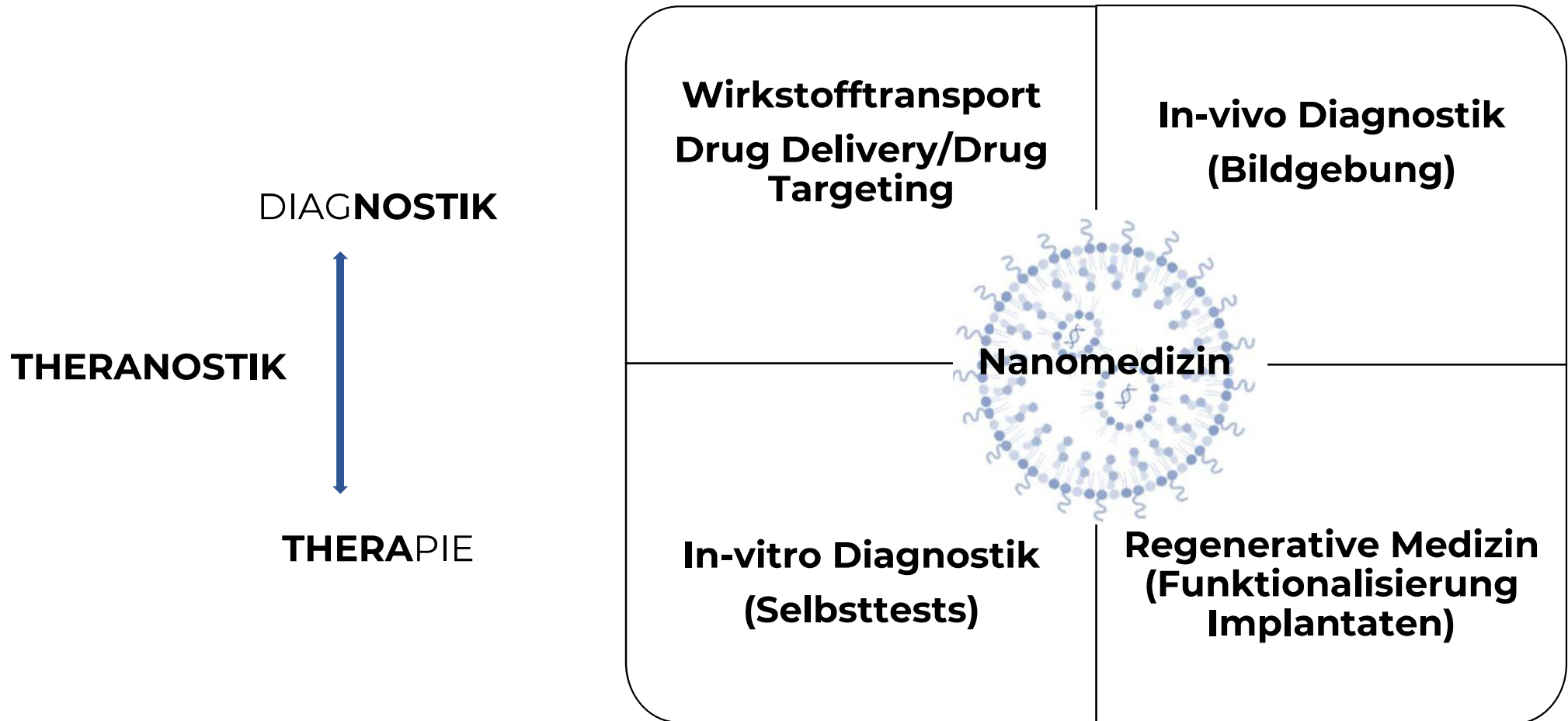
# Nanotechnologie/Nanomedizin: Definition EMA

- Nanotechnologie: Technologie, die sich mit Strukturen und Prozessen im Nanometerbereich befasst (0,2 nm – 100 nm)
- Nanomedizin: Anwendung der Nanotechnologie in der medizinischen Diagnose und der Behandlung und/oder Vorbeugung von Krankheiten



EMA/CHMP/79769/2006  
Mdpi, SWI

# Anwendungsbereiche

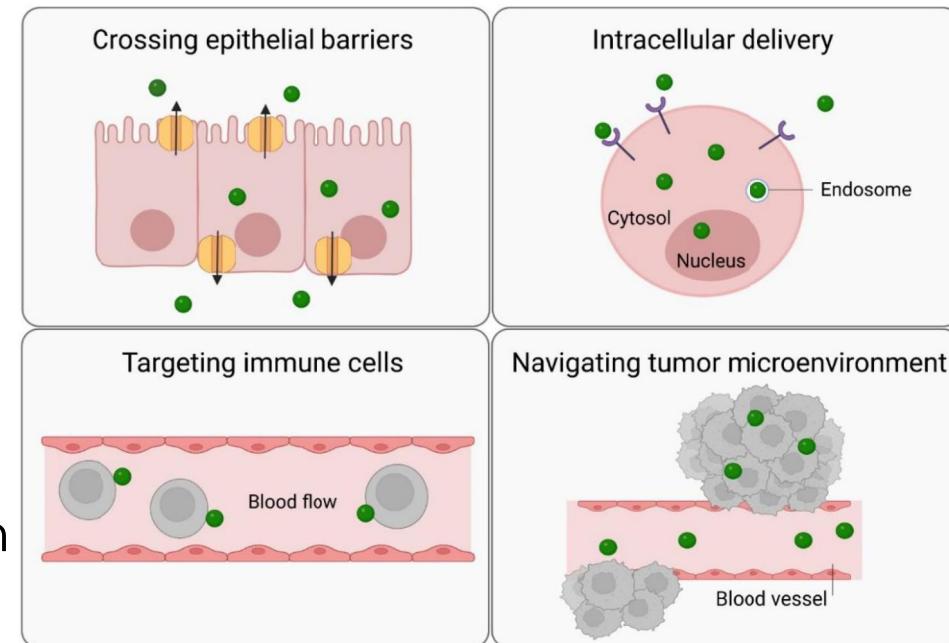






# Nano Drug Delivery-1<sup>st</sup> Generation

- Verbesserung der Löslichkeit/Stabilität von Arzneistoffen
- Überwindung biologischer Barrieren (zellulär und azellulär)
- Intrazellulärer Wirkstofftransport
- (Zielgerichteter) Transport von Arzneistoffen
- Umgehung von Nebenwirkungen

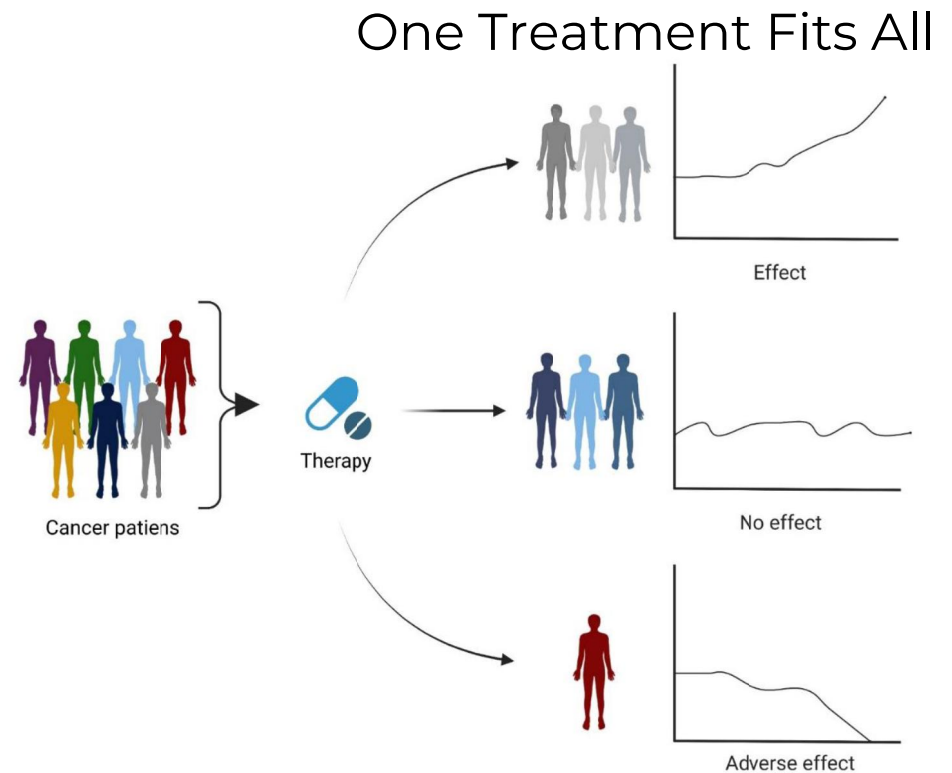


➤ **Optimierung von Verabreichungsplattformen nach *one-size fits-all***

mod. nach Mitchell et al., Nature Reviews 2021, Biorender

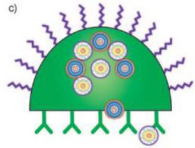
# One-Size-Fits All

## Ineffizienz (%) der Arzneimitteltherapie



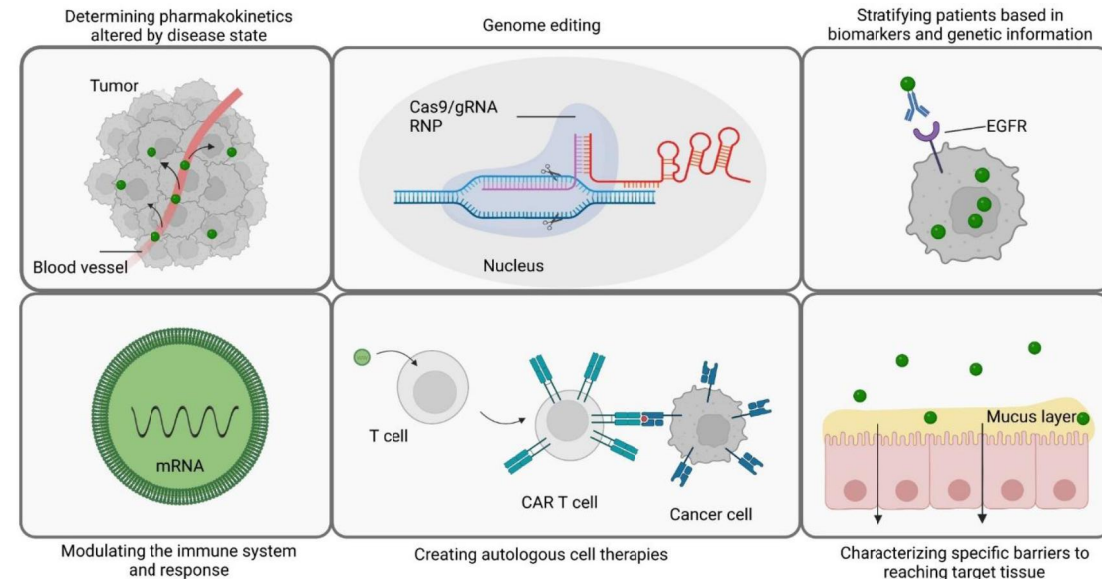
## ➤ Paradigmenwechsel zur personalisierten Medizin

mod. nach Barbeau, CrownBio 2018; Brian et al., Clinical Trends in Mol Med 2001, Biorender



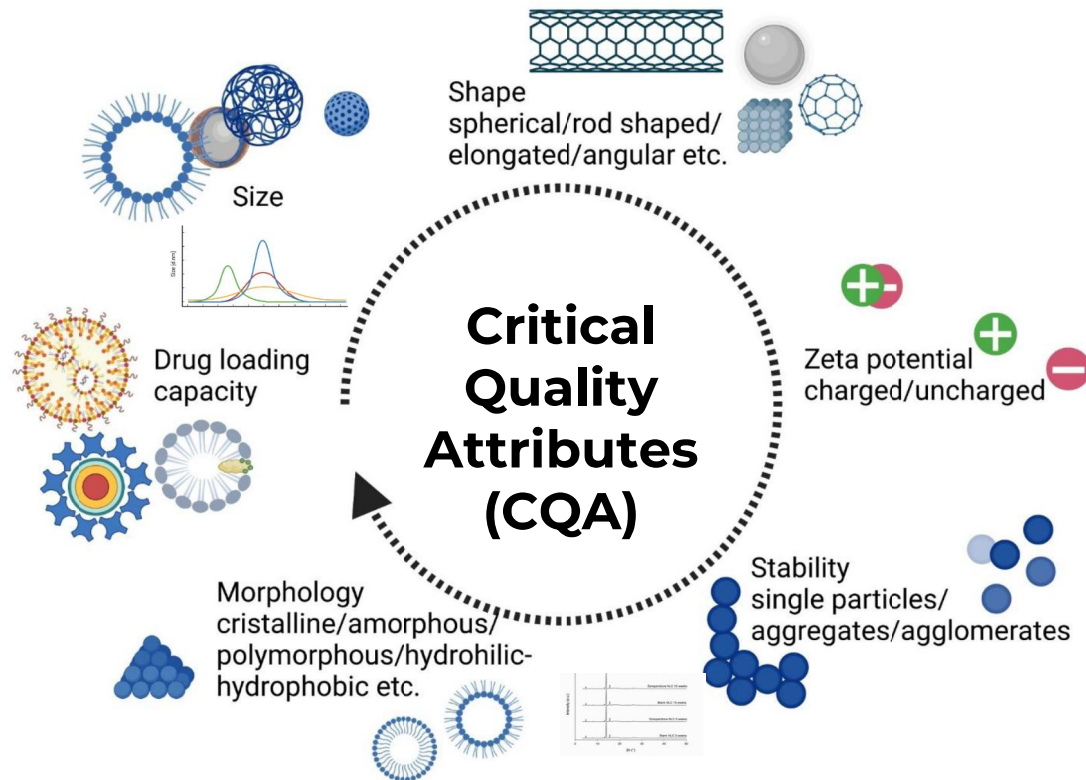
# Nano Drug Delivery-2<sup>nd</sup> & 3<sup>rd</sup> Generation

- Stratifizierung von Patienten
  - Neue NP Designs durch kontrollierte Synthesestrategien
  - Bioempfindliche Bestandteile und komplexe Architekturen
  - Verbesserung des zielgerichteten Wirkstofftransportes
  - Umgehung von Zellphasen, etc.



mod. nach Mitchell et al., Nature Reviews 2021, Biorender

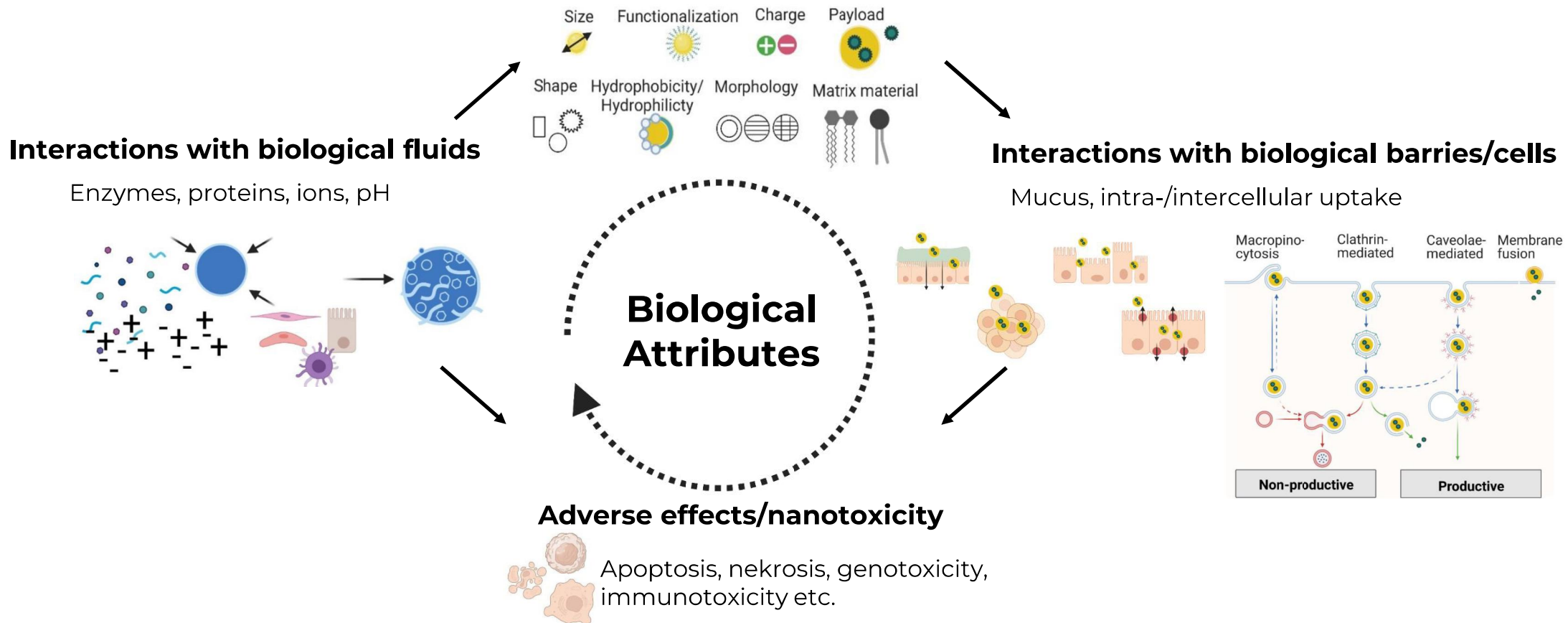
# Kritische Parameter/Technologisch



LC-MS  
HPLC  
SAXS  
EM  
DLS  
LD  
Zeta potential  
ATR-FTIR  
BET  
UV-Vis  
FFF etc.

➤ **Vielzahl analytischer Methoden für die sorgfältige Charakterisierung**

# Kritische Parameter/Biologisch



➤ **Vielzahl biologischer Einflussfaktoren, die berücksichtigt werden müssen**

# Regulatorische Aspekte

Allgemeine Arzneimittel-  
gesetzgebung gültig für  
Nanomedikamente  
(Empfehlung 2011/696/EU)

Leitfäden zur  
Charakterisierung,  
Regulierung von Nano-  
medikamenten, etc.

➤ **Regulierungsethik und -politik nicht etabliert**  
**Keine einheitliche Definition/Klassifizierung/Regelung**

Regulierung über  
Risk/Benefit Analysen, ICH

Richtlinien  
zur

Standardisierung von Herstellungs-  
standards, etc.

Nanomaterialien/Sicher-  
heit (Chemikalien)  
Regulierung über REACH  
(REACH EU 1907/2006)

FDA Leitfaden für  
Arzneimittel einschließlich  
biologischer Produkte, die  
Nanomaterialien enthalten  
(2017) -Industrie

# Zulassungen

~ 100 Nanomedikamente zugelassen

Adynovate®/ Adynovir®  
Aristada®  
Glatopy®  
Invega Trinza®/Trevicata®  
Onivyde®  
Rebinyn®/ Refixia®  
Sublocade®  
Vyxeos®  
Zilretta®

**2015-2017**

**2018-2019**

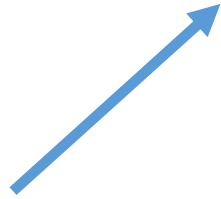
Inveltys®  
Mircera®  
Onpattro® (Patisiran)

**2020-2021**

mRNA-1273/Spikevax®  
Tozinameran®/Corminaty®

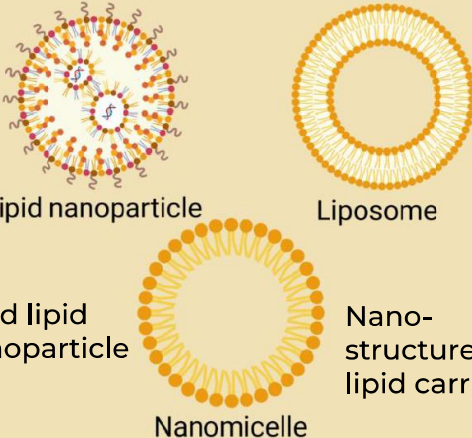
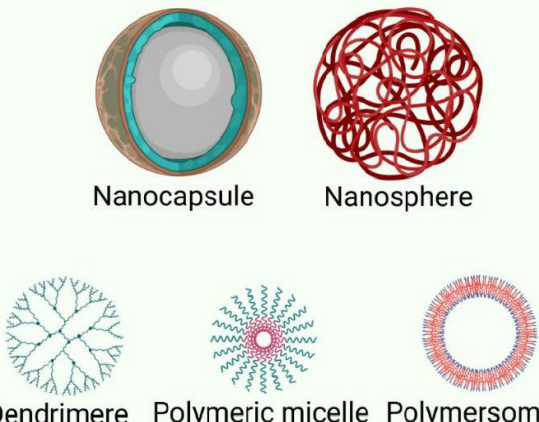
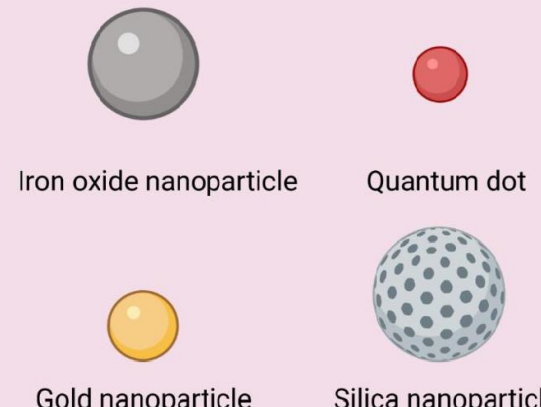
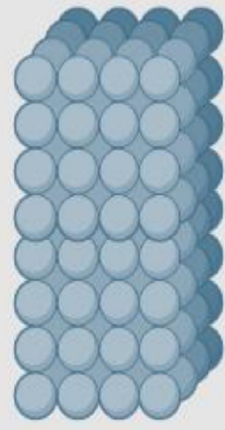
**2022**

Spikevax bivalent Original/  
Omicron® (UK)



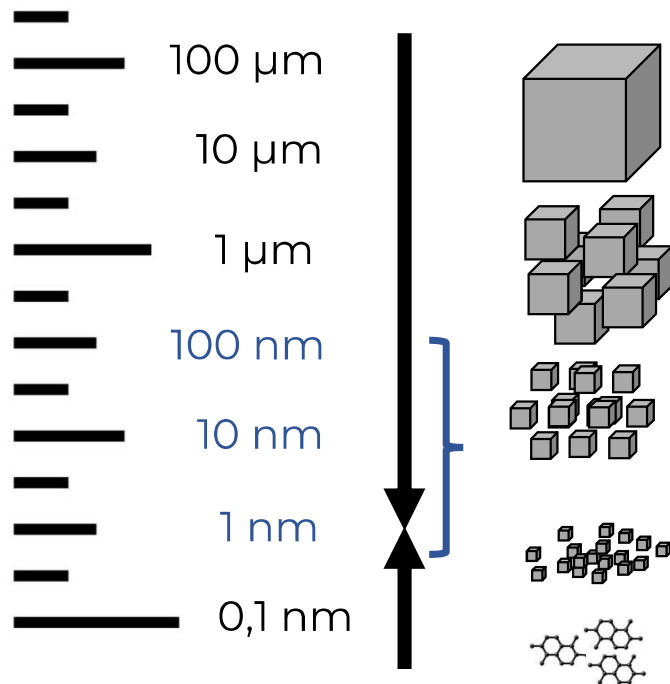
**1994 ...**

# Klassifizierung von Nano Drug Delivery Systemen

<p><b>Lipidbasierte NP</b></p>  <p>Lipid nanoparticle      Liposome</p> <p>Solid lipid nanoparticle      Nano-structured lipid carrier</p> <p>Nanomicelle</p>	<p><b>Polymerbasierte NP</b></p>  <p>Nanocapsule      Nanosphere</p> <p>Dendrimere      Polymeric micelle      Polymersome</p>	<p><b>Anorganische NP</b></p>  <p>Iron oxide nanoparticle      Quantum dot</p> <p>Gold nanoparticle      Silica nanoparticle</p>	<p><b>Kristall NP</b></p> 
<p>Einfache Formulierungen                      Partikeleigenschaften modifizierbar                      Gute Bioverfügbarkeit                      Beladungsflexibilität</p>	<p>Partikeleigenschaften kontrollierbar                      Wirkstoffbeladung modifizierbar                      Aggregation und Tox.</p>	<p>Magnet./elektr./opt. Eigenschaften variabel                      Geometrie variabel                      Theranost. Anwendung                      Aggregation und Tox.</p>	<p>Einfache Form                      Löslichkeit                      Größe variabel                      Form variabel                      Aggregation</p>



# Herstellungsstrategien



## **TOP-DOWN Strategien**

Plastische Deformation durch mechanische, chemische oder andere Energieformen

- Einfache Kontrolle von Form und Partikelgröße

## **BOTTOM-UP Strategien**

Aufbau eines komplexen Systems aus Atom für Atom, Molekül-für-Molekül oder Cluster-für-Cluster

- Anspruchsvoll für die industrielle Umsetzung
- Probleme beim Scale-up

# Herstellungsverfahren/Faktoren

	Lipidbasierte NP	Polymerbasierte NP
Methoden	Hochdruckhomogenisation Mikrofluidisierung Mikroemulsion Lösungsmittel-Diffusion Lösungsmittelverdampfung Ultraschall High-Shear Homogenization Impingement Jet Mixing Microfluidics etc.	Extrusion Ionen-Gelierung Nanopräzipitation Aussalzen Überkritische Flüssigkeit Biokonjugation Tangentialfluss-Filtration
Kritische Faktoren	Hydrophilie des Arzneimittels Polydispersitätsindex, Partikelgröße Temperatur Organisches Lösungsmittel Strukturelle Organisation Scale-up <i>Real time</i> Prozessmonitoring Simulation	Polydispersitätsindex, Partikelgröße Nichtflüchtige Verunreinigungen Strukturelle Organisation Bioresponsivität Scale-up <i>Real time</i> Prozessmonitoring Simulation

# Take Home Message

- ✓ NP-Plattformen bieten eine Reihe von modifizierbaren Eigenschaften wie Größe, Form, Ladung, Zusammensetzung etc. die für Anwendung und Therapie optimiert werden können.
- Dies bietet die Möglichkeit der Individualisierung und kann daher synergetisch mit Therapien der personalisierten Medizin genutzt werden.
- ✓ Regulatorien zur Nanomedizin müssen dringend ausgebaut werden.
- ✓ Neue und sichere Materialien für die Herstellung sind nötig.
- ✓ Produktion und Produktionsprozesse dürfen nicht zum Nadelöhr werden.
- Prozessanalytische Technologien und Qualitätskontrollsysteme zum Erreichen von Qualität, da geringfügige Änderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften während der Herstellung zu Änderungen der Sicherheit und Effizienz führen können!
- Prozesse müssen so designed werden, dass eine schnellere Produktfreigabe, kürzere Zykluszeiten und niedrigere Arbeits- und Energiekosten erreicht werden.



# Nano-Drug-Delivery: Smarte Trägersysteme für den Wirkstofftransport

Danke für die Aufmerksamkeit

Vortrag 6: 9. Oktober 2022 um 09.40 Uhr

# **Harm Reduction, was ist das?**

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Popp  
PDO, Wien

## Harm Reduction: was ist das?

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, GESUNDE LUNGE – Institut für Atemwegs- und Lungenerkrankungen und Ordinationszentrum Döbling, 1190 Heiligenstädterstr. 46-48; wpopp@gmx.at

Das Thema „harm reduction“ oder Schadensreduktion ist im Alltag ebenso von Bedeutung, wie im engeren Sinn in der Medizin. Schadensreduktion funktioniert durch Reduktion der dafür verantwortlichen Faktoren, von Gefahr und Exposition. Einfache Beispiele für Schadensreduktion sind die Verwendung von Sicherheitsgurten, weil einerseits Autofahren eine Realität ist, ebenso wie mögliche Unfälle, andererseits man durch Verwenden von Sicherheitsgurten die Schwere eines Unfalls reduzieren kann. Verwandte Themen sind auch Risikoreduktion, Risikobegrenzung, Prävention (von Primär- bis Tertiärprävention) bis hin zur frühzeitigen Schadenserhebung und Behebung.

In der Medizin sind diese Themen eigentlich laufend vorhanden, meist unter einem Aspekt der Sekundärprävention, weil das absolute „gesunde Leben“, welches mit den Themen Ernährung und Bewegung beginnt, oft auch nur eine Wunschvorstellung ist. In der Suchtmedizin ist der Aspekt der „harm reduction“ z.B. in der Drogentherapie und Substitutionstherapie ebenso angekommen. Beim Thema Nikotinsucht, die weltweit zu den häufigsten Suchterkrankungen gehört, ist die harm reduction ein besonderes Thema geworden. Dabei geht es nicht nur um die Nikotinsucht, die per se ein kleineres Problem wäre, sondern auch und besonders um die organischen Schäden, die durch den Träger, den Tabakkonsum entstehen. Eine Reduktion dieser Folgeschäden ist für die Betroffenen aber auch für die Gesellschaft von Bedeutung.

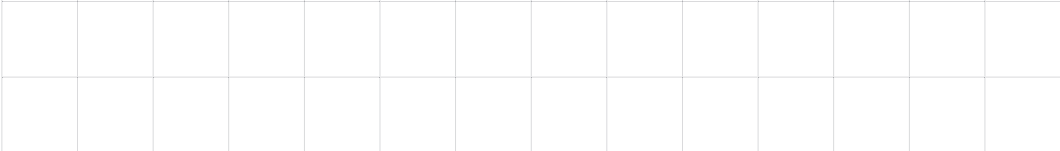
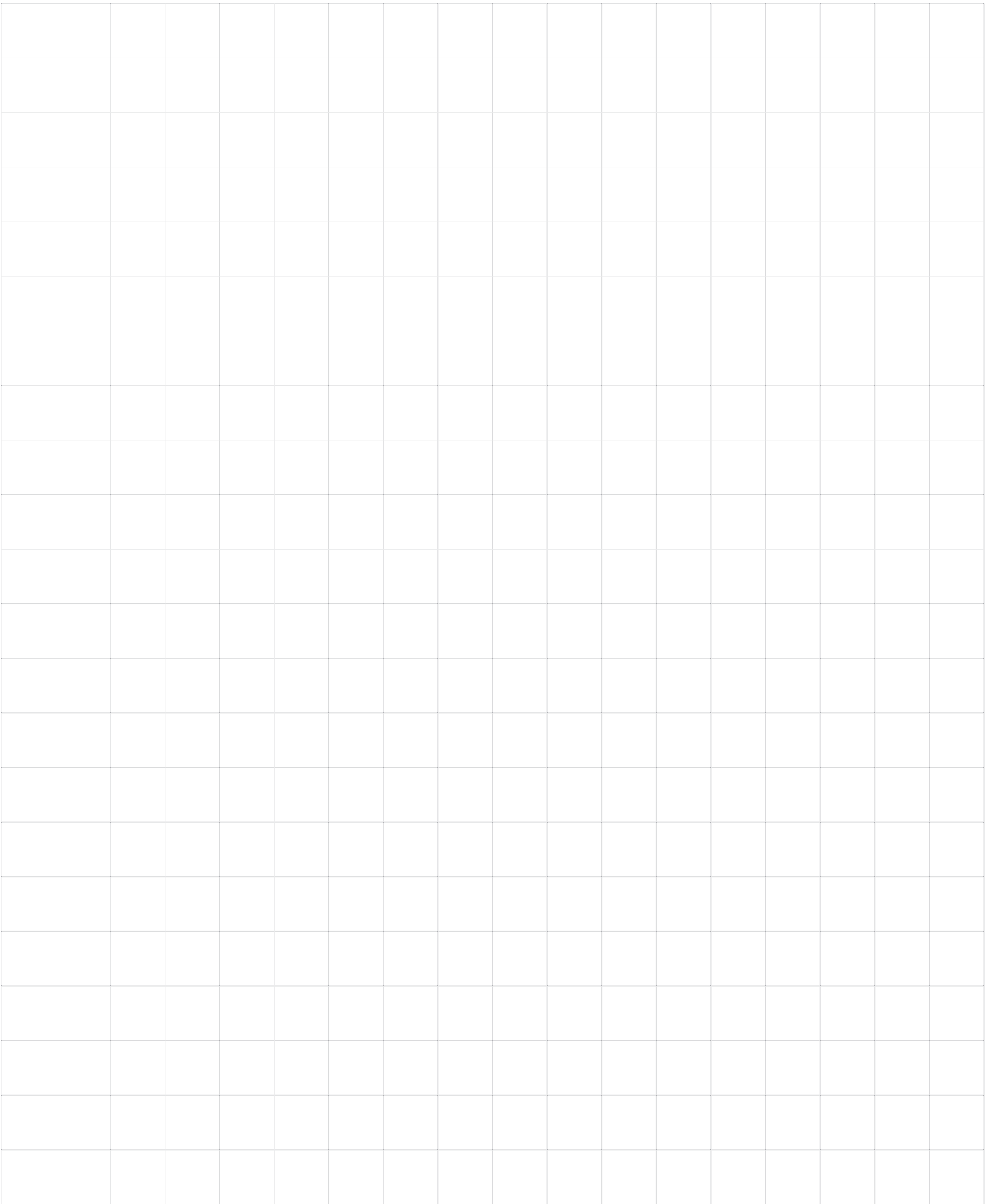
Harm reduction Strategien für Raucher beinhalten die Verwendung alternativer Nikotin-Zufuhr Möglichkeiten, von Snus bis Elektrozigarette. Die Verwendung von E-Zigaretten begann als Verbraucher-basierte Produkte mit hohem Life-Style Aspekt und mit nur geringer behördlicher Regelung, aber vielen unklaren Variablen (Inhaltsstoffe von E-Zigaretten, Effekt auf Sucht, Möglichkeit der Zigarettenreduktion, Gesundheitsschäden etc.).

Die Zulassung eines Tabakerhitzers als Modified Risk Tobacco Product (MRTP) durch die FDA hat einen regulierten Prozess eingeleitet und neue Aspekte in das Thema der harm reduction gebracht. Das erste Produkt (IQOS<sup>R</sup>), welches zwar Bekanntes in Form von Tabak verwendet, aber dies nicht so schädlich verbrennt, sondern nur mit ca 300 °C erhitzt, reduziert die Belastung einzelner Schadstoffe um 90 bis 98%. Oder anders ausgedrückt, die Veränderung der kumulativen Exposition mit Karzinogenen ist mit Tabakerhitzer um 10 bis 25 x niedriger gegenüber dem Zigarettenrauchen mit dem Verbrennungsprozess. Damit steht für Patienten und Personen, die keinen kompletten Rauchstopp wollen oder umsetzen können, ein, der Zigarette nahes Produkt zu Verfügung, das bei Tabak und Nikotinabhängigen eine Alternative zur Schadensreduktion darstellt. Ein wesentlicher Aspekt wird aber immer bleiben, nämlich dass diese Produkte zur Schadensreduktion eingesetzt werden und nicht als Life-Style Produkte oder Einstieg in eine Abhängigkeit gesehen werden sollen.





# SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2022



mit freundlicher Unterstützung von





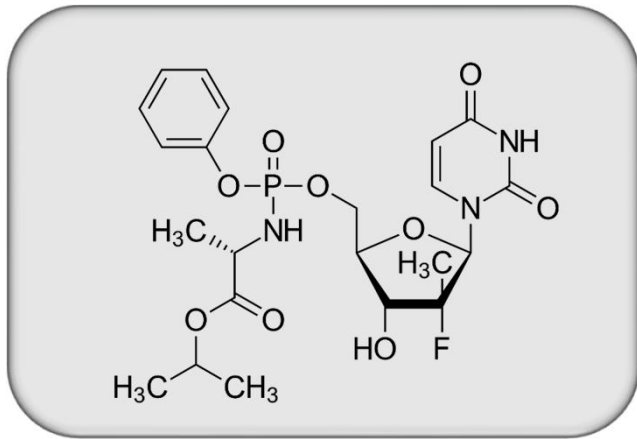
Vortrag 7: 9. Oktober 2022 um 10.55 Uhr

# **Small Molecules versus Biologicals – and the Winner is?**

Univ. Prof. Dr. Helmut Spreitzer  
Department für Pharmazeutische Wissenschaften,  
Universität Wien

**Small Molecules versus Biologicals –  
and the Winner is....?**

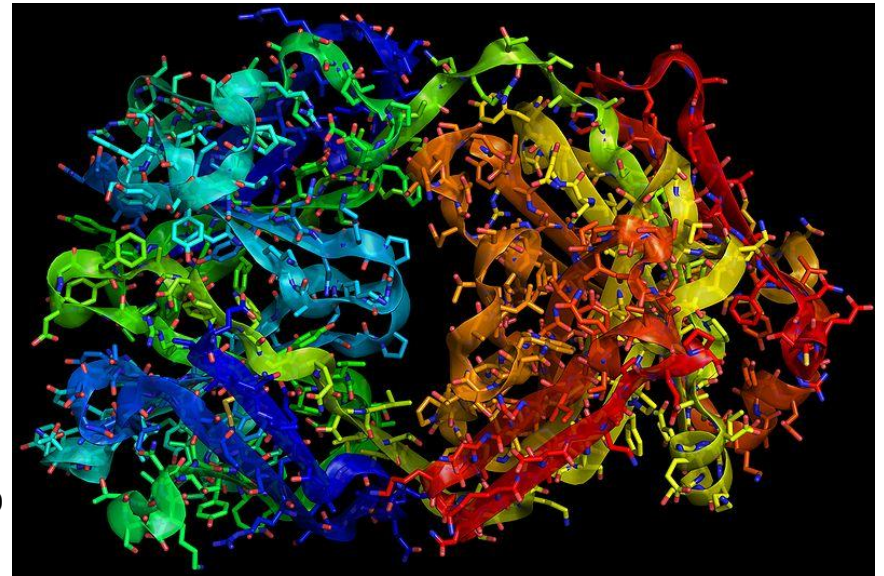
**Werden neue Wirkstoffe bald nur mehr aus der Gruppe der  
-omabs, -ximabs, -zumabs und -umabs kommen?**



Sofosbuvir (Solvadi®)

Kleine Moleküle

MG < 1000



Trastuzumab  
(Herceptin®)

Biologika

MG ~ 150.000

[commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org)

## **Sprunginnovationen**

**1998 Infliximab (Remicade®)**

**Rheumatoide Arthritis – Der erste Siegeszug der Biologika**

**2000 Trastuzumab (Herceptin®)**

**Eine neue Ära in der Brustkrebstherapie**

# **Rheumatoide Arthritis**

## **Der erste Siegeszug der Biologika**



## **Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ ):**

- an zahlreichen immunvermittelten Entzündungsprozessen beteiligt
- von Makrophagen und aktivierten T-Zellen produziert
- aktiviert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Endothelzellen
- fördert den Einstrom von Leukozyten ins Gelenk  
stimuliert die Freisetzung von Metallomatrixproteasen, die Knorpel und Gelenk zerstören.
- aktiviert die weitere Bildung entzündungsfördernder Zytokine (Interleukin-1, -6 und -8)

## **Interleukine:**

- Untergruppe von Zytokinen
- Körpereigene Botenstoffe der Zellen des Immunsystems
- Bei chronischen Entzündungsreaktionen soll die Aktivität der proinflammatorischen Interleukine reduziert werden

**Infliximab**

**Remicade®**

**Immunmodulator – Tumornekrosefaktor  $\alpha$  – Hemmer  
monoklonaler Antikörper**

Zulassungen 1998 FDA  
1999 EMA

**Etanercept**

**Enbrel®**

**Immunmodulator – bindet Tumornekrosefaktor  $\alpha$   
fungiert als „falscher“ TNF $\alpha$ -Rezeptor**

Zulassungen 1998 FDA  
2000 EMA

## Rheumatologie

### Rheumatoide Arthritis – Psoriasis - Axiale Spondyloarthritis - Ankylosierende Spondylitis

#### **TNF $\alpha$ -Inhibitoren**

Infliximab (Remicade<sup>®</sup> 1999)  
Etanercept (Enbrel<sup>®</sup> 2000)  
Adalimumab (Humira<sup>®</sup> 2003)  
Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup> 2009)  
Golimumab (Simponi<sup>®</sup> 2009)

#### **Interleukin-12- und 23-Hemmer**

Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup> 2009)

#### **Interleukin-1-Hemmer**

Anakinra (Kineret<sup>®</sup> 2002)

#### **Interleukin-17- und 17A-Hemmer**

Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup> 2015)  
Brodalumab (Kyntheum<sup>®</sup> 2017)  
Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup> 2017)

#### **B-Lymphozyten-Deletierend**

Rituximab (MabThera<sup>®</sup> 1998)

#### **Interleukin-6-Hemmer**

Tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup> 2009)

#### **Interleukin-23-Hemmer**

Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup> 2017)  
Tildrakizumab (Ilumetri<sup>®</sup> 2018)  
Risankizumab (Skyrizi<sup>®</sup> 2019)

#### **T-Lymphozyten-Kostimulations-Hemmer**

Abatacept (Orencia<sup>®</sup> 2007)

## **Dermatologie**

### **Atopische Dermatitis**

#### **IL-4/13 Hemmer**

Dupilumab (Dupixent® 2017)

#### **IL-13 Hemmer**

Tralokinumab (Adtralza® 2021)

## **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

### **Morbus Crohn – Colitis ulcerosa**

#### **TNF $\alpha$ -Inhibitoren**

Infliximab (Remicade® 1999)

Etanercept (Enbrel® 2000)

Adalimumab (Humira® 2003)

Certolizumab pegol (Cimzia® 2009)

Golimumab (Simponi® 2009)

#### **Blockade der Einwanderung von T-Lymphozyten in den Magen-Darm-Trakt**

Vedolizumab (Entyvio® 2014)

**Trastuzumab (Herceptin®)**

**Eine neue Ära in der Brustkrebstherapie**

## **Im Fokus HER 2**

---

### **Human epidermal growth factor receptor 2**

**HER2 bezeichnet einen membranständigen Wachstumsfaktor-Rezeptor**

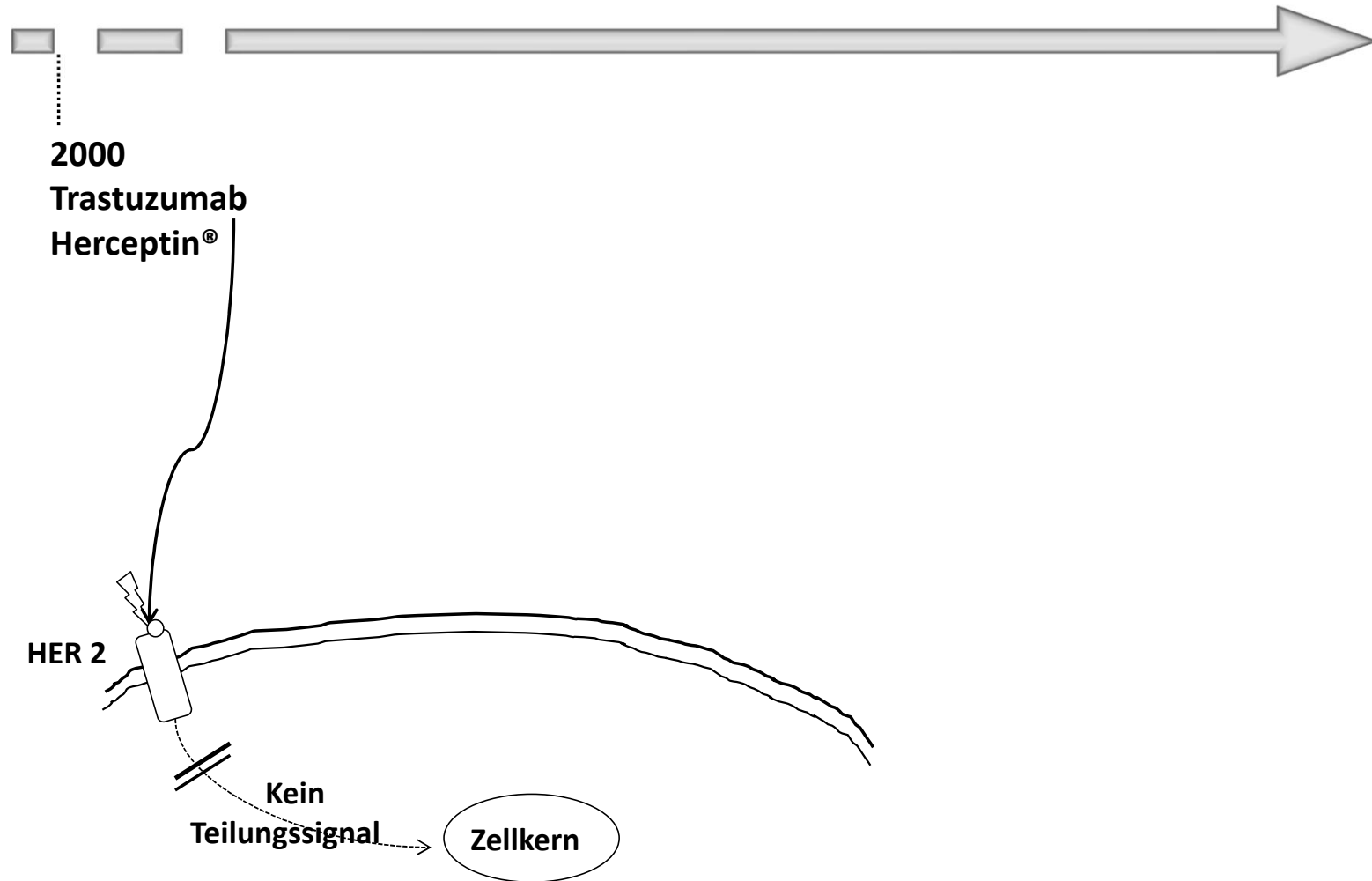
**In ca. 20 % führt eine Überexpression von HER2 zu besonders schnellem Tumorwachstum**

**Bis 2000 war ein HER2-positiver Brustkrebs de facto nicht therapierbar**

**HER2 kann auch beim Adenokarzinom des Magen und gastroösophagealen Übergangs auftreten**

**Trastuzumab (Herceptin®) bindet an den HER2-Rezeptor und führt zur einer Zerstörung der Krebszelle durch das Immunsystem**

## HER 2 pos. Mammakarzinom





How Biologicals have changed  
the Rules of Pharma

Will Biologicals Surpass Small Molecules  
in the Pharmaceutical Race?

Small Molecules vs. Biologicals –  
What are the Drugs of the Future?

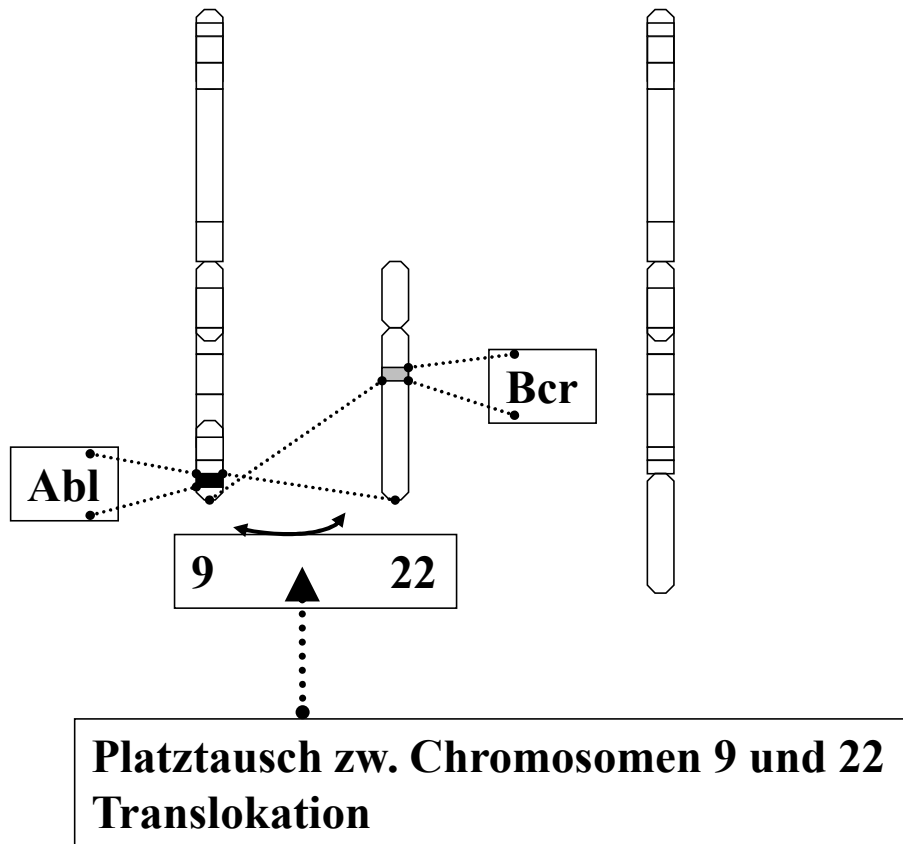
Monoklonale Antikörper –  
Therapie der Zukunft?

Will the rise of biologics  
be the death of traditional medicinal chemistry?

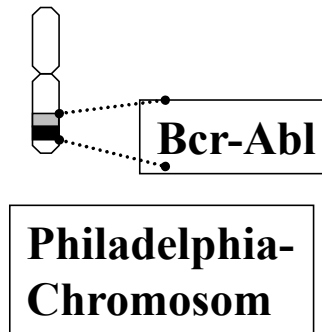
## **Die Aufholjagd: Kinaseinhibitoren**

**Von Imatinib (Glivec®) zu den Januskinase-Inhibitoren**

## Chronisch myeloische Leukämie



**Das entstandene Fusionsprotein Bcr-Abl  
löst ein unkontrolliertes Wachstum  
von Leukozyten aus**



## Imatinib – kausale Therapie

---

**Bis zur Einführung von Imatinib (Glivec®):  
Mediane Überlebenszeit: 3 Jahre**

**2001 Imatinib (Glivec®)**

**2006 Dasatinib (Sprycel®)**

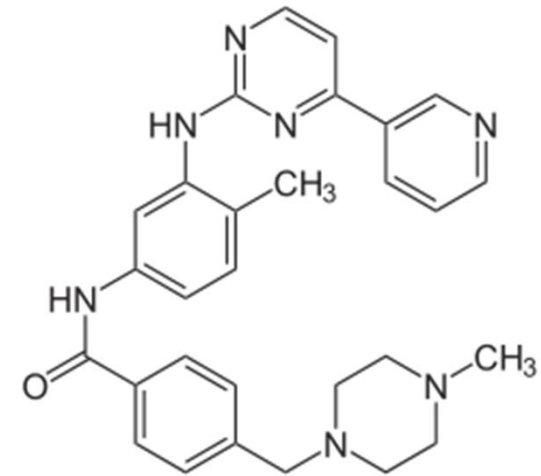
**2008 Nilotinib (Tasigna®)**

**2013 Bosutinib (Bosulif®)**

**2013 Ponatinib (Iclusig®)**

**Aktuell: Molekulare Remission möglich**

**nach 10 Jahren leben 80% der Patienten**



**Alternativlosigkeit der Biologika bei chronischen  
Entzündungserkrankungen ?  
Etablierung der Januskinase-Inhibitoren**

## Rheumatoide Arthritis

## Januskinasen

---

**Wunsch:**            **Erhöhung der Gesamtremissionsrate**  
                         **Größere Patientenzufriedenheit**  
                         **Einfachere Handhabung (p.o.)**

**Wie kommen Zytokinsignale in die Zelle?**

**Januskinasen fungieren als Mittler zwischen „Außen“ und „Innen“**

**Die JAK-Aktivität ermöglicht die Weitergabe des extrazellulären Signals in das Zellinnere und in den Zellkern.**

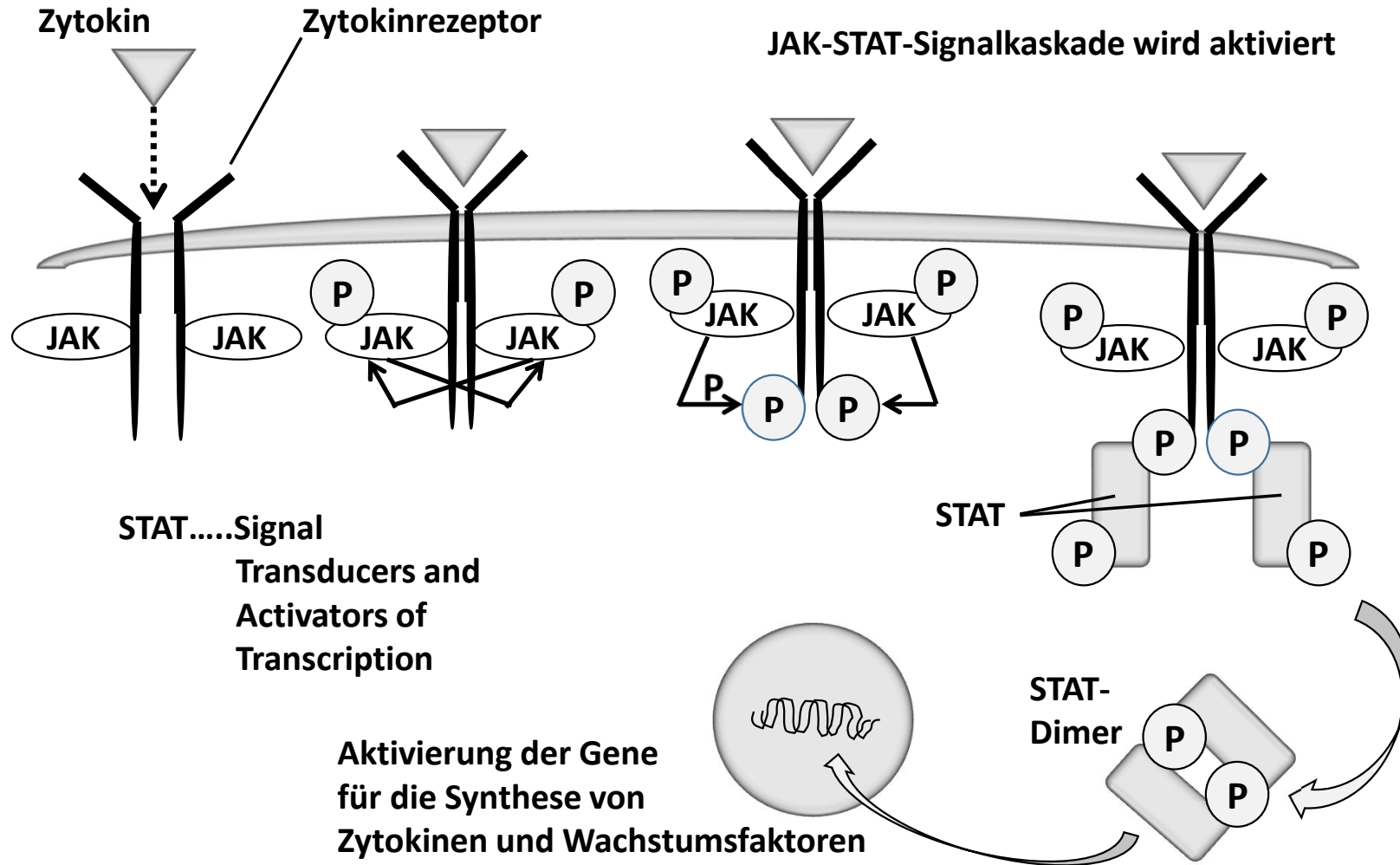
**JAK-Inhibitoren unterbrechen diese Kaskade.**



[commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org)

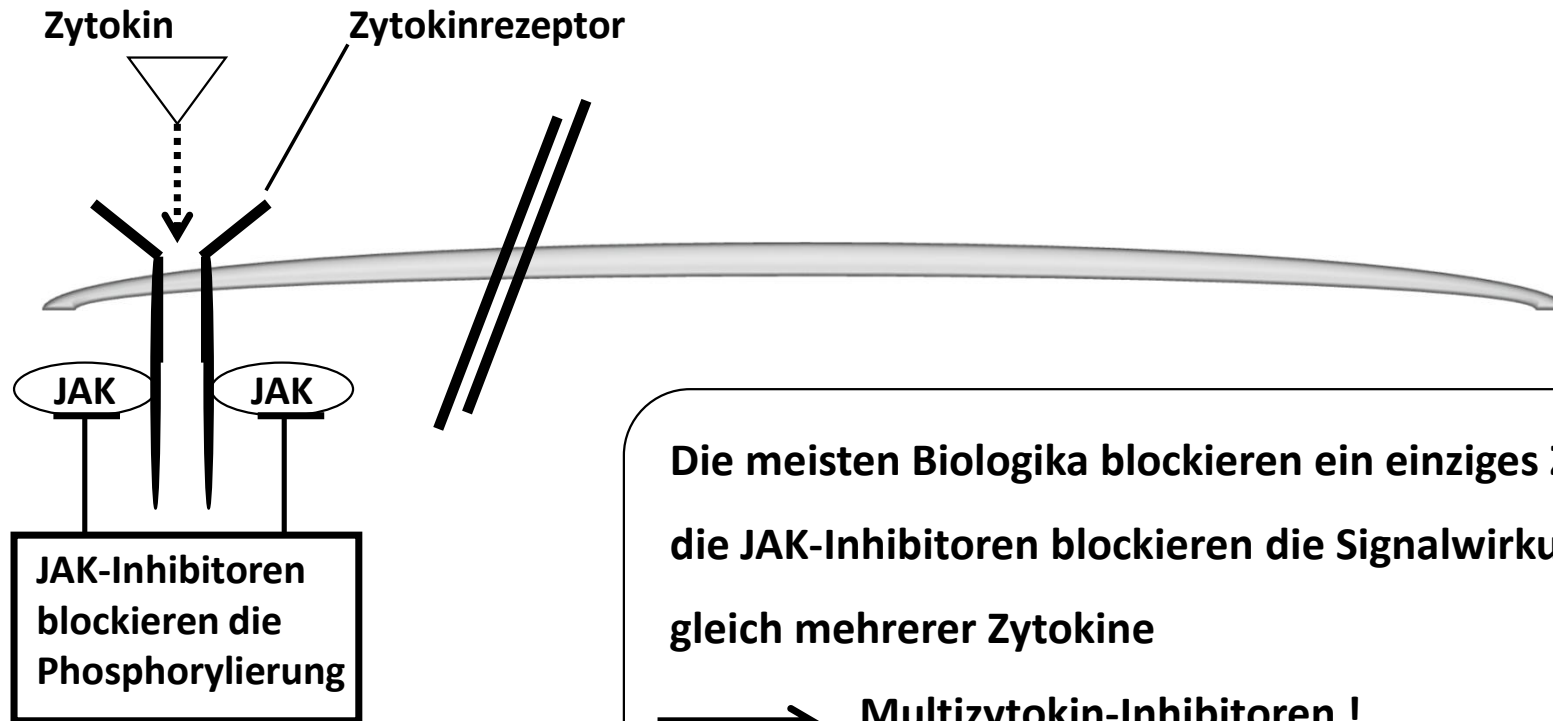
# Rheumatoide Arthritis

# Januskinasen



## Rheumatoide Arthritis

## Januskinasen

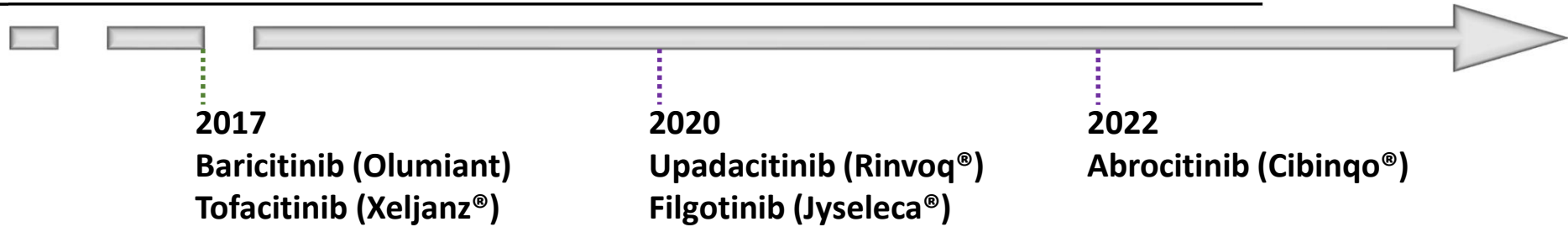


Die meisten Biologika blockieren ein einziges Zytokin,  
die JAK-Inhibitoren blockieren die Signalwirkung  
gleich mehrerer Zytokine

→ **Multizytokin-Inhibitoren !**



## JAK-Inhibitoren – Resümee



**JAK-Inhibitoren sind hochwirksam und einfach p.o. einzunehmen**

**Eine Alternative zu den Biologika bei chron. entzündlichen Erkrankungen**

**Upadacitinib (Rinvoq®):** Rheumatoide Arthritis  
Psoriasis Arthritis  
Ankylosierende Spondylitis  
Atopische Dermatitis (ab 12 Jahren)

## Rheumatoide Arthritis

## Upadacitinib (Rinvoq®)

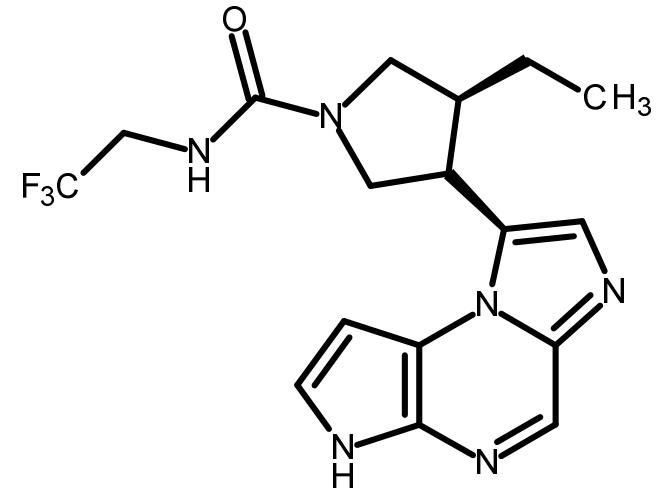
### Upadacitinib (Rinvoq®)

4400 Patienten in 5 Phase-3-Studien

z.B. SELECT-COMPARE

Gruppe 1: MTX + tägl. 15 mg Upadacitinib p.o.  
Gruppe 2: MTX + wöchentlich 40 mg Adalimumab  
Gruppe 3: MTX + Plazebo

29 % erreichten Ziel-Remissionsrate  
18 %  
6 %



## Atopische Dermatitis

## Upadacitinib (Rinvoq®)

### Heads Up Studie - Vergleichstudie: Überlegenheit gegenüber Dupilumab (Dupixent®)

Dauer: 24 Wochen 692 Patienten

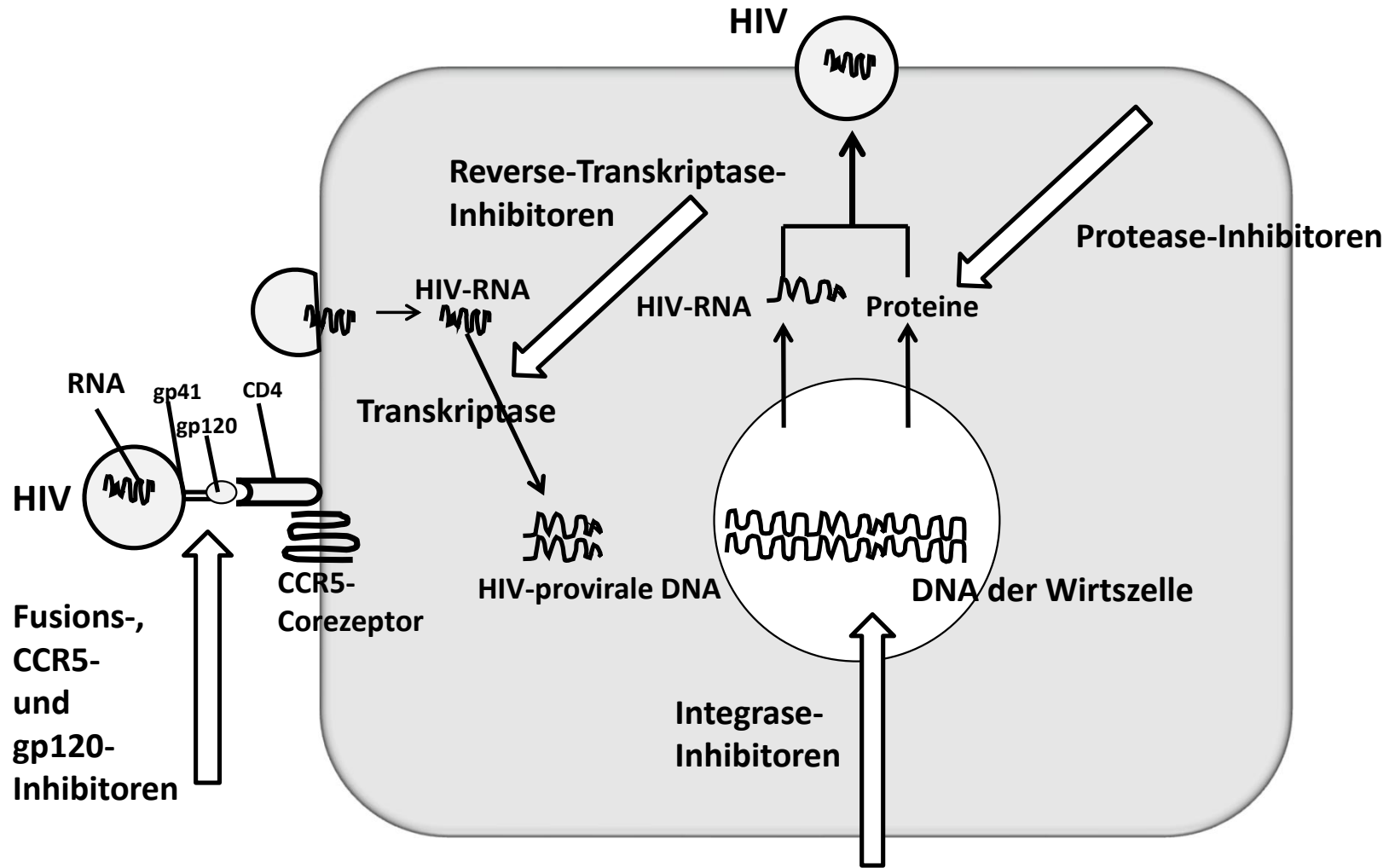
	<b>Rinvoq®</b> (1 x tägl. 30 mg p.o.)	<b>Dupixent®</b> (300 mg s.c. alle 2 Wochen)
EASI 75	71 %	61 %
EASI 90	61 %	39 %
Juckreiz (nach 1 Woche)	- 31 %	- 9 %
Symptomfreie Haut (nach 16 Wochen)	28 %	8 %
Fast symptomfreie Haut (nach 16 Wochen)	61 %	39 %

**Fazit:**

**Betreffend chronisch entzündliche Erkrankungen gibt es nun zwei  
Behandlungsschienen:**

**Biologika – Januskinase-Inhibitoren**

## HIV – Ein tödliche Erkrankung wird chronisch



## HIV – Ein tödliche Erkrankung wird chronisch

---

### **Fusionsinhibitoren**

Enfuvirtid (Fuzeon®)

### **CCR5-Antagonisten**

Maraviroc (Celsentri®)

### **gp120-Antagonisten**

Fostemsavir (Rukobia®)

### **Reverse Transkriptase-Inhibitoren**

#### **Nukleosidische**

#### **Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**

Abacavir(Ziagen®)

Didanosin(Videx®)

Emtricitabin (Emtriva®)

Lamivudin(3TC®)

Stavudin(Zerit®)

Tenofovirdisoproxil Viread®)

Tenofoviralafenamid (Vemlidy®)

Zidovudin (Retrovir® AZT®)

#### **Nicht nukleosidische**

#### **Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**

Efavirenz (Stocrin®)

Etravirin (Intelence®)

Nevirapin (Viramune®)

Rilpivirin(Edurant®)

Doravirin (Pifeltro®)

### **Integrase-Inhibitoren**

Bectegravir (Biktarvy®)

Cabotegravir (Vocabria®)

Dolutegravir (Tivicay®)

Elvitegravir Stribild®)

Raltegravir (Isentress®)

### **Protease-Inhibitoren**

Ritonavir (Norvir®)

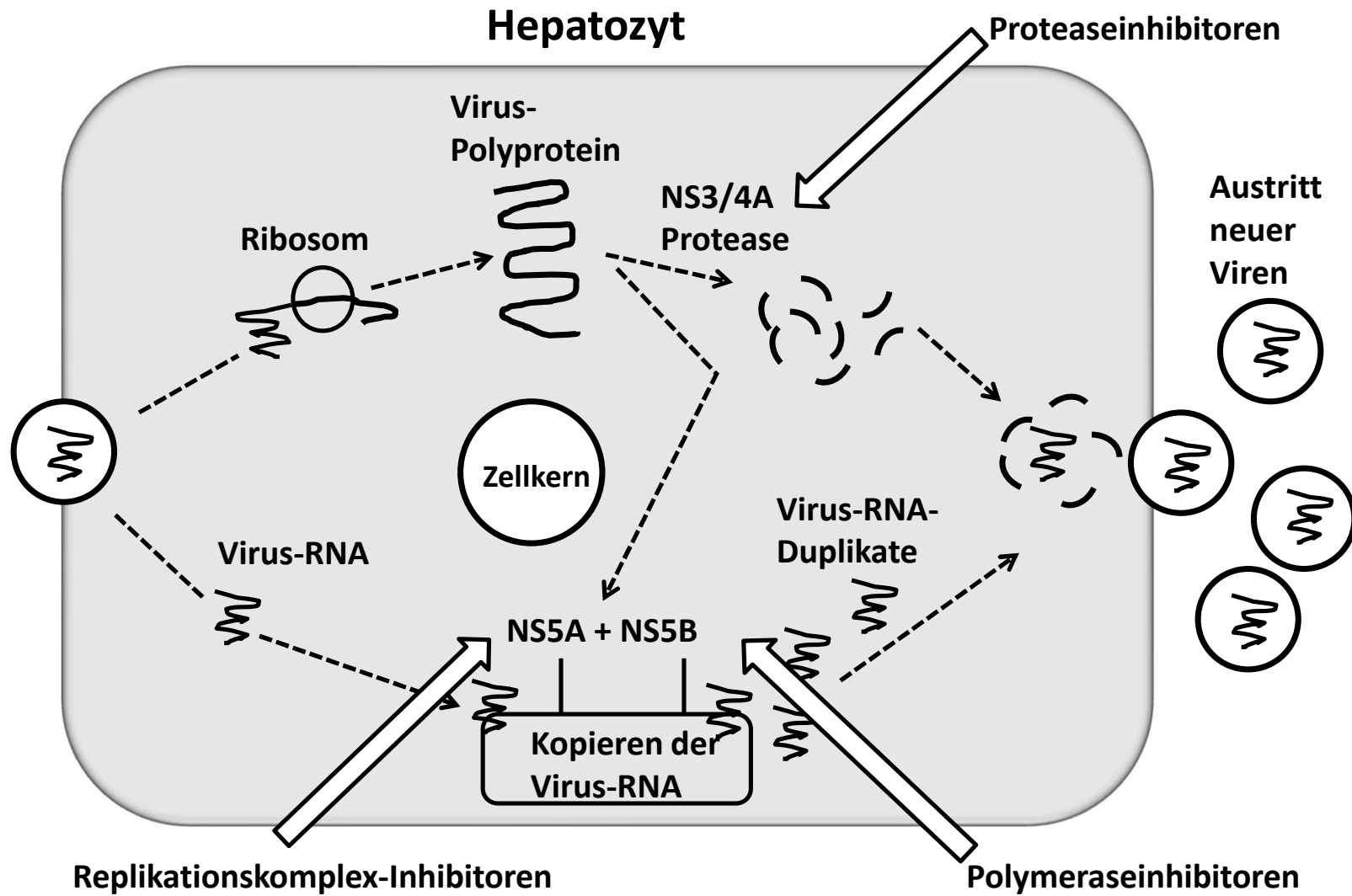
Fosamprenavir(Telzir®)

Lopinavir (Kaletra® + Ritonavir)

Atazanavir (Reyataz®)

Darunavir(Prezista®)

## Hepatitis C – eine chronische Erkrankung wird heilbar



## Hepatitis C – eine chronische Erkrankung wird heilbar

---

### **NS5A-Inhibitoren**

Daclatasvir (Daklinza®)  
Elbasvir (Zepatier®, Komb.)  
Ledipasvir (Harvoni®, Komb.)  
Ombitasvir (Viekirax®, Komb.)  
Pibrentasvir (Maviret®)  
Velpatasvir (Epclusa®, Komb.)

### **Polymerase-Inhibitoren**

Sofosbuvir (Sovaldi®)  
Dasabuvir (Exviera®)

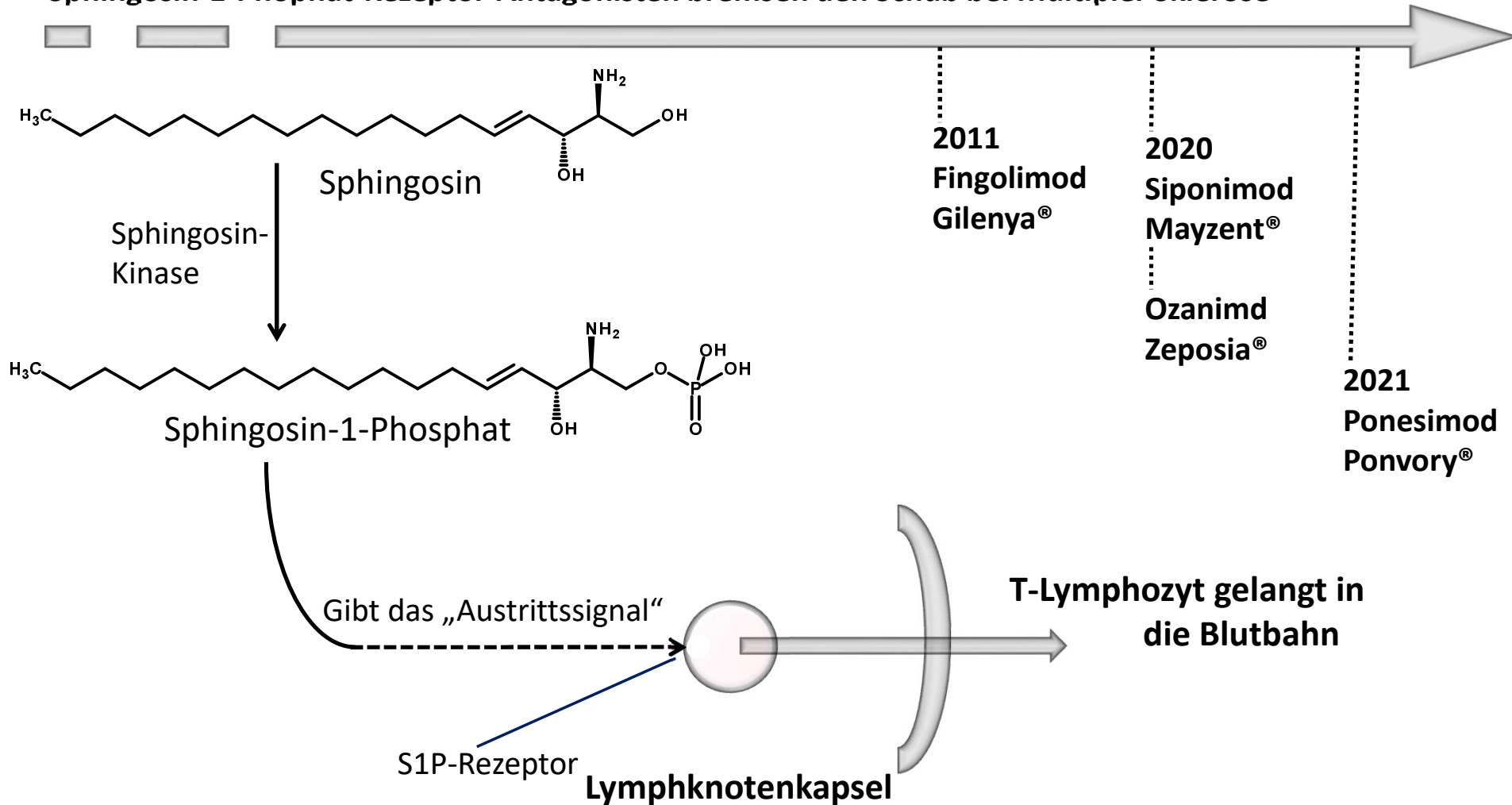
### **Protease-Inhibitoren**

Asunaprevir  
(Sunvepra®)  
Boceprevir (Victrelis®)  
Glecaprevir (Maviret®)  
Grazoprevir (Zepatier®)  
Paritaprevir (Viekirax®)  
Simeprevir (Olysio®)  
Telaprevir (Incivo®)  
Voxilaprevir (Vosevi®)



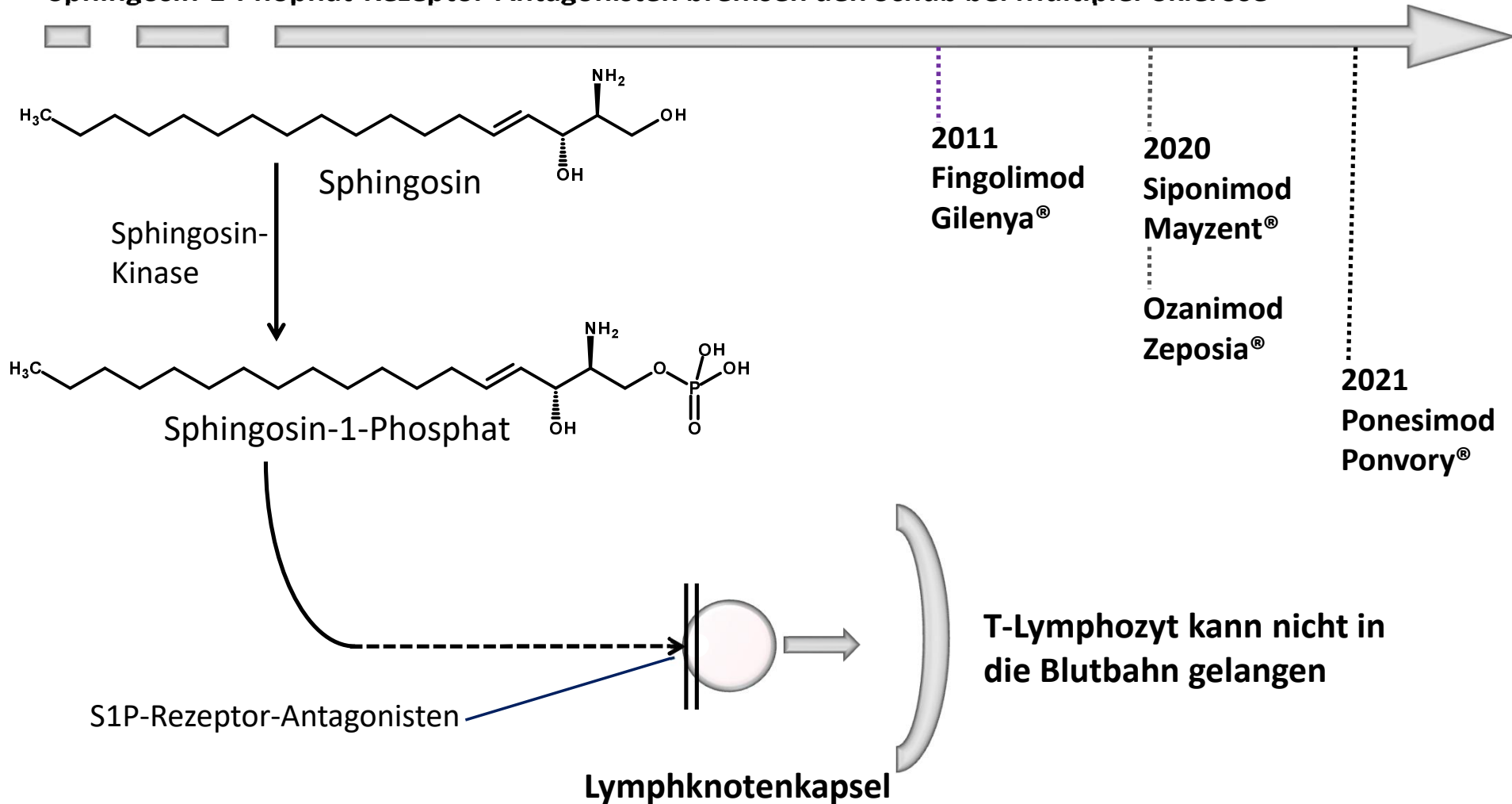
## Multiple Sklerose - Lockdown für T-Lymphozyten

### Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Antagonisten bremsen den Schub bei Multipler Sklerose



## Multiple Sklerose - Lockdown für T-Lymphozyten

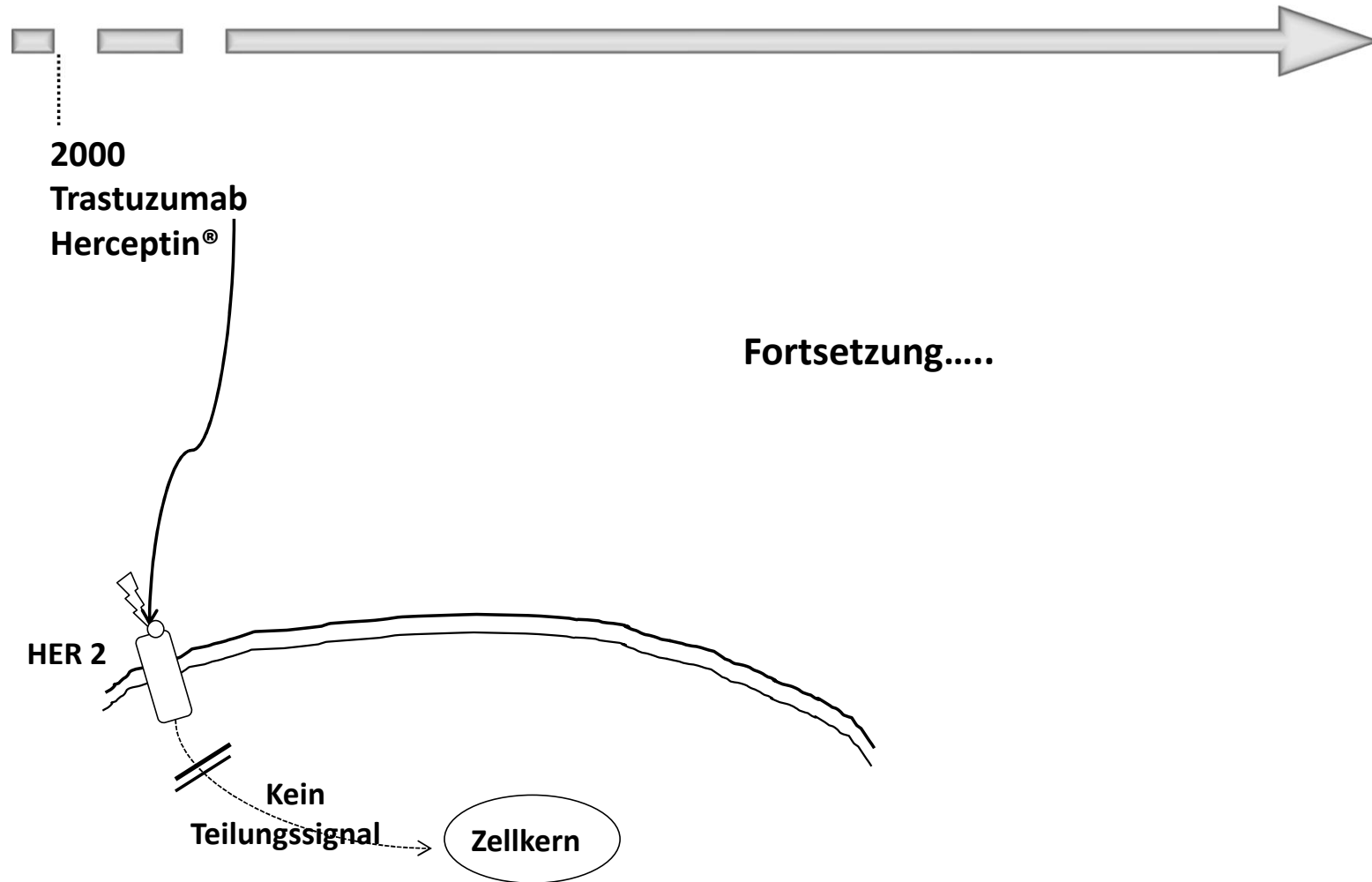
### Spingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Antagonisten bremsen den Schub bei Multipler Sklerose



**Trastuzumab (Herceptin®)**

**....Fortsetzung**

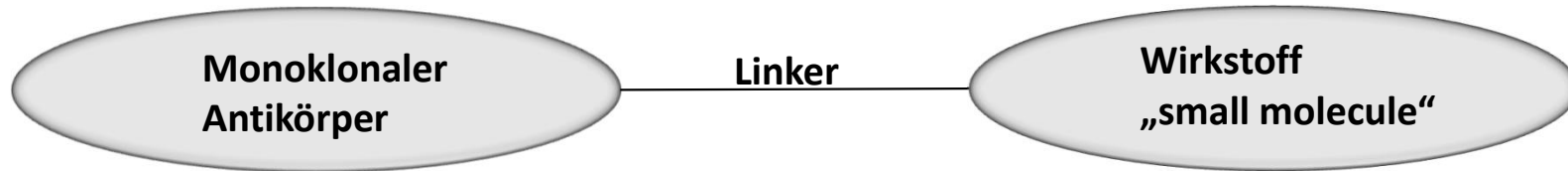
## HER 2+ Mammakarzinom



**....das Beste aus zwei Welten**

## Antikörper – Wirkstoff - Konjugate

---



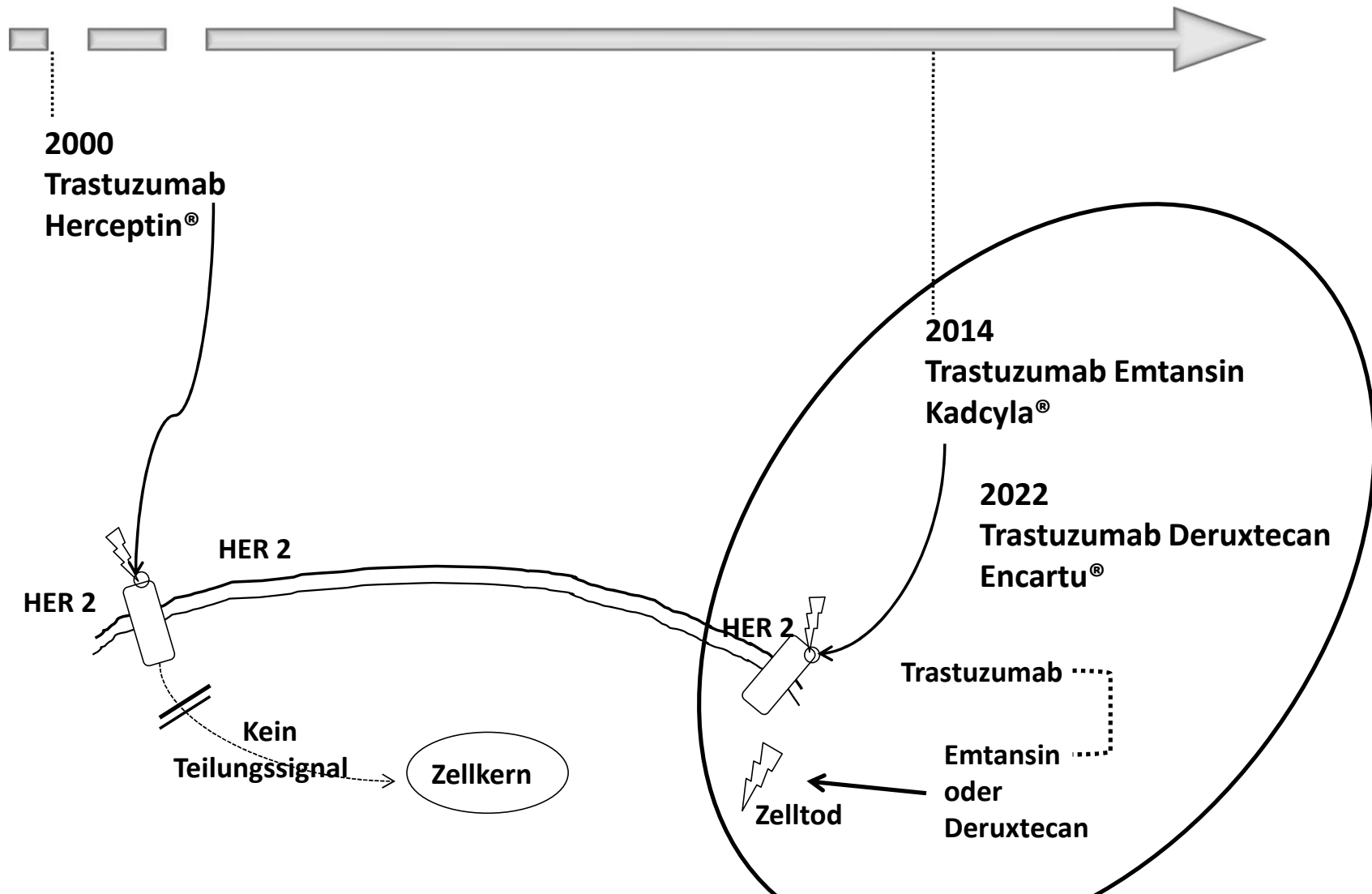
### Wirkungsweise:

1. Der Antikörper steuert präzise die Zielzelle an (Krebszelle)
2. Im „Schlepptau“ befindet sich ein zytotoxischer Wirkstoff
3. Der Wirkstoff wird abgespalten und übt seine Wirkung aus  
(mit möglichst geringer systemischer Belastung)

Trastuzumab ----- Emtansin (Kadcyla®)

Trastuzumab ----- Deruxtecan (Encartu®)

## Antikörper-Wirkstoff-Konjugate HER 2 + Mammakarzinom



## **Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs**



## **Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs**

---

**Krebszellen haben ein verändertes Genom**

**Die Folge ist, dass sie fremde Proteine (Tumorantigene) freisetzen**

**Antigenpräsentierende Zellen des Immunsystems (dendritische Zellen) nehmen diese Antigene auf und präsentieren sie naiven T-Zellen**

**Dies geschieht in den Lymphknoten und führt zur Aktivierung dieser T-Zellen**

**Diese Tumorantigene erkennt nun das menschliche Immunsystem und aktivierte T-Zellen proliferieren, zirkulieren im gesamten Organismus und erkennen die Tumorantigene und töten sie ab**

**Das Immunsystem hat die Tumorzellen im Griff, es kommt nicht zur Entwicklung von Krebs.**

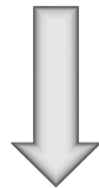
## Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

---

**Das humane Immunsystem reguliert auf allen Ebenen die nötige Balance betreffend Aggressivität und angepasster Immunantwort**

**Zeitlich befristet – quantitativ genau abgestimmt**

**Es gibt für Krebszellen eine Vielzahl an Möglichkeiten, sich dem Angriff durch das Immunsystem zu entziehen**



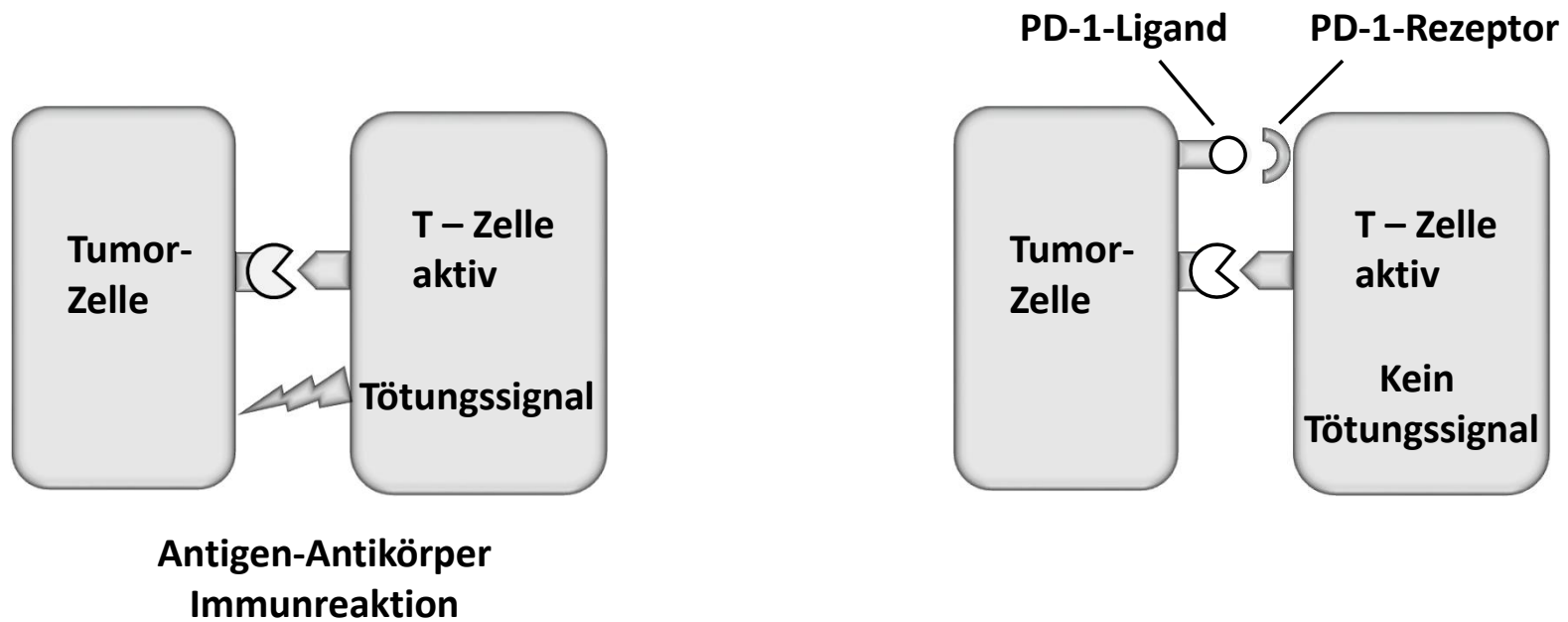
**eine Möglichkeit besteht in der Aktivierung von T-Zell-Rezeptoren, die eine Hemmung der Immunantwort auslösen**

## Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

---

PD-1-Rezeptoren auf T-Zellen modulieren die Stärke der Immunabwehr

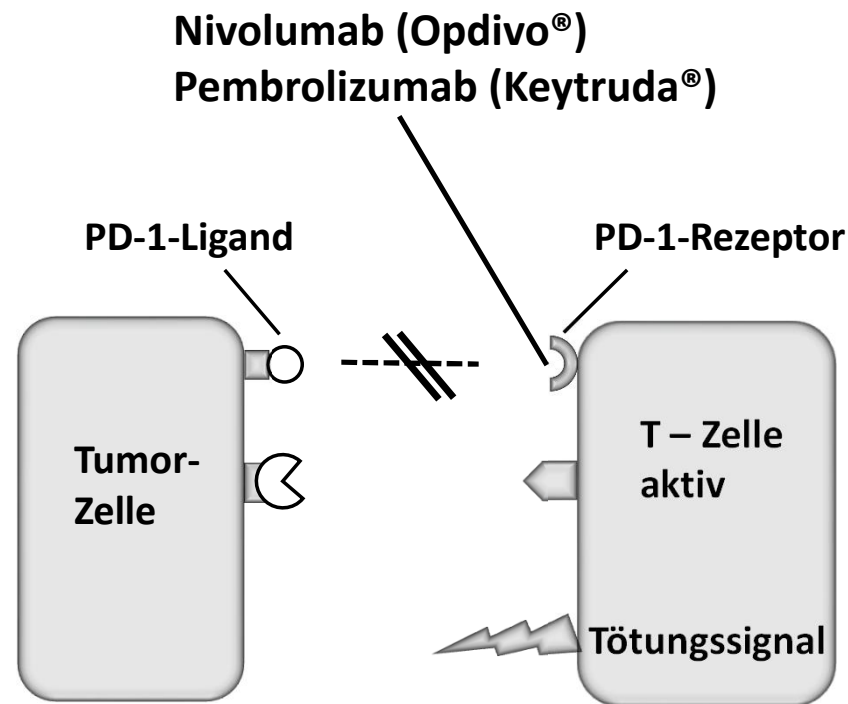
PD-1 Rezeptor (programmed cell death receptor 1)  
limitiert die Aggressivität zelltoxischer T-Zellen



## Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

Kann der PD-1-Rezeptor auf den T-Zellen nicht aktiviert werden, dann reagiert die T-Zelle ungebremst aggressiv

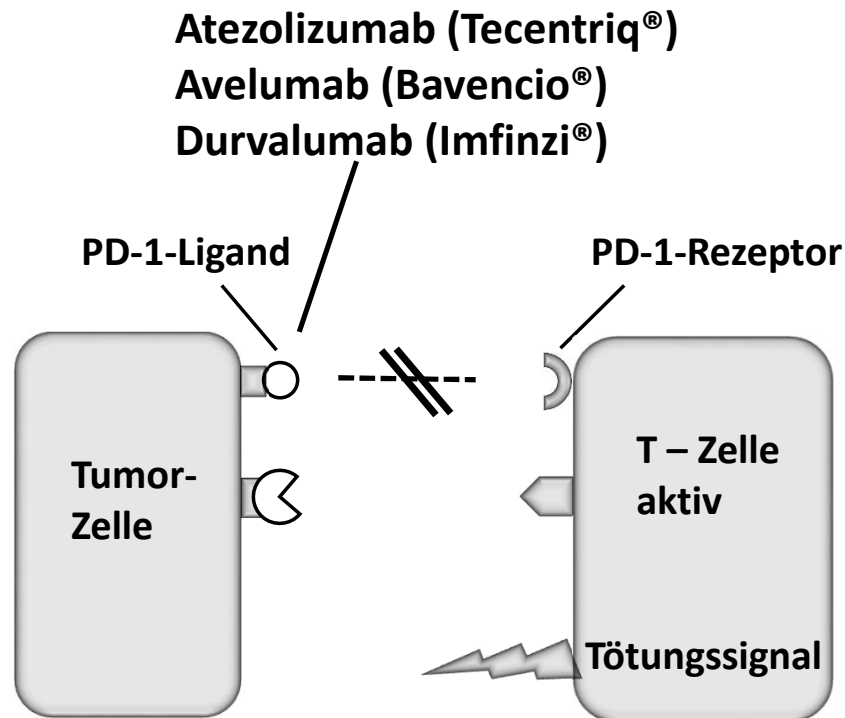
**Lösung 1: Ein monoklonaler Antikörper blockiert den PD-1 Rezeptor der PD-1-Rezeptor kann nicht aktiviert werden**



## Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

Kann der PD-1-Rezeptor auf den T-Zellen nicht aktiviert werden, dann reagiert die T-Zelle ungebremst aggressiv

**Lösung 2: Ein monoklonaler Antikörper blockiert den PD-1 Liganden der PD-1-Rezeptor kann nicht aktiviert werden**



## Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

---

- Resümee:**
- **Sprunginnovationen**
  - **Beträchtlicher Gewinn an Lebenszeit**  
**Fünf-Jahres-Überlebensrate wird z.T. beträchtlich erhöht**
  - **Studien zeigen bei Kombinationstherapien synergistische Effekte**
  - **Etablierung als first-line-Therapie**
  - **Nebenwirkungen immer besser im Griff**

---

**Es wurden ca. 50 (!) Rezeptoren und Liganden identifiziert,  
die an der Regulation des Immunsystems beteiligt sind**

---

**Anteil von Biopharmazeutika an allen neu zugelassenen Wirkstoffen in Deutschland:**

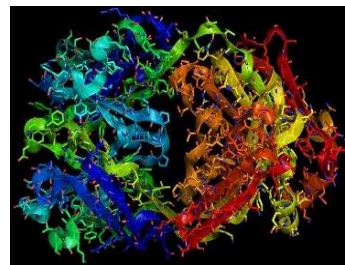
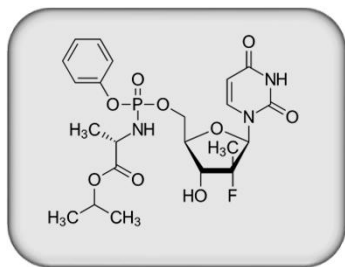
**2017: 46%**  
**2018: 45%**  
**2019: 45%**  
**2020: 58%**  
**2021: 51%**

**FDA – approved new molecular entities:**

**2010 – 2020:**

**24% Biologics vs. 76% small molecules**

## The prize is awarded in equal parts to “Small Molecules” and “Biologics”





Vortrag 8: 9. Oktober 2022 um 11.50 Uhr

## **Schmerz**

Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler  
Otto-Loewi-Forschungszentrum der Medizinischen  
Universität Graz

# Schmerz

---

**Eckhard Beubler**  
**Otto Loewi Forschungszentrum**  
**Lehrstuhl für Pharmakologie**  
**Medizinische Universität Graz**

[eckhard.beubler@medunigraz.at](mailto:eckhard.beubler@medunigraz.at)

# Inhalt

---

- Einführung
- NSAR
- Wechselwirkungen
- COX 1 und COX 2
- Cannabinoide
- Neue Migränetherapien
- Opioide

# Definition des Schmerzes

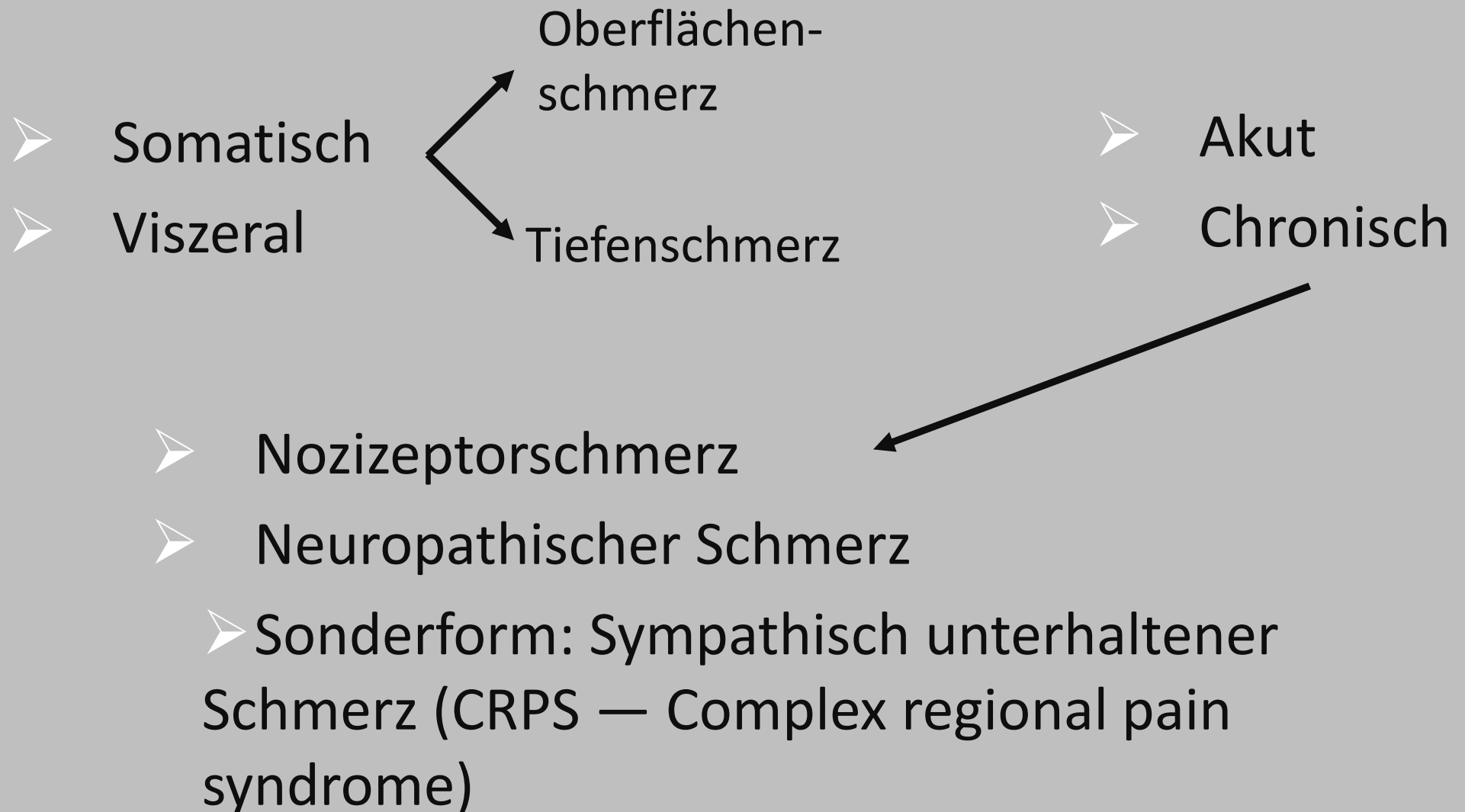
---

Schmerz ist eine unangenehme Empfindung und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder möglichem Gewebsschaden assoziiert ist oder durch diesen beschrieben werden kann.

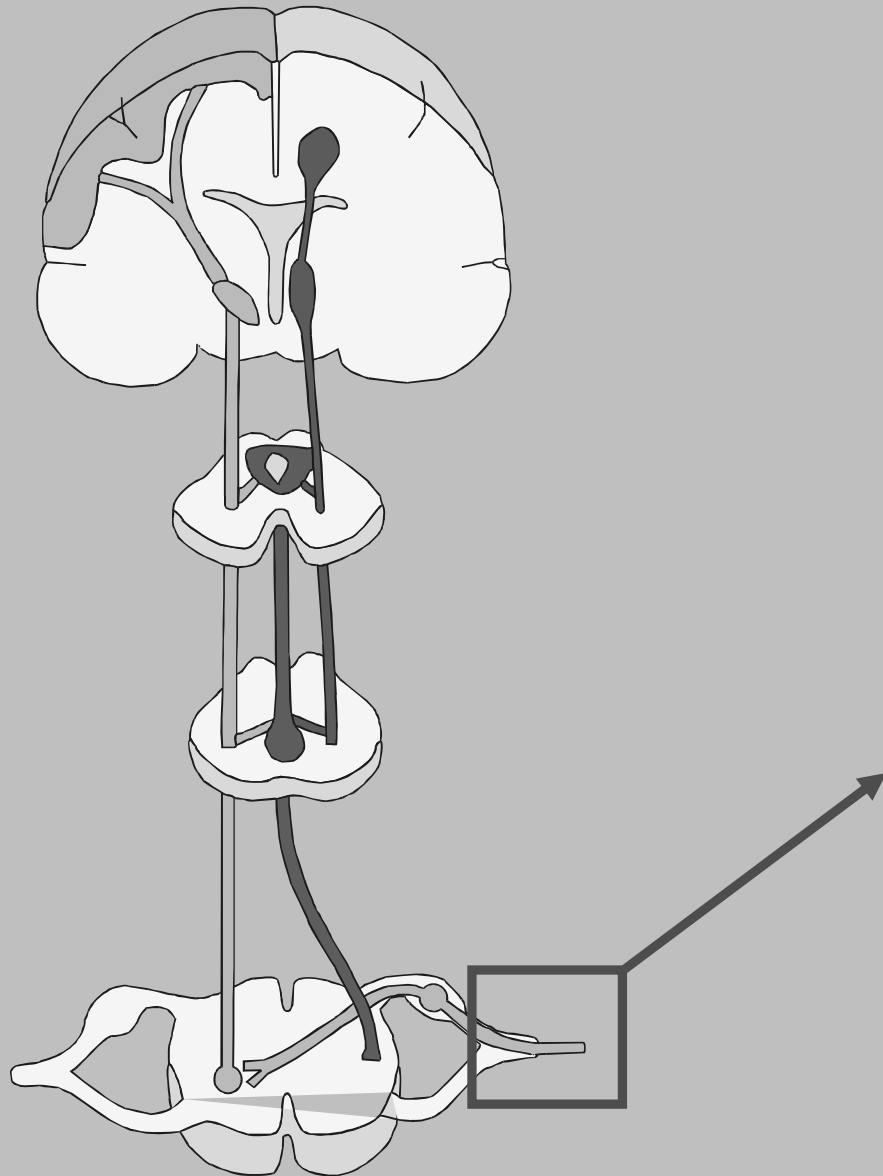
*Pain 6:246-252; 1979*

# Schmerz — Einteilungen

---



# Pharmakotherapie (1)



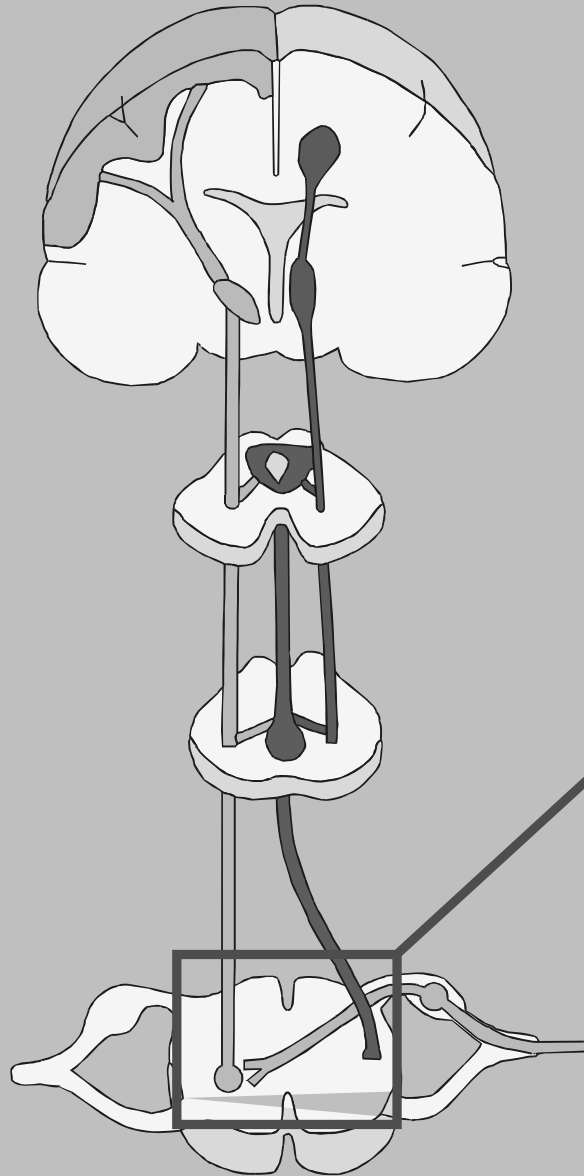
Nicht-Opioid-Analgetika  
(Cyclooxygenasehemmer)

Lokalanästhetika

Opioid-Analgetika (unter  
bestimmten Bedingungen)

einige Antiepileptika

# Pharmakotherapie (2)



Opioid-Analgetika

Lokalanästhetika

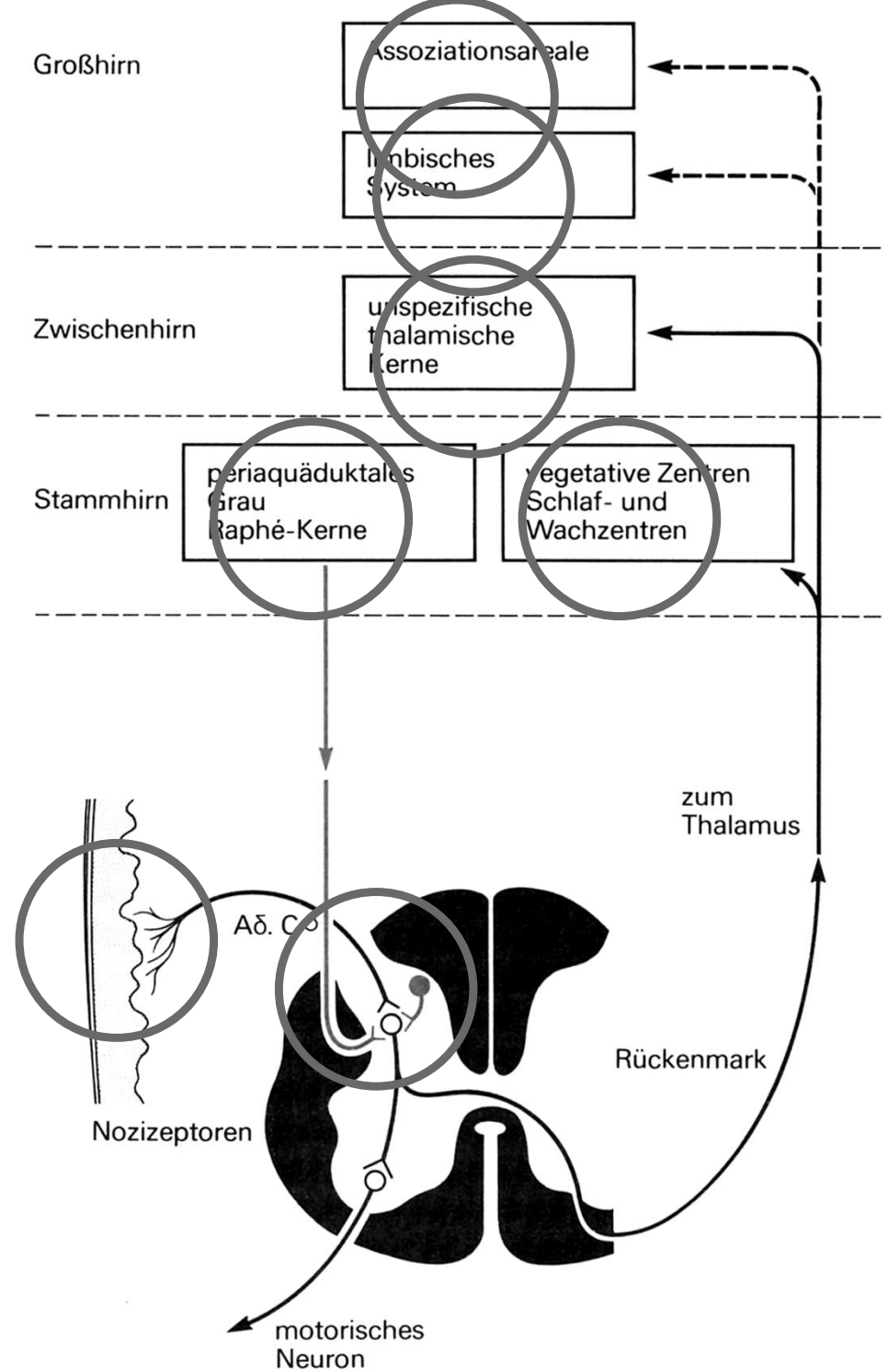
NMDA-Antagonisten

$\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten

Tricyclische Antidepressiva

Ziconotid

# Opiatrezeptoren





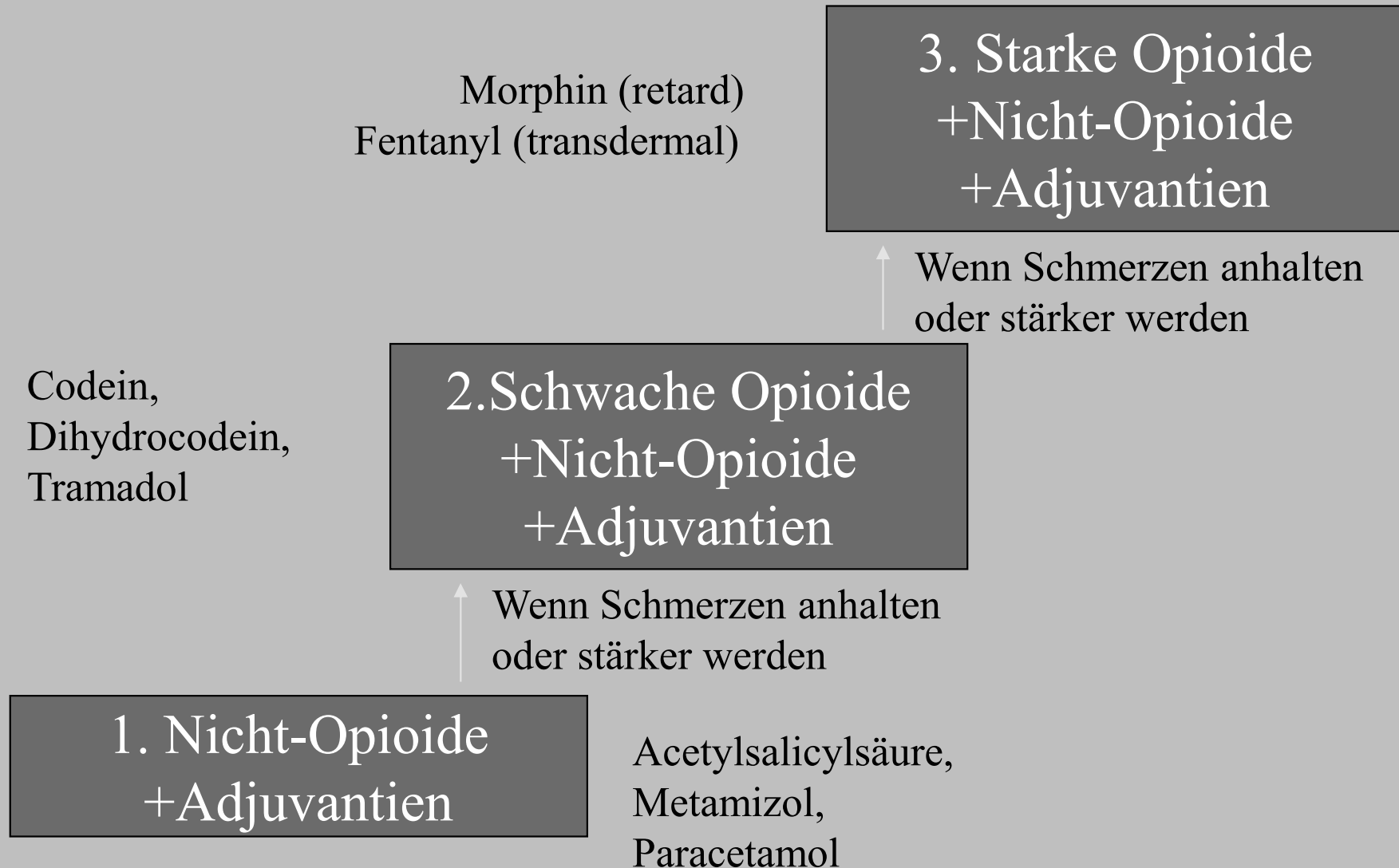
# Andere Therapiemöglichkeiten

---

- Physikalisch-medizinische Methoden
- Physiotherapie
- Neurochirurgische Methoden
- Akupunktur
- TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation)
- Psychologische Methoden
- Spezielle Medikamente zur Behandlung der Migraine

# WHO-Stufenschema

(Who:CancerPainRelief, Genf 1986)

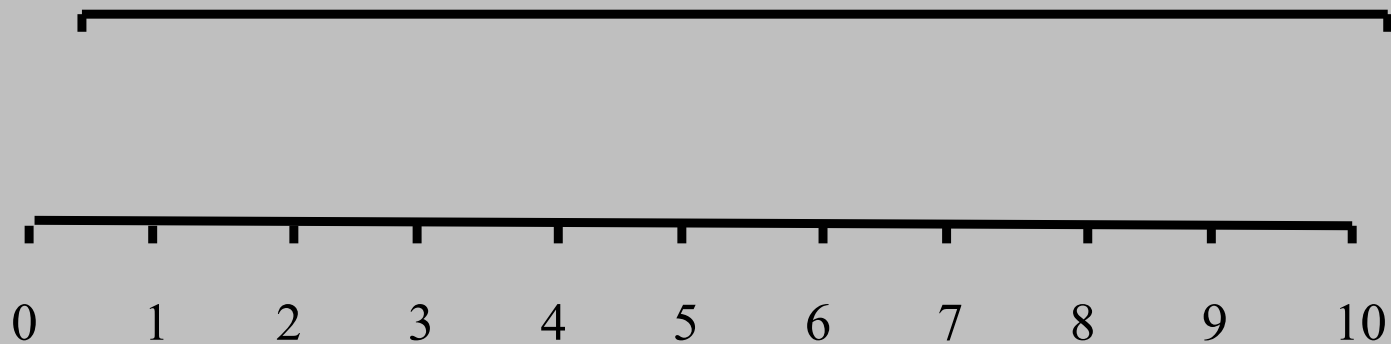


# Schmerzmessung mit Visual Analog Scale (VAS)

---

kein Schmerz

Unerträglicher  
Schmerz



# Algetische Substanzen

---

H<sup>+</sup>-Ionen

K<sup>+</sup>-Ionen

Histamin

Acetylcholin

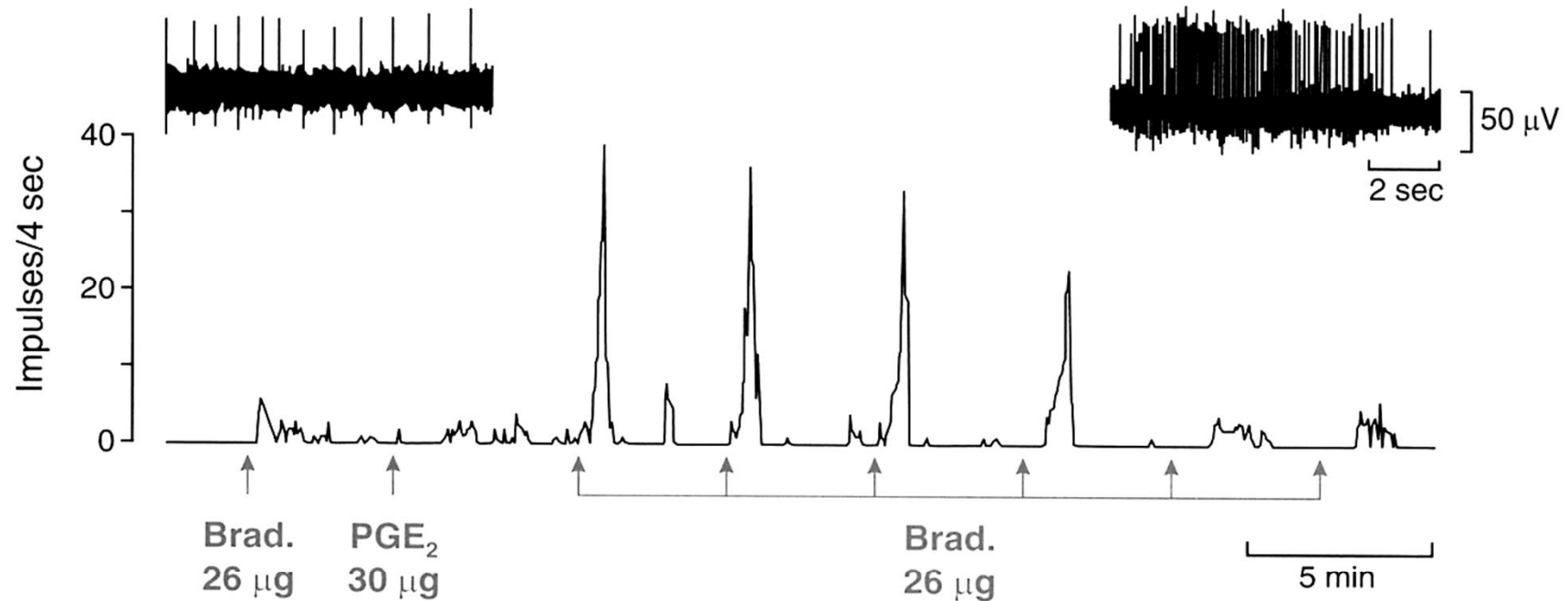
Serotonin

Bradykinin

---

Prostaglandine

# Prostaglandine sind Modulatoren



**Fig 37.6 Response of a nociceptive afferent neuron to bradykinin and prostaglandin.** Recordings were made from a nociceptive afferent fibre supplying a muscle, and drugs were injected into the arterial supply. *Upper records:* single fibre recordings showing discharge caused by bradykinin alone (left), and by bradykinin following injection of prostaglandin (right). *Lower trace:* ratemeter recording of single fibre discharge showing long-lasting enhancement of response to bradykinin after an injection of prostaglandin E<sub>2</sub>. Prostaglandin itself did not evoke a discharge. (From: Mense S 1981 Brain Res 225: 95)

# Wirkungen der Prostaglandine

---

Sensibilisierung von Nozizeptoren ↑

Fieber ↑

Thrombocytenaggregation (TXA<sub>2</sub>) ↑

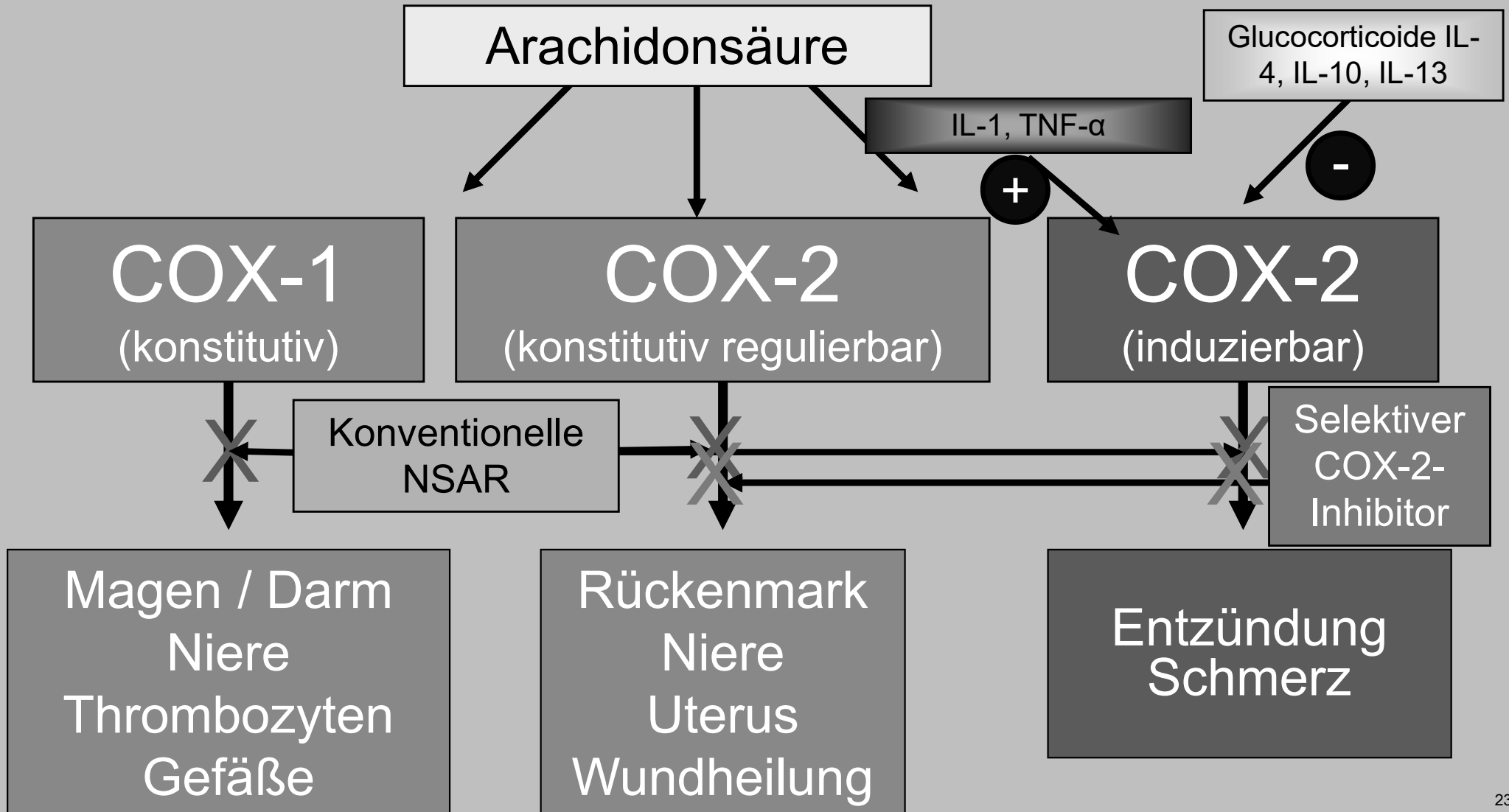
Na<sup>+</sup> -Ausscheidung in der Niere ↑

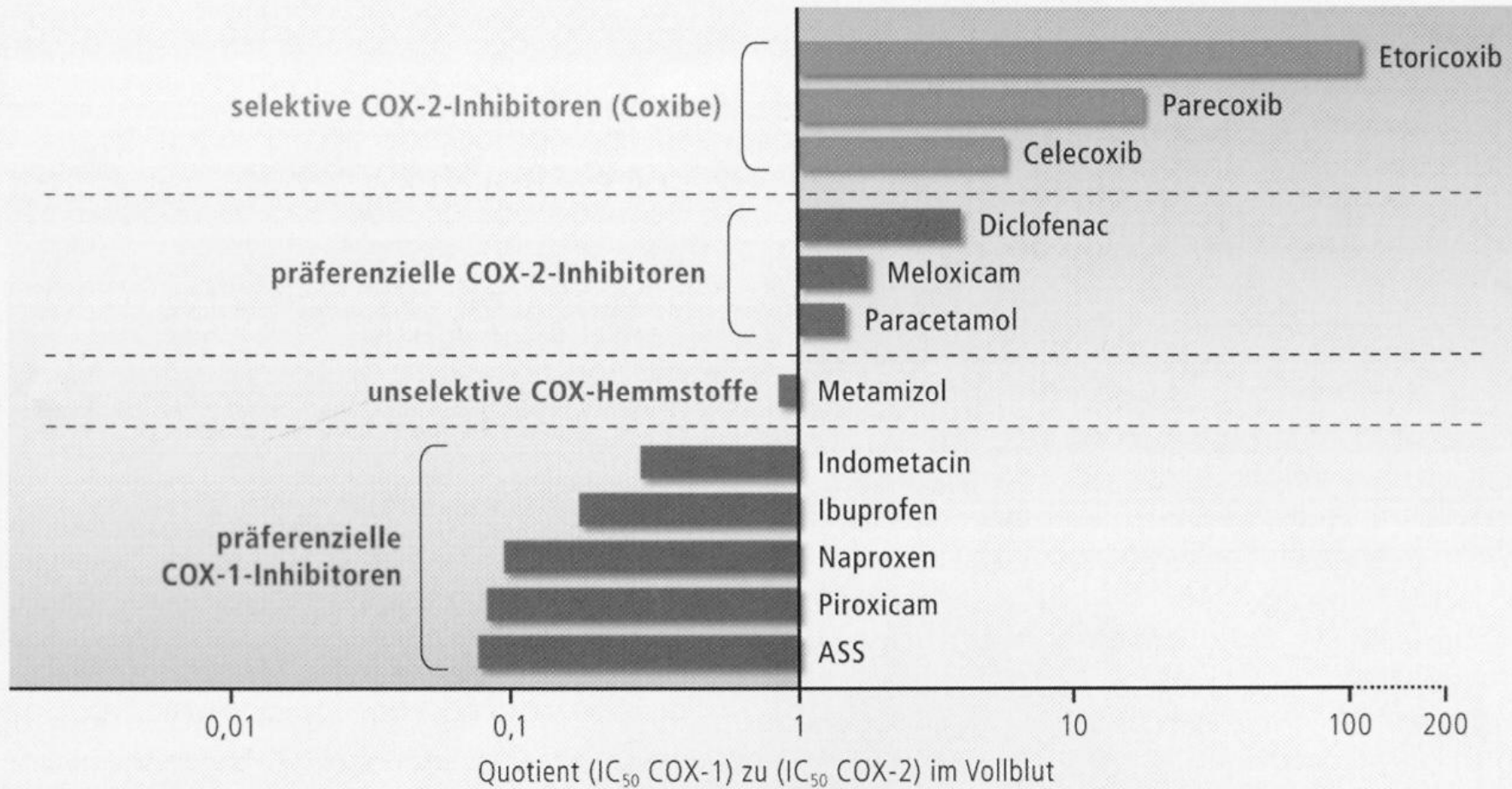
Schleimhautprotektion im GI-Trakt ↑

Darmmotilität ↓

Darmsekretion ↑

# Funktion der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2



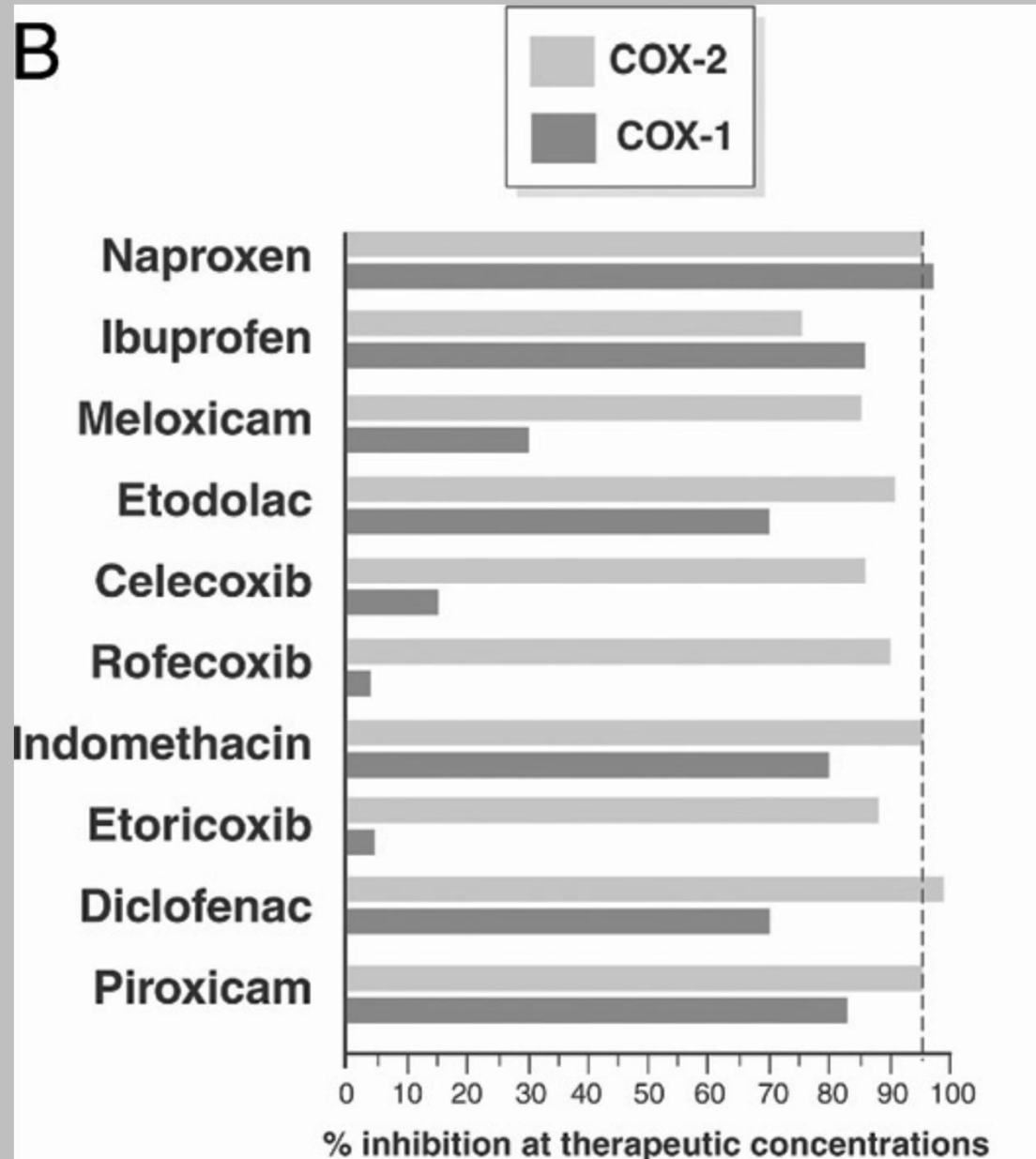




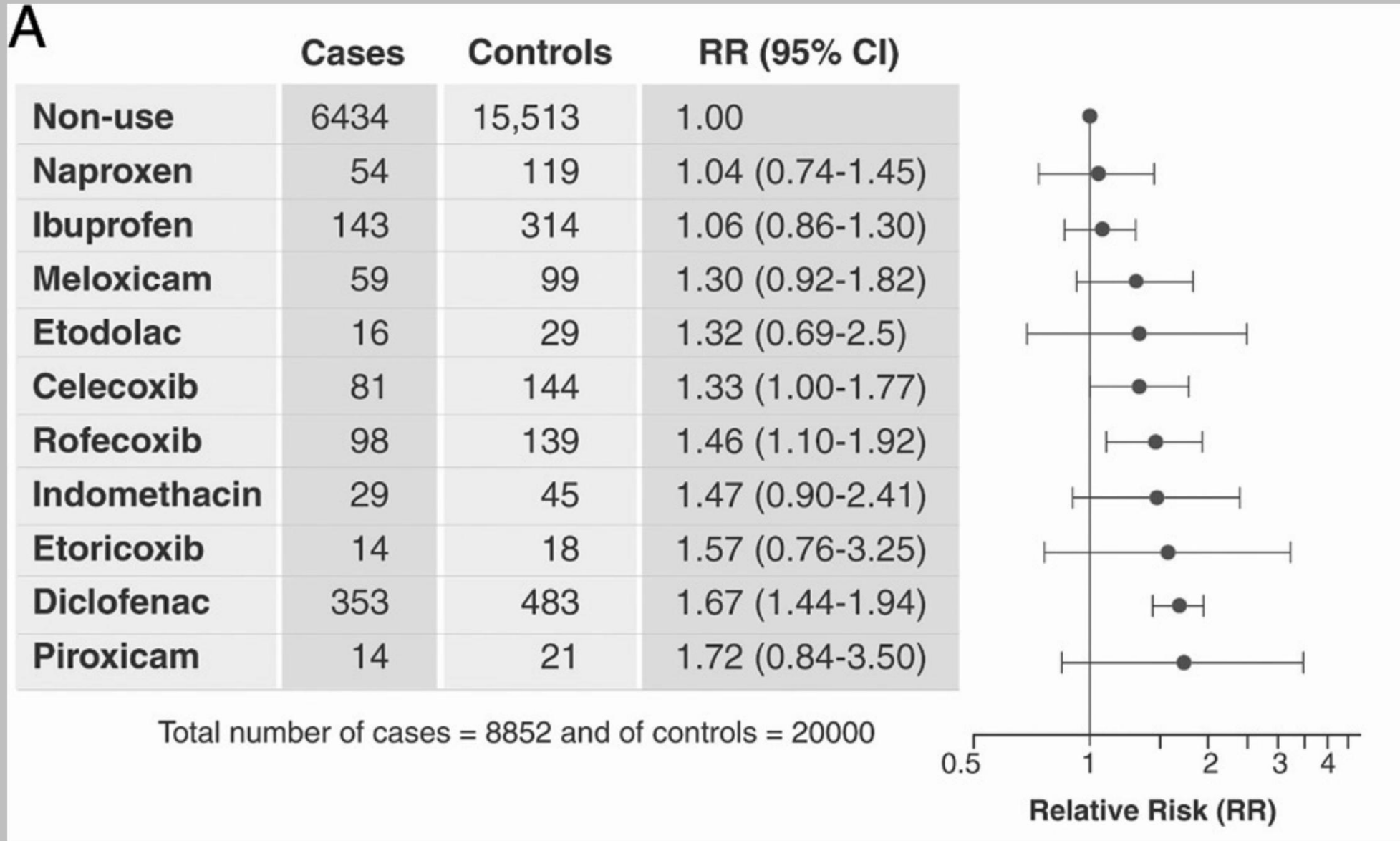
# Absolute COX-Hemmung

Effects of therapeutic concentrations of NSAIDs on whole blood COX-1, mostly from platelets, and COX-2, mostly from monocytes, in vitro

[nur Naproxen erreicht eine vollständige COX-1 Hemmung]



# Relative risk (RR) of myocardial infarction (MI) according to use of NSAIDs



# Paracetamol

---

[BMJ. 2010 Dec 2;341:c6764. doi: 10.1136/bmj.c6764.](#)

## **Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults.**

[Claridge LC](#), [Eksteen B](#), [Smith A](#), [Shah T](#), [Holt AP](#).

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham B15 2TH, UK. [l.c.claridge@bham.ac.uk](mailto:l.c.claridge@bham.ac.uk)

### **Comment in**

[BMJ. 2011;342:d625.](#)

Med J Aust. 1999 Nov 1;171(9):472-5.

## **Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children.**

Miles FK, Kamath R, Dorney SF, Gaskin KJ, O'Loughlin EV.

Department of Gastroenterology, Royal Alexandra Hospital for **Children**, Sydney, NSW.

# Metamizol

---

Schock nach rascher i.v. Gabe  
Hemmung der Diaminoxidase

Display Settings: Abstract



[Eur J Clin Pharmacol](#). 2005 Jan;60(11):821-9. Epub 2004 Dec 3.

### **Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol).**

[Ibáñez L](#), [Vidal X](#), [Ballarín E](#), [Laporte JR](#).

Fundació Institut Català de Farmacologia, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Inzidenz der Aggranulozytose: 0.5/1Million EW  
Von 260 Fällen: 16% Metamizol assoziiert

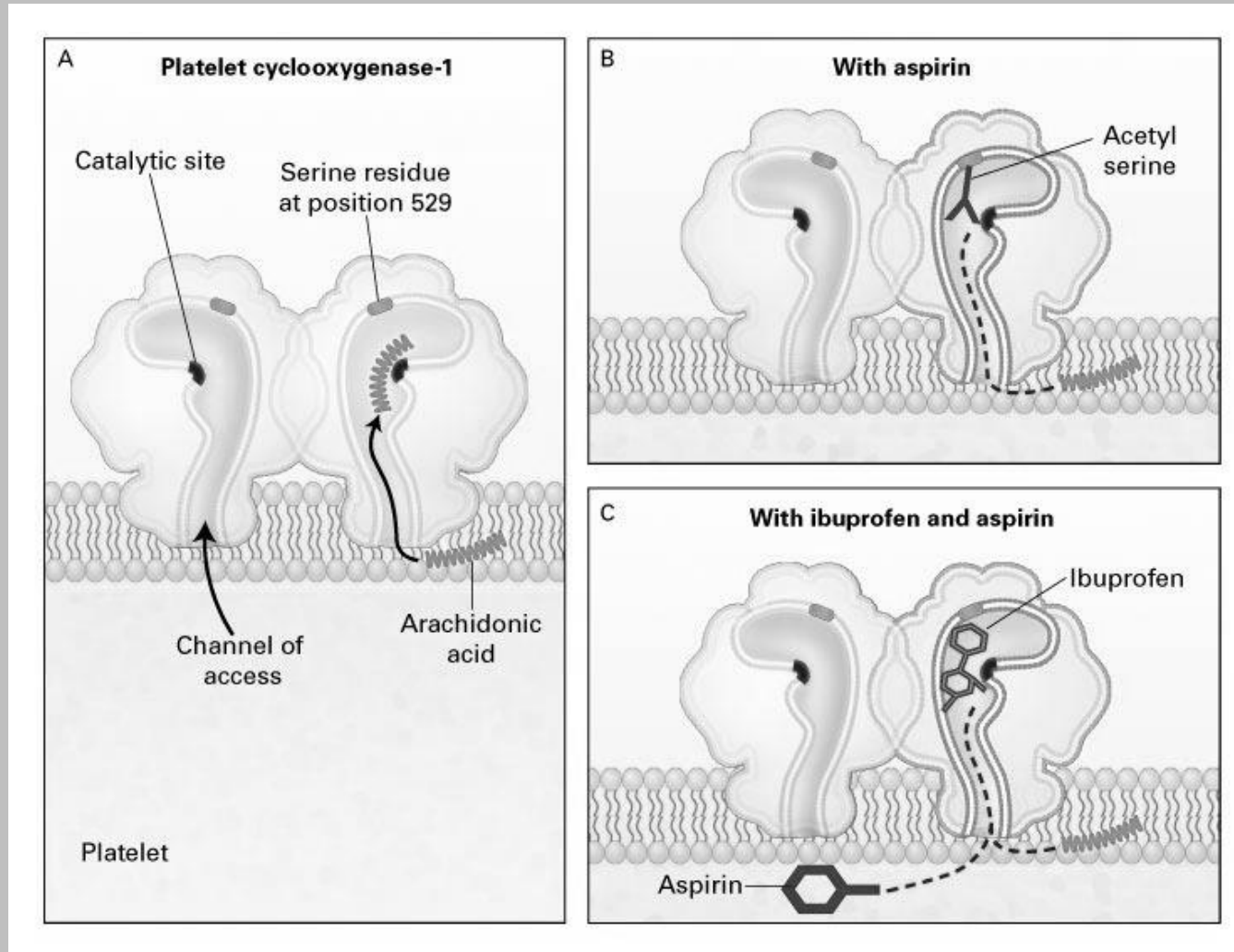
# Acetylsalicylsäure

---

Fallbericht 1: Ass zur Thrombocytenaggregationshemmung  
In Kombination mit Diclofenac:  
Bluthusten (PPI!?!)

Fallbericht 2: Naproxen 2 Wochen wegen grippalem Infekt  
Ass (1000mg) wegen Kopfschmerz  
schwere GI-Blutung HK: 17 (statt 35)

# Aspirin und Ibuprofen





# Diclofenac

## Übersterblichkeit bei Schmerzmitteln

Tab. 5

### Errechnete Übersterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung\*

	ASS	Diclofenac	Metamizol	Paracetamol
Aufgrund von Agranulozytose, aplastischer Anämie, Anaphylaxie und gastrointestinalen Komplikationen	185	592	25	20
Wie oben, aber ohne peptisches Ulkus in der Vorgeschichte	79	138	5,4	3,6
Aufgrund von Agranulozytose, aplastischer Anämie, Anaphylaxie*	80	144	13	4,4

\*pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung, \*\*Errechnet unter der Annahme, dass ein peptisches Ulkus in der Vorgeschichte das Risiko hinsichtlich Agranulozytose, aplastischer Anämie und Anaphylaxie nicht beeinflusst

Quelle: Andrade et al. 1998

# Naproxen

A 4330 E

Informationsdienst für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

# arznei-telegramm

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie  
38. Jahrgang, 12. Januar 2007

**1/2007**

a-t 2007; **38**: 1-3



Blickpunkt

---

NAPROXEN NEUER STANDARD... zur Kardiotoxizität von Cox-2-Hemmern und herkömmlichen NSAR

- Wenn eine Dauertherapie mit NSAR gebraucht wird, ist daher unseres Erachtens beim derzeitigen Kenntnisstand Naproxen Mittel der Wahl.

# Cytochrom P 450 Isoenzyme

---

**Gruppe von Isoenzymen zur Metabolisierung**

**Vorkommen:** Leber  
Enterozyten der Darmschleimhaut  
Gehirn  
Niere

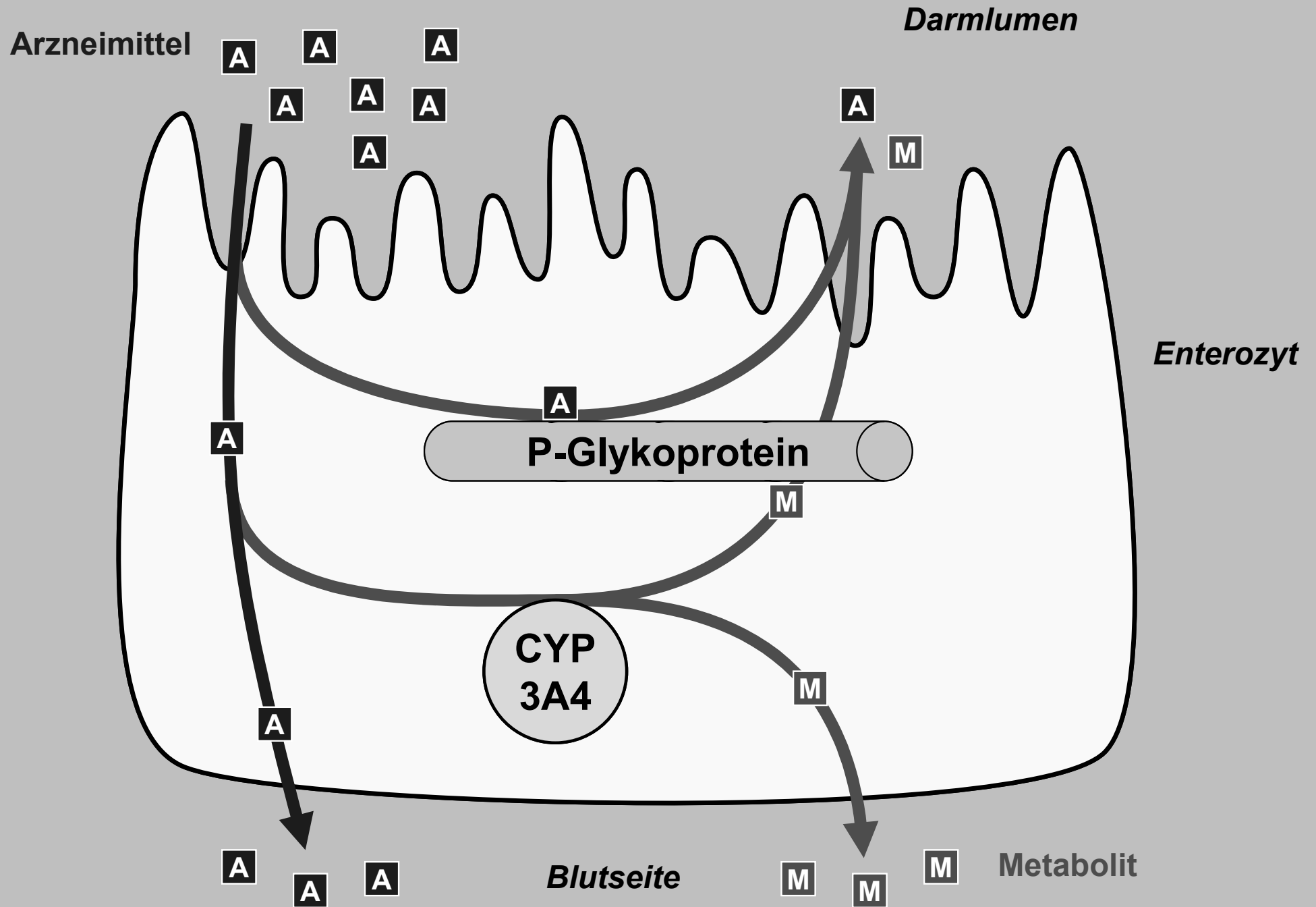
**wichtigster Vertreter: CYP 3A4 (60% der Leber-Isoenzyme  
und 70% der Darm-Isoenzyme)**

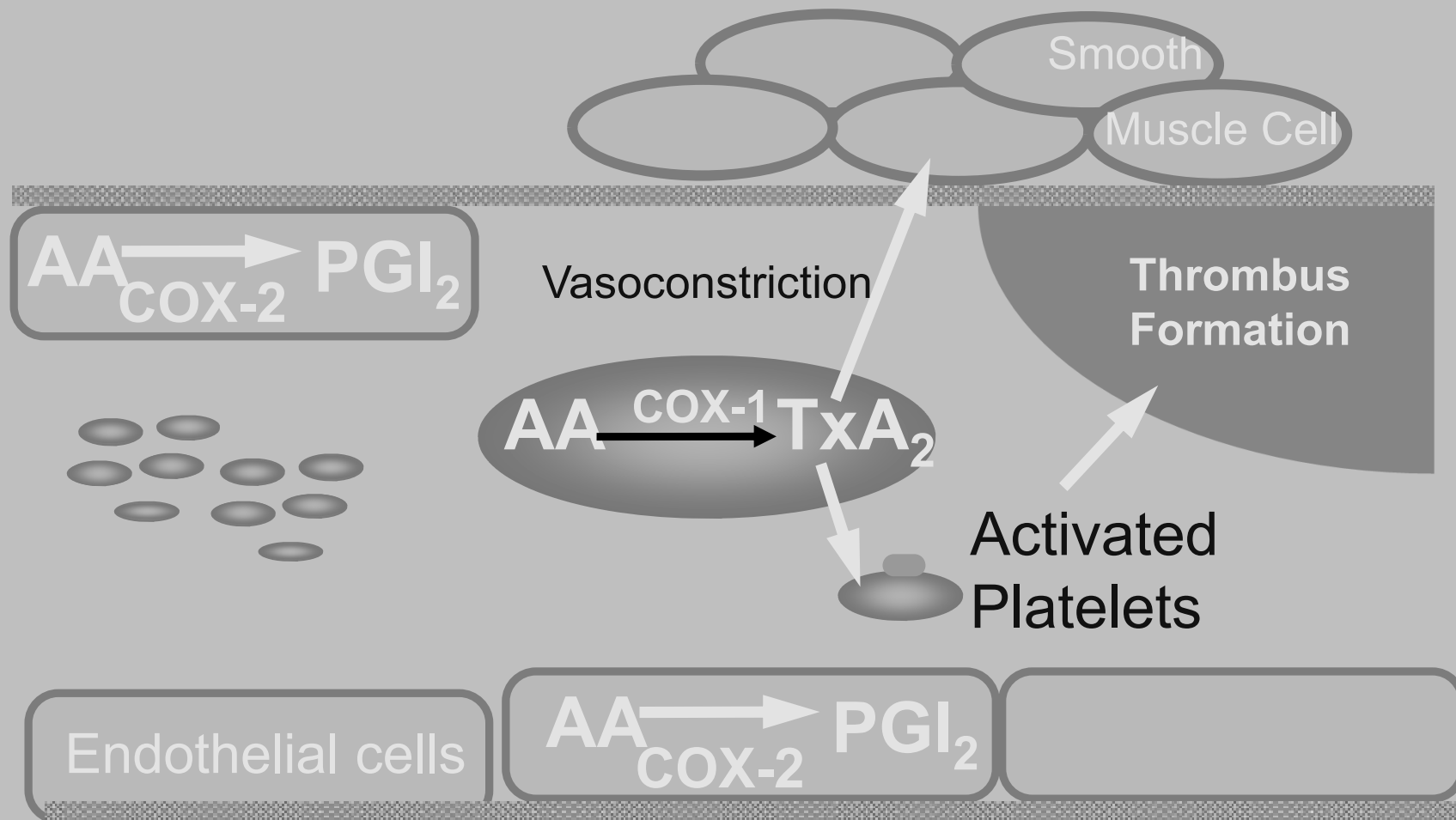
# ABC-Transportproteine

---

Darmepithel:	Lumen/Blut
Leberzellmembran:	Leberzelle/Gallengang
Bluthirnschranke:	Blut/Hirngewebe
Nierengewebe:	Blut/Harn
Placenta:	Blut/Fetalblut

# enterale Resorption: CYP3A4 und P-Glykoprotein





# Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln in Richtung Blutung

---

# Eine schwedische Studie

---

11.000

1.574

49

Todesfälle

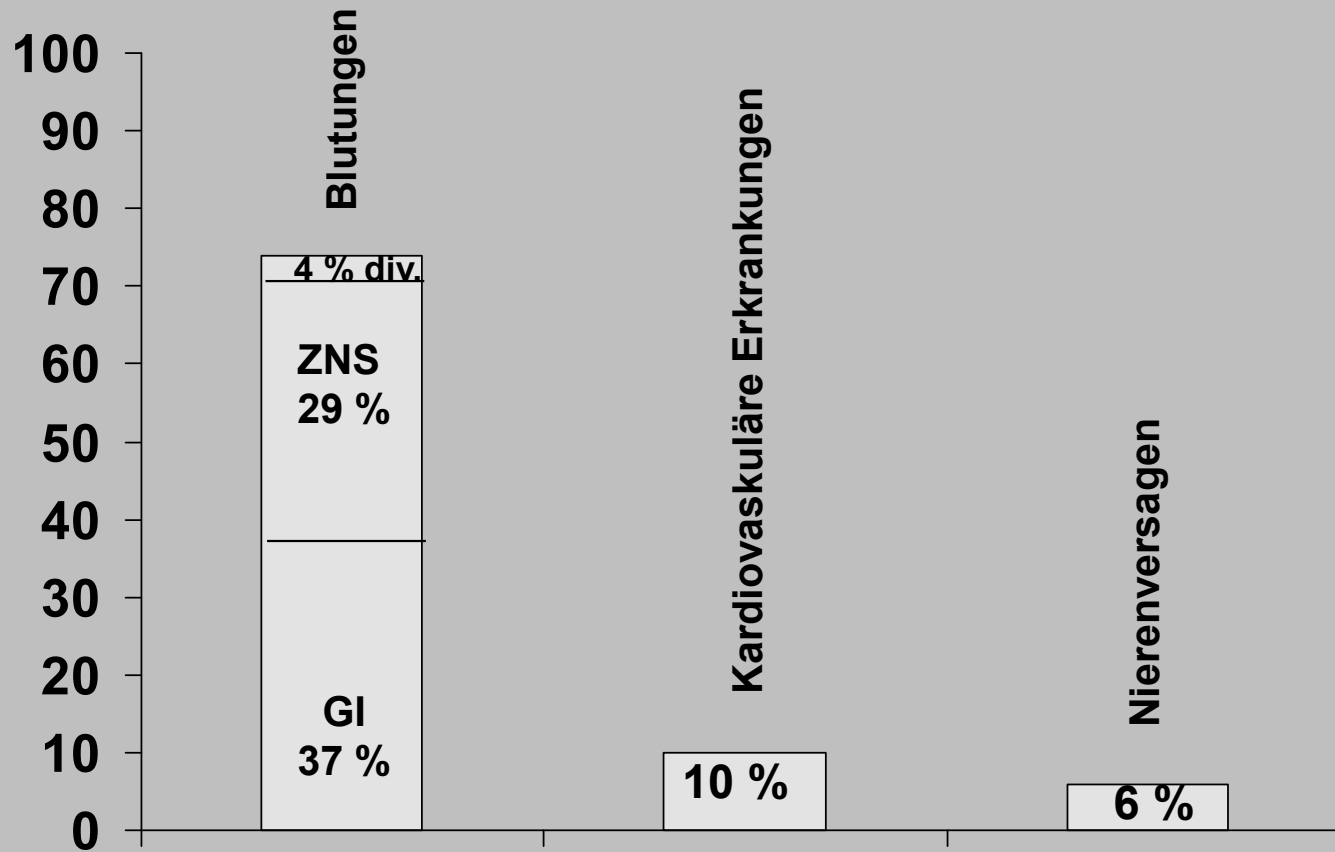
randomisiert ausgewählt

tödliche UAWs (= 3.1%)

BJCP 65, 2007; 573

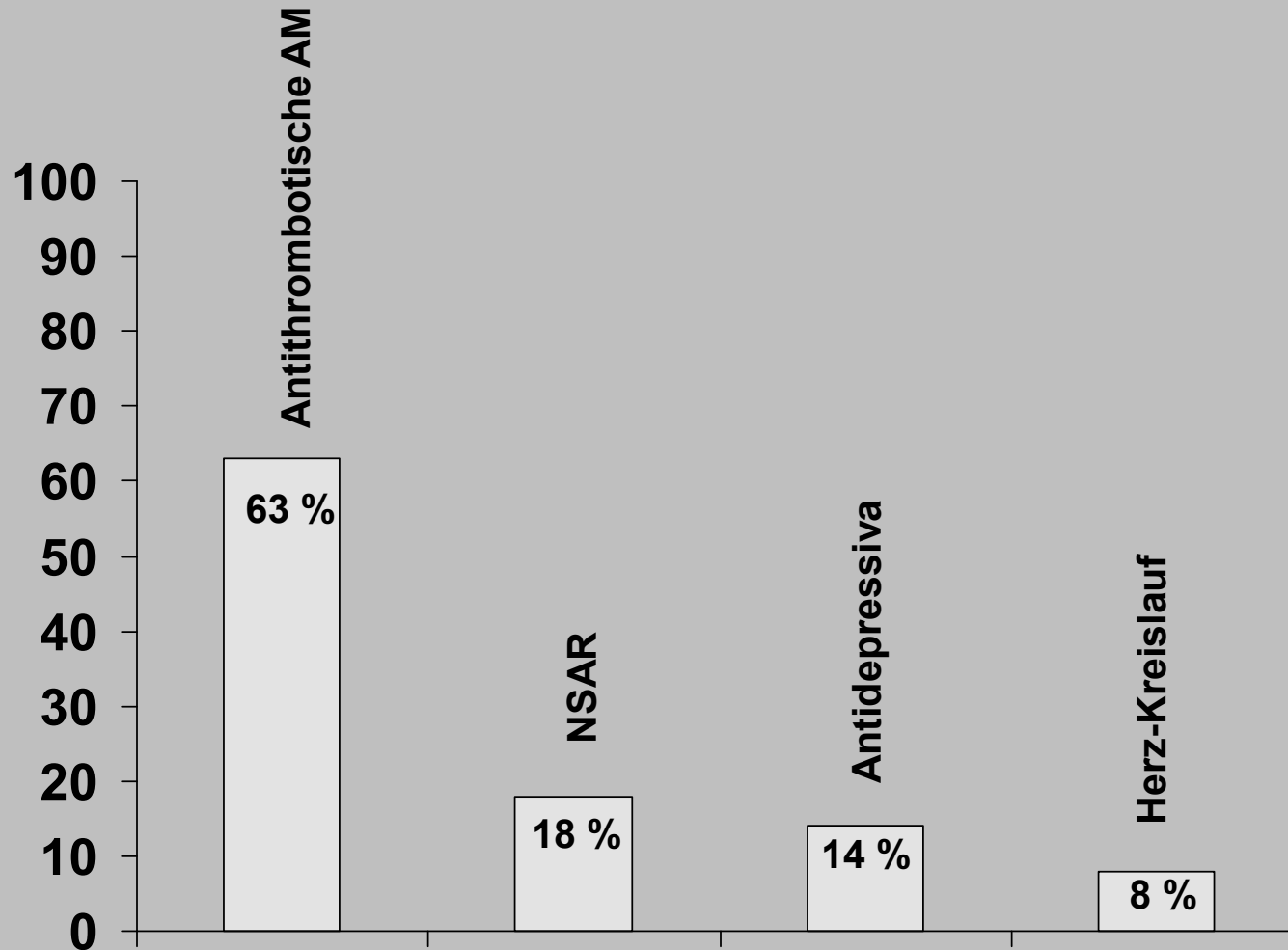


**49 Todesfälle**  
**= 100 %**



**18+14+4 = 36 Blutungen**  
**37+29+8 = 74 %**

# Gefährliche Arzneimittel



tödl. AM-Wirkungen in Klinik: 5 %  
Bevölkerung : 3 %

BJCP 65, 2007; 573

# Blutungsgefahr bei

---

ASS

Cumarine

Heparine

Clopidogrel/Prasugrel

kombiniert mit:

SSRI

NSAR

Paracetamol

Ginkgo biloba (Warnung der Dtsch. Ärzteschaft)

PPIs

# SSRI

---

SSRIs hemmen die Serotoninaufnahme in den Thrombocyten.  
Diese brauchen Serotonin zur Aggregation.  
Daher sind SSRIs wirksame  
Thrombocytenaggregationshemmer

# Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln in Richtung Thrombose

---

Semin Thromb Hemost. 2012 Nov;38(8):854-64. doi: 10.1055/s-0032-1325616. Epub 2012 Aug 22.

## **Iatrogenic hyperviscosity and thrombosis.**

Baskurt OK, Meiselman HJ.

Koc University School of Medicine, Sariyer, Istanbul, Turkey. obaskurt@ku.edu.tr

Nach dieser Arbeit erhöhen  
folgende Arzneimittel das Thromboserisiko:

Orale Kontrazeptiva

Diuretika

Röntgenkontrastmittel

Intravenöses Immunglobulin

Chemotherapie

Erythropoesis stimulierende Substanzen

NSAR

# Relative Risk für Thrombose

RR

< 90% Hemmung der Cox 2:

Ibuprofen, Meloxicam,

Celecoxib, Etoricoxib

1.2

> 90% Hemmung der COX 2:

Diclofenac, Piroxicam

Indomethacin, Rofecoxib

1.6

**OTC-Arzneimittel: keine Daten**

# Statistik

---

Todesfälle in Österreich/Jahr:	85 000
durch Thrombosen:	8.500 (ca. 10%)
an Blutungen durch Arzneimittel:	1.700 (ca. 2%)



# Cannabinoide

---

Zur Therapie in Österreich, Schweiz  
und Deutschland stehen zur Verfügung:

Dronabinol (extrahiertes THC aus Hanf)

Nabilone (synthetisches THC, z. B. Canemes®)

Napiximol (Extrakt mit THC und CBD; Sativex®)

Cannabidiol (Epidiolex®), nur in USA, von EMA  
demnächst)

# Neue Therapieansätze in der Therapie der Migräne

---

- Monoklonale CGRP-Antikörper
- CGRP-Rezeptor Antagonisten (Gepants)
- 5-HTF1-Antagonisten (Ditane)

# Monoclonale Calcitonin-Gen- related Peptide (CGRP)- Antikörper

---

Erezumab (Aimovig®)

Galcanezumab (Emgality®)

Framanezumab (Ajovi®)

Eptinezumab

# Kleinmolekulare CGRP Rezeptor Antagonisten(Gepants)

---

Rimegepant  
Ubrogепant  
Atogepant

# Serotonin Rezeptor 5-HTF1 Agonisten (Ditane)

---

Lasmiditan

# Opioideffekte über Rezeptoren

---

*Rezeptor*

$\mu$

$\kappa$

$\delta$

---

Analgesie

---

---

Sedierung

---

---

Atemdepression

---

---

Sucht

---

Antagonist:

---

Naloxon bzw. Naltrexon

# Schwache Opiate

---

Tramadol

Codein

Dihydrocodein

# Starke Opiate

---

Pethidin

Piritramid

Morphin

Nicomorphin

Oxycodon

Methadon

Hydromorphon

Fentanyl

Alfentanil

Sufentanil

Remifentanil



# Unerwünschte Wirkungen der Opiate bei akuter Gabe

---

Atemdepression

Kreislaufdepression

Übelkeit

Sedierung

Spasmen

Juckreiz

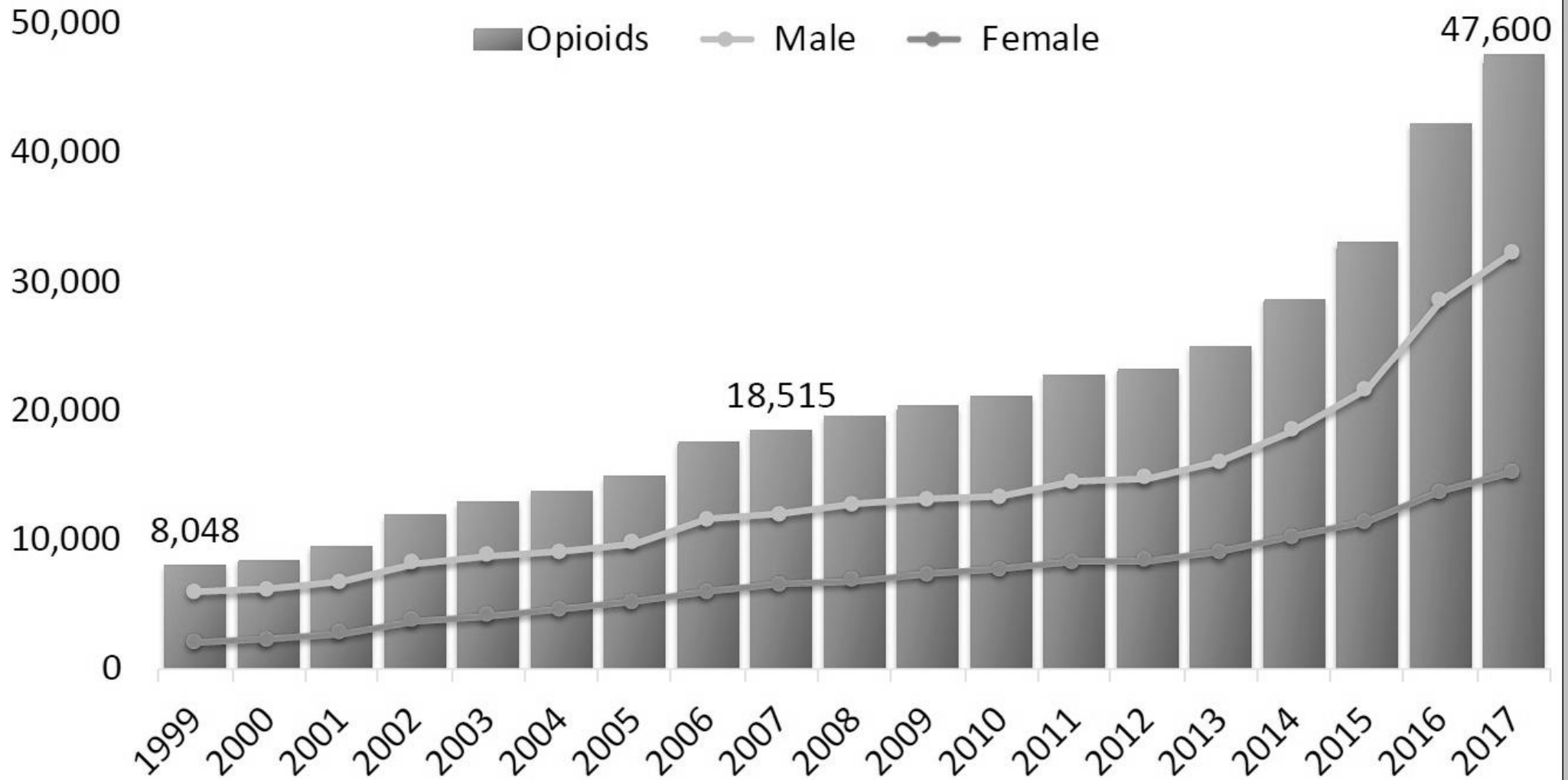
# Unerwünschte Wirkungen der Opiate bei chronischer Gabe

---

Obstipation  
Sehstörungen  
Hypogonadismus  
Osteoporose  
Frakturen

# National Drug Overdose Deaths Involving Any Opioid. Number Among All Ages, by Gender, 1999-2017

## USA



Source: : Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2017 on CDC WONDER Online Database, released December, 2018

WWW.SEGGAUERFORTBILDUNGSTAGE.AT

mit freundlicher Unterstützung von

**Kwizda**

Pharmahandel



PHARMAZEUTISCHE GESELLSCHAFT



SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2023

Samstag, 07. Oktober & Sonntag, 08. Oktober 2023

**„Wer Würmer hat ist nie allein“  
Parasitäre Erkrankungen  
und ihre Therapie**