



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- α , 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 Impfungen - 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 Dingeremann, 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/>



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**

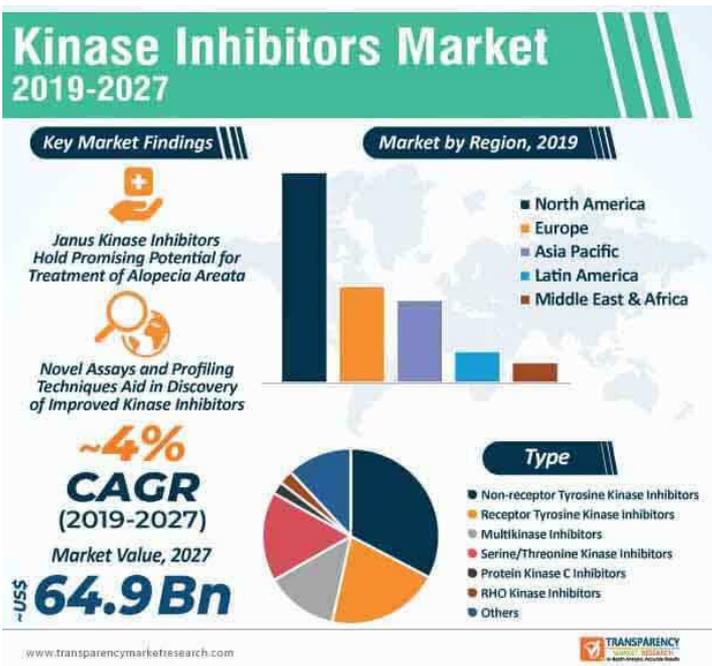
**Der Ausblick: ZNS-Indikationen,
Virusindikationen incl. SarsCoV-2**

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

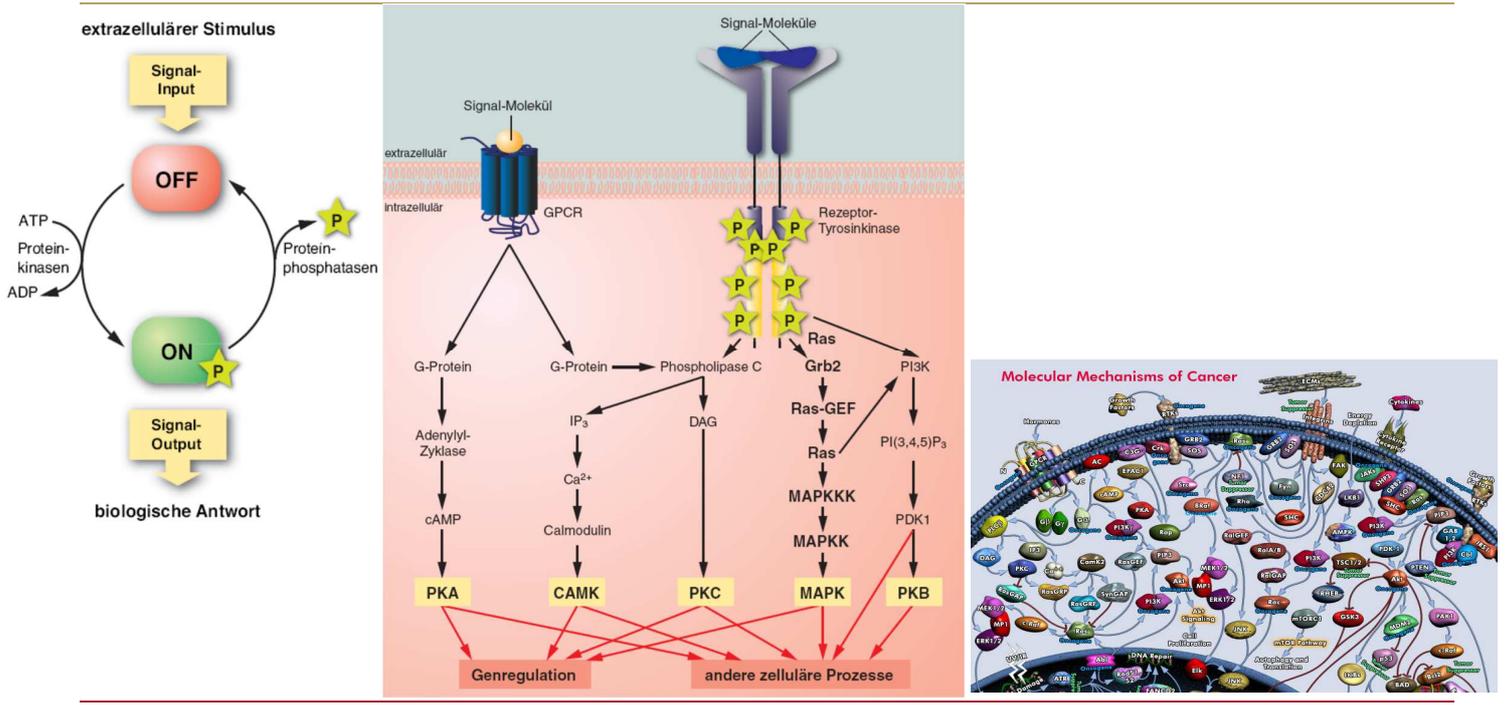
Year	INN-Endungen			-inib	TK -	Inhibitoren	
2001	Imatinib			-inib	TK -	Inhibitoren	
2002				-limus	mTOR -		
2003	Gefitinib			-rafenib	RAF		
2004	Erlotinib			-anib	VEGFR		
2005	Sorafenib			-metinib	MEK		
2006	Sunitinib	Dasatinib		-dil	ROCK		
2007	Lapatinib	Nilotinib		-lisib	PI3K		
2008				-clib	CDK		
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

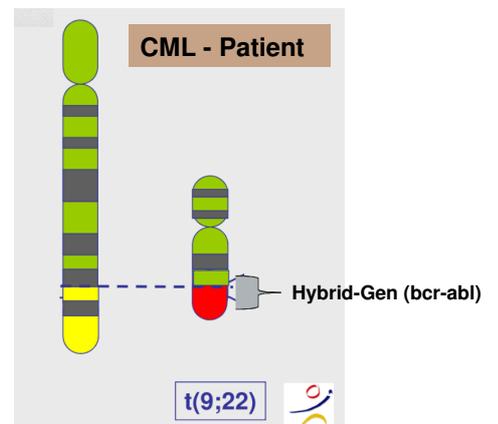
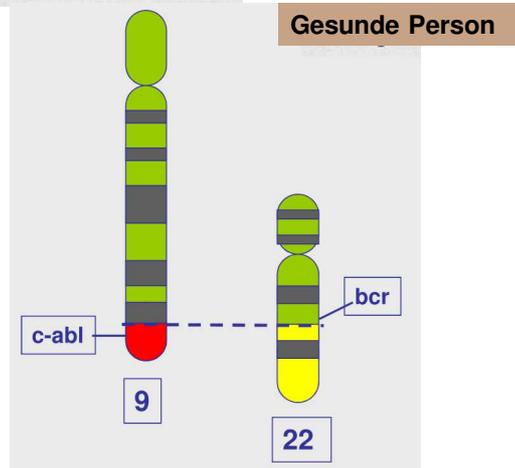
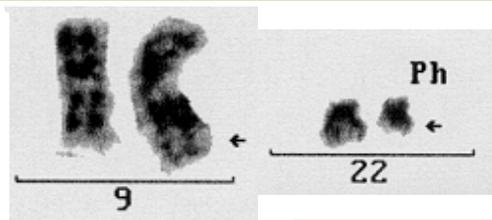
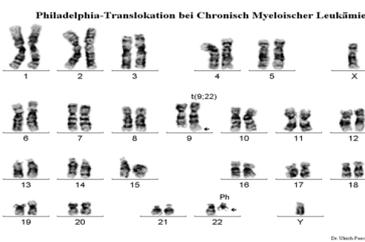
Die erste Generation: Erfolgsgeschichten (Imatinib)
 aber auch Licht und Schatten (Erlotinib)

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

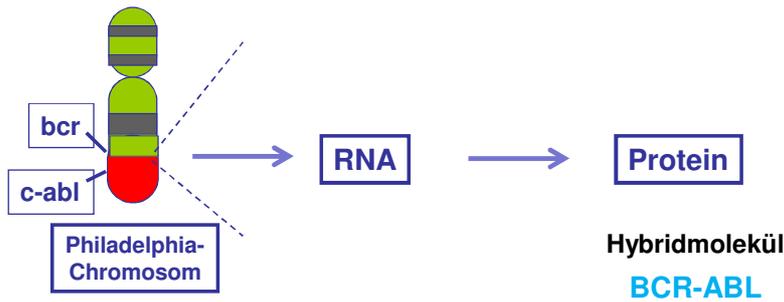
Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste
 nicht-onkologische Indikationen:
 Die JAKinibs

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

Seggau 1997 - 2022



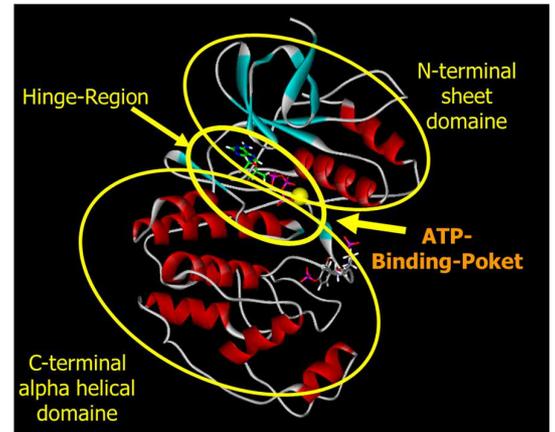
CML, Hybridprotein BCR-ABL Kinase, Target von Imatinib



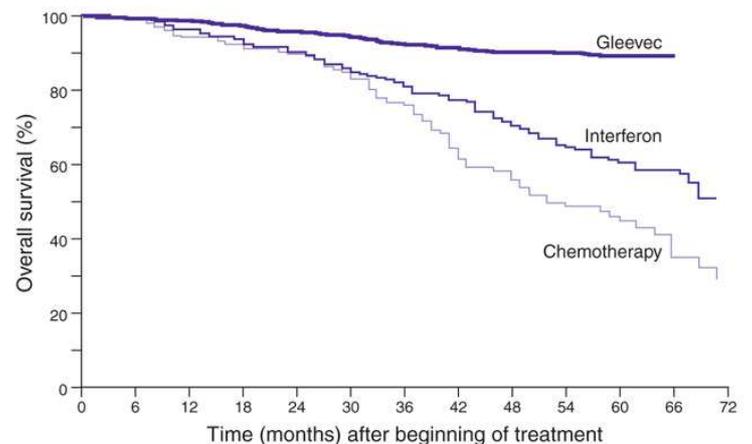
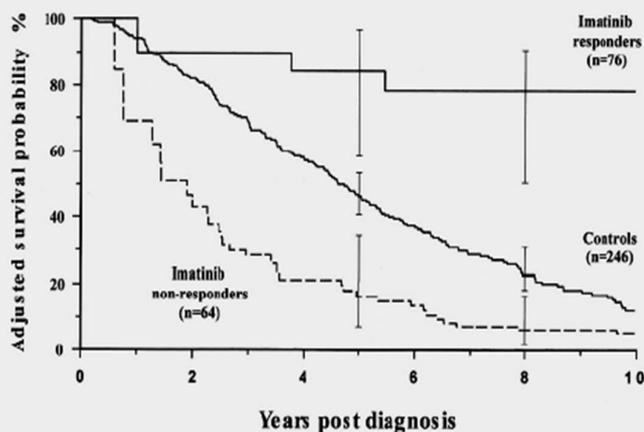
BCR-ABL ist eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase.

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.



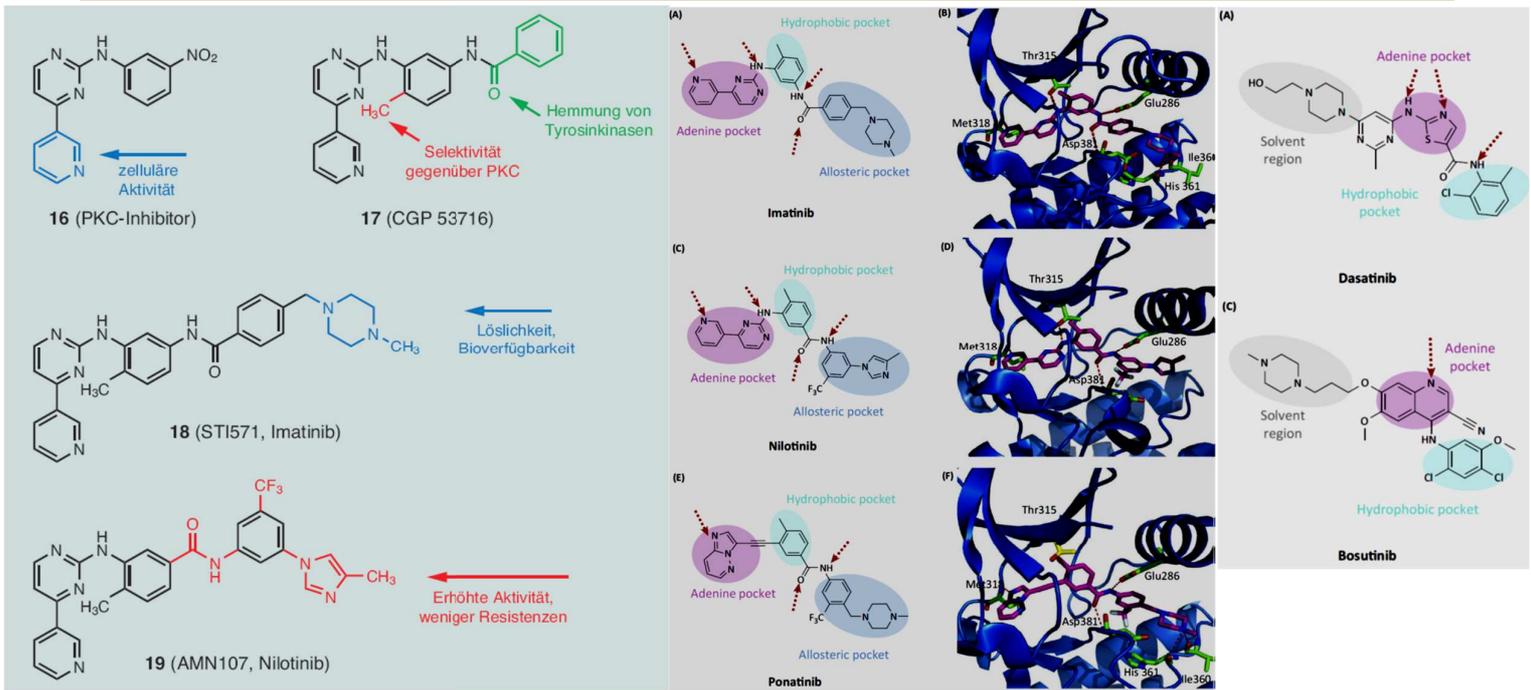
Gleevec (Imatinib): Klinische Daten



Modified from Apperley: ASH Education Program Book, 2003



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



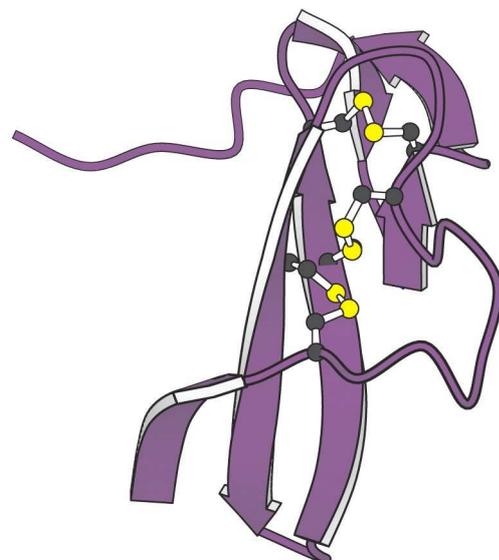
EGF = Epidermal Growth Factor

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

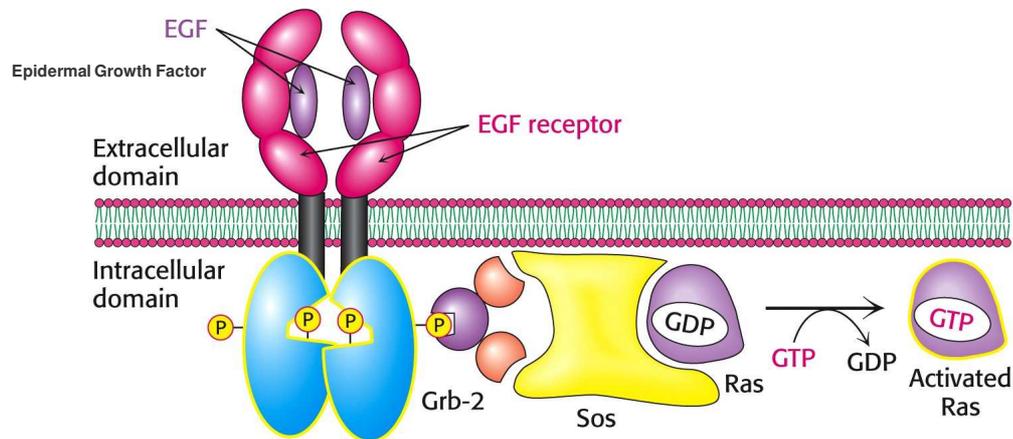


Kinasen als Onkogene

EGFR, unmutiert: Überexpression

Epitheliale Krebsarten,
Papillome
Gliome

EGFR, mutiert: Konstitutive Aktivierung

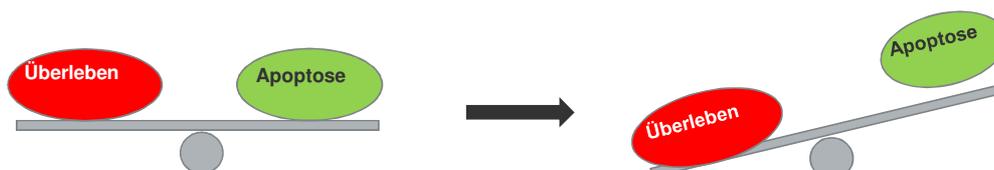


EGFR: Ein vielversprechendes Ziel

EGFR = epidermal growth factor receptor → Rezeptor-Tyrosinkinase

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

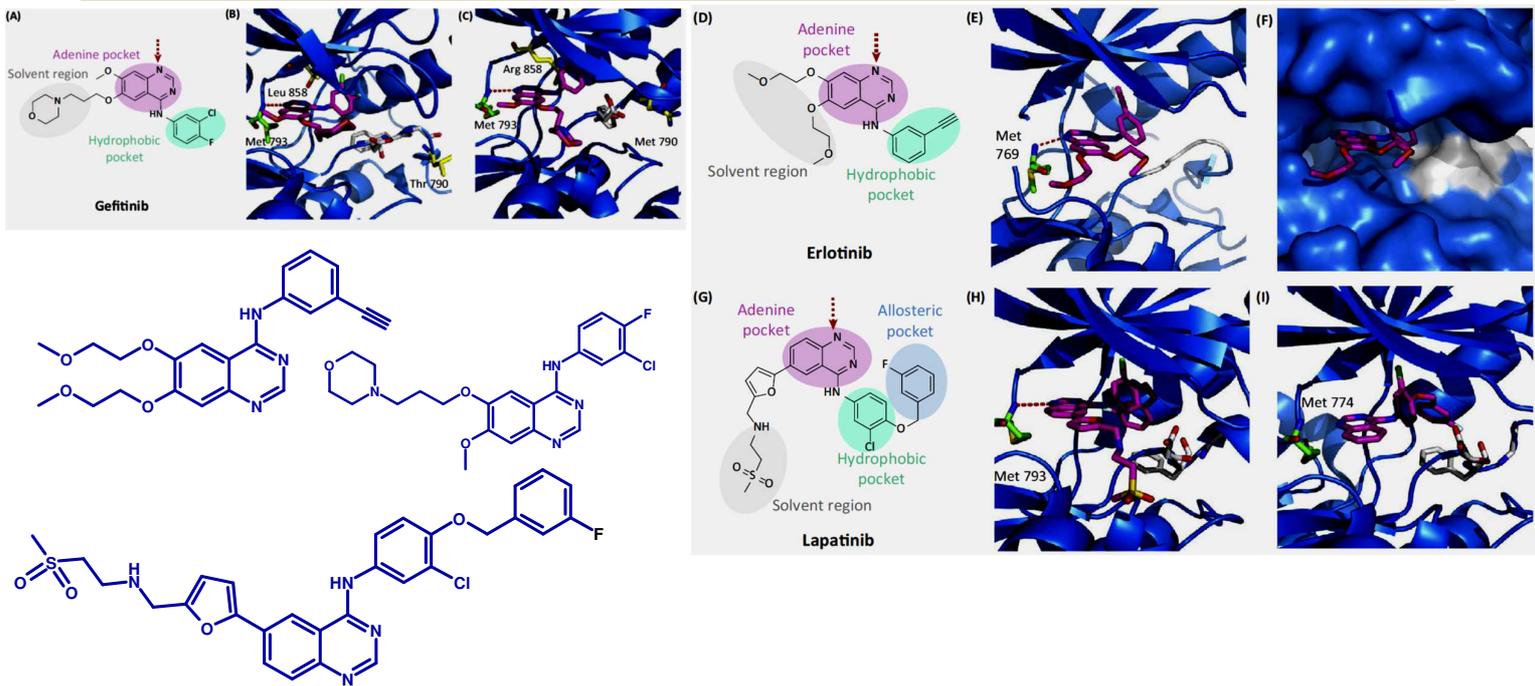
- Bronchial-Karzinome, Kolon-Karzinome, Glioblastome, usw.
- EGFR-Überaktivität und Fehlregulationen sind in ~30% aller epidermalen Tumore nachweisbar



EGFR ist ein klassisches Onkogen!



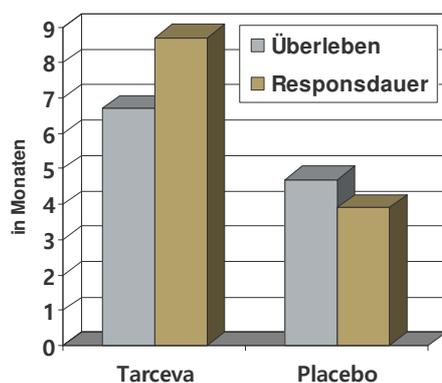
EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren: Bindemodus



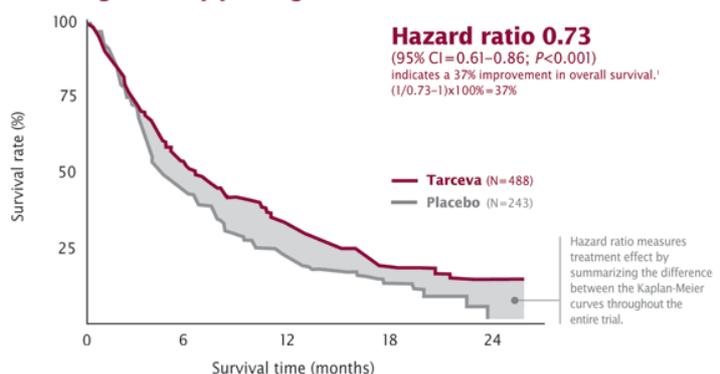
Erlotinib: Erste klinische Daten

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



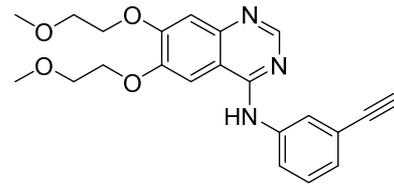
Tarceva significantly prolonged overall survival^{1,2}



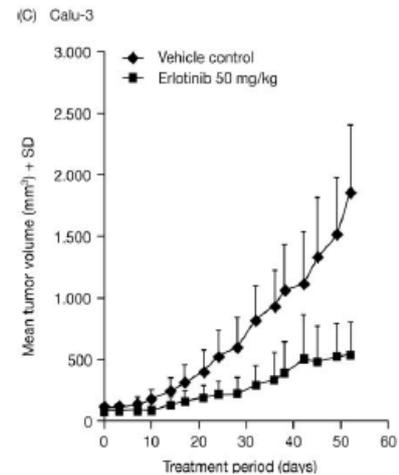
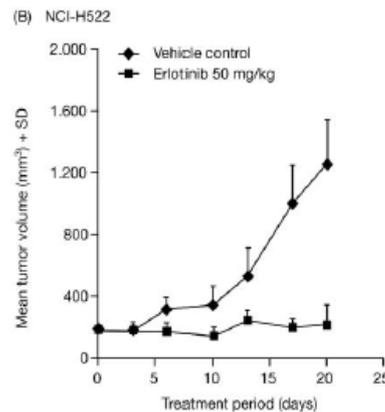
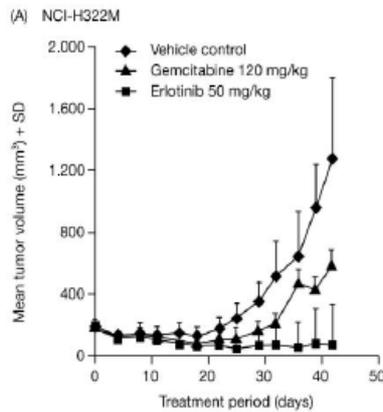


Erlotinib (Tarceva®): Präklinische Validierung EGFR-Inhibitor

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.

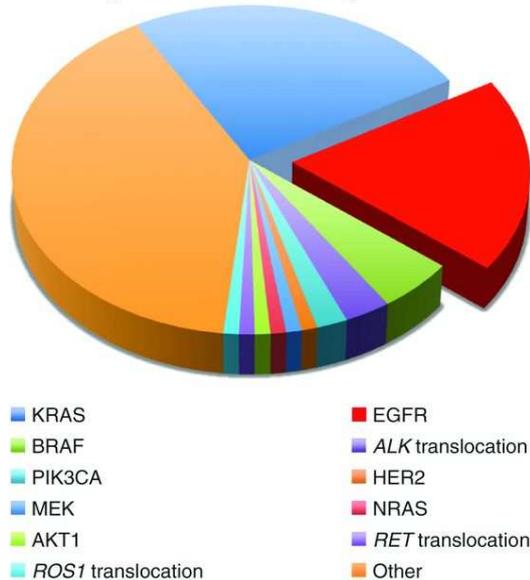
→ Warum wirkt Erlotinib nur bei einem geringen Teil der Erkrankten?



Onkogene Auslöser der Tumorentstehung

A

Lung adenocarcinoma oncogene drivers



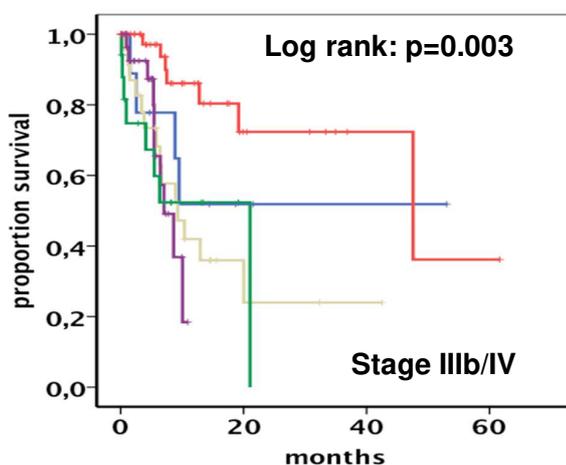
Beispiel: Lungen-Adenokarzinome

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

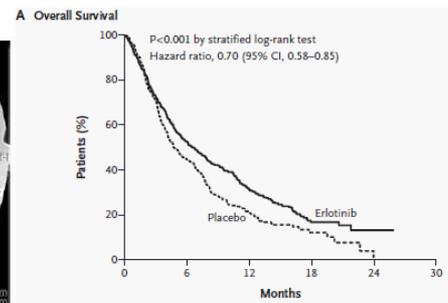
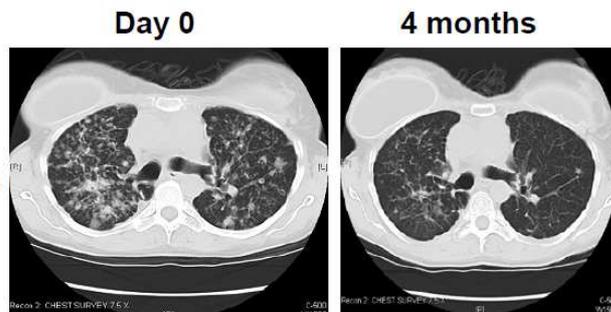
ESTABLISHED IN 1812 JULY 14, 2005 VOL. 353 NO. 2

Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer

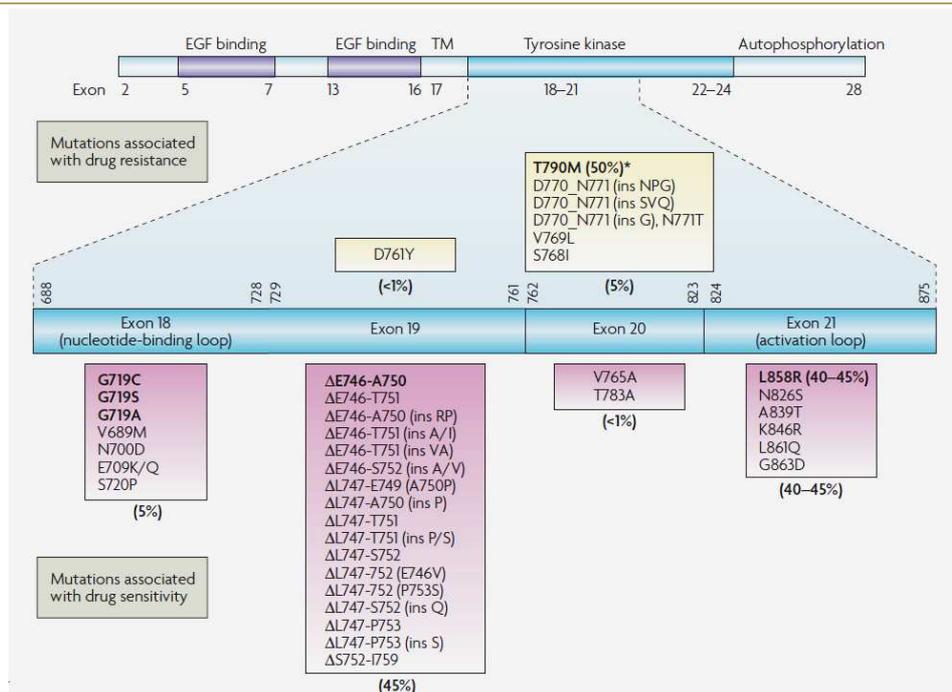
Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., Eng Huat Tan, M.D.,
 Yung-Tsai Hsiao, M.D., Gunder Thomsson, M.D., David Cella, M.D., Scott Macintosh, M.D.

Erlotinib

Metastatic Lung Adenocarcinoma



Mutationen im EGFR-Gen





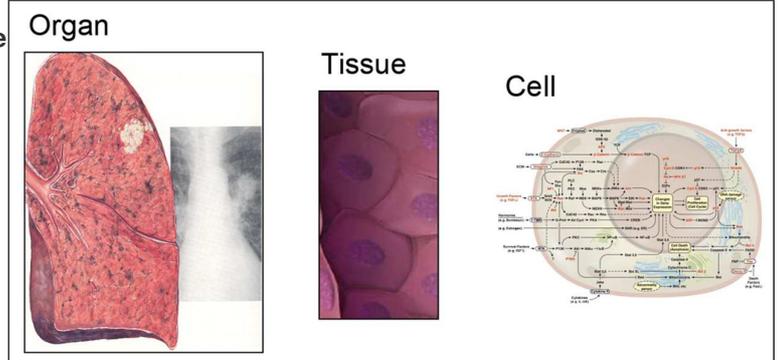
Krebs ist eine Erkrankung des Genoms



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)



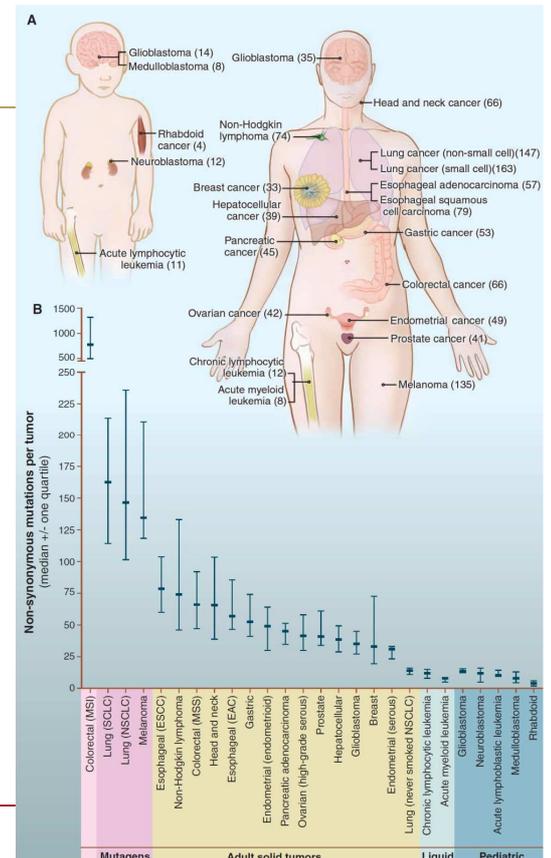
Krebs und das Genom

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

The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 20, 2004

VOL. 350 NO. 21

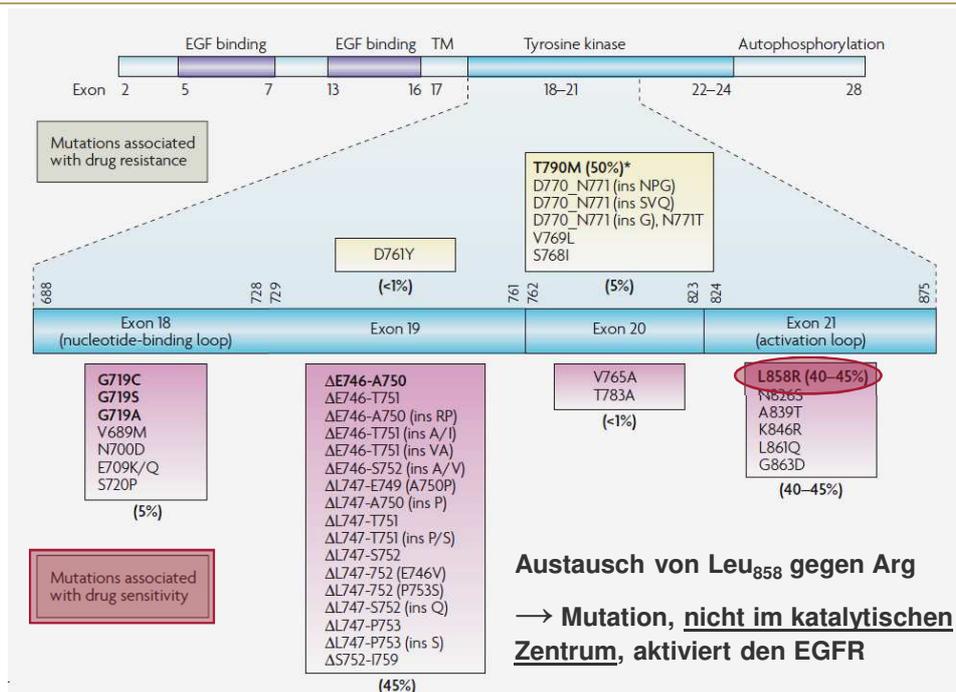
Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

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 ₅₀ 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 ₅₀ erlotinib (µM)
Wild-Type (EGF) ^a	0.486 ± 0.089

IC₅₀-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^{1,2☯}, Vincent A. Miller^{2☯}, Katerina A. Politi¹, Gregory J. Riely², Romel Somwar¹, Maureen F. Zakowski³, Mark G. Kris², Harold Varmus¹

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

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

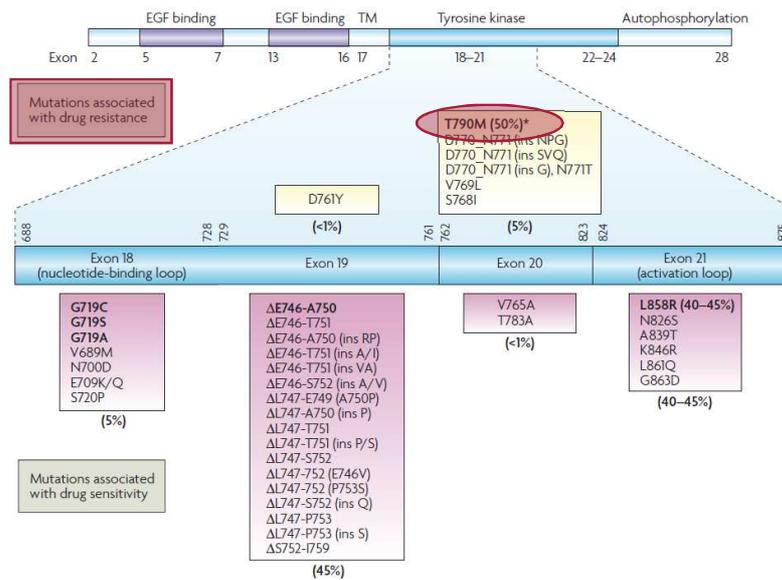
BRIEF REPORT

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 ₅₀ 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 ₅₀ erlotinib (μM)
Wild-Type (EGF) ^a	0.486 ± 0.089

	IC ₅₀ EGFR [nM]		
	WT	L858R	L858R_T790M
Gefitinib ^b	274 ± 151	0.02 ± 0.004	55 ± 48

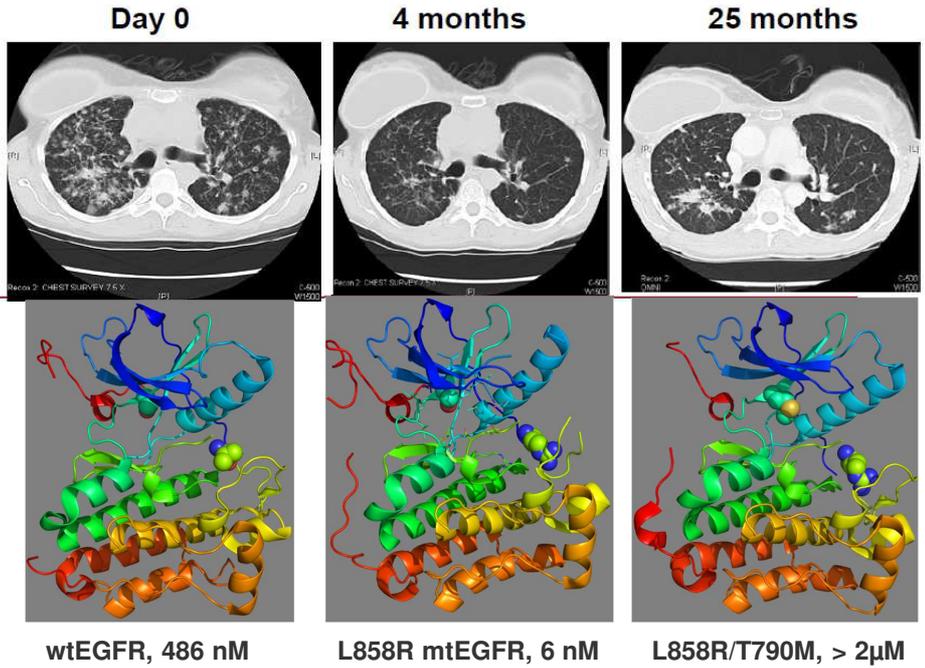
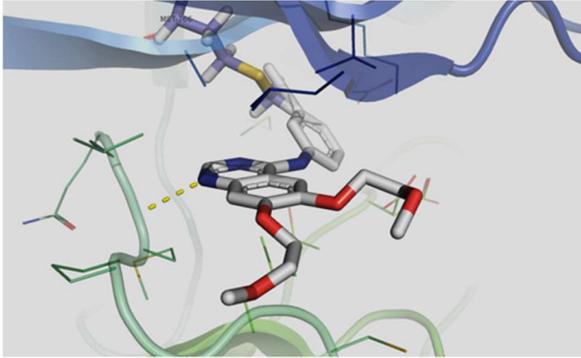


Erlotinib: Ansprechen und Resistenzentwicklung unter Therapie

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

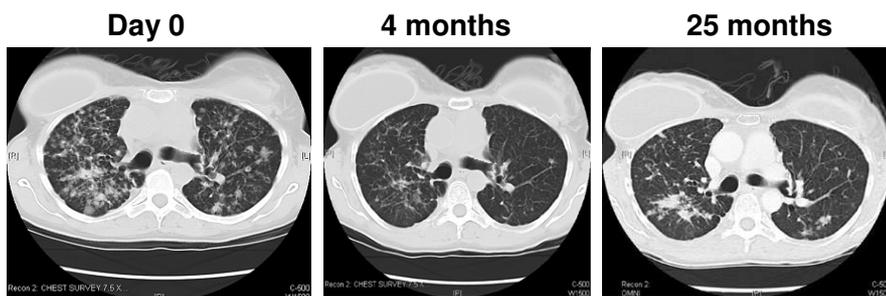
Advanced Melanoma

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

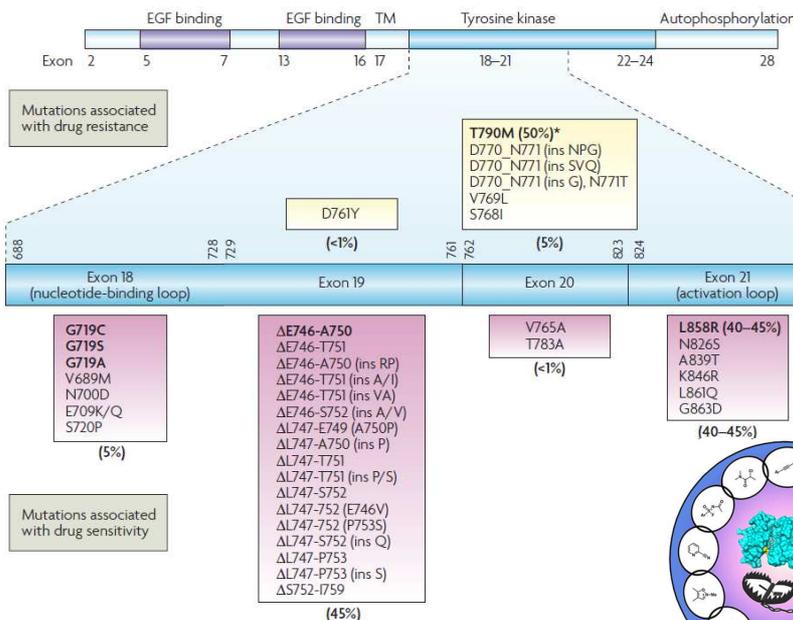
Die dritte Generation: Autoimmun-Erkrankungen als erste
 nicht-onkologische Indikationen:
 Die JAKinibs

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

Seggau 1997 - 2022



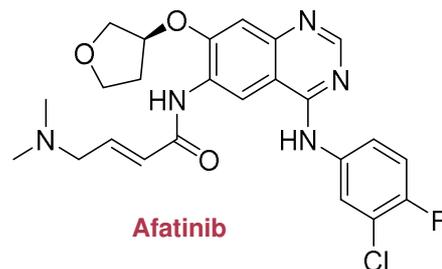
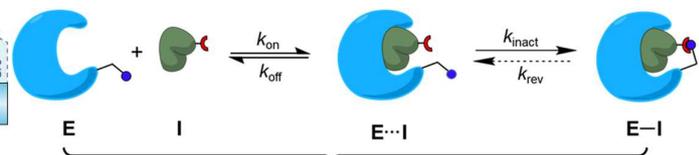
Inhibitoransätze vor dem Hintergrund eines labilen Genoms



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

2nd 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

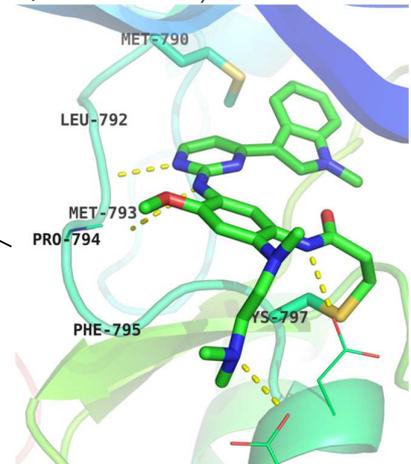
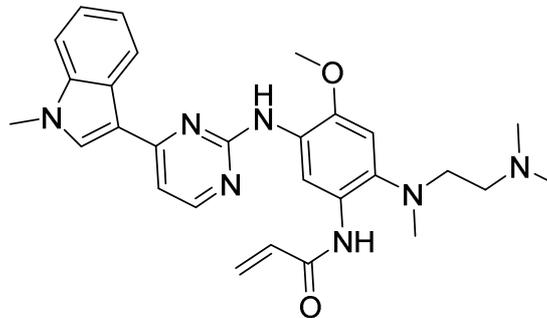
Hohe Wirksamkeit durch irreversiblen Bindemechanismus

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)



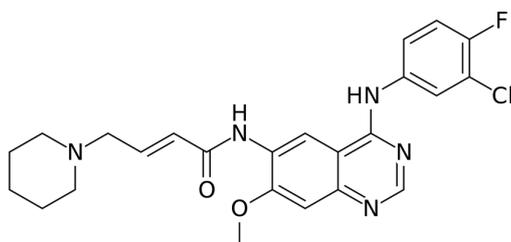
Docking pose of Osimertinib covalently bound to EGFR T790M (pdb: 3IKA).



Irreversible Proteinkinase-Inhibitoren

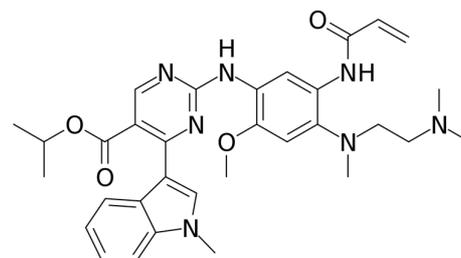
mit kovalentem Bindungsmodus

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	HR+ und HER2+ Mamma-Ca	2017
etc. ...		



Dacomitinib, FDA 2018

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

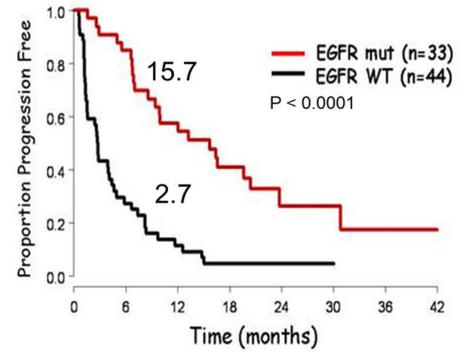
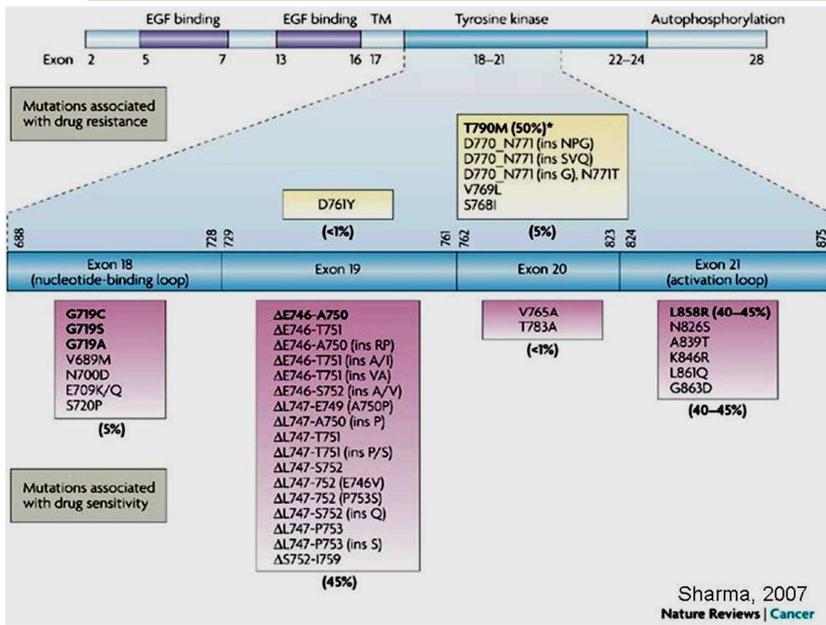


Mobocertinib, FDA 2021

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



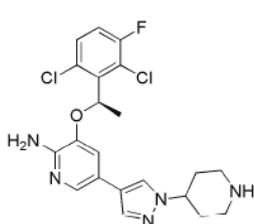
Lehre aus der EGFR-Problematik: Genetischer Label



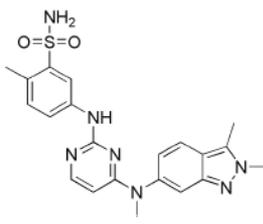
Only 10-20 % responder. Mutant forms of EGFR drive cancer and are sensitive to EGFR inhibitors.



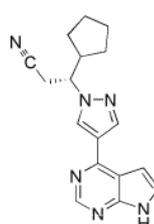
Ab ca. 2010/11: Erste PKI mit genetischem Label



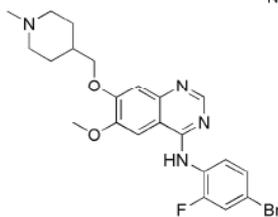
Crizotinib
(Pfizer, USA, 2011)
Target: ALK; c-Met
Indikation: ALK-positives NSCLC



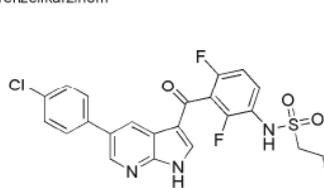
Pazopanib
(GlaxoSmithKline, 2010)
Target: VEGFR2; PDGFR; c-Kit
Indikation: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom



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.

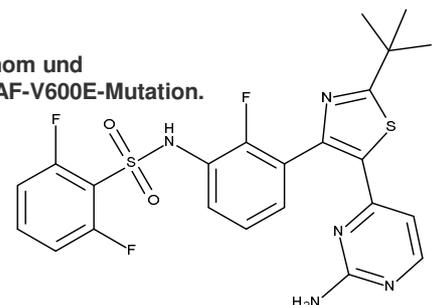


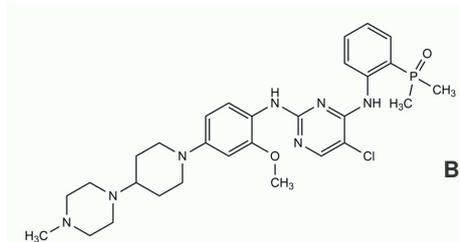
Abbildung 1-12: neu zugelassene Proteinkinaseinhibitoren im Jahre 2010 und 2011



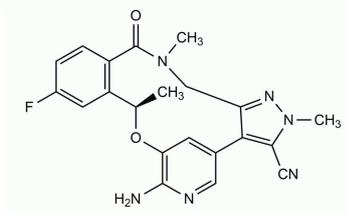
Mutationsspezifische Inhibitoren: Inzwischen die Regel !

NSCLC mit ALK-Mutation (anaplastische Lymphomkinase)

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



Brigatinib, FDA 2017

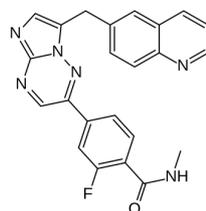


Lorlatinib, FDA 2018

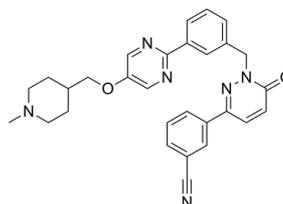
NSCLC mit MET-Exon-14-Skipping-Mutation

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



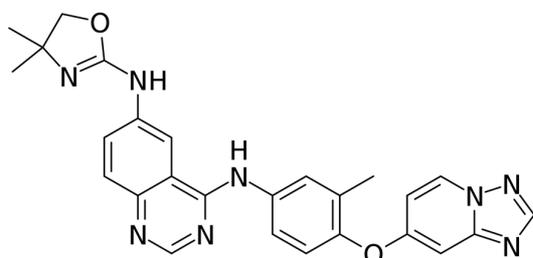
Tepotinib, FDA 2021
 MET-Inhibitor



Mutationsspezifische Inhibitoren und Resistenzbrecher

HER2-positives oder -negatives Mammakarzinom

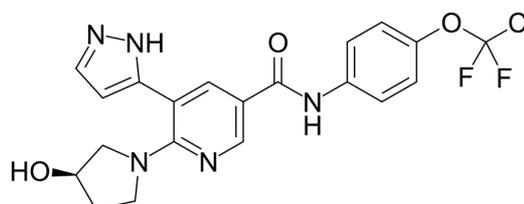
Inhibitor	Rezeptorstatus	FDA-Zulassung
Lapatinib	HER2+	2007
Everolimus	HER2-	2009
Palbociclib	HR+ und HER2-	2015



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



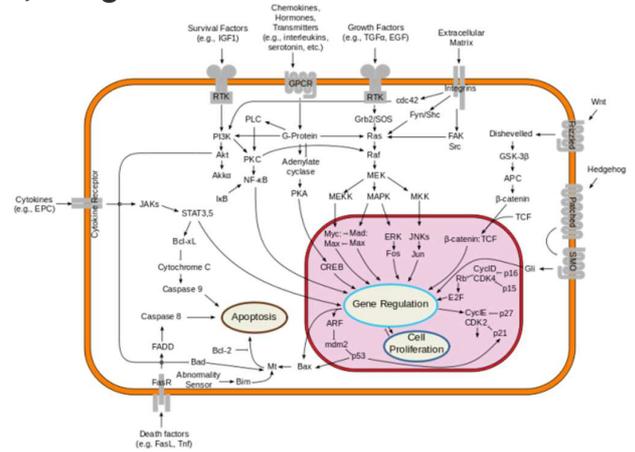
Krebstherapie mit PKI: Wo stehen wir heute? Die Krebsgenome solider Tumore sind komplex und heterogen

CML (Chronisch myeloische Leukämie): BCR-Abl

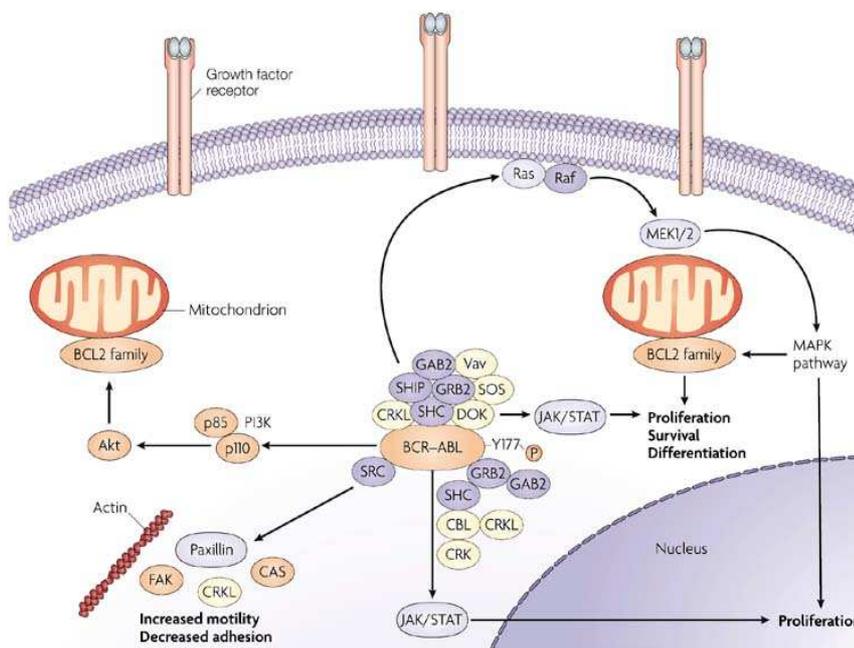
ALL (Akute Lymphatische Leukämie): 5-10 Mutationen pro Tumor

Brustkrebs, Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Lungenkrebs etc.:

>100 (bis 700) mutierte Gene



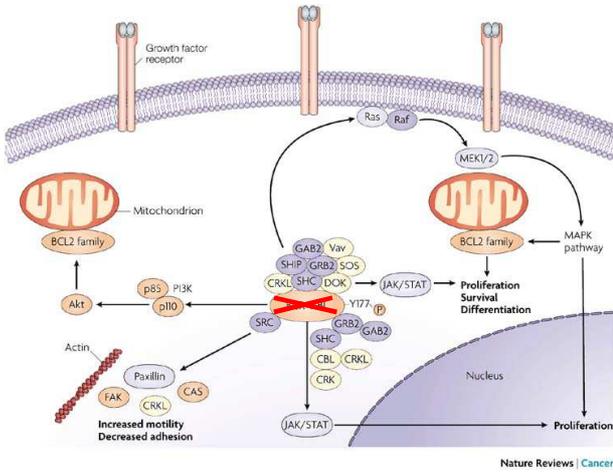
Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Imatinib bei CML: EIN Treiber !





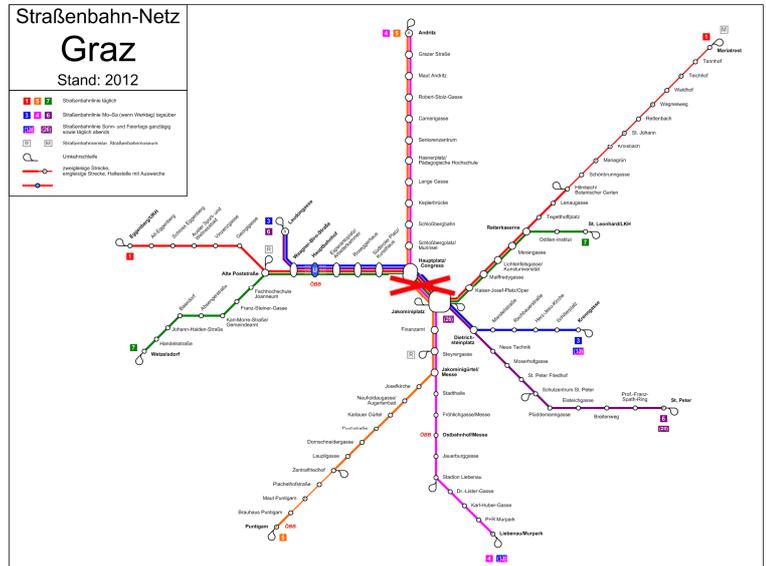
Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Imatinib bei CML: EIN Treiber gen ! Im Tumor herrscht Ordnung

BCR-Abl abhängige Signalweiterleitung bei CML



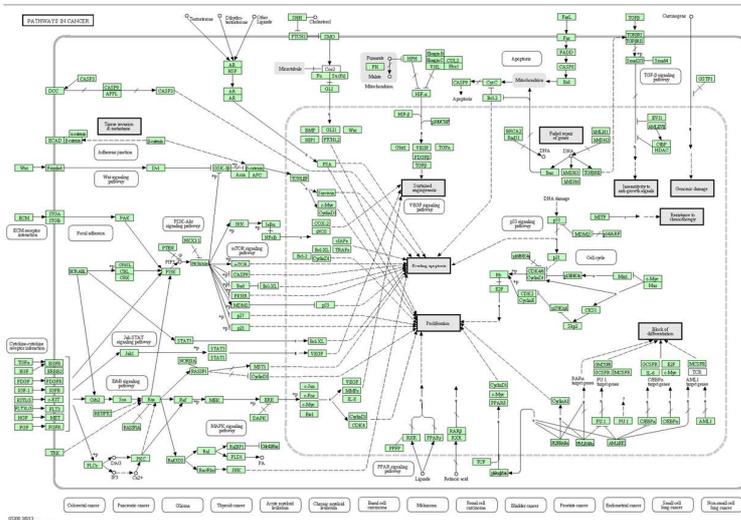
Nature Reviews Cancer

Straßenbahnnetz der Stadt Graz

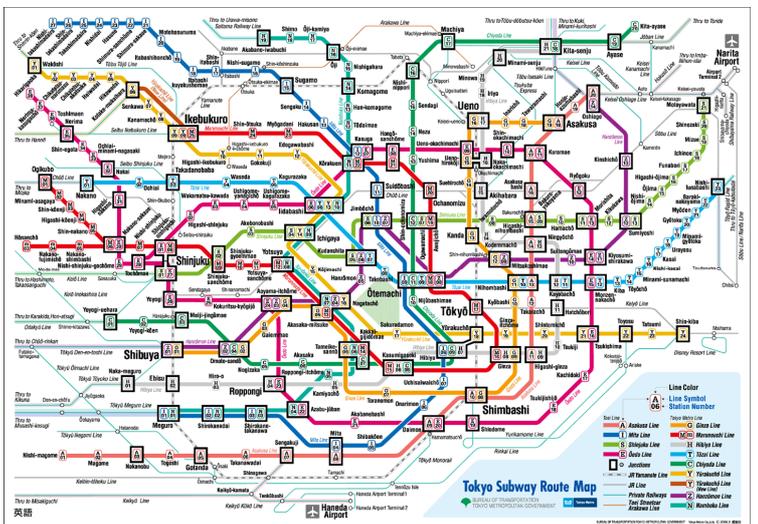


Krebstherapie: Wo stehen wir heute? Tumore mit hoher Mutationslast: viele Redundanzen

Vereinfachte Darstellung der Signalwege in einer Dickdarmkrebszelle



U-Bahnnetz der Stadt Tokyo





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



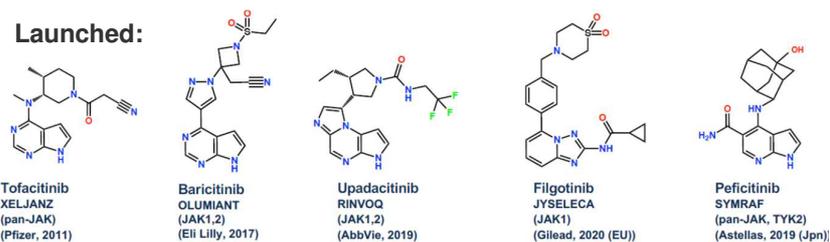
Companies hope for kinase inhibitor JAKpot

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

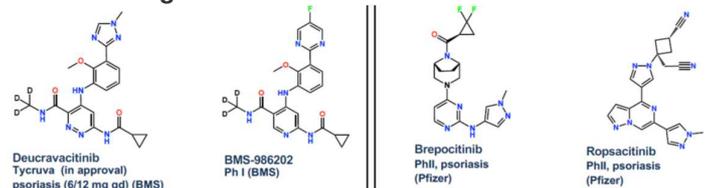
Launched:



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

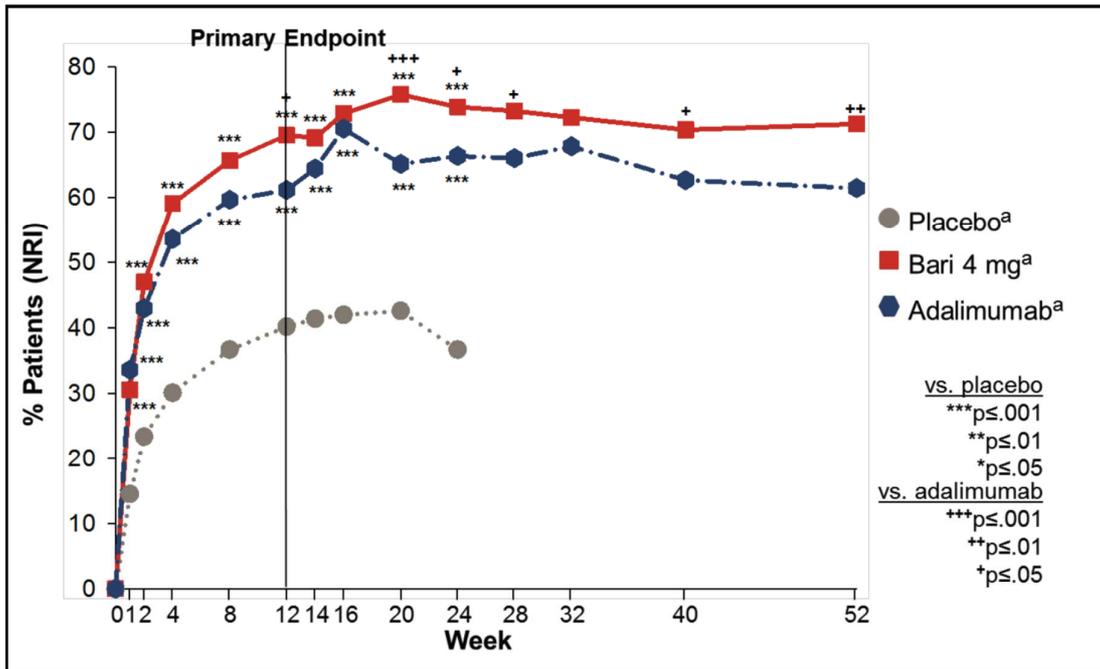
<https://www.digitaljournal.com/pr/tyrosine-kinase-jak-inhibitors-market-size-in-2022-by-fastest-growing-companies-pfizer-incyte-novartis-with-top-countries-data-new-report-spreads-in-149-pages#:vzz7bSGESIF1>

Clinical Investigation





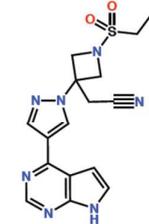
JAKinibs: Small is Beautiful



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

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

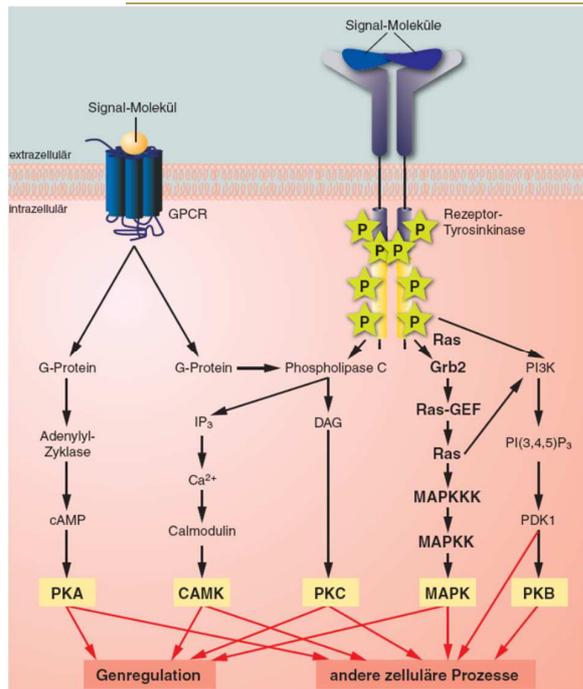
Baricitinib
 SM pan-JAK inhibitor



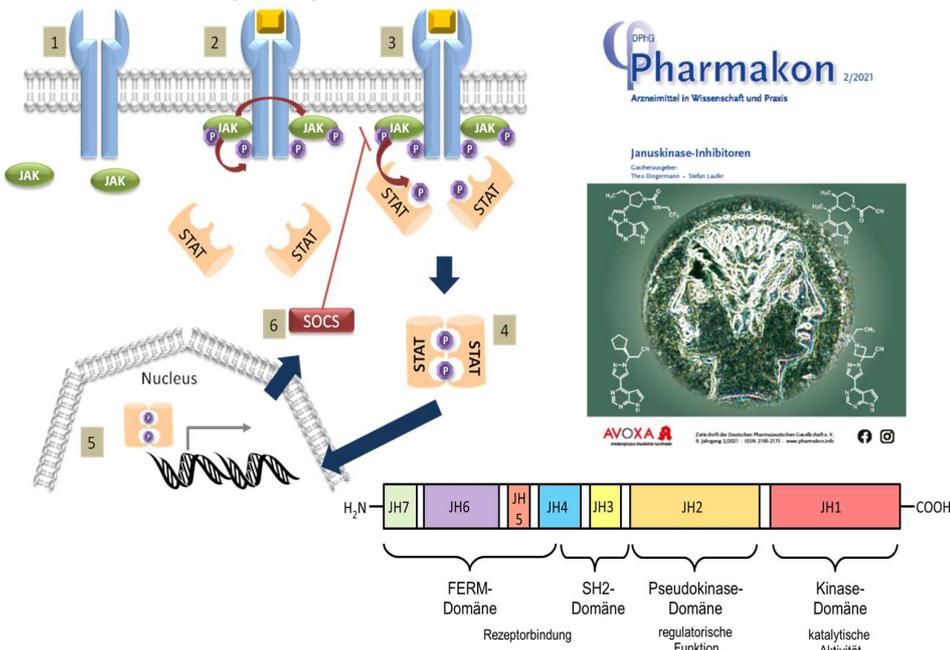
Costs for treatment of RA
 similar for JAK inhib.
 vs biologics: ~45 €/day



Proteinkinasen sind Schalter im Signaltransduktionsweg



Janus Kinasen (JAKs)



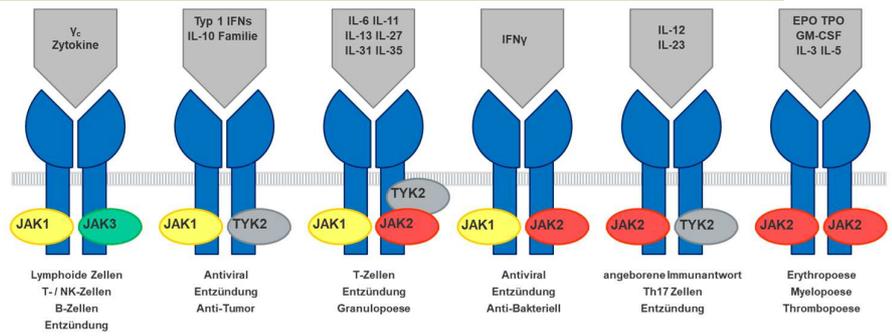
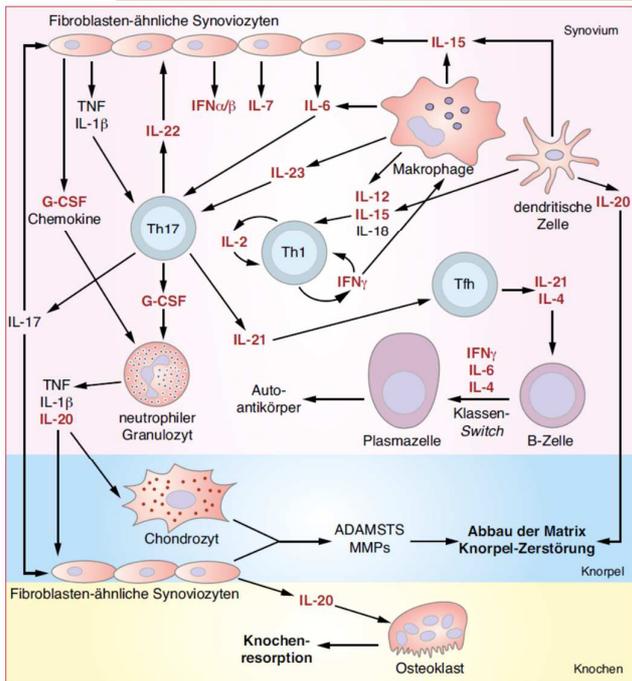
DPHG
Pharmakon 2/2021
 Arzneimittel in Wissenschaft und Praxis

Januskinase-Inhibitoren
 曹德君
 Stefan Lauffer

AVOXA
 25 Jahre die Deutschen Pharmazeuten Gesellschaft e.V.
 9. Jahrgang 2021 | ISSN 2196-2175 | www.pharmakon.de



JAK Inhibitoren: komplexe Wirkung bei RA

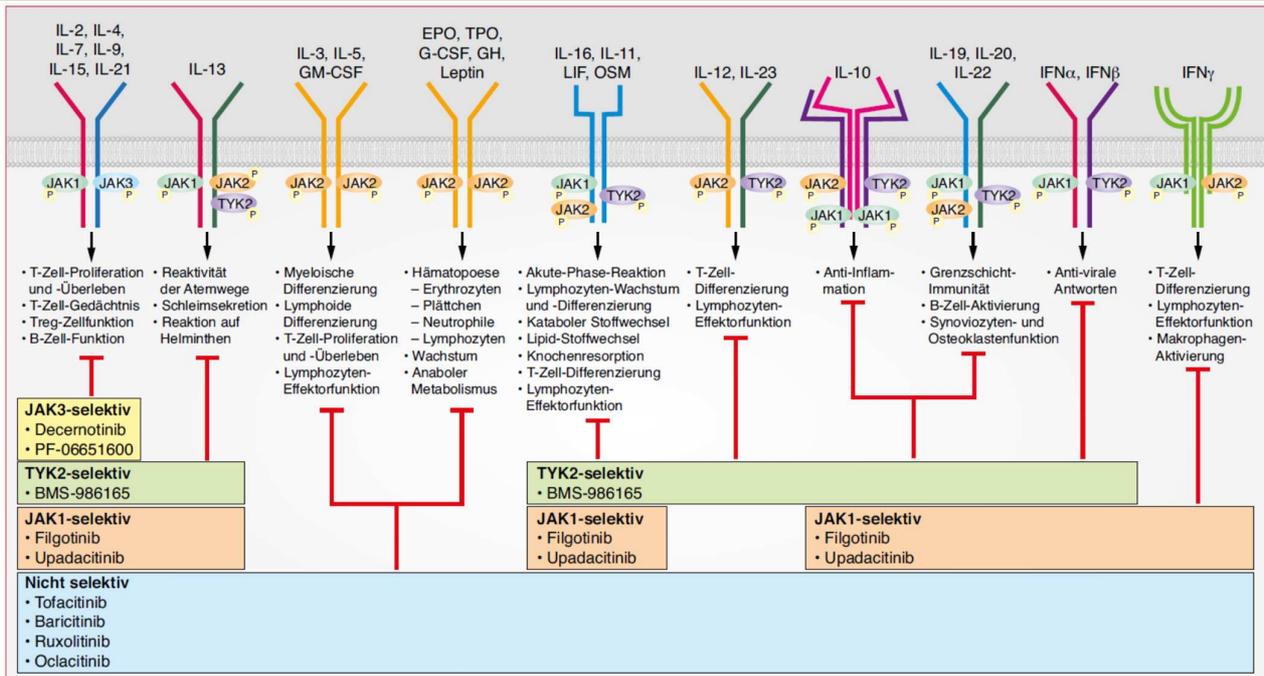


RA-Pathologie von vielen ZK getriggert bzw. gesteuert:

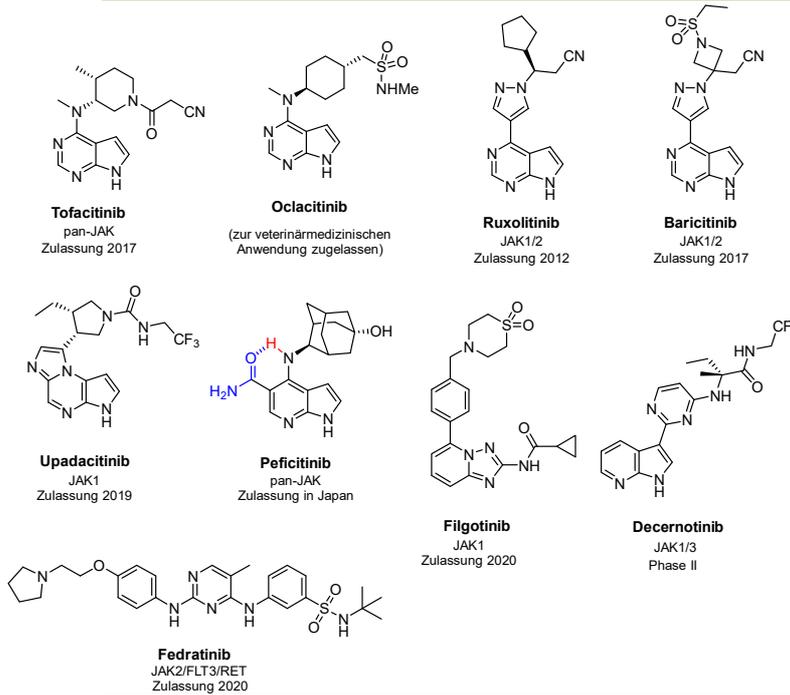
- Autoimmun-Genese ausgehend von Synovialzelle,
- Zielzellen Chondrozyten und Osteoklasten
- Knorpel- und Knochenabbau als Folge



JAK-Rezeptoren, ihre Liganden und ihre Funktion



JAK Inhibitoren, Selektivitäten, Indikationen



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

Zugelassene Indikationen

^aIC₅₀ bei 100 μM ATP

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

JAK Inhibitoren: Keine Wirkung ohne Nebenwirkungen

Störwirkung	Baricitinib ¹ (Olmiant®)	Filgotinib ² (Jyseleca®)	Ruxolitinib ³ (Jakavi®)	Tofacitinib ⁴ (Xeljanz®)	Upadacitinib ⁵ (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®)
Nierenfunktionsstörung					
Leichtgradig (CL _{cr} 60–90 mL/min)	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung	Keine Dosis-Anpassung
Mittelgradig (CL _{cr} 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 _{cr} < 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
Leberfunktionsstörung					
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

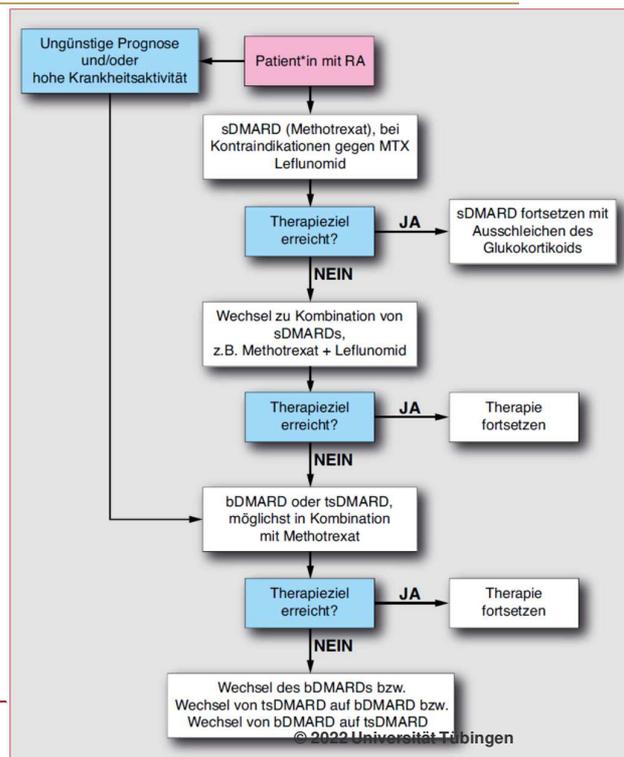
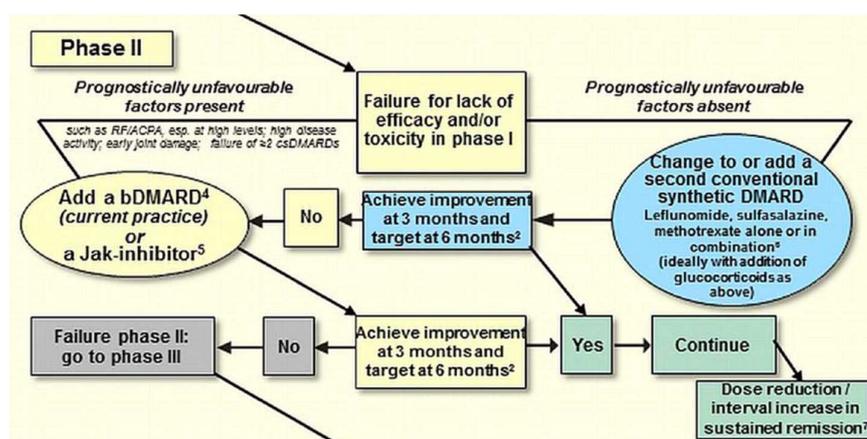
Wechselwirkungen und Dosisanpassung

Ein Blick in die FI/GI lohnt!

Substanz	Interaktionspartner	Effekt / Ursache / ggf. Maßnahme	Referenz
Baricitinib (Olumiant®)	Probenecid	AUC ↑ (2-fach), CL _{ren} ↓ (69%) / Hemmung renaler Transporter/ Dosis: 1 x 2 mg tgl.	[49]
	Fluconazol	AUC und C _{max} unverändert	[41]
	Ketoconazol	AUC und C _{max} unverändert	[41]
	Ciclosporin	AUC ↑ (29%), C _{max} unverändert	[50]
	Rifampicin	AUC ↓ (34%), C _{max} unverändert / P-gp-Induktion	[50]
Filgotinib (Jyseleca®)	Fetteiche Nahrung	AUC ↓ (14%), C _{max} ↓ (18%) / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[41]
	Itraconazol	AUC ↑ (45%), C _{max} ↑ (64%), P-gp-Hemmung / keine Dosisanpassung nötig	[39]
	Rifampicin	AUC ↓ (27%), C _{max} ↓ (26%), CES- & P-gp-Induktion / keine Dosisanpassung nötig	[39]
Ruxolitinib (Jakavi®)	Fetteiche Nahrung	AUC und C _{max} unverändert / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[39]
	Ketoconazol	AUC ↑ (91%), C _{max} ↑ (33%), t _{1/2} ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[42]
	Fluconazol	AUC ↑ (232%), C _{max} ↑ (147%), t _{1/2} ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[42]
	Erythromycin	AUC ↑ (27%), C _{max} ↑ (8%), t _{1/2} ↑, moderate CYP450- & P-gp-Hemmung	[42]
Tofacitinib (Xeljanz®)	Rifampicin	AUC ↓ (70%) / CYP450- & P-gp-Induktion / Dosis anpassen	[42]
	Fetteiche Nahrung	AUC ↑ (4%), C _{max} ↓ (24%) / Einnahme unabhängig von der Nahrung	[42]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fluconazol	AUC ↑ (79%), C _{max} ↑ (27%), t _{1/2} ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[48]
	Ketoconazol	AUC ↑ (103%), C _{max} ↑ (16%), t _{1/2} ↑, CYP450- & P-gp-Hemmung / Halbierung der Dosis	[48]
	Ciclosporin	AUC ↑ (73%), C _{max} ↓ (17%), CYP450- & P-gp-Hemmung / Kombination vermeiden	[43]
	Rifampicin	AUC ↓ (84%), C _{max} ↓ (74%), CYP450- & P-gp-Induktion / Kombination vermeiden	[43]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fetteiche Nahrung	AUC unverändert, C _{max} ↓ (32%), Einnahme unabhängig von der Nahrung	[43]
	Ketoconazol	AUC ↑ (75%), C _{max} ↑ (70%), CYP450- & P-gp-Hemmung / Anwendung mit Vorsicht	[40]
	Rifampicin	AUC ↓ (60%), C _{max} ↓ (50%), CYP450- & P-gp-Induktion / Anwendung mit Vorsicht	[40]
Upadacitinib (Rinvoq®)	Fetteiche Nahrung	AUC ↑ (29%), C _{max} ↓ (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
JAK1	Peficitinib	Oral	-	Psoriasis
	Abrocitinib	Oral	-	Atopische Dermatitis Psoriasis
	ARQ-252	Topisch	-	Chronisches Handekzem
	Filgotinib	Oral	-	Lupus erythematodes Psoriasis
	Itacitinib	Oral	-	Graft-versus-Host-Erkrankung
JAK2	INC054707	Oral	-	Akne inversa
	Solcitinib	Oral	-	Psoriasis
JAK2	GSK2596184	Oral	-	Lupus erythematodes
	Pacritinib	Oral	-	Graft-versus-Host-Erkrankung
JAK3	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)**

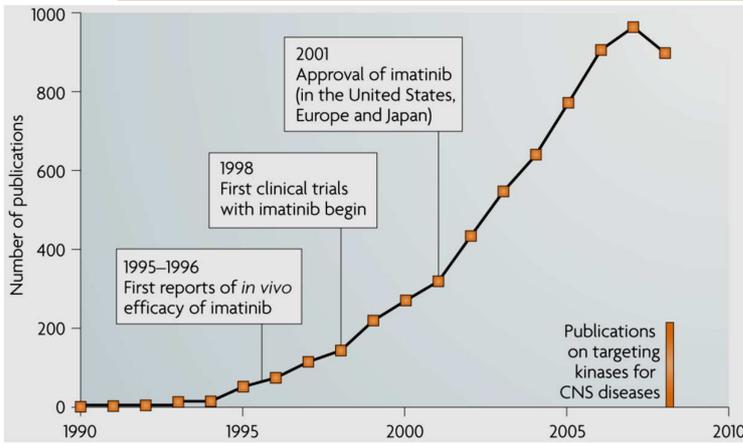
**Die zweite Generation: Krebs ist eine Erkrankung des Genoms
Zulassungen mit genetischem Label,
kovalente Inhibitoren**

**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 (I-II)*	Imatinib (Novartis)
			NCT00423735 (II)	Dasatinib (Bristol-Myers Squibb)
KIT	Y	Glioma	NCT00001220 (I-II), NCT00049049 (I-II)*	Imatinib (Novartis)
			NCT00301919 (I-II)	Sorafenib (Bayer)
			NCT00727233 (II)	Pazopanib (GlaxoSmithKline)
			NCT00423735 (II)	Dasatinib (Bristol-Myers Squibb)
			NCT00589784 (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)
EGFR3	Y	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
MLK1, MLK2 and MLK3	S-T	Alzheimer's disease	No identifier (Phase unreported)	NP031115 (Nocicept)
			NCT00044024 (I-II)*	CC1-1247 (Cephalon)
mTOR	S-T	Glioma	NCT00033324 (II)	Everolimus (Novartis)
			NCT00047072 (I-II), NCT00437888 (I-II)	Sirinolimus (Wyeth)
p38α	S-T	Neuropathic pain	NCT00022274 (I-II)	Temozolimus (Wyeth)
			NCT00000545 (II)	SB-681323 (GlaxoSmithKline)
PDGFRβ	Y	Glioma	NCT00012220 (I-II), NCT00049049 (I-II)*	Imatinib (Novartis)
			NCT00301919 (I-II)	Sorafenib (Bayer)
			NCT00727233 (II)	Pazopanib (GlaxoSmithKline)
			NCT00423735 (II)	Dasatinib (Bristol-Myers Squibb)
			NCT00589784 (II)	Sunitinib (Pfizer)
PDHK	S-T	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
PKC	S-T	Bipolar disorder	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
RAF	S-T	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
ROCK	S-T	Raynaud's phenomenon	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
SRC	Y	Glioma	NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)
			NCT00052933 (II)	Vatalanib (Novartis)

Targeting protein kinases in central nervous system disorders

Laura K. Chico^{*†}, Linda J. Van Eldik^{*§} and D. Martin Watterson^{*||}

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

Phase III clinical studies in MS

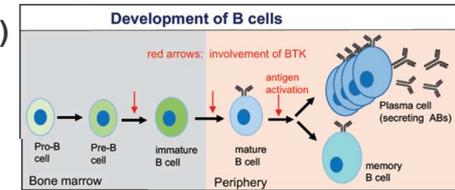
Evobrutinib (Merck KG)
Michael acceptor
covalent irreversible inh.

Tolebrutinib (Sanofi)
Michael acceptor
reversible inh.

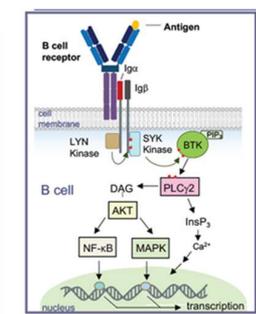
Fenebrutinib (Roche)
reversible inh.

J. Med. Chem. 2018, 61, 2227–45

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

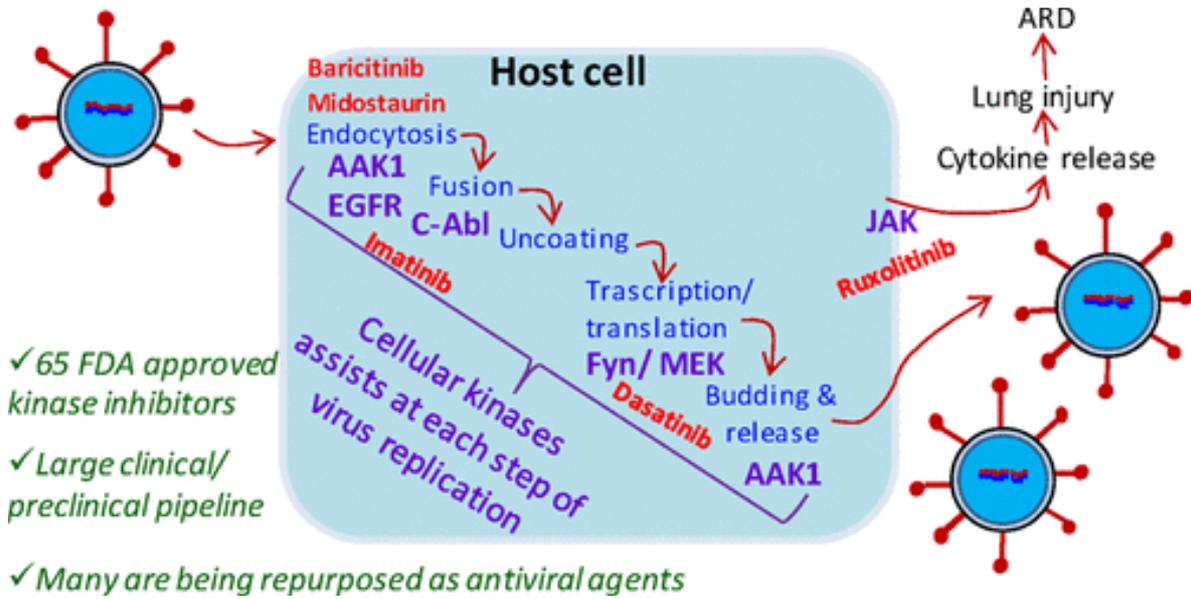


• in activation of additional immune cell types (basophils, monocytes neutrophils) through different receptors (also via LYN/SYK)

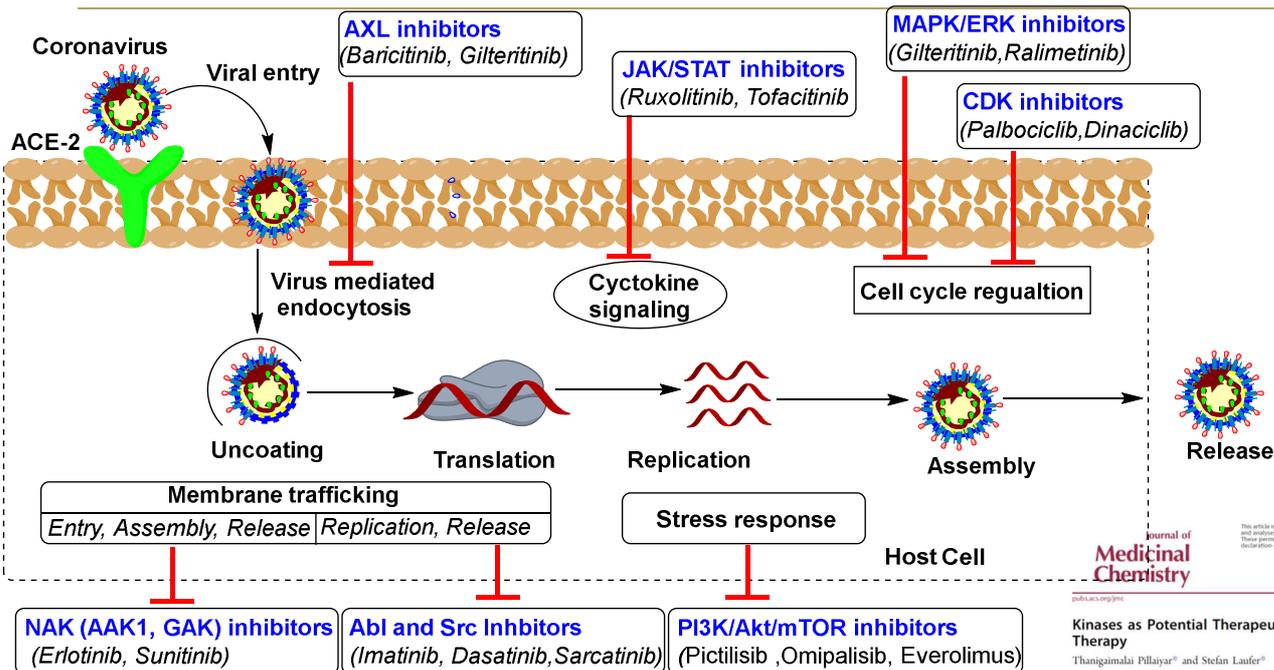




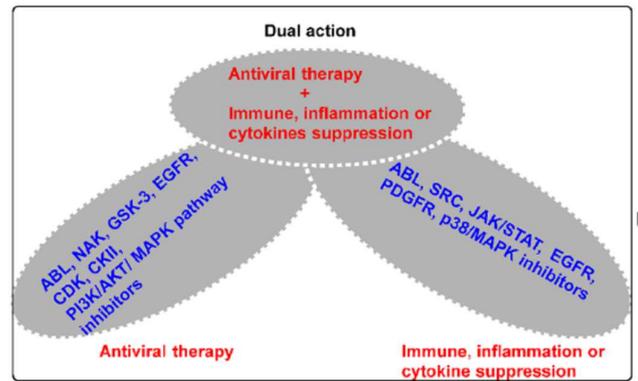
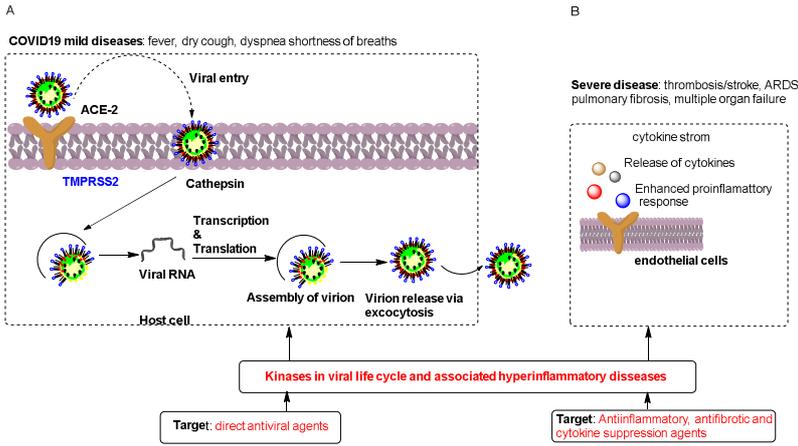
Proteinkinase-Inhibitoren als antivirale Therapeutika



Proteinkinase-Inhibitoren als Anti-Corona Therapeutika

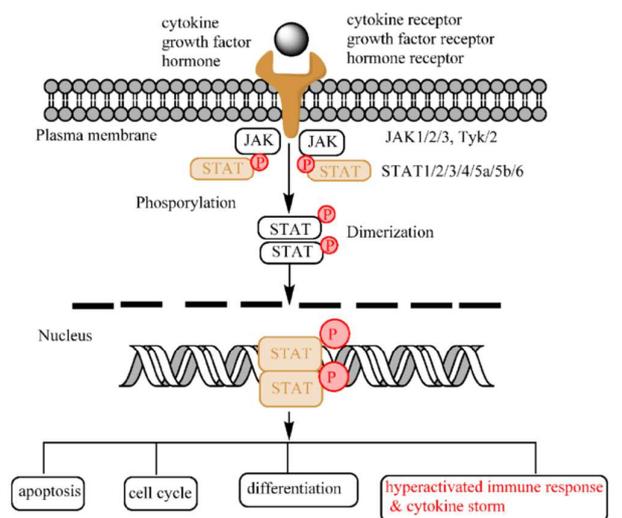
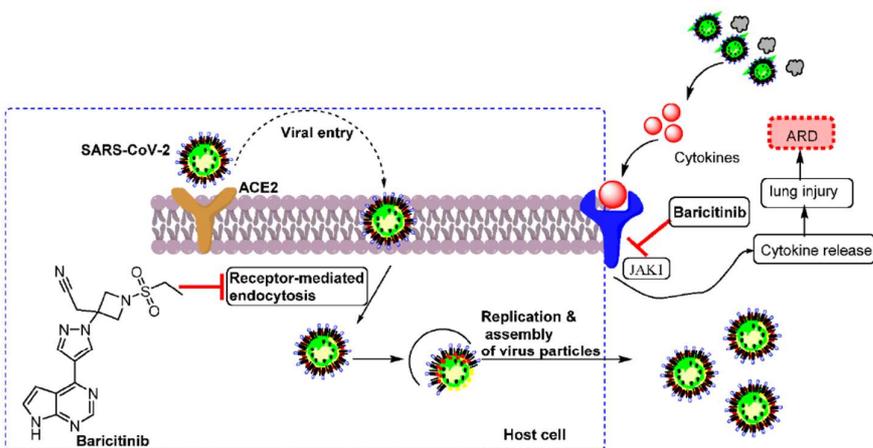


Proteinkinase-Inhibitoren als Anti-Corona Therapeutika



coronavirus	kinases ^a	roles
SARS-CoV-1, SARS-CoV-2	Ca ₂ ⁺ /calmodulin-dependent, ³⁶ protein kinase II, ³⁷ ERK1/2/5, ²⁷ EGFR, ²⁷ GSK-3, ³⁸ JAK/STAT, ²⁷ p38 MAPK, ²⁷ NAK, SFK signaling pathway, ²⁷ PI3K/Akt, mTOR, ²⁷ AXL, ³⁹ CDK, ³⁹ CK2, ³⁹ Abl kinases ⁴⁰	viral life cycle (entry, replication, assembly, release), hyperimmune activation, proinflammatory cytokine production, cell cycle regulation (pneumonia, inflammation, and fibrosis)
MERS-CoV	Abl kinases, ^{41,42} p38 MAPK, ERK1/2/5, PI3K/Akt/mTOR, ⁴³ SFK signaling pathway ⁴⁴	viral life cycle (entry, replication), symptom associated diseases
HCoV-229E	p38 MAPK, ³² SFK signaling pathway ⁴⁴	
HCoV-OC43	receptor-interacting protein kinase 1, ⁴⁵ mixed lineage kinase domain-like ⁴⁵	

JAK-Inhibitoren als Anti-Corona Therapie: Dualer Mechanismus



Baricitinib (Lilly3009104, INCB028050, Incyte)

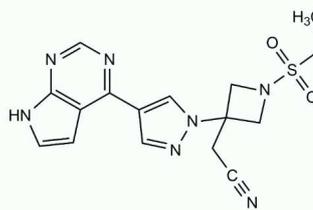
JAK1: 5.9 nM

JAK2: 5.7 nM,

JAK3: >400 nM,

TYK2: 53 nM

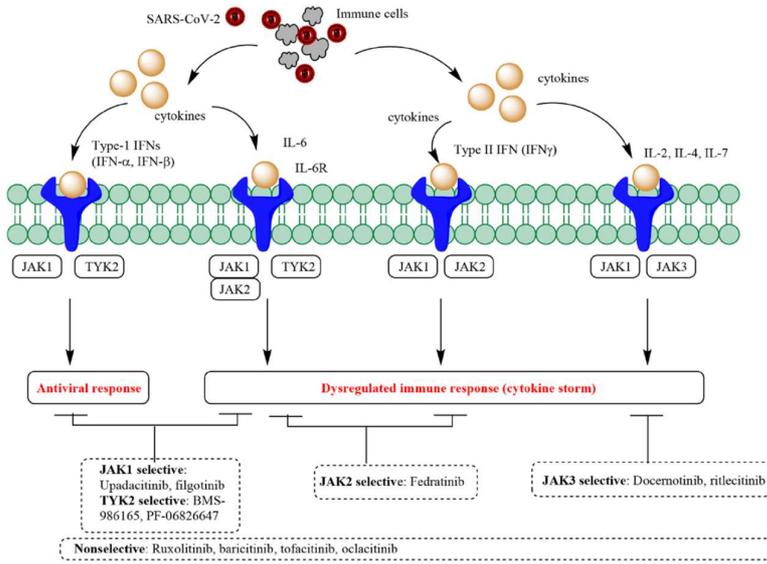
Off-targets: NAK, AXL???



**Hyperactivated Immune Response
 Cytokine Storm**



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



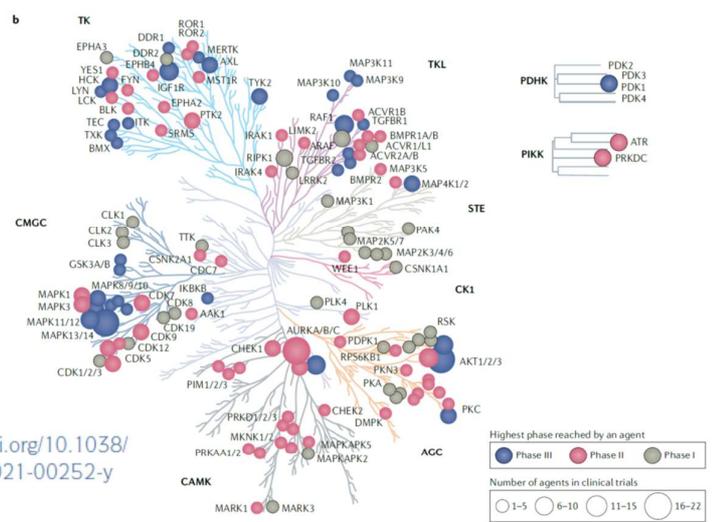
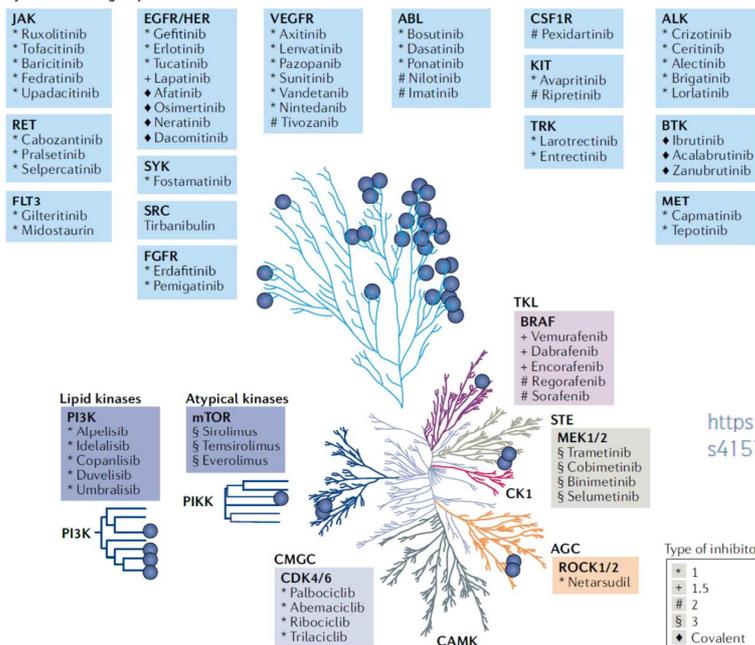
63 | Prof. Dr. Stefan A. Lauffer – SEGGAUER Fortbildungstage

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 of 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

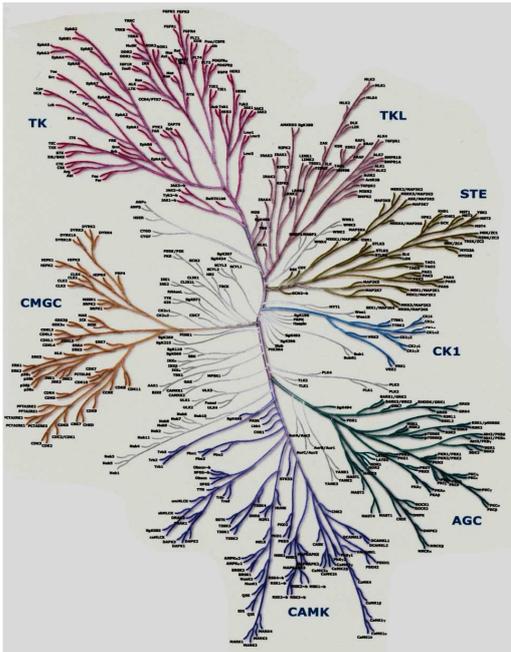
64 | Prof. Dr. Stefan A. Lauffer – SEGGAUER Fortbildungstage

© 2022 Universität Tübingen



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

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.

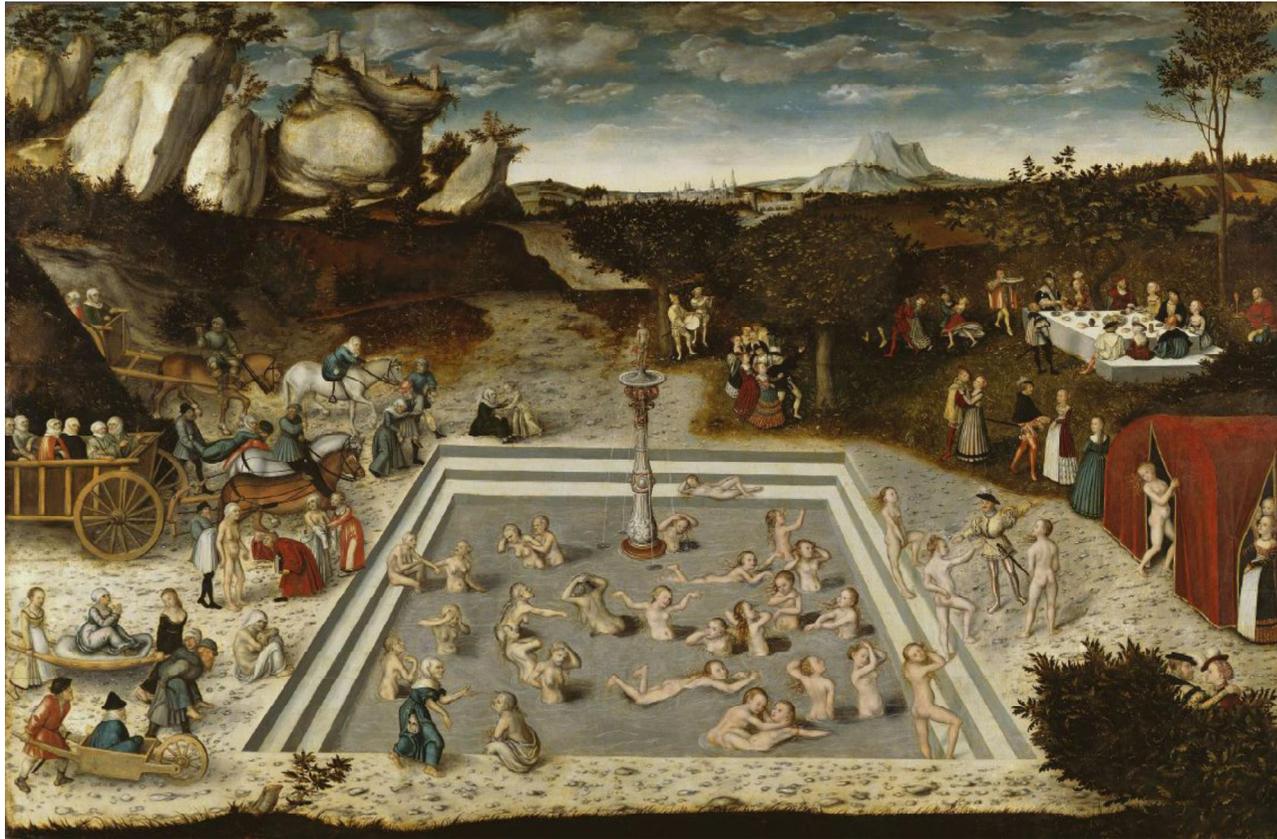
Ist dies eine Vision eines Künstlers aus dem 16. Jahrhundert, die langsam Wirklichkeit wird?

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.

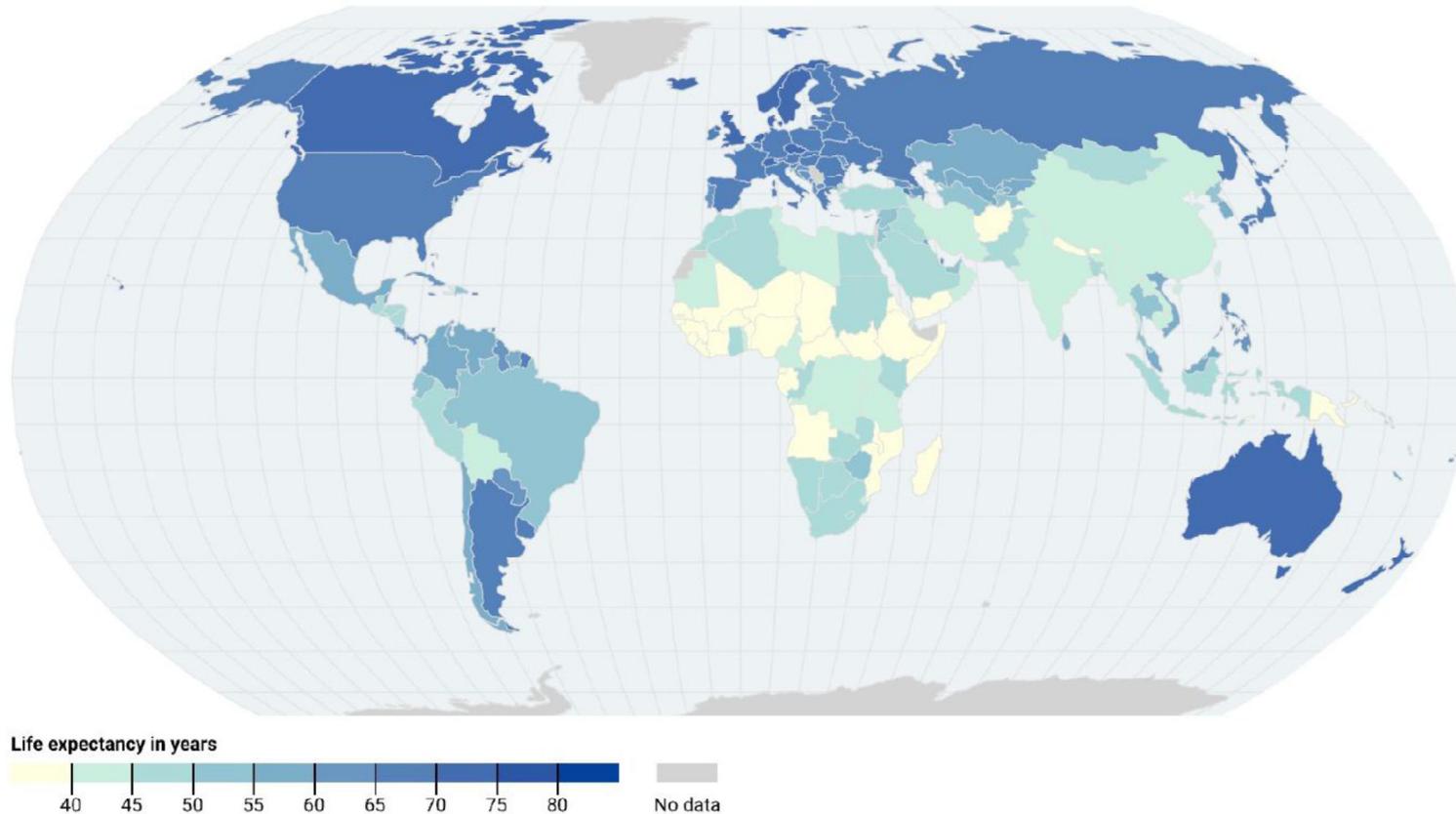
Was steckt in der Anti-Aging-Pipeline?

Allerdings wohl nicht so schnell, wie erhofft!



Änderung der Lebenserwartung

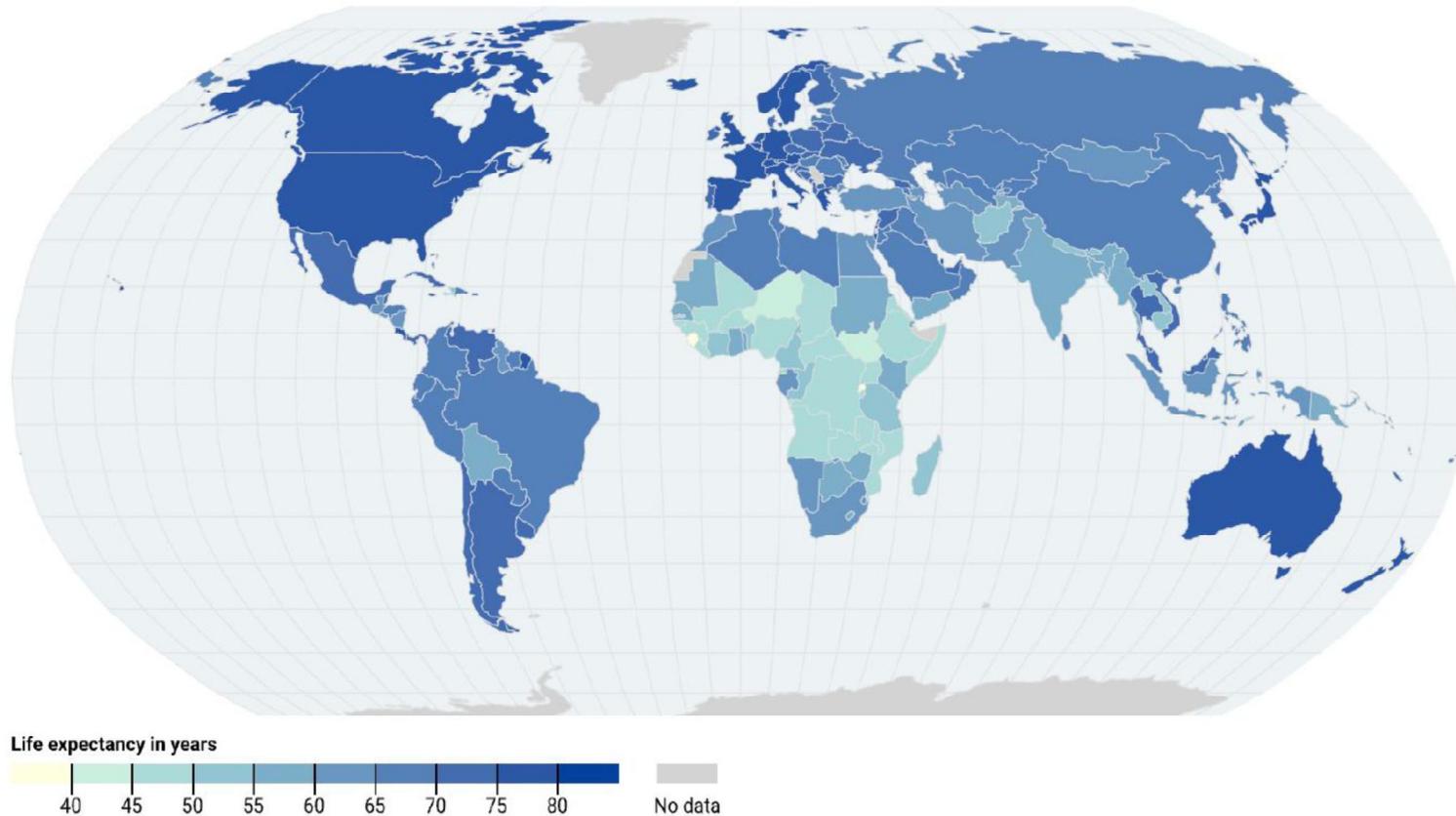
1960



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

Änderung der Lebenserwartung

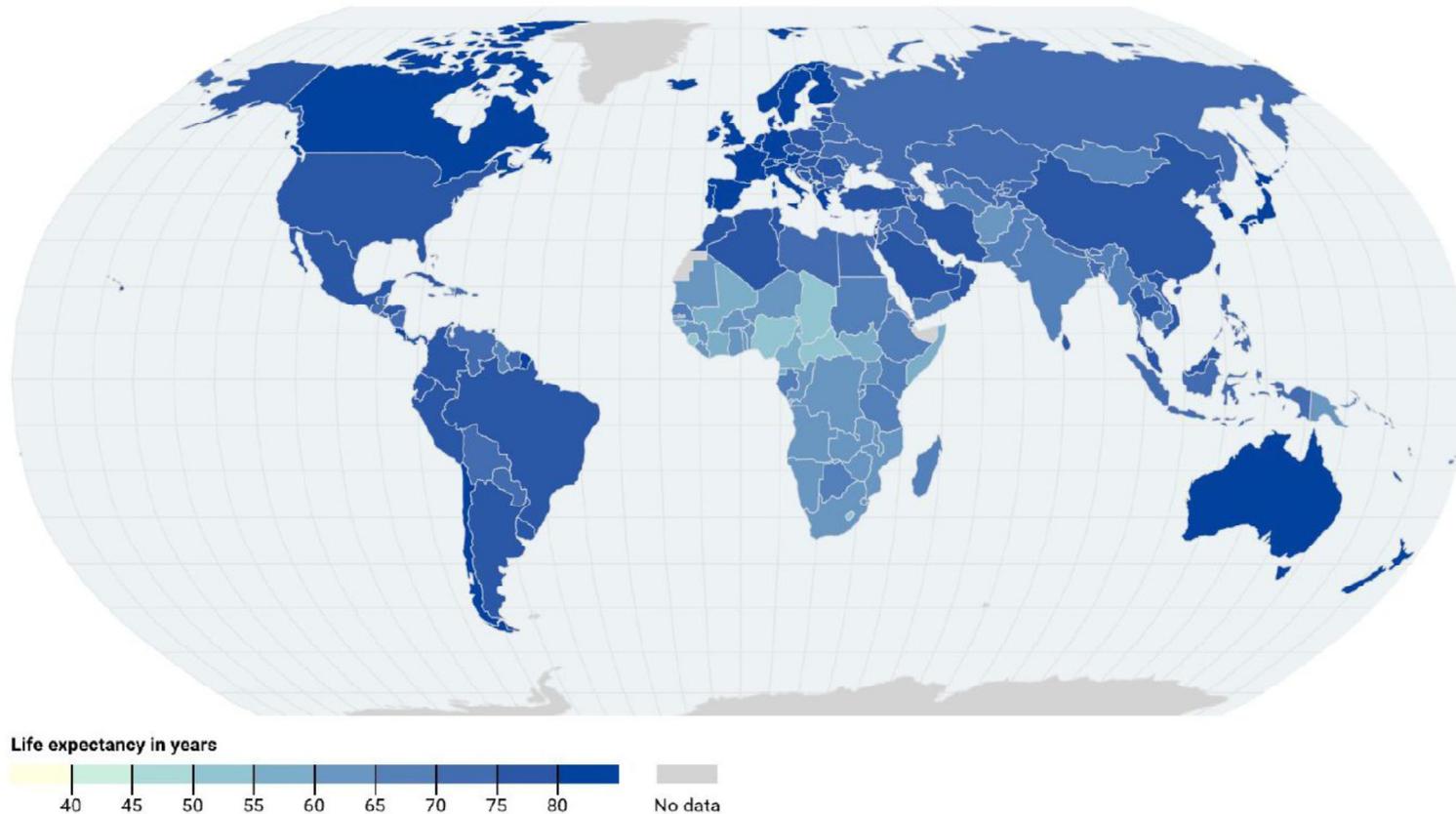
1990



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

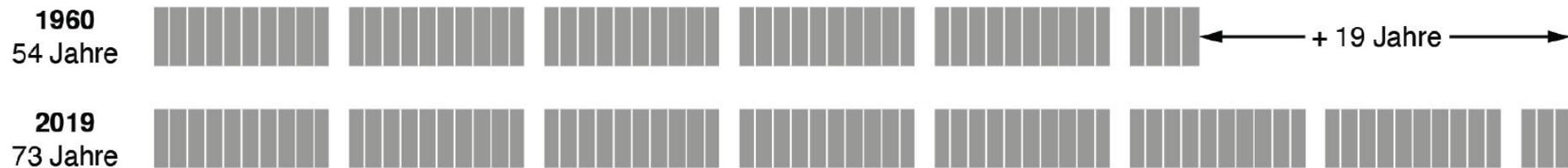
Änderung der Lebenserwartung

2019



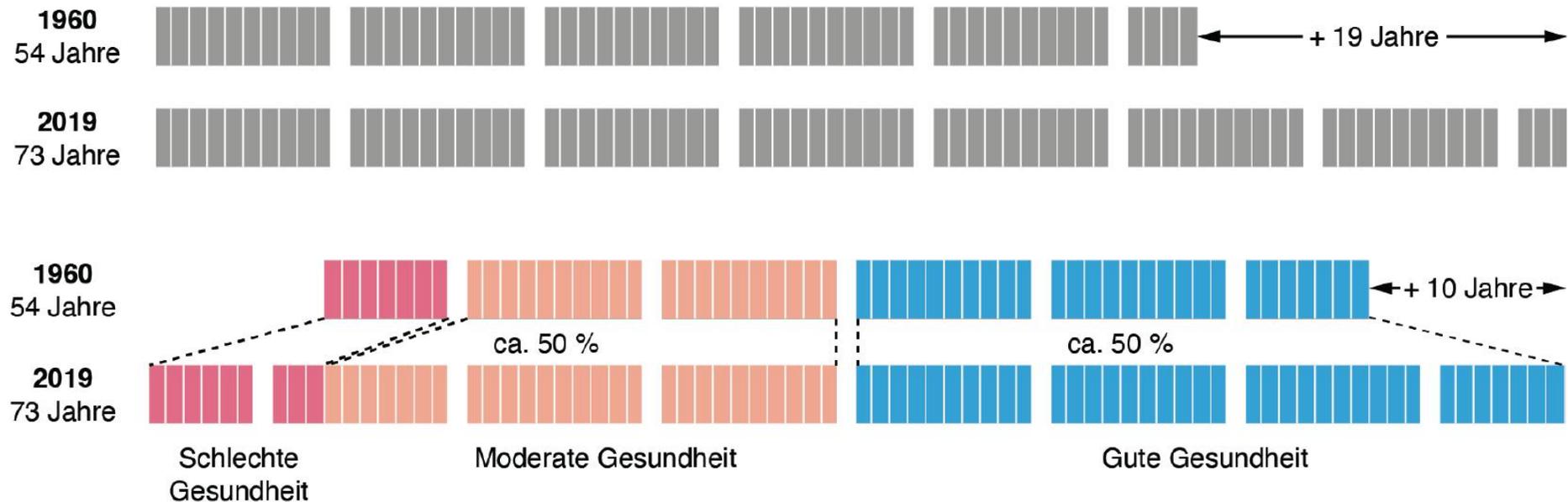
<https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/adding-years-to-life-and-life-to-years>

Weltweit ist die Lebenserwartung zwar deutlich gestiegen ...



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

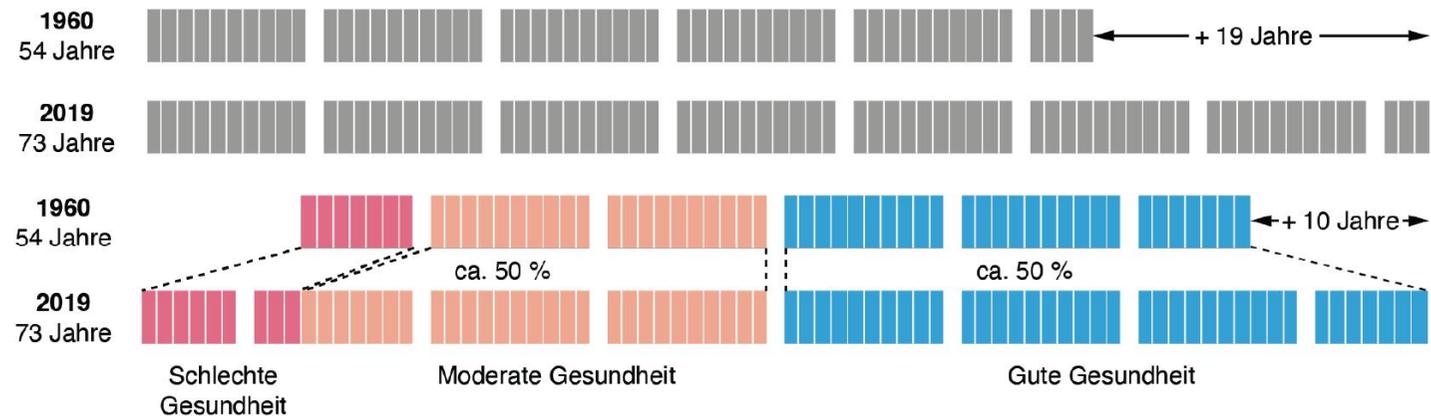
... aber das Leben ist nicht viel besser geworden.



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>

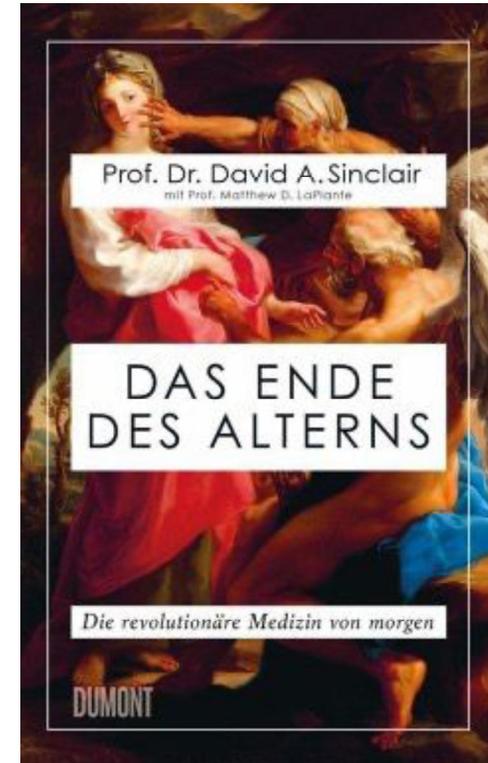
Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

»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.«

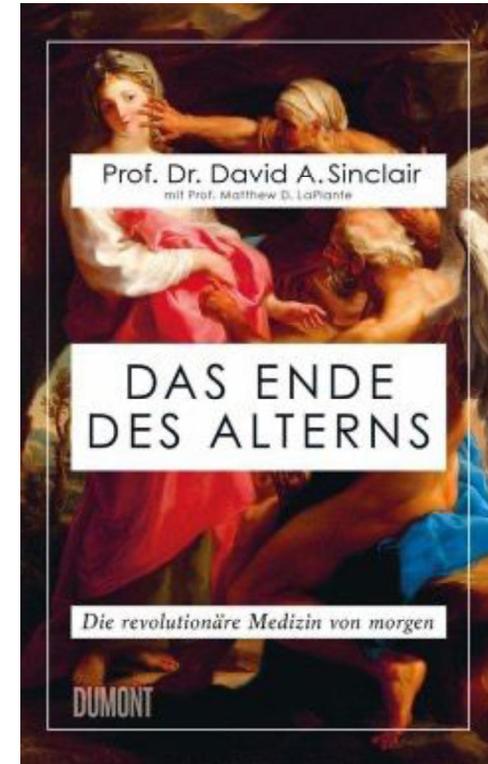


Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

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,

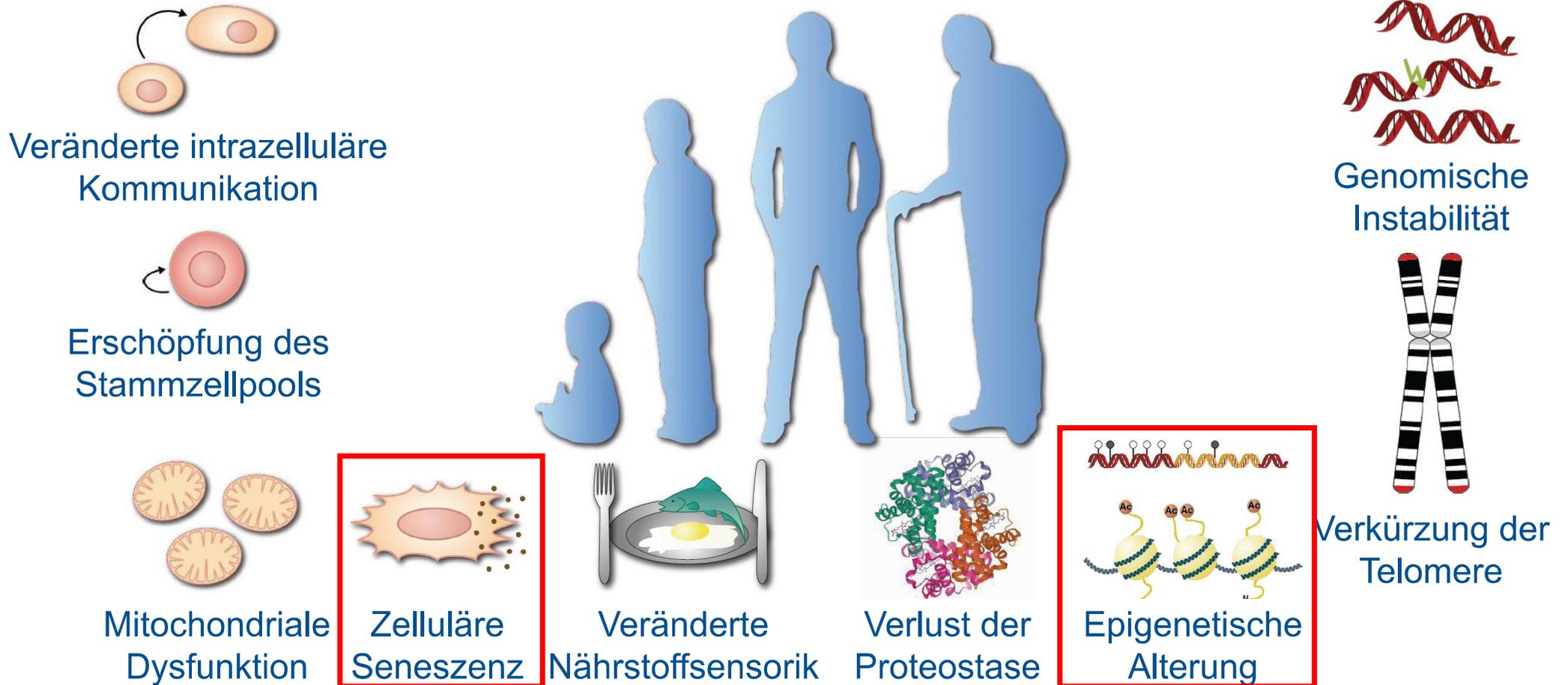


kann man gesunde Lebenszeit gewinnen.

Neun grundlegende Merkmale des Alterns

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

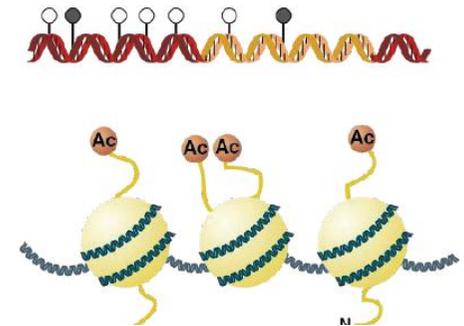
Neun grundlegende Merkmale des Alterns



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

Grundlegende Merkmale des Alterns

Epigenetik



Epigenetische Alterung

Epigenetik

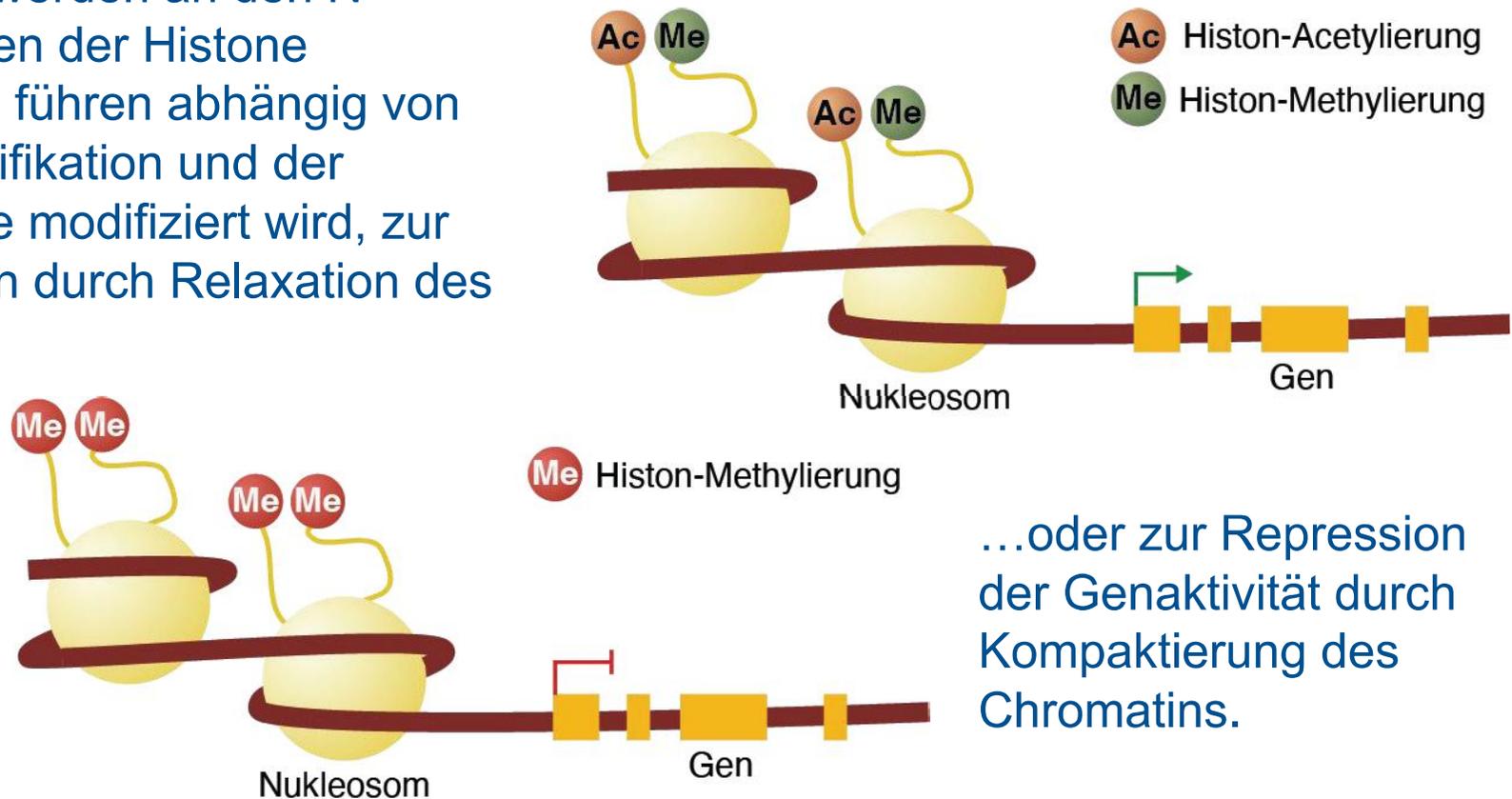
Verschiedene Zelltypen eines multizellulären Organismus unterscheiden sich phänotypisch voneinander, obwohl sie die gleiche genetische Information enthalten.

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 ...

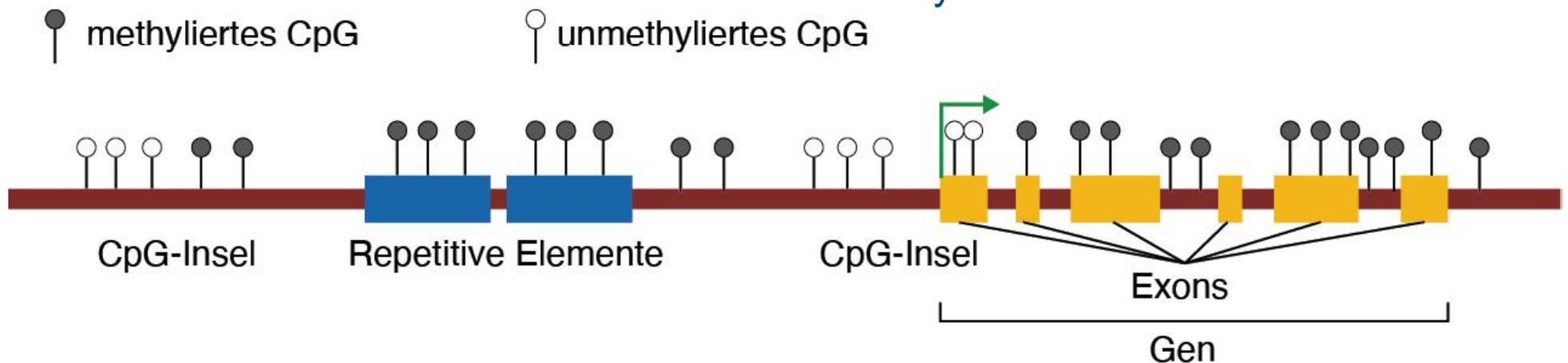


...oder zur Repression der Genaktivität durch Kompaktierung des Chromatins.

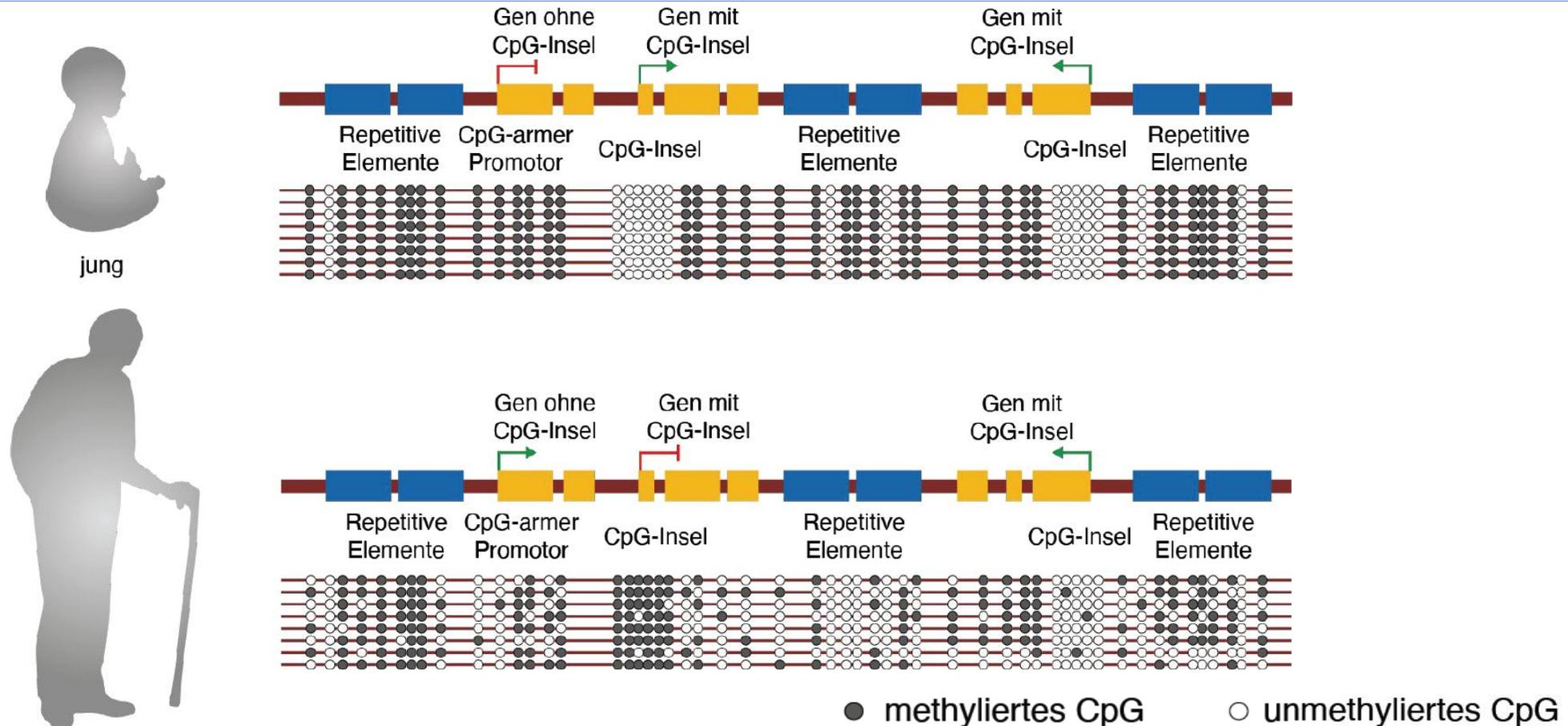
Epigenetik: DNA-Methylierung

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

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.



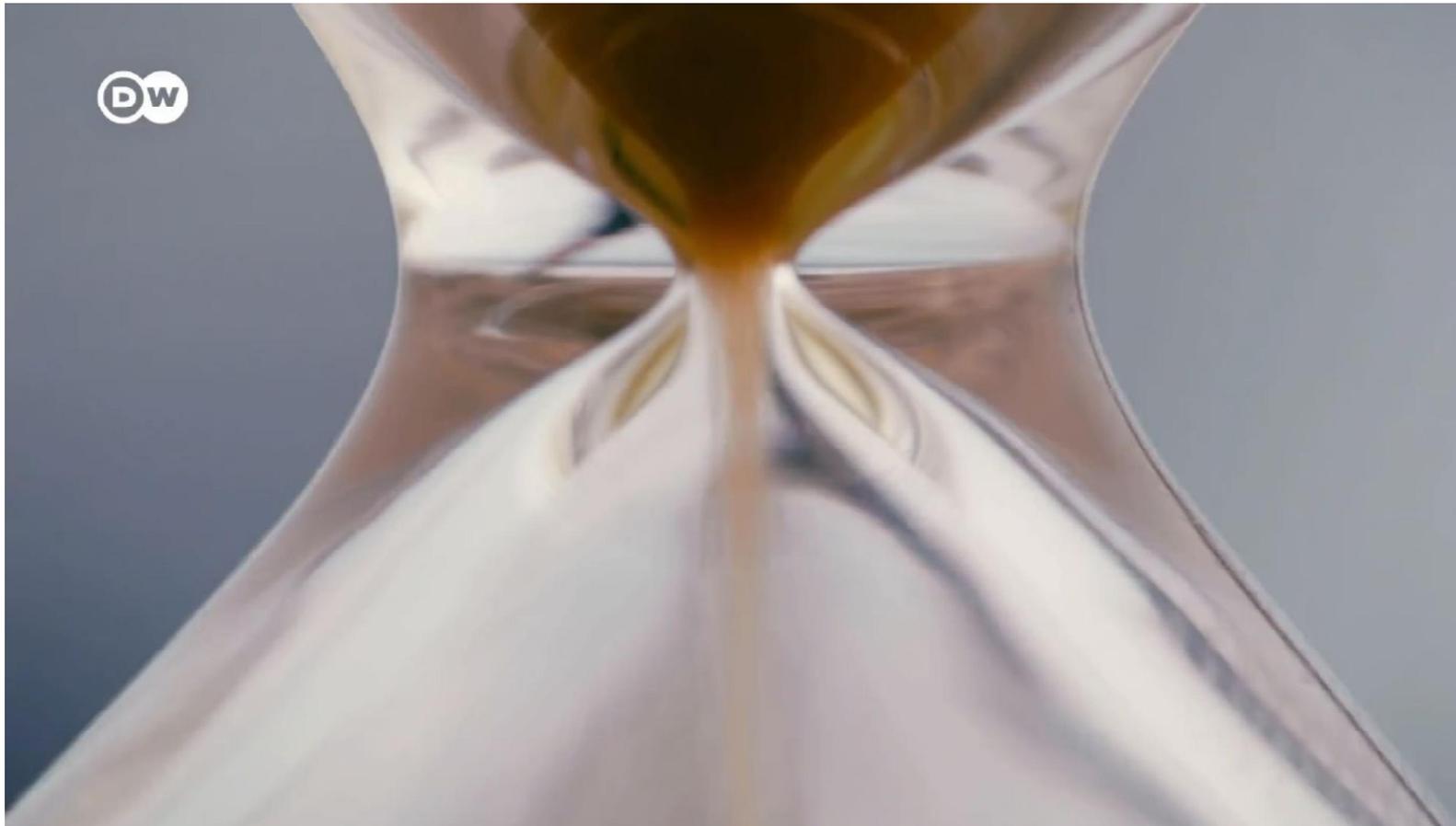
Epigenetische Marker bieten die Möglichkeit, das biologische Alter zu bestimmen.

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.



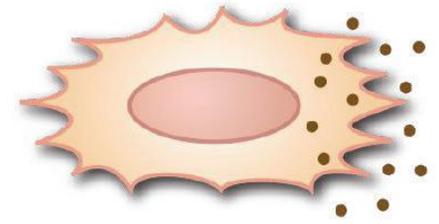
- Die Fehlerraten liegen für Mäuse (Lebenserwartung 2,5 bis 3 Jahre) bei 3,3 Wochen.
- Für Menschen (Lebenserwartung 80 bis 85 Jahre) liegen die Fehlerraten bei etwa 3,6 Jahren.

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

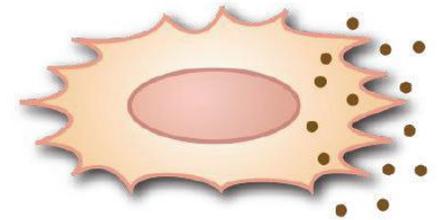


Zelluläre Seneszenz

Zelluläre Seneszenz

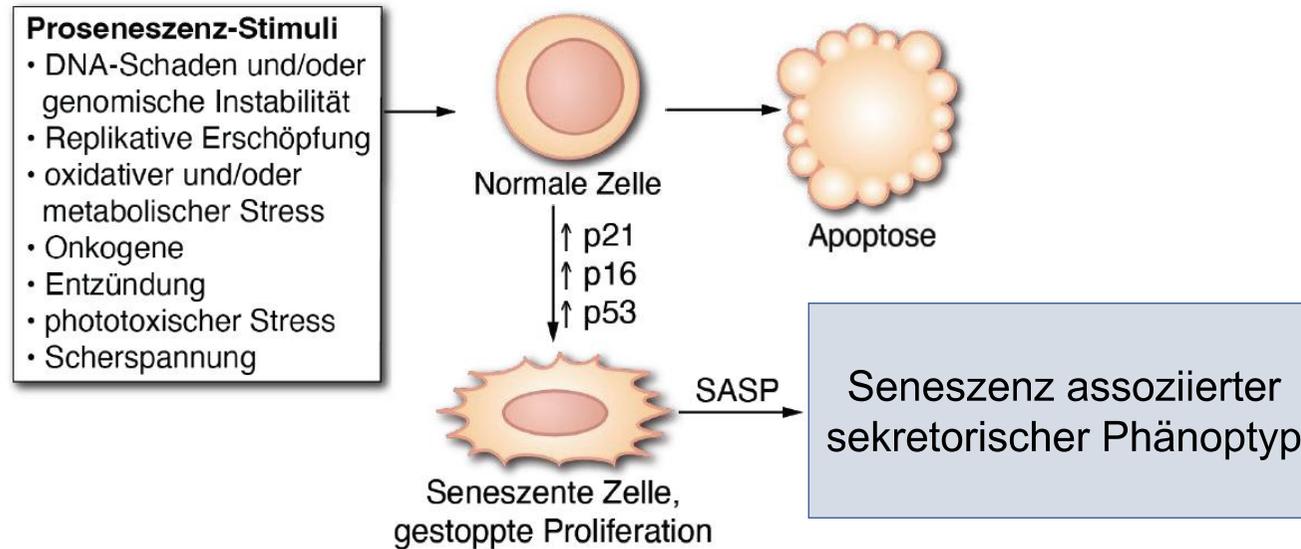
Unter gewissen Umständen steigen Zellen aus ihrem typischen Teilungsprogramm aus, ohne jedoch abzusterben.

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

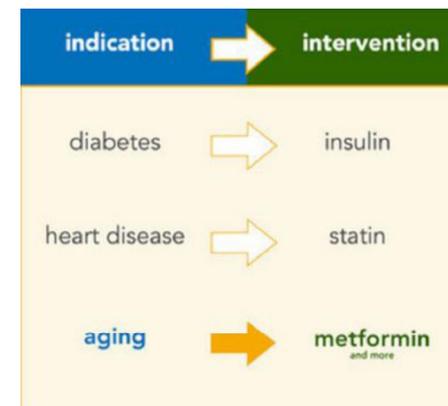
Die TAME-Studie

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)«

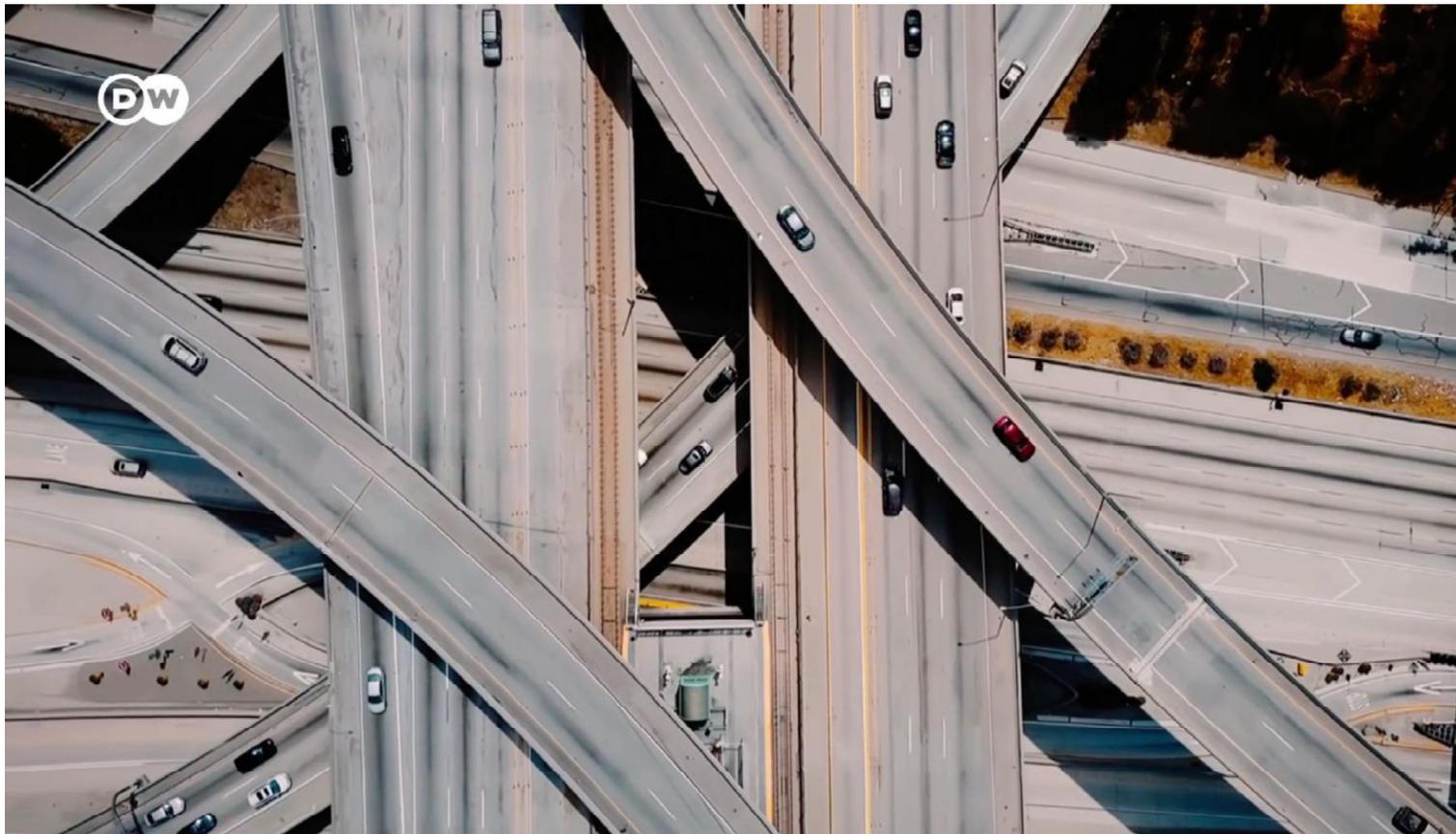
<https://www.afar.org/tame-trial>

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. Below this is a secondary navigation bar with INITIATIVES, IMPACT, LEARN, and GIVE. The main banner area has a blue background with a blurred image of pills and contains the text: 'The TAME Trial Targeting the Biology of Aging. Ushering a New Era of Interventions. The official web resource of the TAME Trial, managed by the American Federation for Aging Research.' Below the banner, a green 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

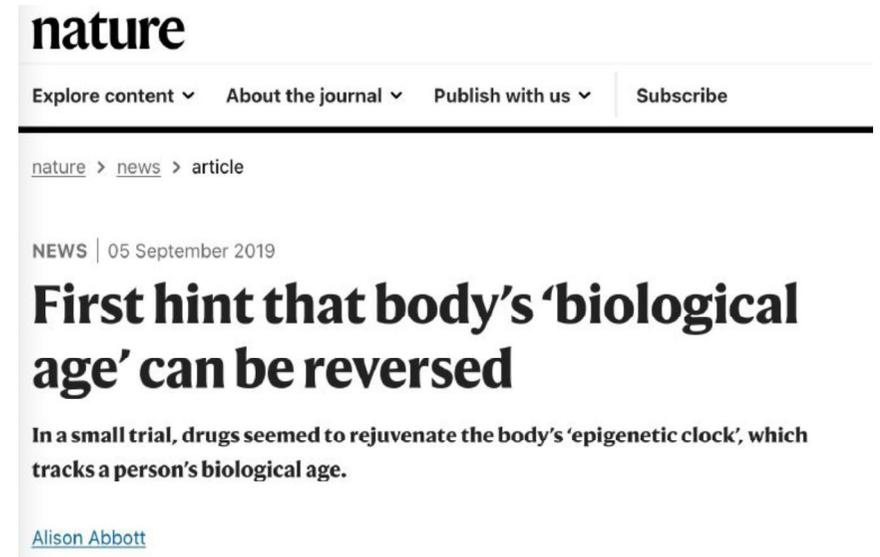
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ace.13028>

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

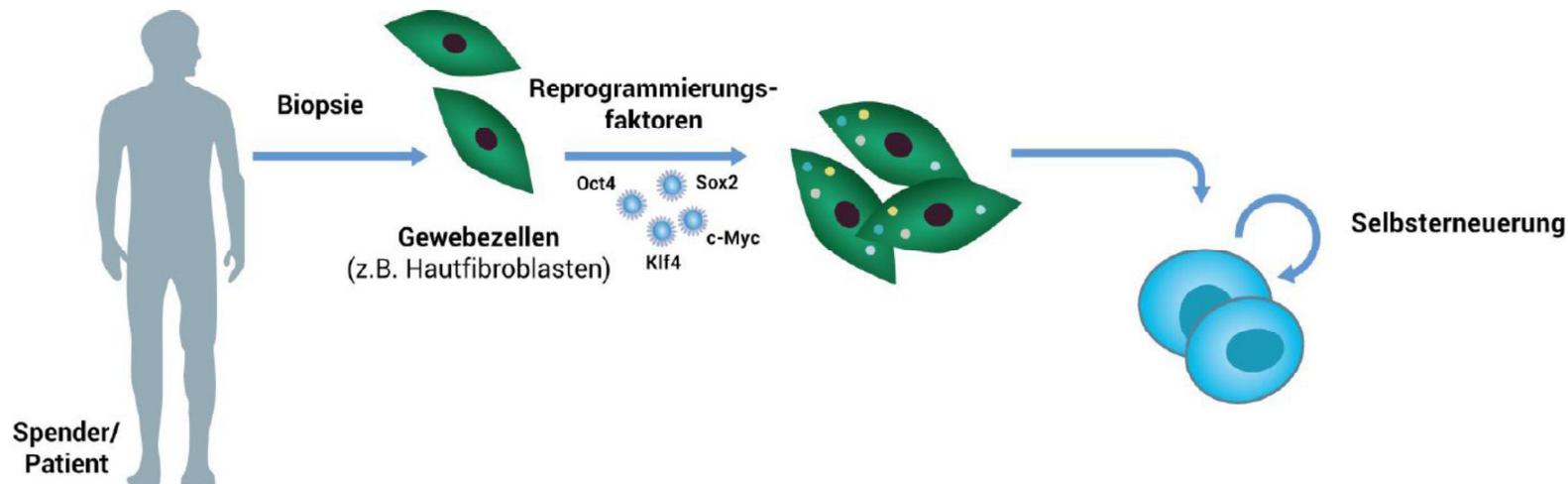
Die »Yamanaka-Faktoren«

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



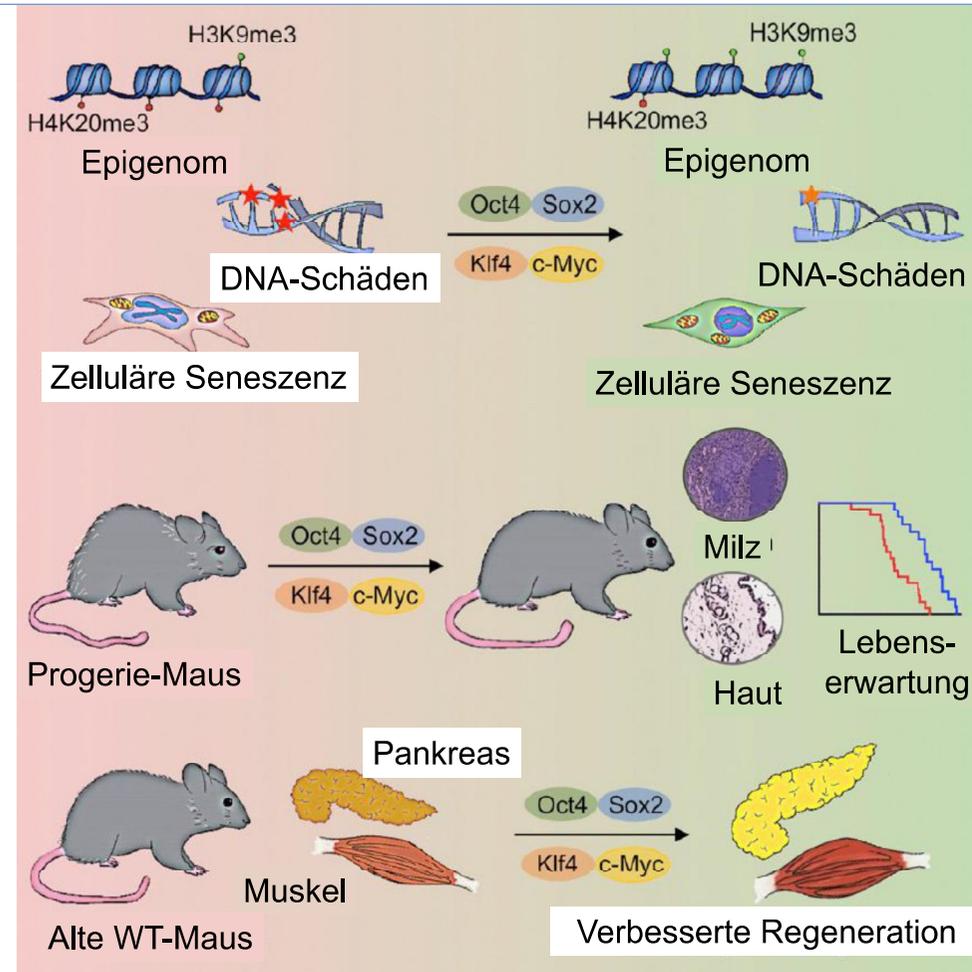
<https://stammzellen-verstehen.de/Grundlagen/Reprogrammierung.aspx>

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.

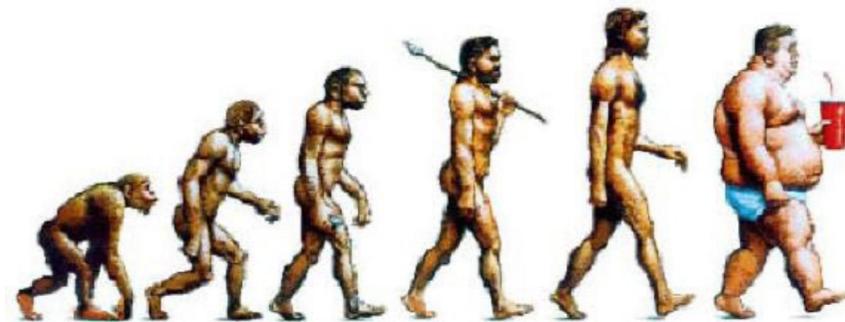


Der »physiologische« Ansatz

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.

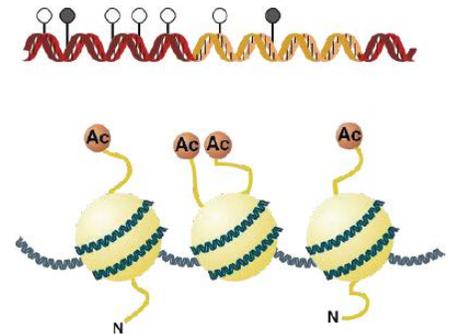
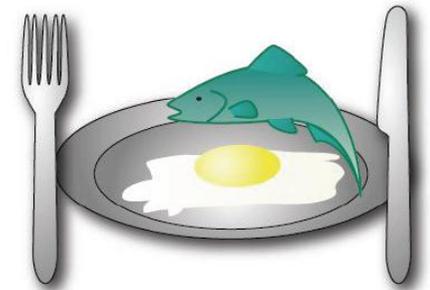


Durch Hungern tickt die Altersuhr langsamer

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

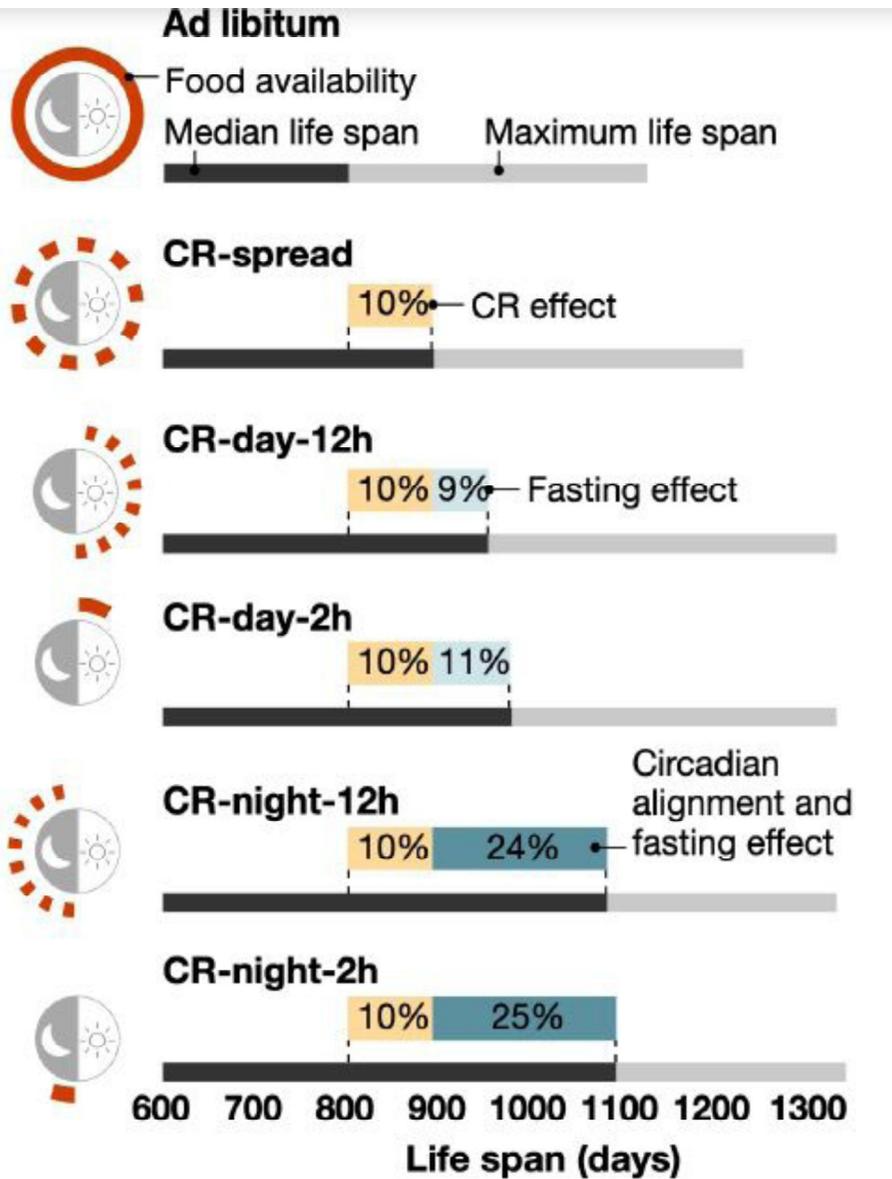
Diese Tiere, die weniger zu essen bekommen, leben im Schnitt 30 Prozent länger!

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>

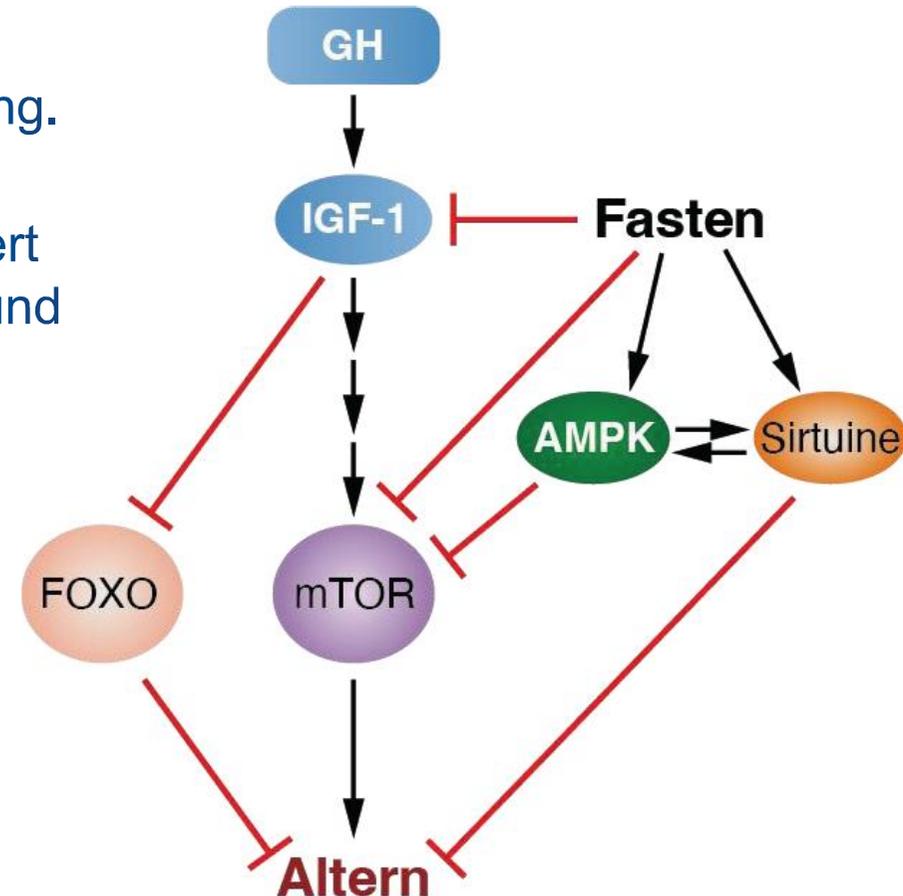
Intervallfasten



Shortcuts scheinen nicht zu funktionieren

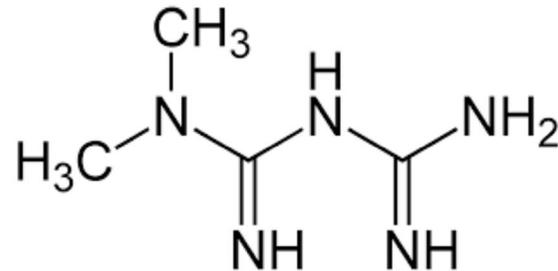
Die Biochemie des Fastens

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“



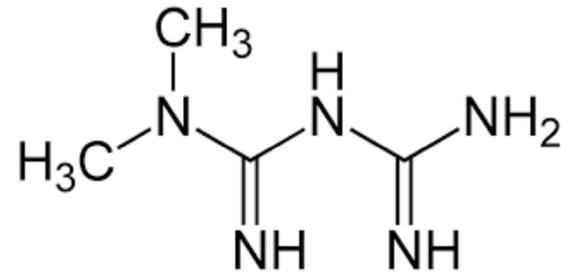
Das längst in die Jahre gekommene Metformin ist immer noch die erste Wahl bei der Behandlung des Altersdiabetes, solange noch keine Insulinpflicht besteht.

- 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.

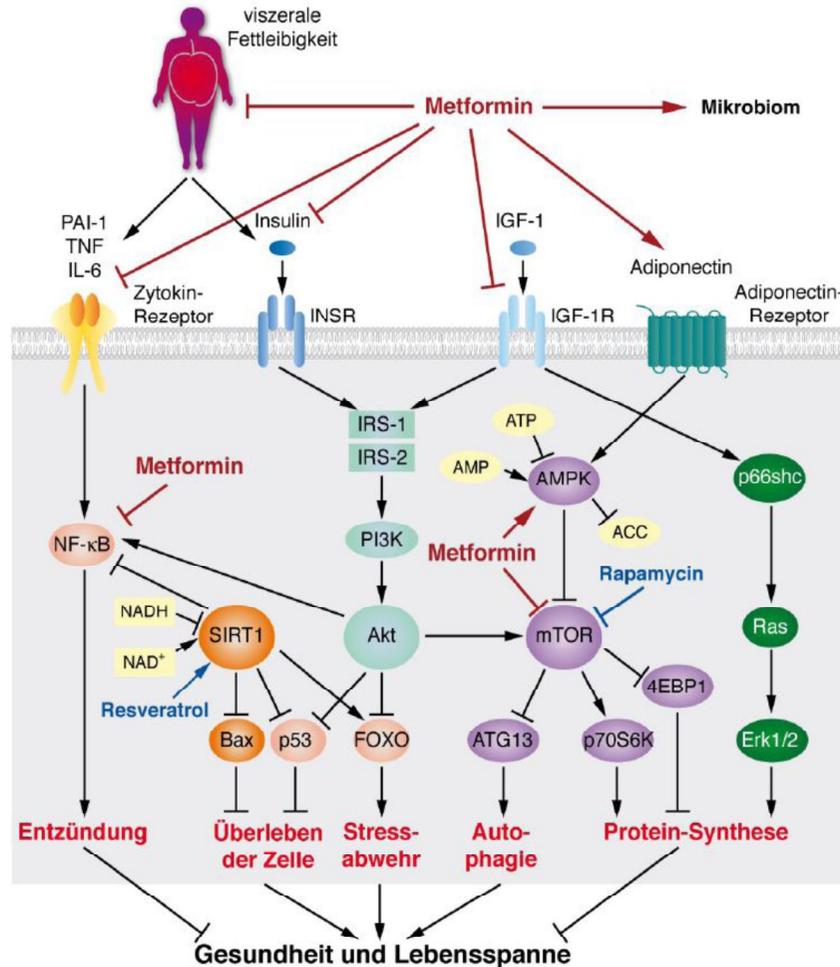
Unzweifelhaft ist Metformin heute eines der am weitesten eingesetzten Diabetes-Medikamente. Und all das, obwohl der genaue Mechanismus bis heute ungeklärt ist.

Das In-Medikament „Metformin“



Aber es wirkt, wie unzweifelhaft belegt ist!

Das In-Medikament „Metformin“

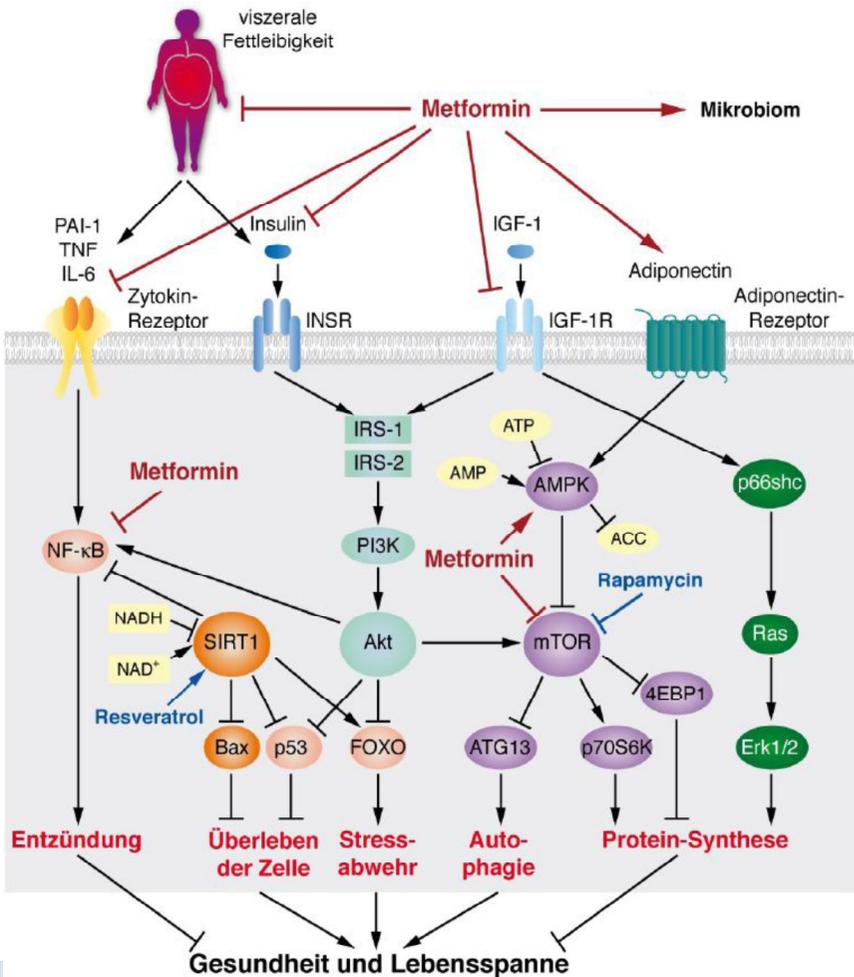


Das In-Medikament „Metformin“

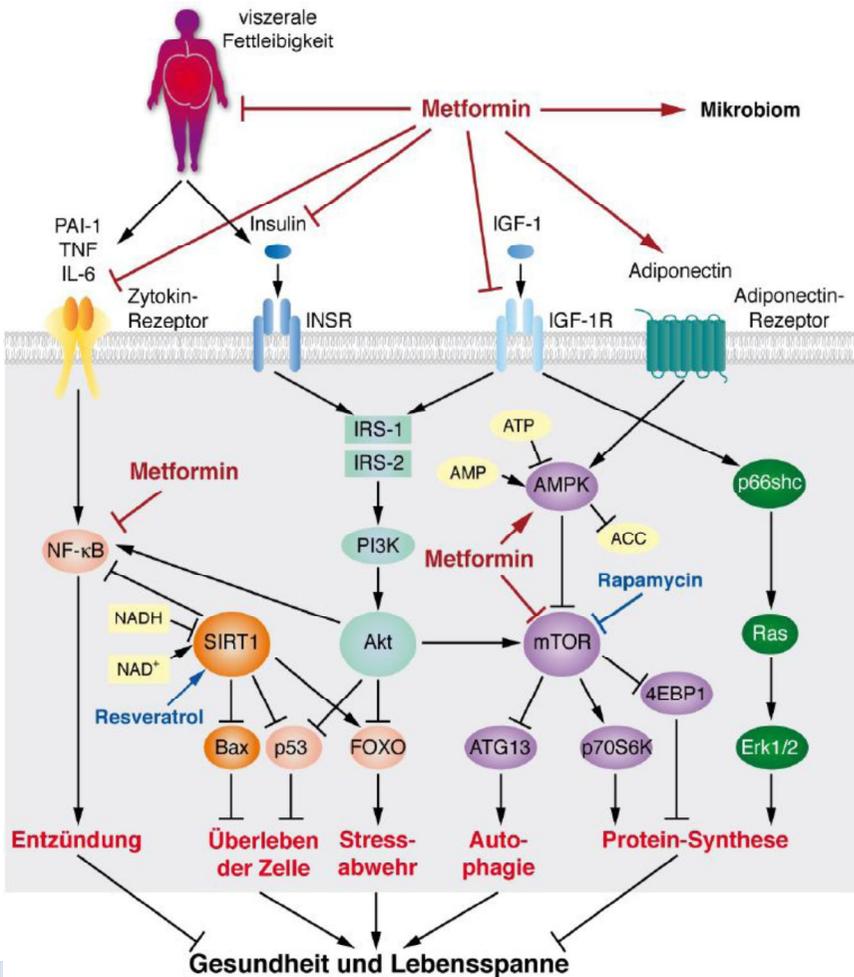


Extrazellulär interagiert Metformin nachweislich mit Rezeptoren für **Zytokine**, **Insulin**, **IGF-1** und **Adiponectin**.

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



Das In-Medikament „Metformin“

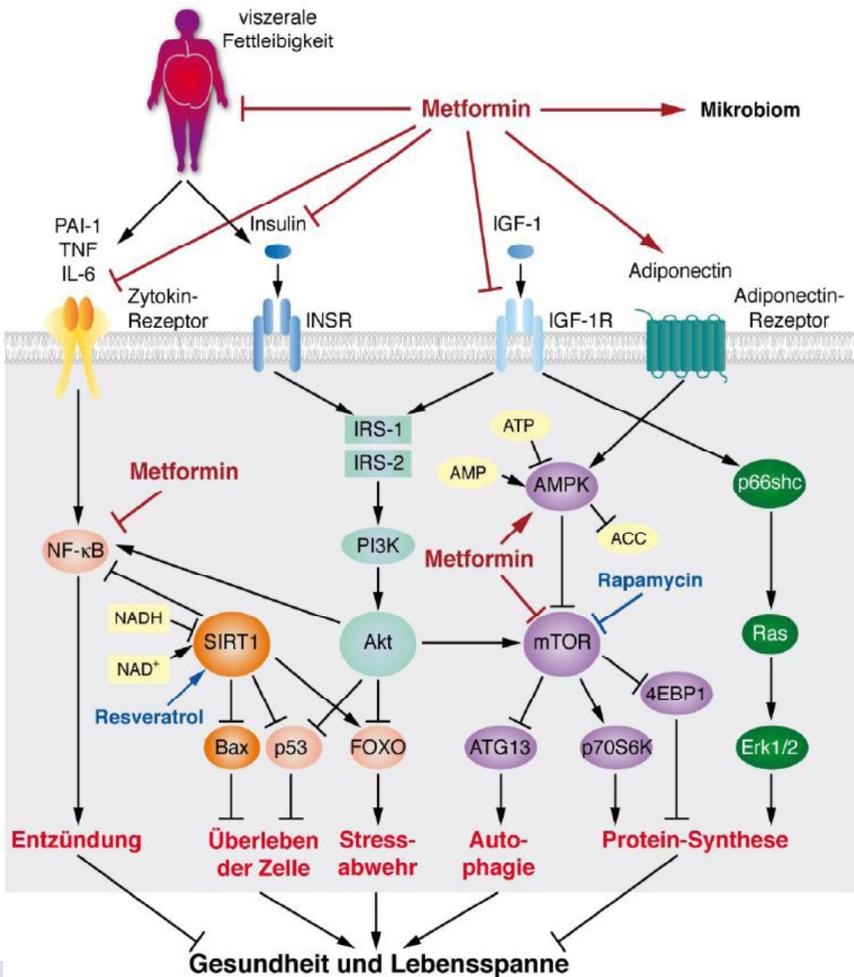


Intrazelluläres Metformin hemmt Entzündungswege (**NF-κB**) und aktiviert die AMP-Kinase (**AMPK**), wodurch ATP-generierende Stoffwechselwege aktiviert und ATP-verbrauchende Wege gehemmt werden.

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**.

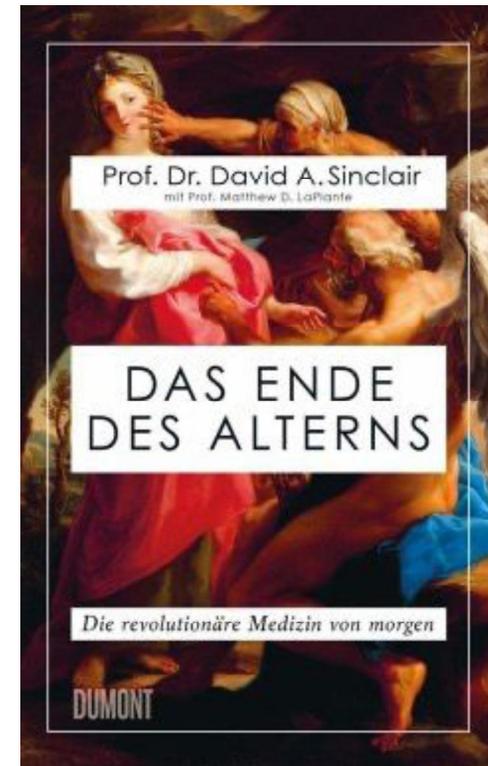


Prof. David A. Sinclair: »Das Ende des Alterns«

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

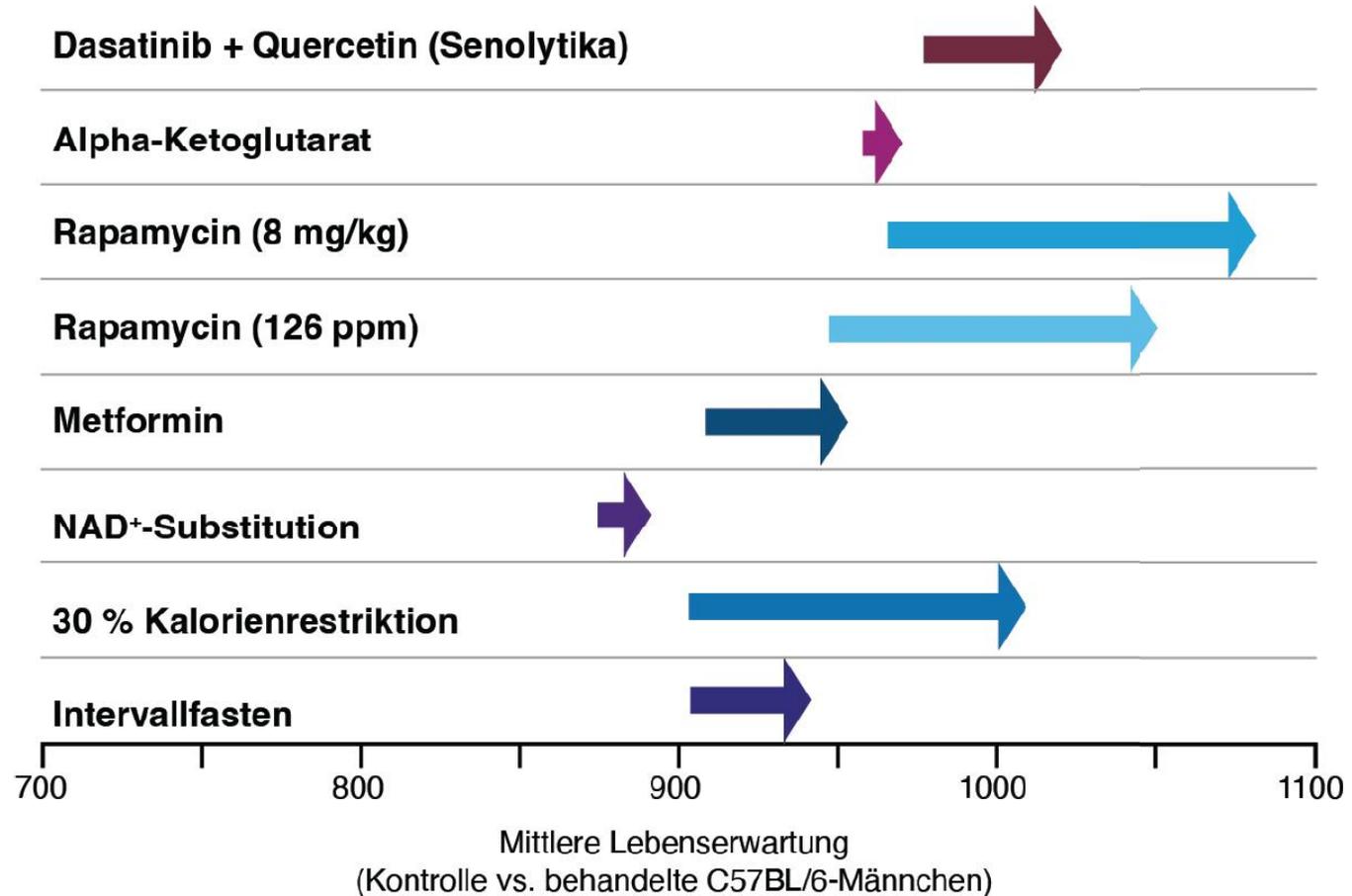


https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/altern-aufhalten-code-geknackt-warum-wir-bald-alle-130-jahre-alt-werden_id_11430521.html

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. Kulkarni¹ | Sandra Aleksic² | David M. Berger³ | Felipe Sierra⁴ |
George A. Kuchel⁵ | Nir Barzilai¹

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. Kulkarni¹ | Sandra Aleksic² | David M. Berger³ | Felipe Sierra⁴ |
 George A. Kuchel⁵ | Nir Barzilai¹

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/ace1.13596>

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



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

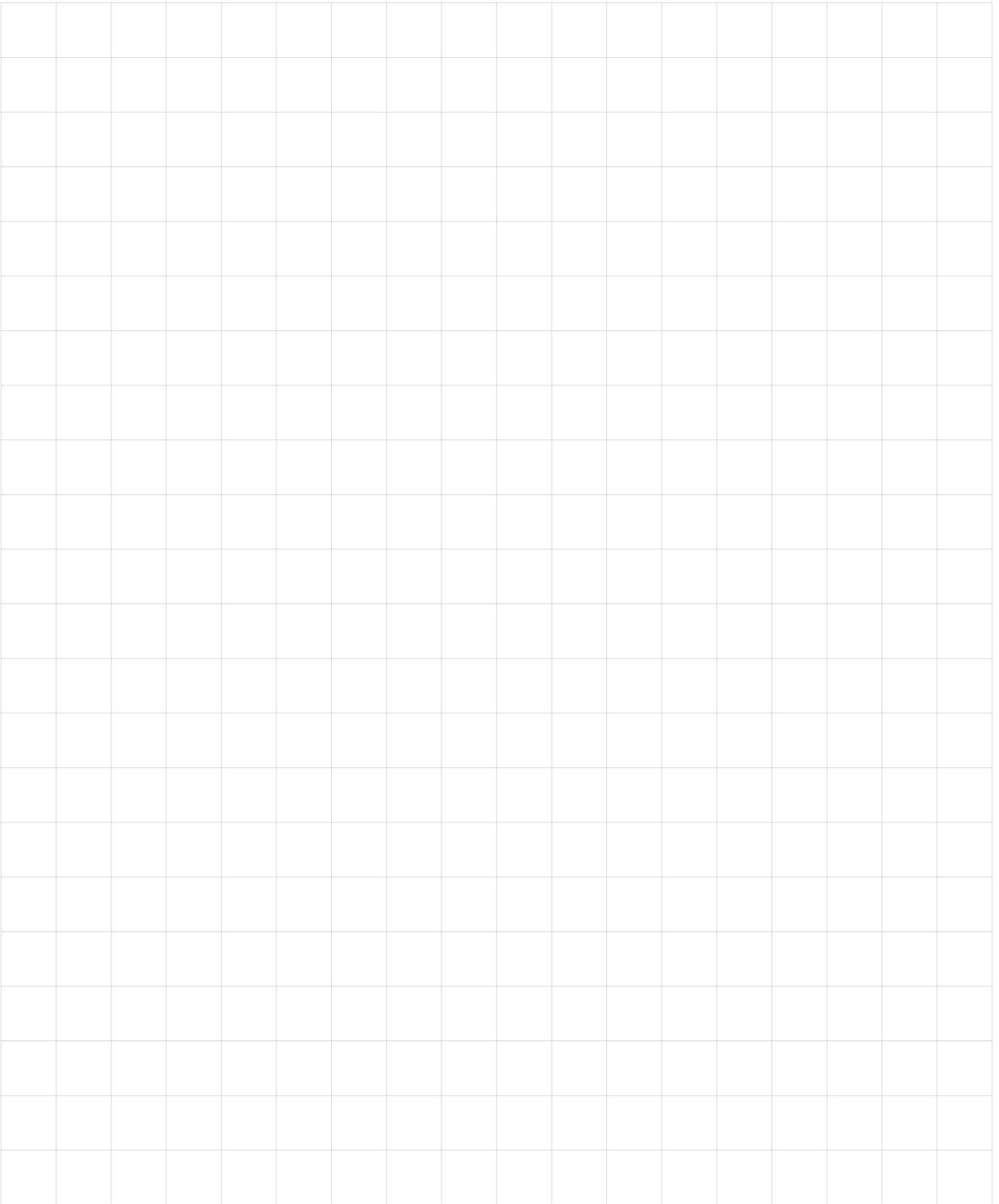
Vitamin D – was ist dran an dem Hype?

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 D₃ 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

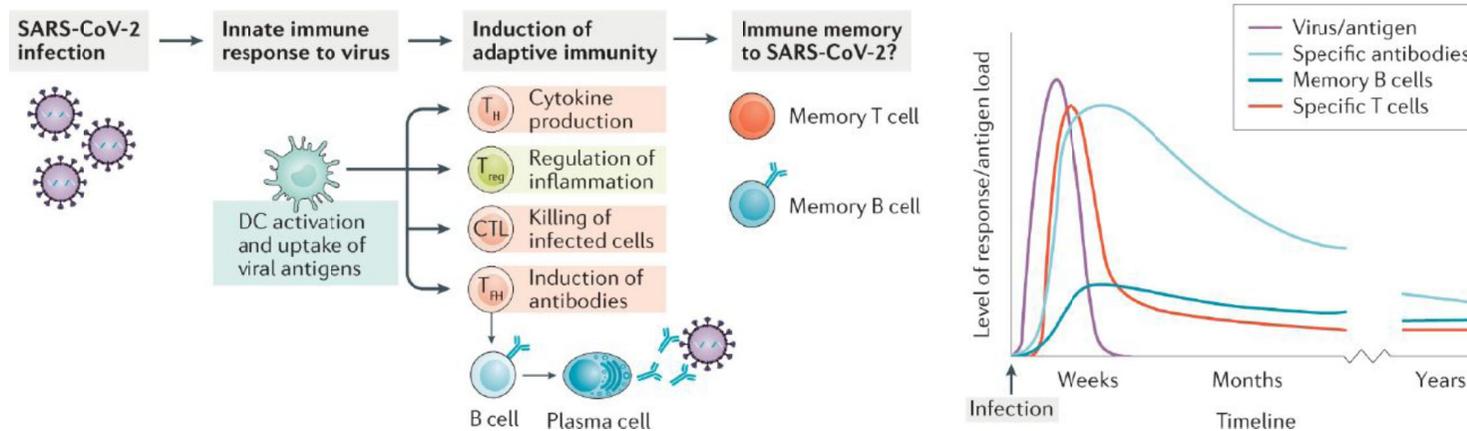
Zu erwartende Immunreaktion:

Typ I Interferon Antwort (IFN- α , - β): **pro-inflammatorische Antwort** -> angeborenes Immunsystem

Typ III Interferon Antwort (IFN- λ): 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?

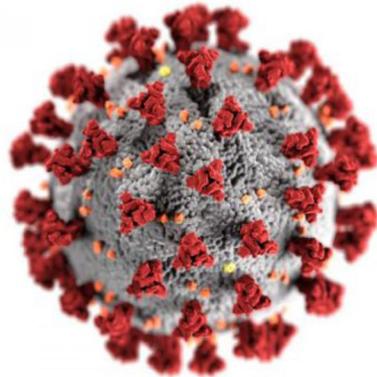
Was ist mit dem Interferon Signalingweg?

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

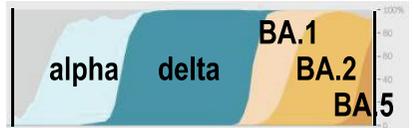
zwischen dem 01.04.2012 und dem 31.01.2018
 2143 Infizierte • 750 Tote (34,9%)

2019 - SARS-CoV-2

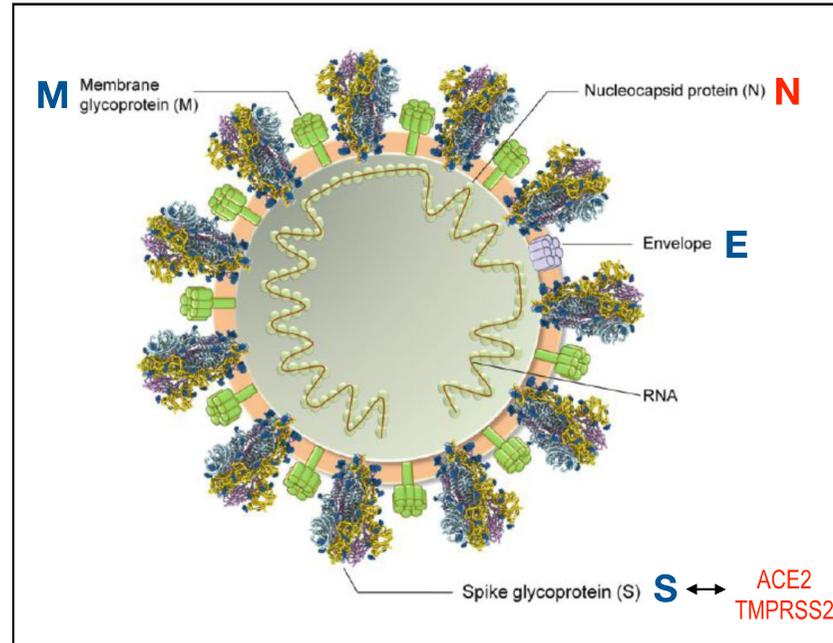
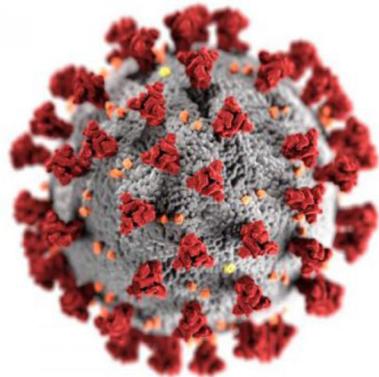
zwischen dem 01.01.2020 und dem 20.07.2022
 570.069.038 Infizierte • 6.392.468 Tote (1,12%)

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

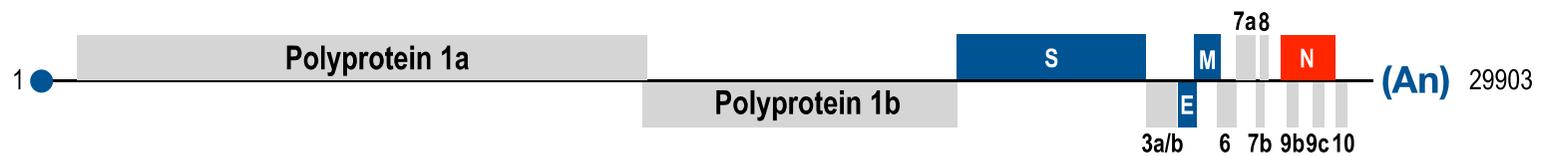
29.903 nt

2 Polyproteine: NSP1-16

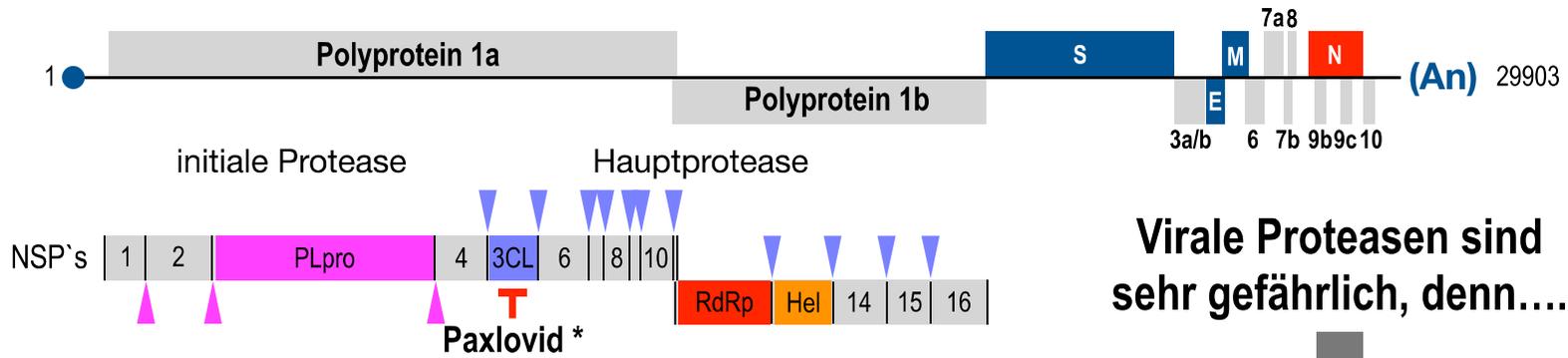
S-E-M-N

8 weitere, akzezorische Proteine

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



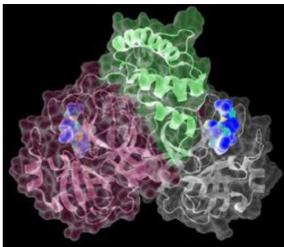
Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell. 2020 May 14;181(4):914-921.e10.



* bedingte Zulassung in der EU seit Feb 2022

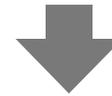
NSP01/02: ELNGG•AYTRYV
 NSP02/03: TLKGG•APTKVT
 NSP03/04: ALKGG•KIVNNW
 L-GG•A

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



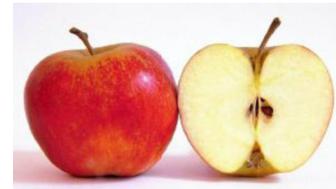
NSP04/05: SAVLQ•SGFRKM
 NSP05/06: GVTFQ•SAVKRT
 NSP06/07: VATVQ•SKMSDV
 NSP07/08: RATLQ•AIASEF
 NSP08/09: AVKLQ•NNELEP
 NSP09/10: TVRLQ•AGNATE
 NSP10/11: EPMLQ•SADAQS
 -
 NSP12/13: HTVLQ•AVGACV
 NSP13/14: VATLQ•AENVTG
 NSP14/15: FTRLQ•SLENVA
 NSP15/16: YPKLQ•SSQAWQ
 -LQ•S/A-

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 !

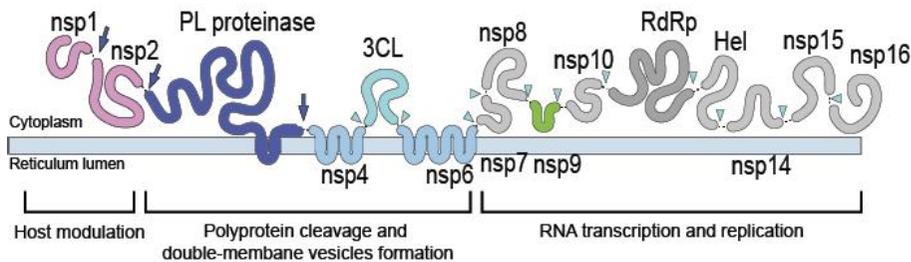
„normales Eiweiß“



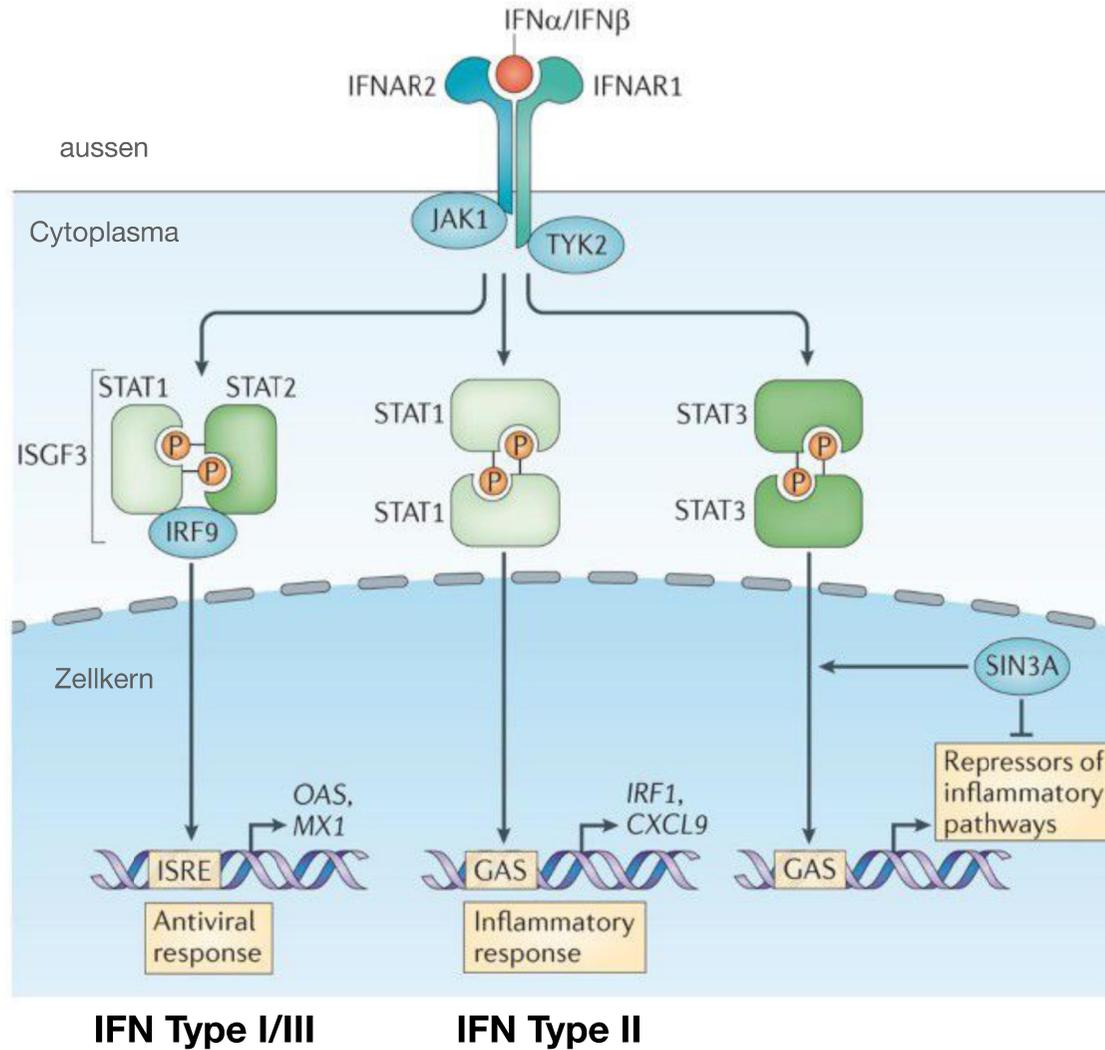
Neo-Antigen

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

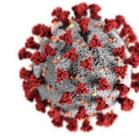
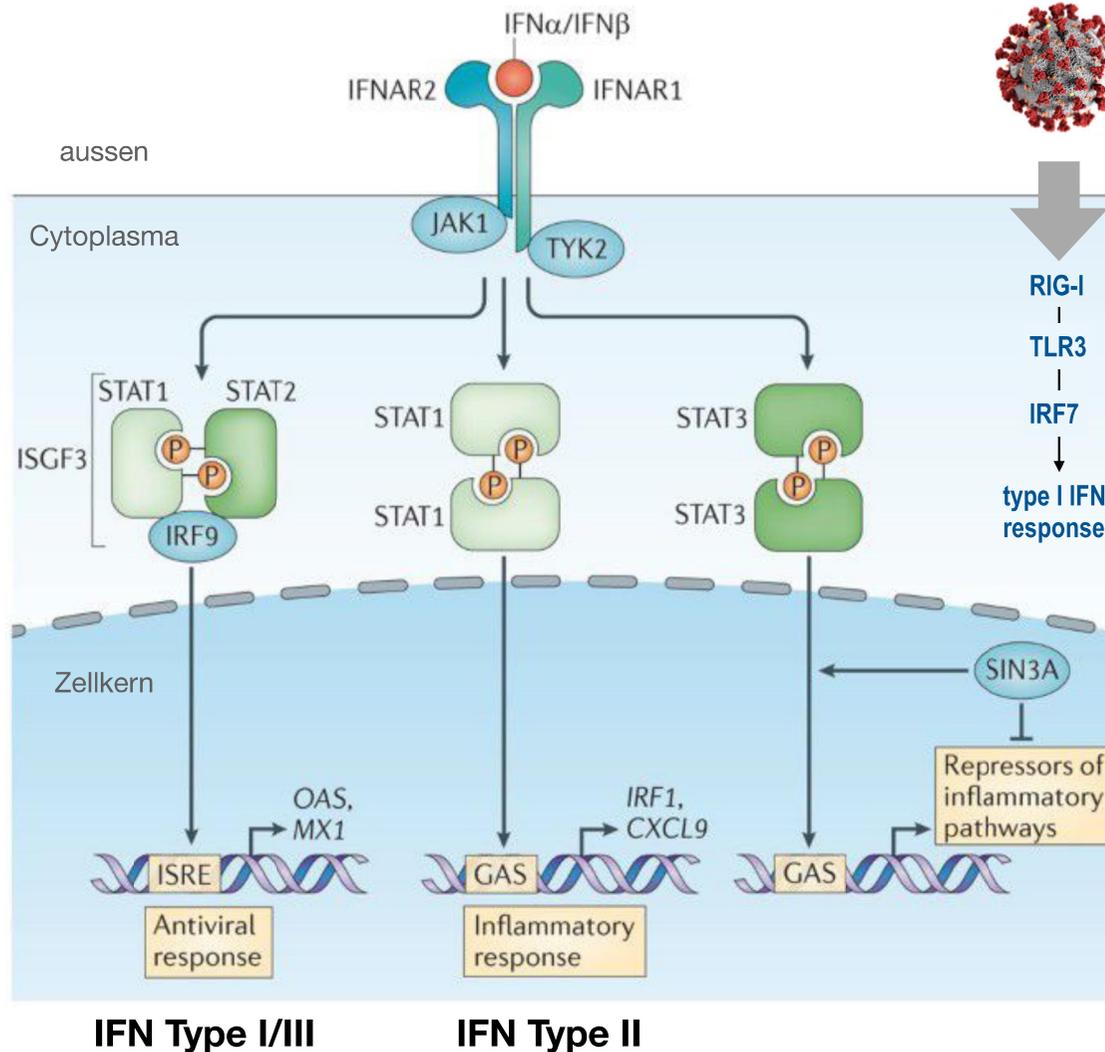


Typ I IFN's
(α/β -Interferone)
wirken
pro-inflammatorisch

Typ III IFN's
(λ -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

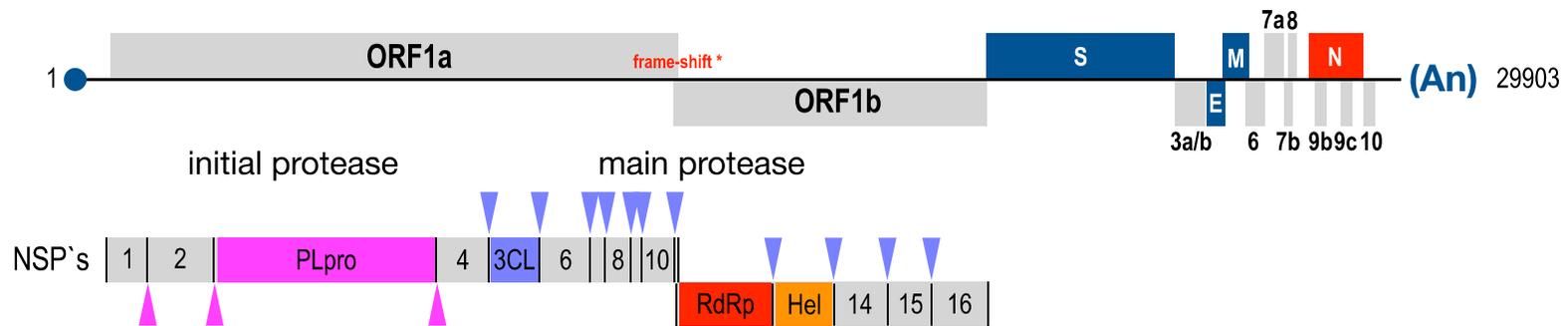
Interferon-induziertes antivirales **RNA-Bindeprotein** welches spezifisch an **ssRNA mit einem 5'-triphosphate bindet (PPP-RNA)**.

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

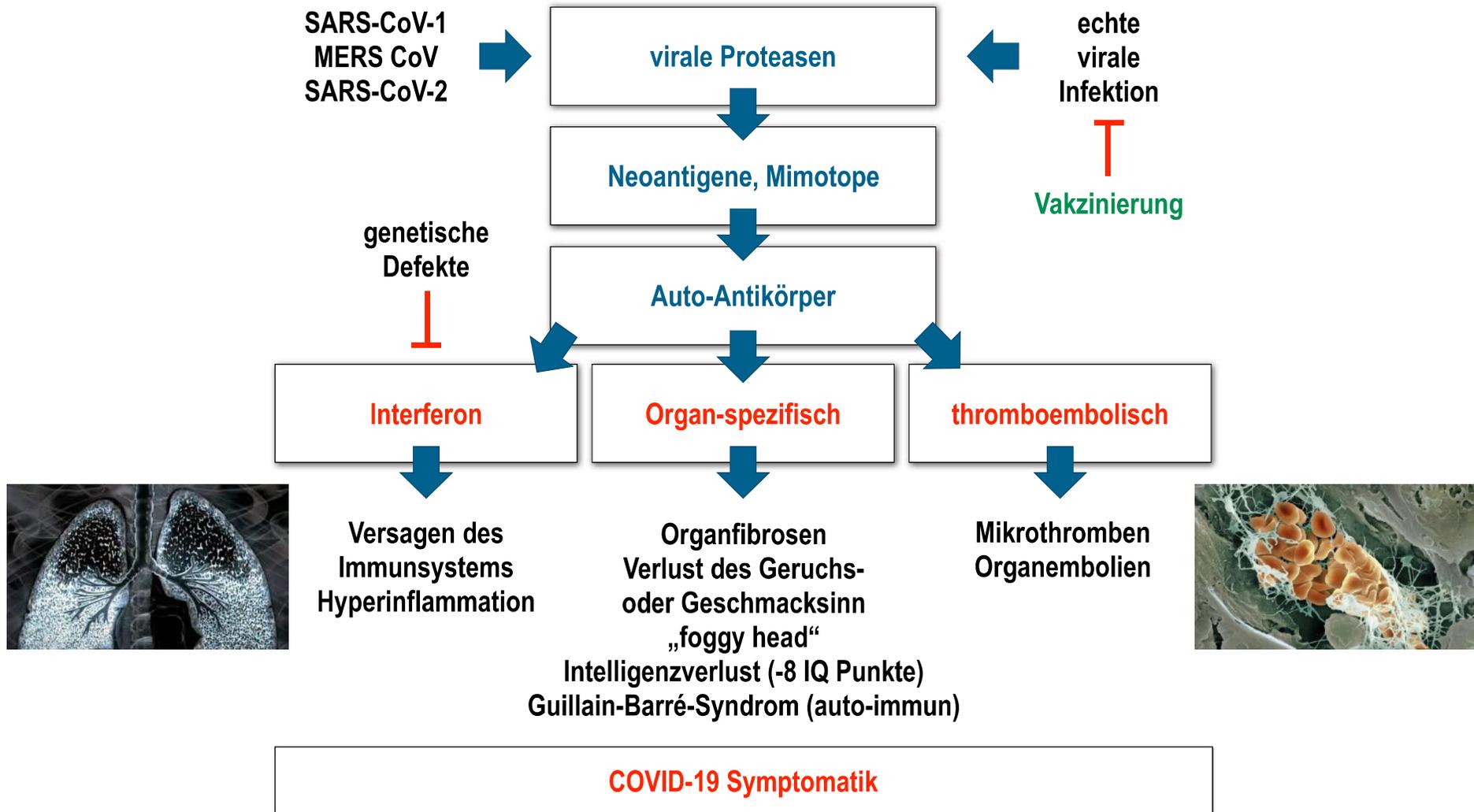


COVID-19

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



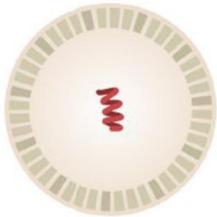
Interim Zusammenfassung

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)

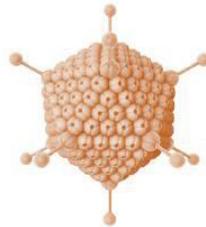
Verfügbare Impfstoffe (ab 2021)

EMA/PEI-genehmigte Vakzine in Europa/Deutschland

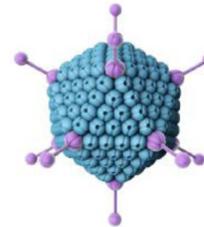
mRNA/Nano vesicle



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).

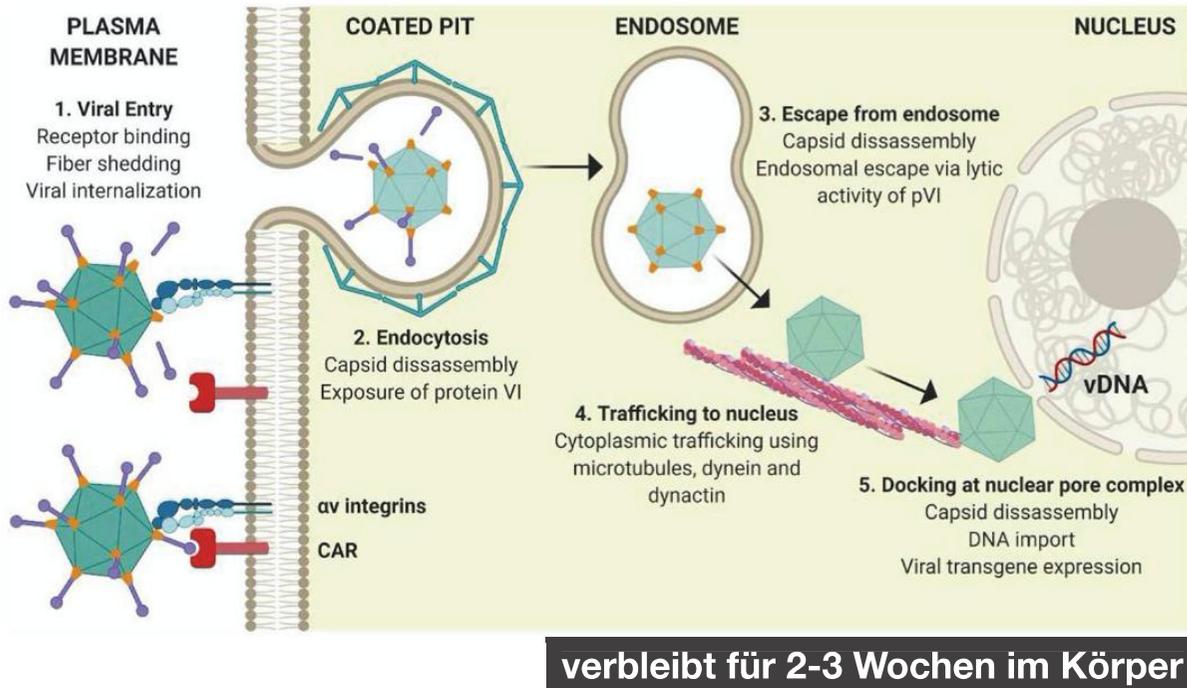


zugelassen von EMA am 24.06.22

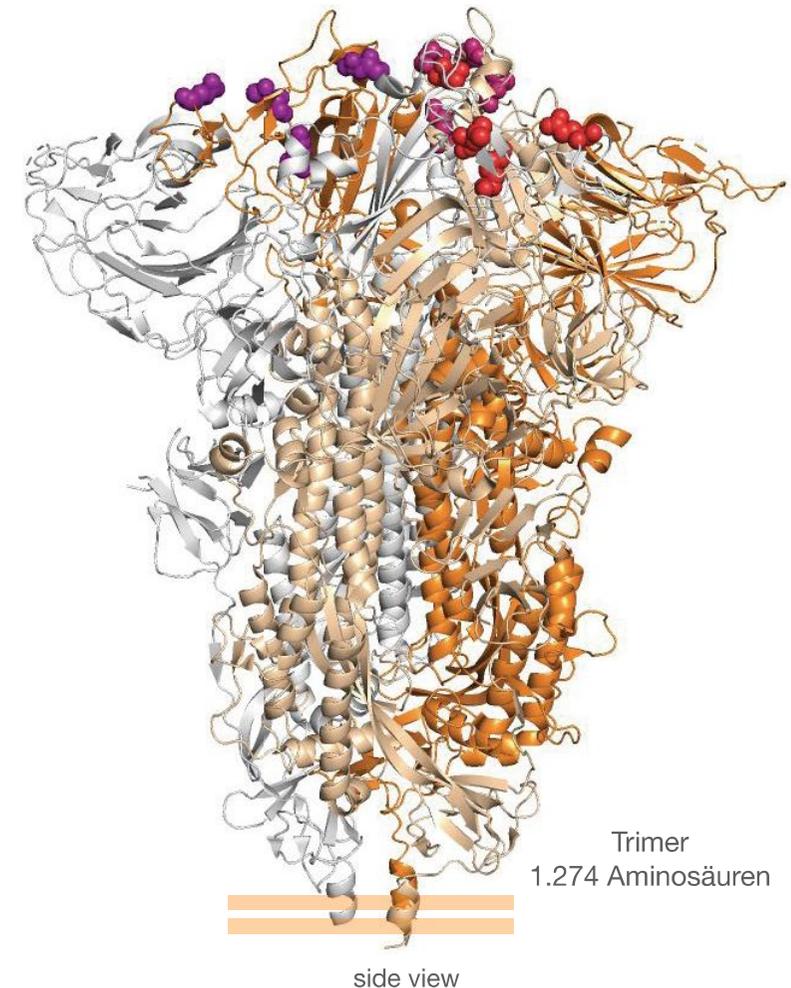
Inaktiviertes Virus mit Adjuvanz

Effektivität ~90% gegen Original Virus

Vektor-basierte Vakzine und das Spike-Antigen

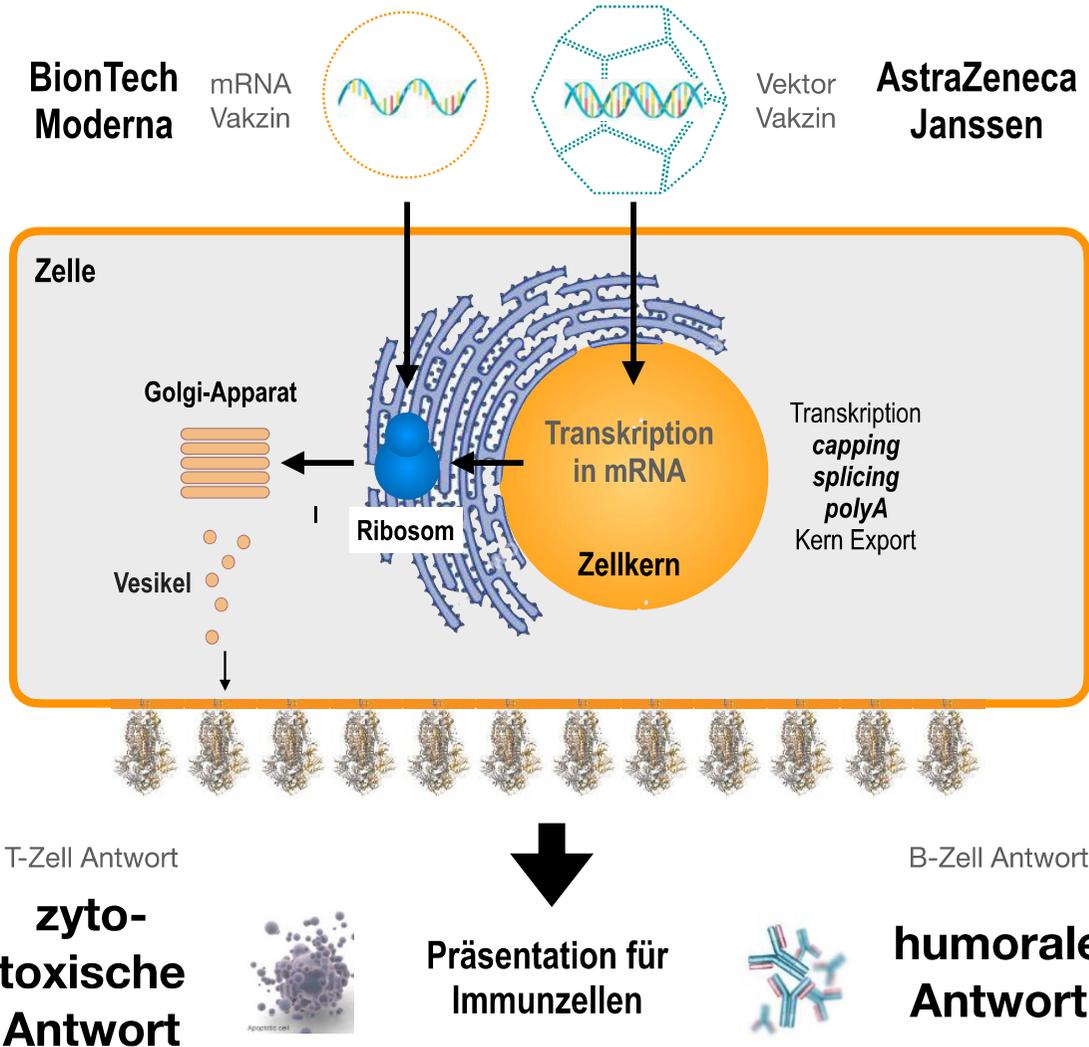


HAd26 - Janssen/Johnson&Johnson (**J&J**)
ChAdOx1 - Oxford Jenner Institute/AstraZeneca (**AZ**)
HAd5 & HAd26 - Sputnik



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

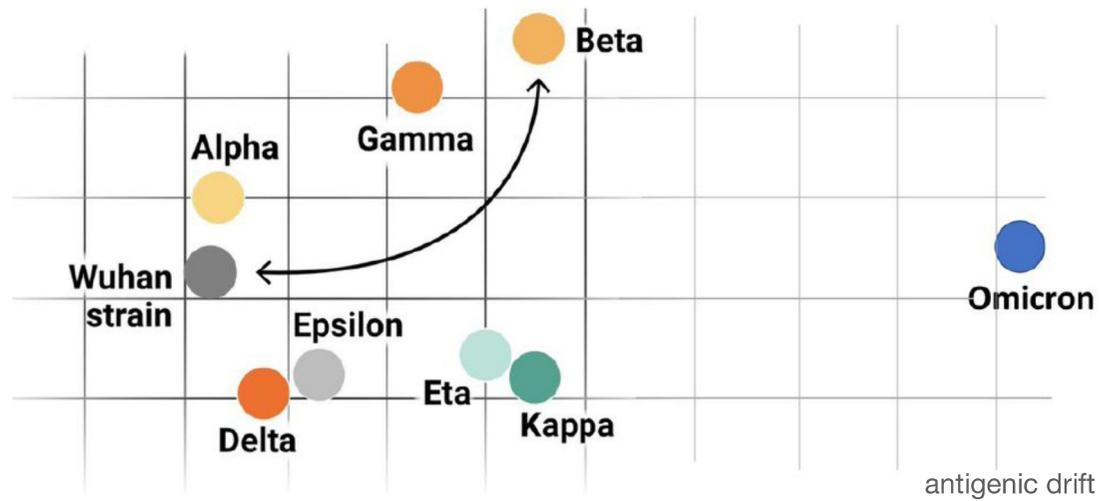
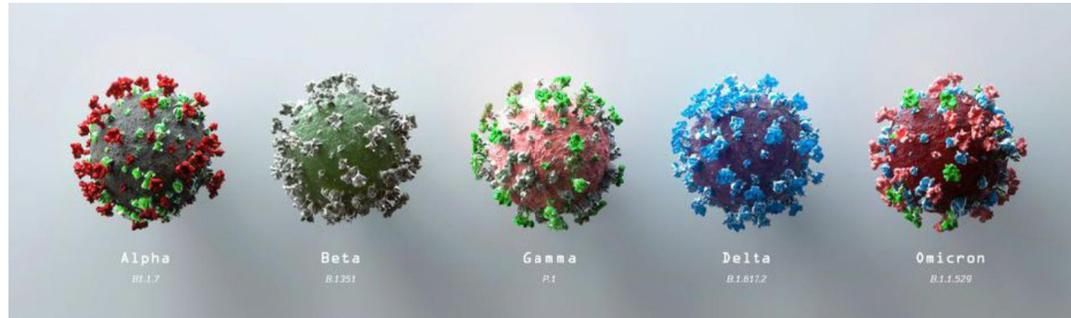
Stoffwechsel
405

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

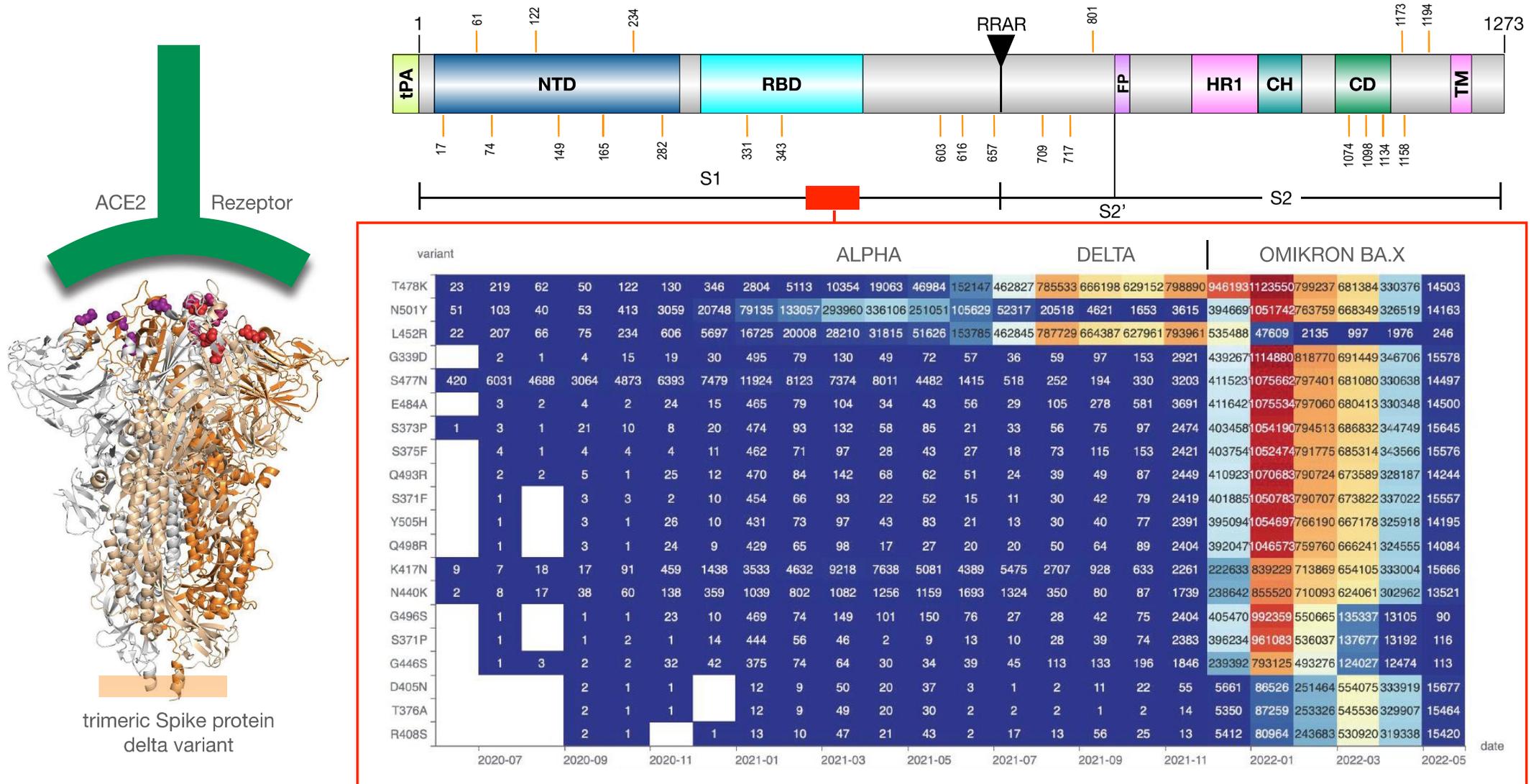
Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 20 - 40 Neuerkrankungen / Mio Einwohner pro Jahr

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



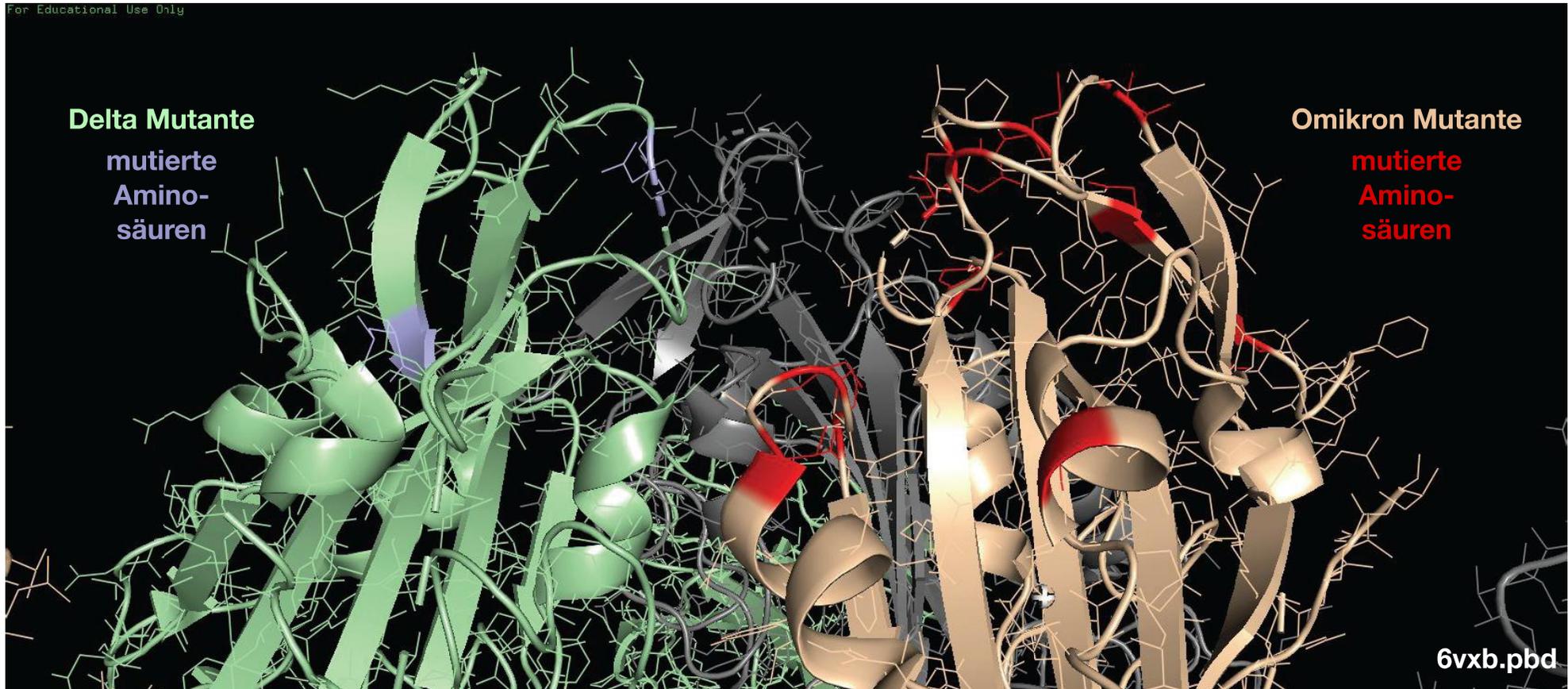
VOC: Mutationen im SARS-COV-2 Spike Proteins



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

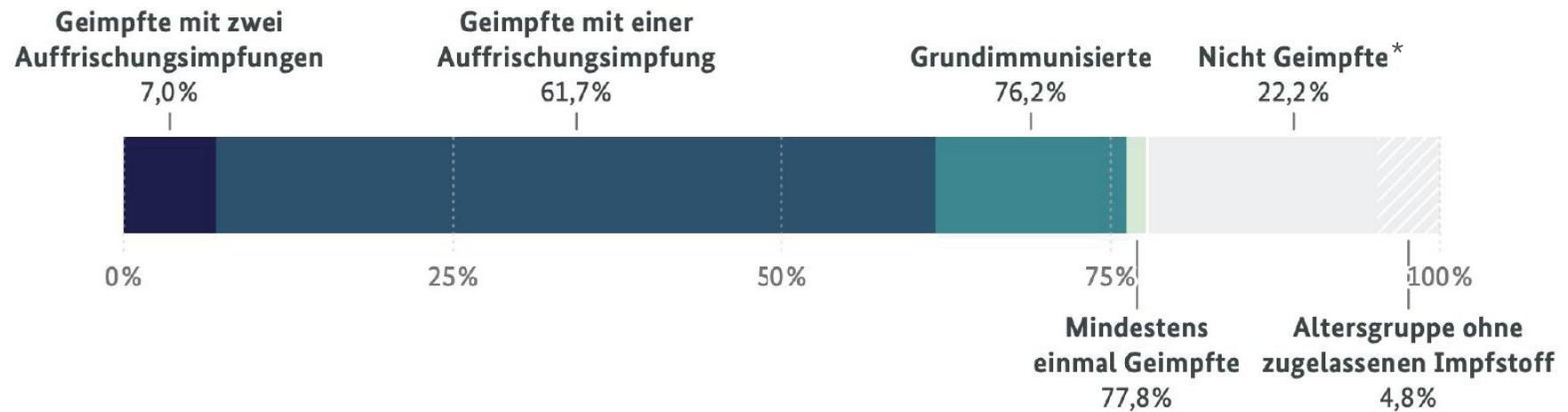
Delta Mutante: Mutationen im Docking head

Omikron Mutante: Mutationen im Docking head



erwartete Steigerung der Infektiösität: 4-10 fach

3. Impfung - Warum?

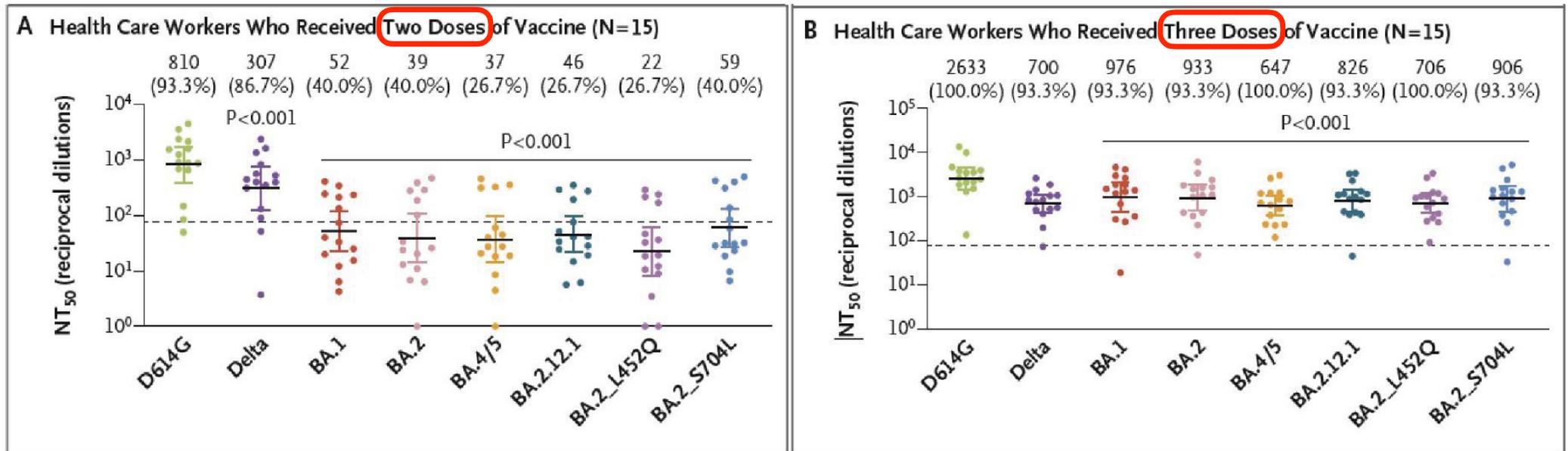


* 3,9 Mio Impfdosen von Moderna wurden alleine im Juni 2022 vernichtet - weil nicht benutzt!

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

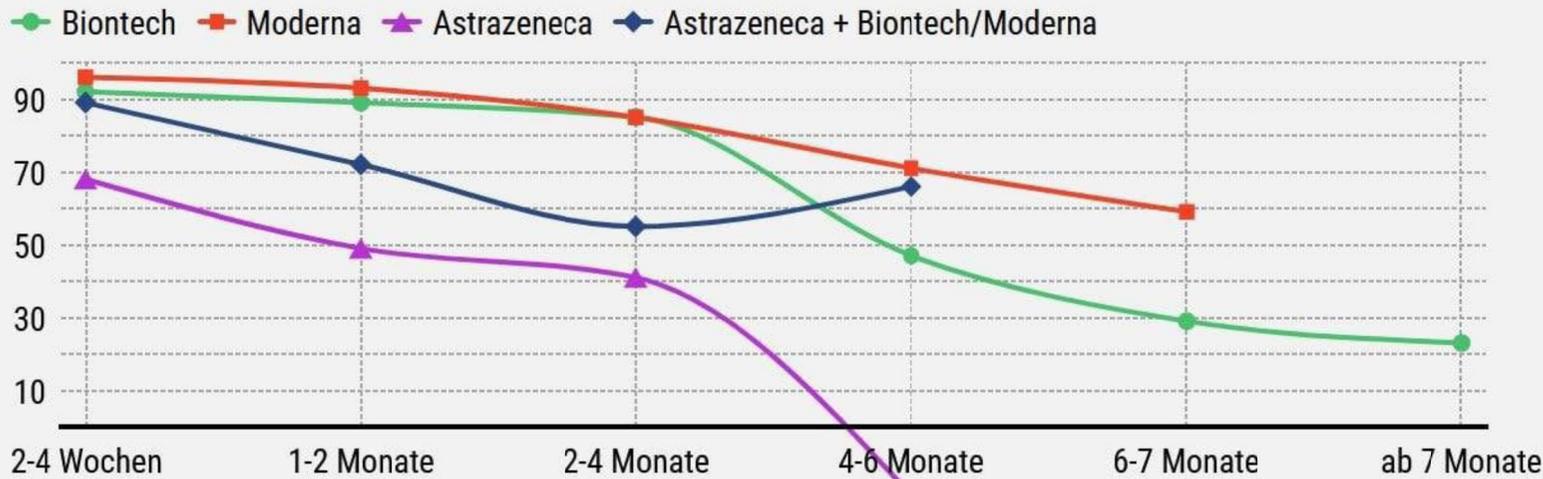
Die 3. Impfung sollte Teil eines normalen Impfschemas sein - wie bei vielen anderen Impfungen auch !

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.



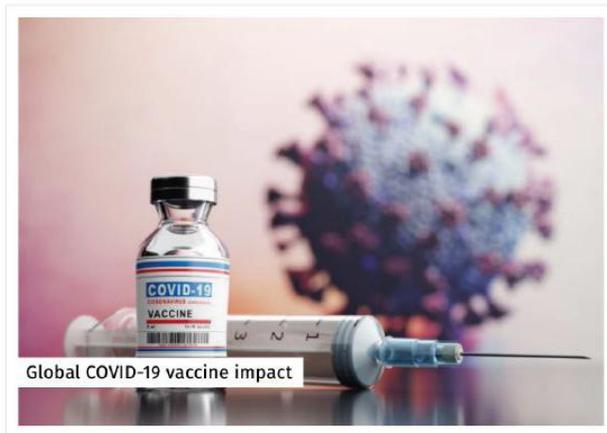
Abnahme der Antikörpertiter im Blutserum nach Wochen - Monaten ist ein völlig normaler Prozess und Teil einer sog. gesunden, immunologischen Homöostase Reaktion

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 **
Corona Daten		Mär-Dez	Jan-Dez	Jan-Jun
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.

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 β** anschaltet (wirkt immun-supprimierend)

All dies kann zu langjährigen, chronischen Erkrankungen führen

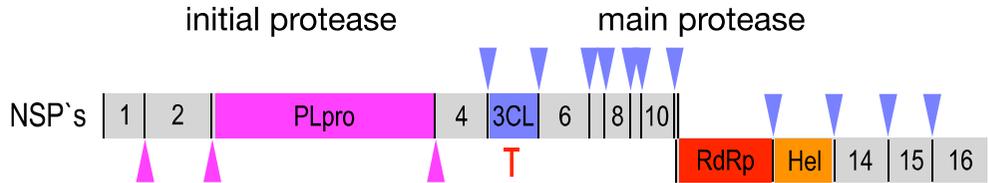
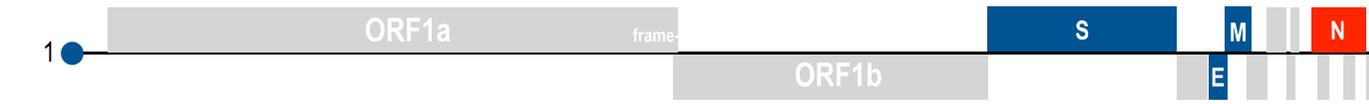
Alle jetzt verfügbaren Impfstoffe sind Totimpfstoffe ohne jedliche Impfstärker

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



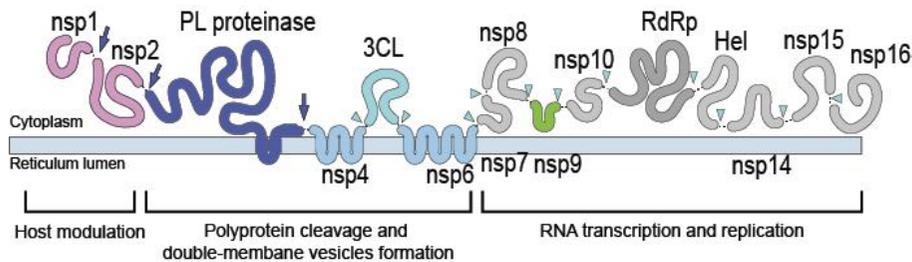
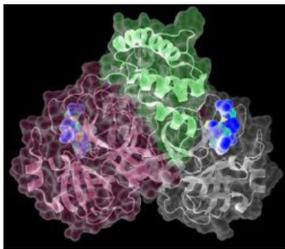
Paxlovid
 (PF-07321332/Nirmatrelvir
 und Ritonavir[hemmt Abbau])

Remdesivir
 Molnupiravir
 Favipiravir
 AT-572

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

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

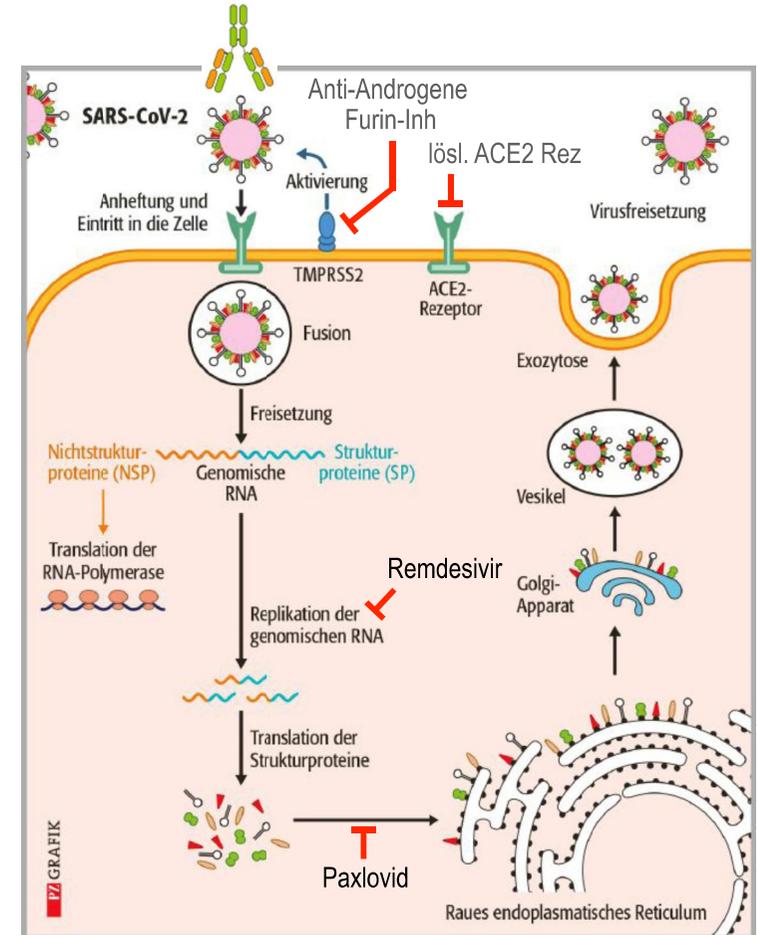
Anti-TNFa Antikörper

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

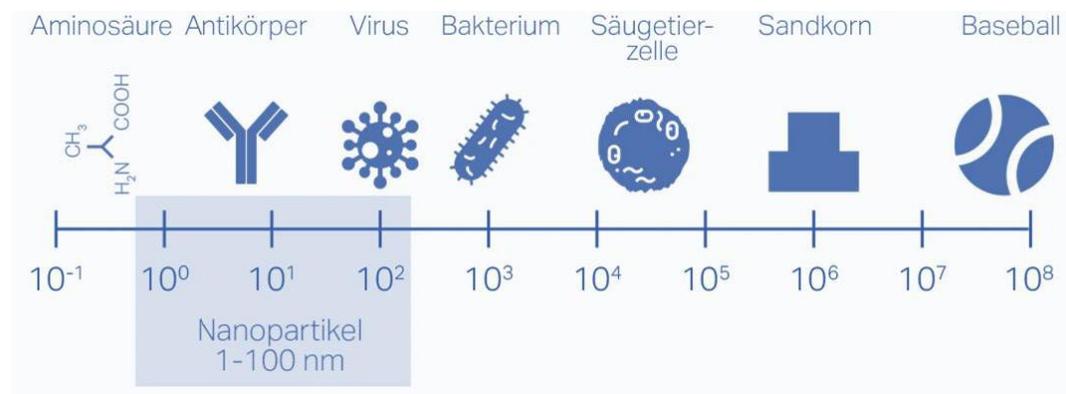
Eva Roblegg

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

Research Center Pharmaceutical Engineering, Graz

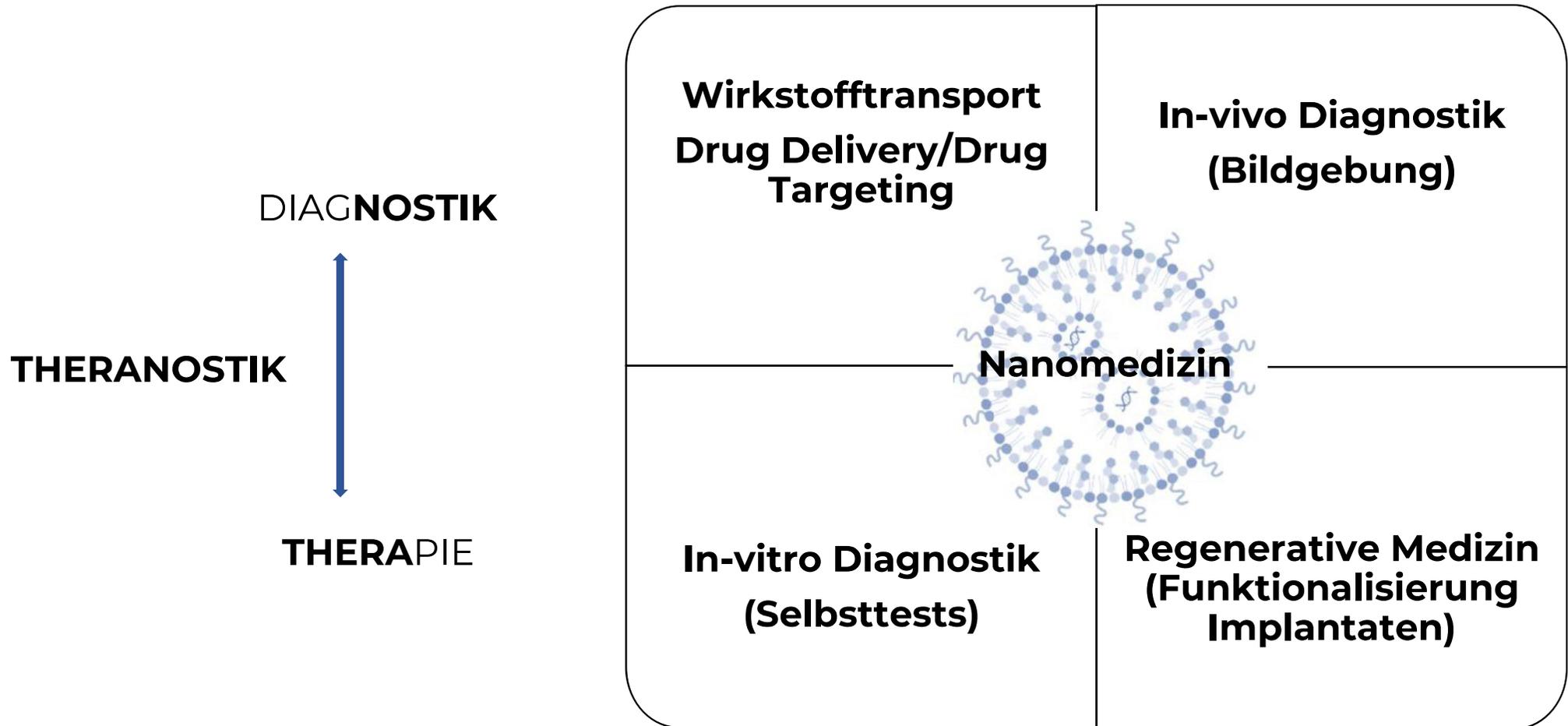
Nanotechnologie/Nanomedizin: Definition EMA

- 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

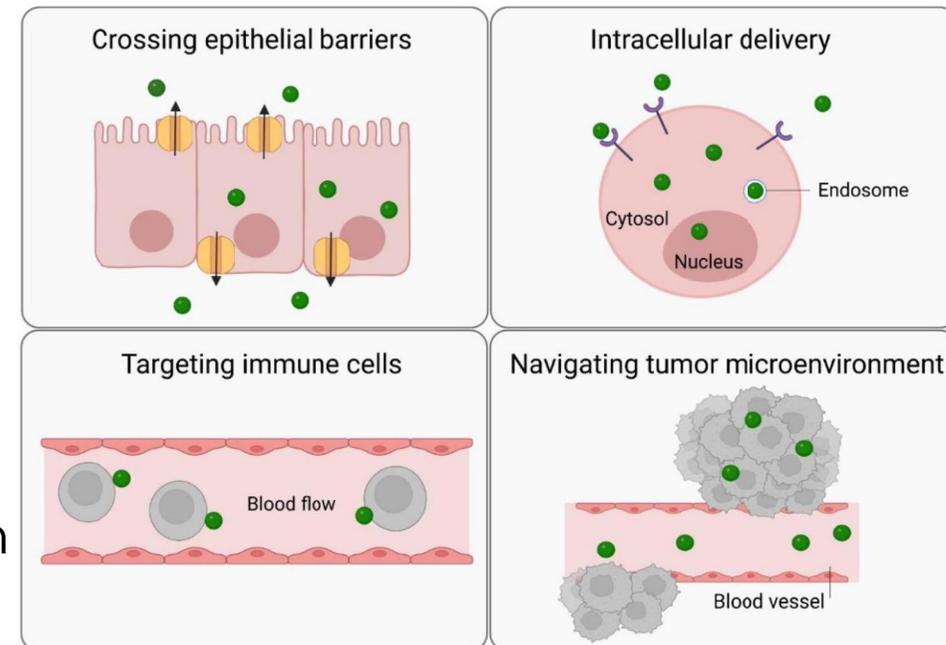
Anwendungsbereiche





Nano Drug Delivery-1st Generation

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

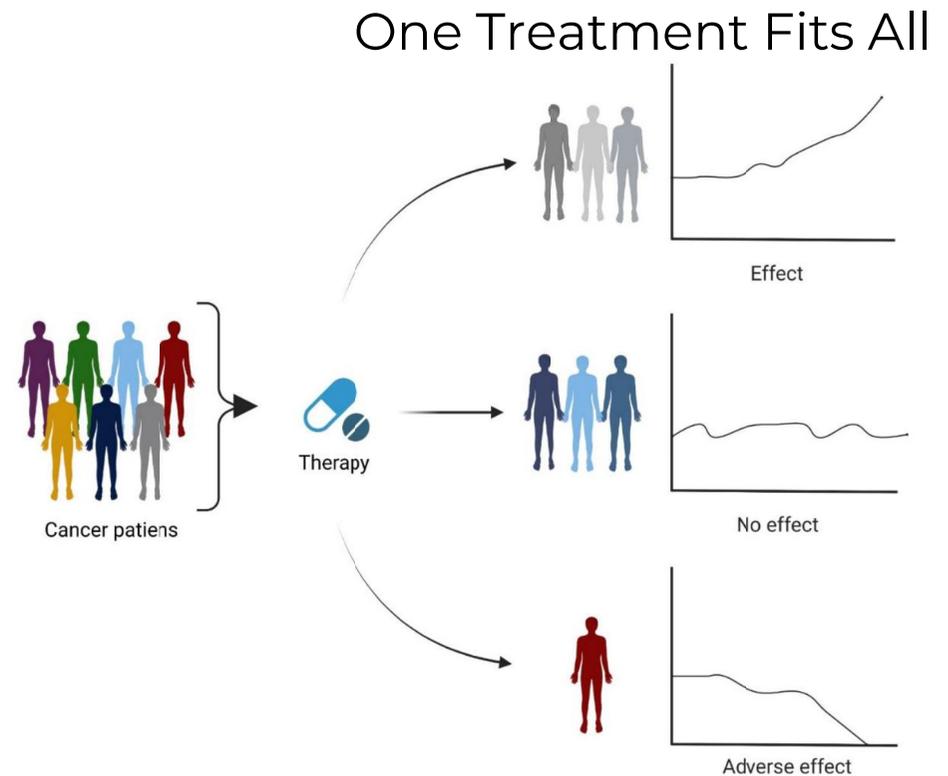


➤ **Optimierung von Verabreichungsplattformen nach *one-size fits-all***

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

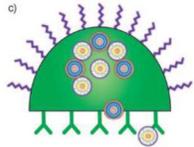
One-Size-Fits All

Ineffizienz (%) der Arzneimitteltherapie



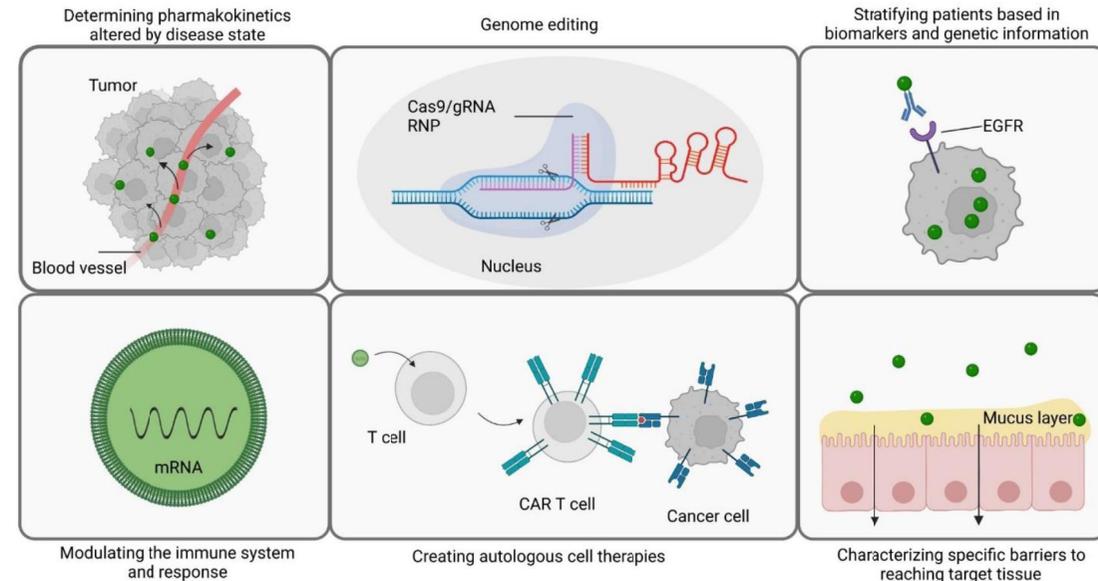
➤ Paradigmenwechsel zur personalisierten Medizin

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



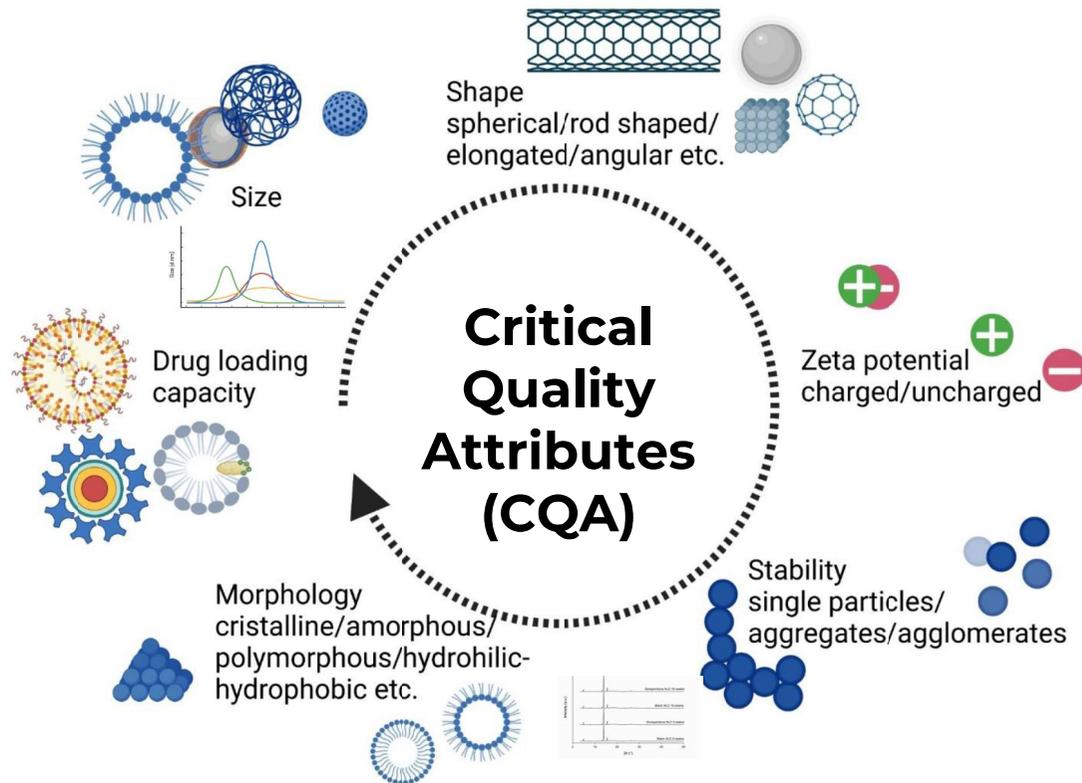
Nano Drug Delivery-2nd & 3rd Generation

- 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

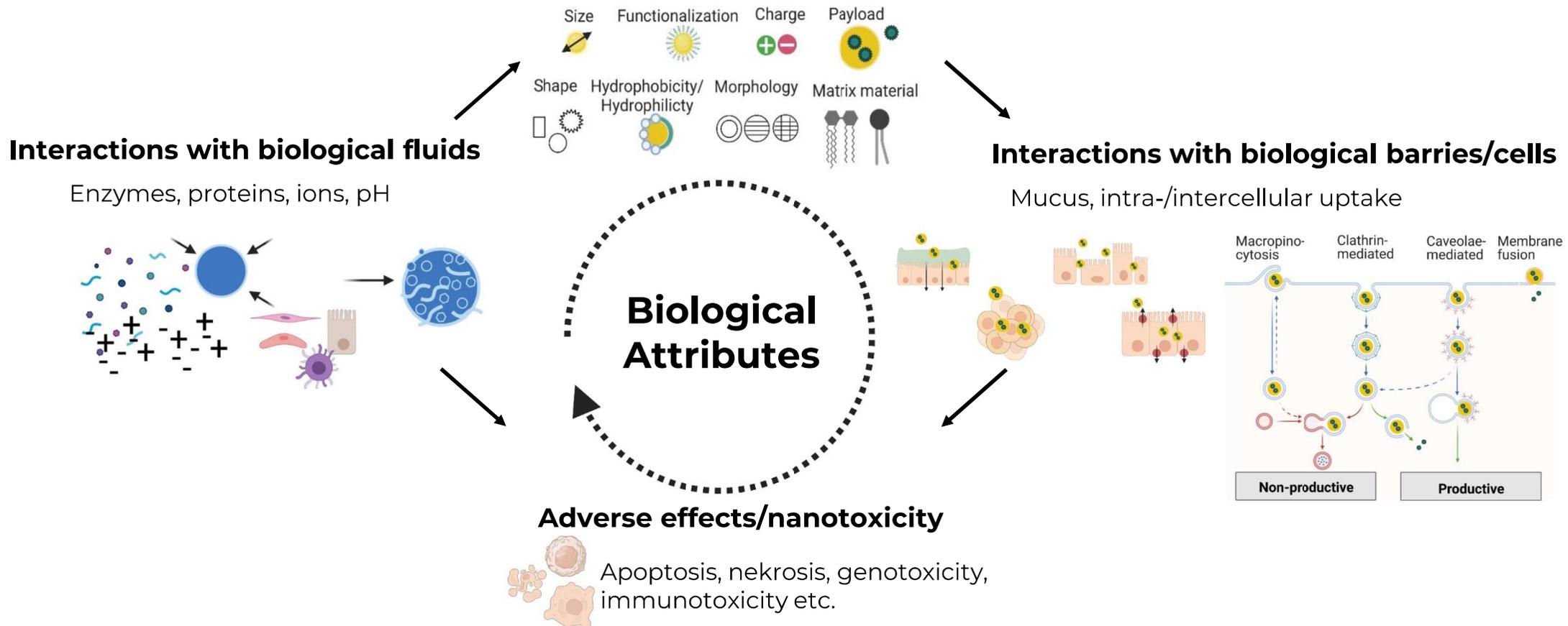
Kritische Parameter/Technologisch



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

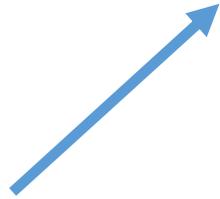
Inveltys®
Mircera®
Onpattro® (Patisiran)

2020-2021

mRNA-1273/Spikevax®
Tozinameran®/Corminaty®

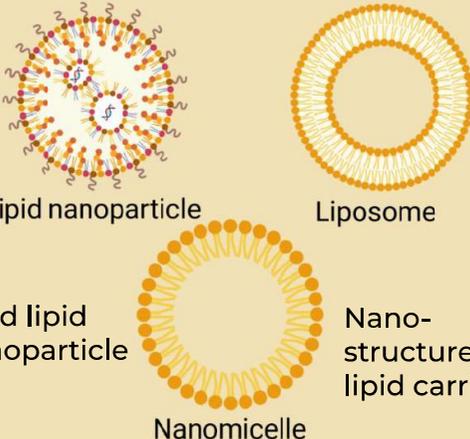
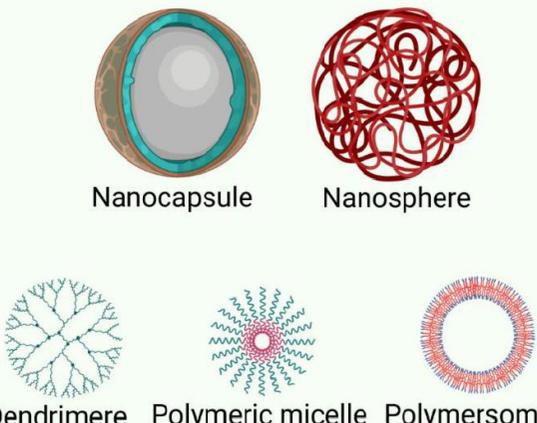
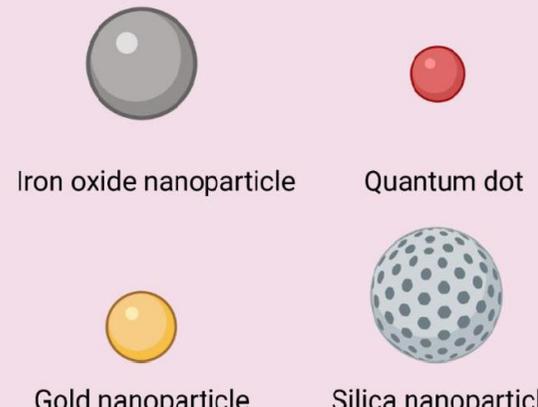
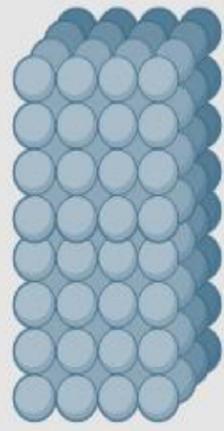
2022

Spikevax bivalent Original/
Omicron® (UK)

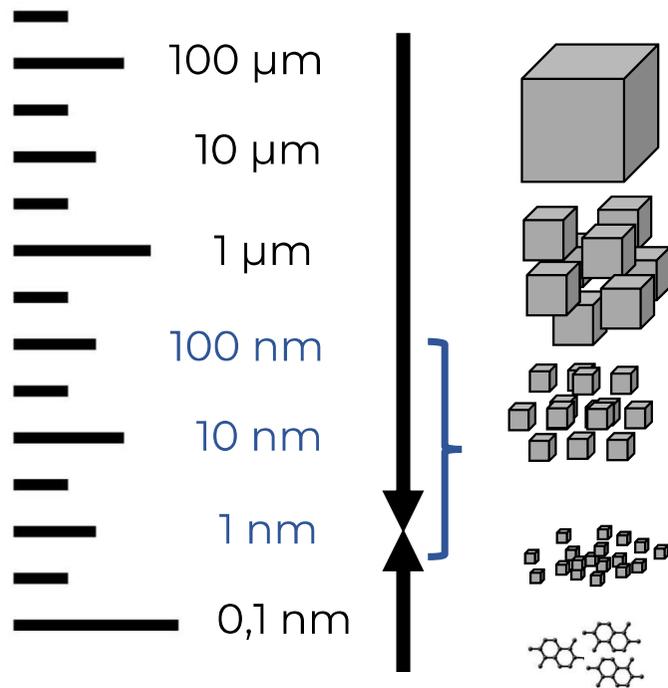


1994 ...

Klassifizierung von Nano Drug Delivery Systemen

<p>Lipidbasierte NP</p>  <p>Lipid nanoparticle Liposome</p> <p>Solid lipid nanoparticle Nano-structured lipid carrier</p> <p>Nanomicelle</p>	<p>Polymerbasierte NP</p>  <p>Nanocapsule Nanosphere</p> <p>Dendrimere Polymeric micelle Polymersome</p>	<p>Anorganische NP</p>  <p>Iron oxide nanoparticle Quantum dot</p> <p>Gold nanoparticle Silica nanoparticle</p>	<p>Kristall NP</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^R), 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.

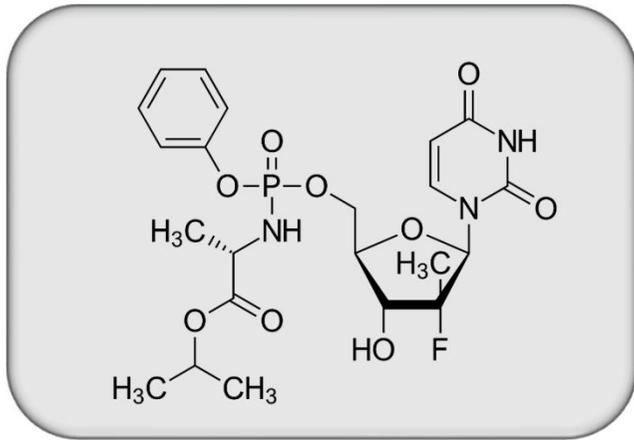
Vortrag 7: 9. Oktober 2022 um 10.55 Uhr

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

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- α (TNF α):

- 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 α – Hemmer
monoklonaler Antikörper**

Zulassungen 1998 FDA
1999 EMA

Etanercept

Enbrel®

**Immunmodulator – bindet Tumornekrosefaktor α
fungiert als „falscher“ TNF α -Rezeptor**

Zulassungen 1998 FDA
2000 EMA

Rheumatologie

Rheumatoide Arthritis – Psoriasis - Axiale Spondyloarthritis - Ankylosierende Spondylitis

TNF α -Inhibitoren

Infliximab (Remicade[®] 1999)
Etanercept (Enbrel[®] 2000)
Adalimumab (Humira[®] 2003)
Certolizumab pegol (Cimzia[®] 2009)
Golimumab (Simponi[®] 2009)

Interleukin-12- und 23-Hemmer

Ustekinumab (Stelara[®] 2009)

Interleukin-1-Hemmer

Anakinra (Kineret[®] 2002)

Interleukin-17- und 17A-Hemmer

Secukinumab (Cosentyx[®] 2015)
Brodalumab (Kyntheum[®] 2017)
Ixekizumab (Taltz[®] 2017)

B-Lymphozyten-Deletierend

Rituximab (MabThera[®] 1998)

Interleukin-6-Hemmer

Tocilizumab (RoActemra[®] 2009)

Interleukin-23-Hemmer

Guselkumab (Tremfya[®] 2017)
Tildrakizumab (Ilumetri[®] 2018)
Risankizumab (Skyrizi[®] 2019)

T-Lymphozyten-Kostimulations-Hemmer

Abatacept (Orencia[®] 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 α -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

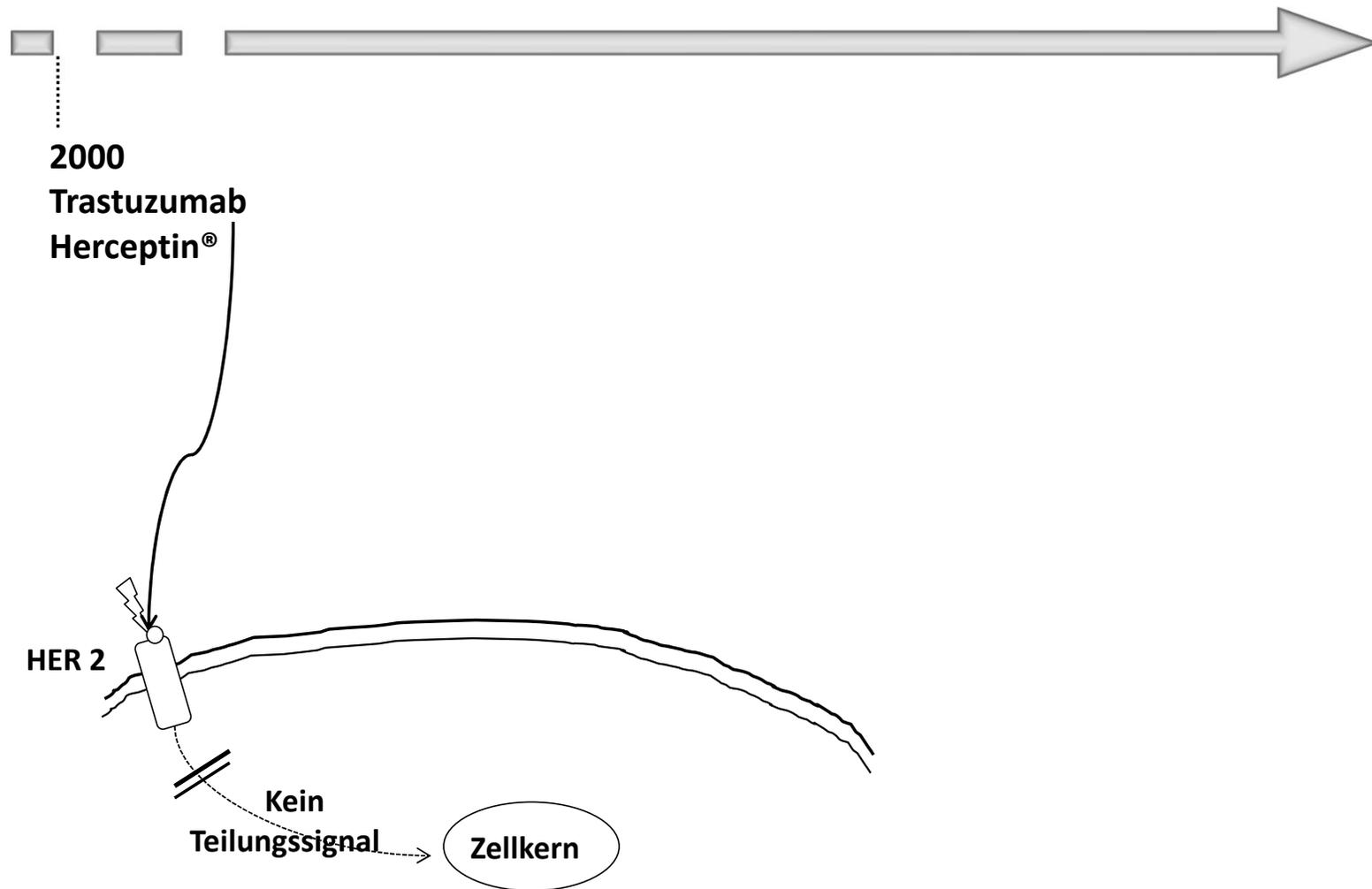
In ca. 20 % führt eine Überexpression von HER2 zu besonders schnellem Tumorwachstum

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?

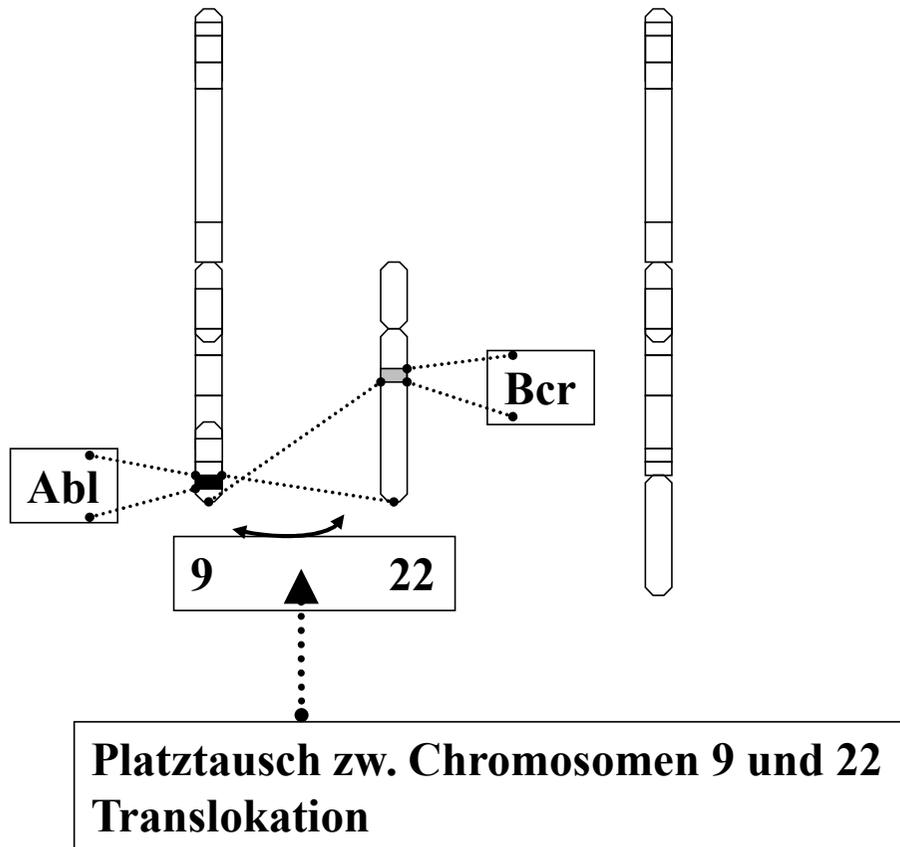
Monoklonale Antikörper –
Therapie der Zukunft?

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

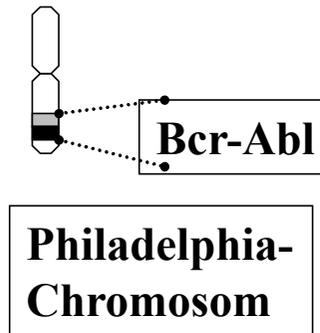
Die Aufholjagd: Kinaseinhibitoren

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®)

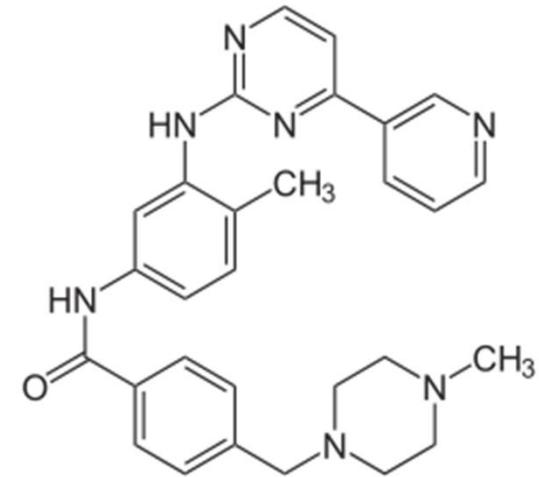
2008 Nilotinib (Tasigna®)

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

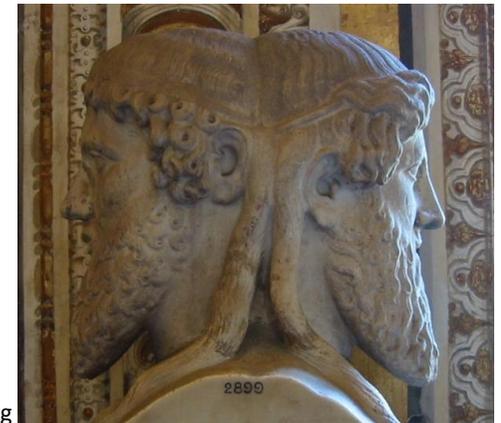
Wunsch: **Erhöhung der Gesamtremissionsrate**
 Größere Patientenzufriedenheit
 Einfachere Handhabung (p.o.)

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.

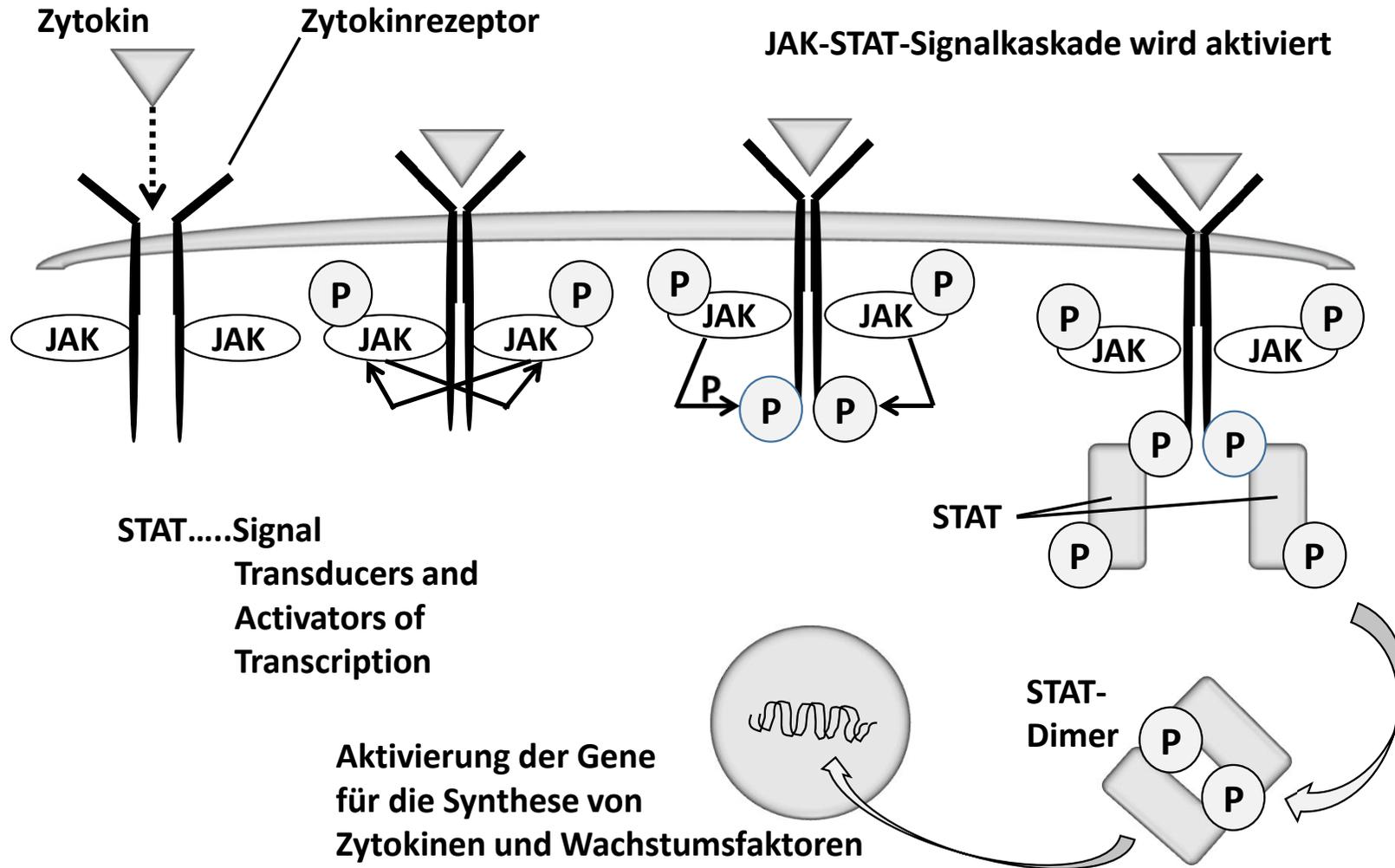
JAK-Inhibitoren unterbrechen diese Kaskade.



commons.wikimedia.org

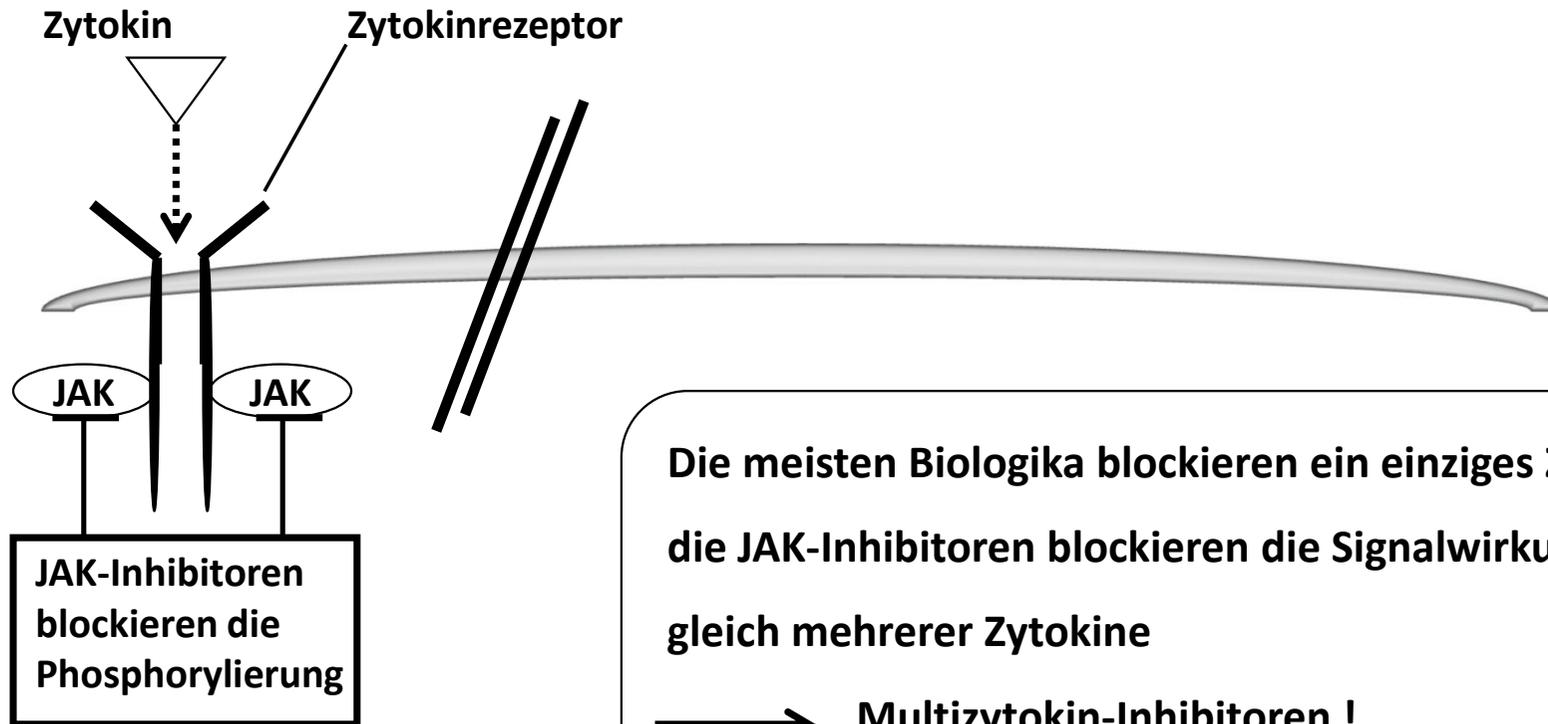
Rheumatoide Arthritis

Januskinasen

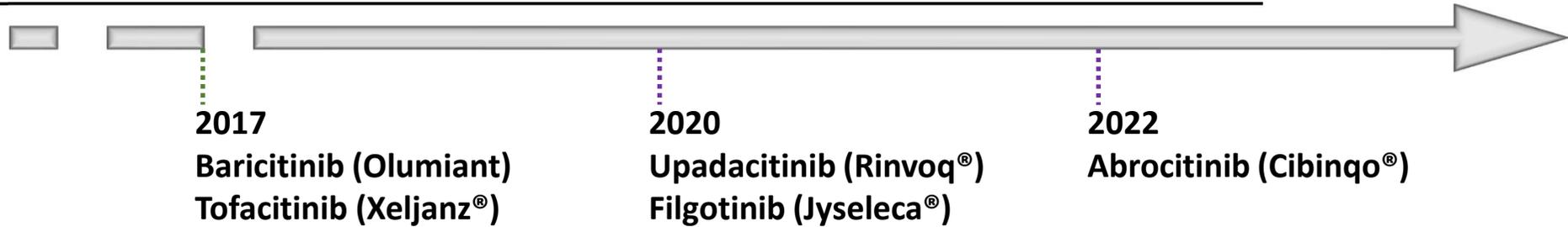


Rheumatoide Arthritis

Januskinasen



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®)

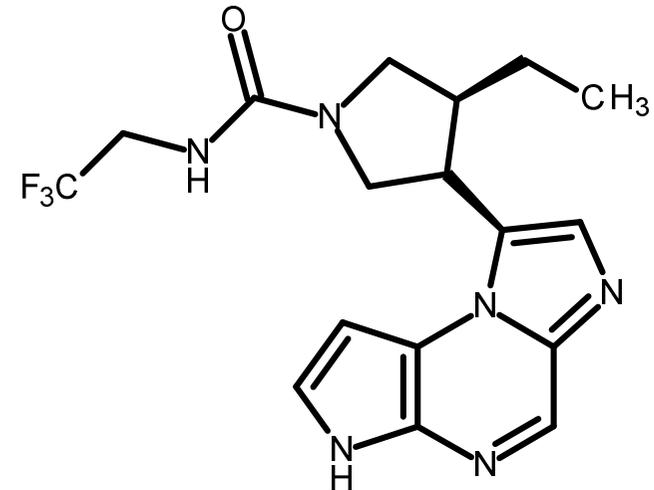
Upadacitinib (Rinvoq®)

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

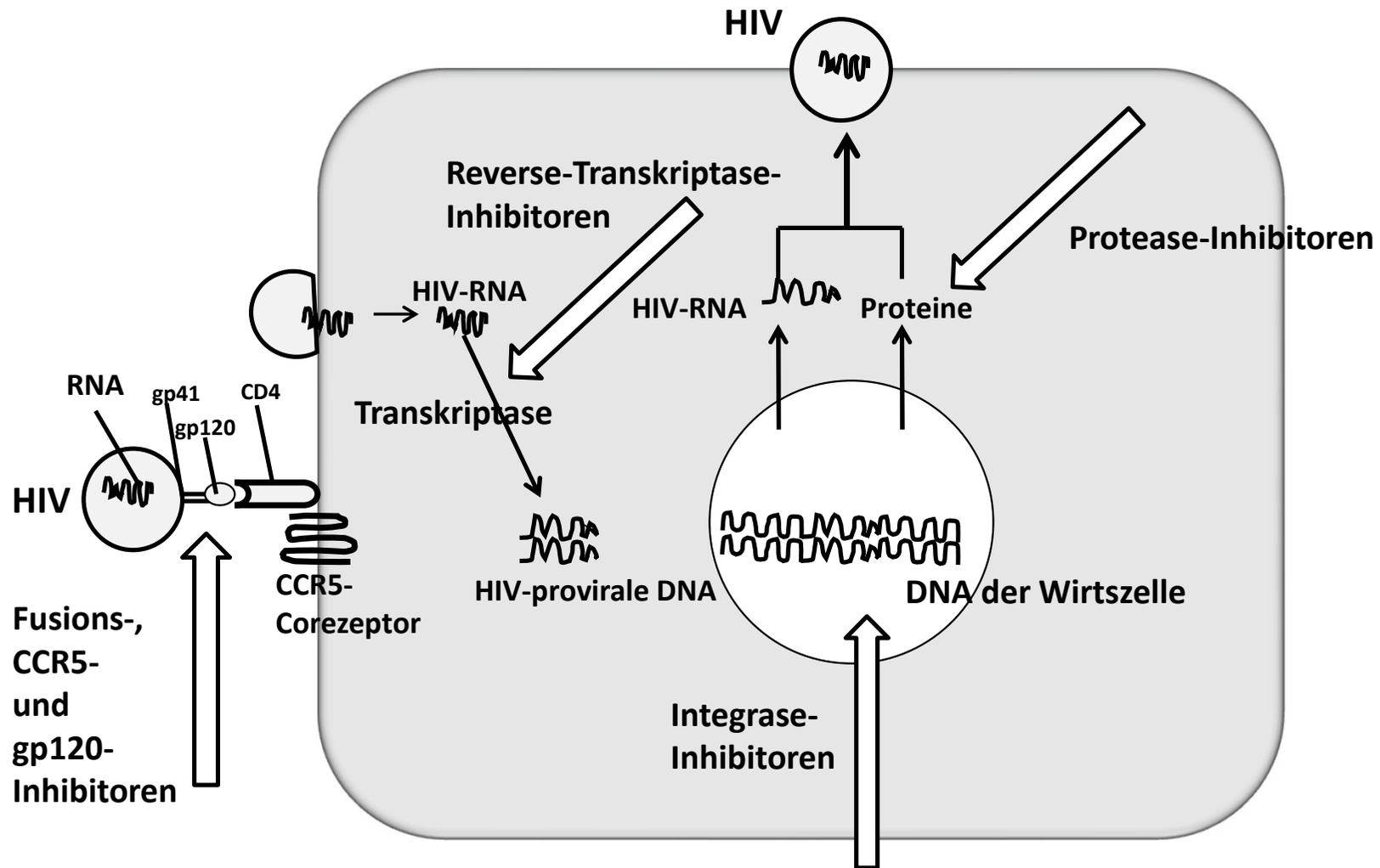
	Rinvoq® (1 x tägl. 30 mg p.o.)	Dupixent® (300 mg s.c. alle 2 Wochen)
EASI 75	71 %	61 %
EASI 90	61 %	39 %
Juckreiz (nach 1 Woche)	- 31 %	- 9 %
Symptomfreie Haut (nach 16 Wochen)	28 %	8 %
Fast symptomfreie Haut (nach 16 Wochen)	61 %	39 %

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®)

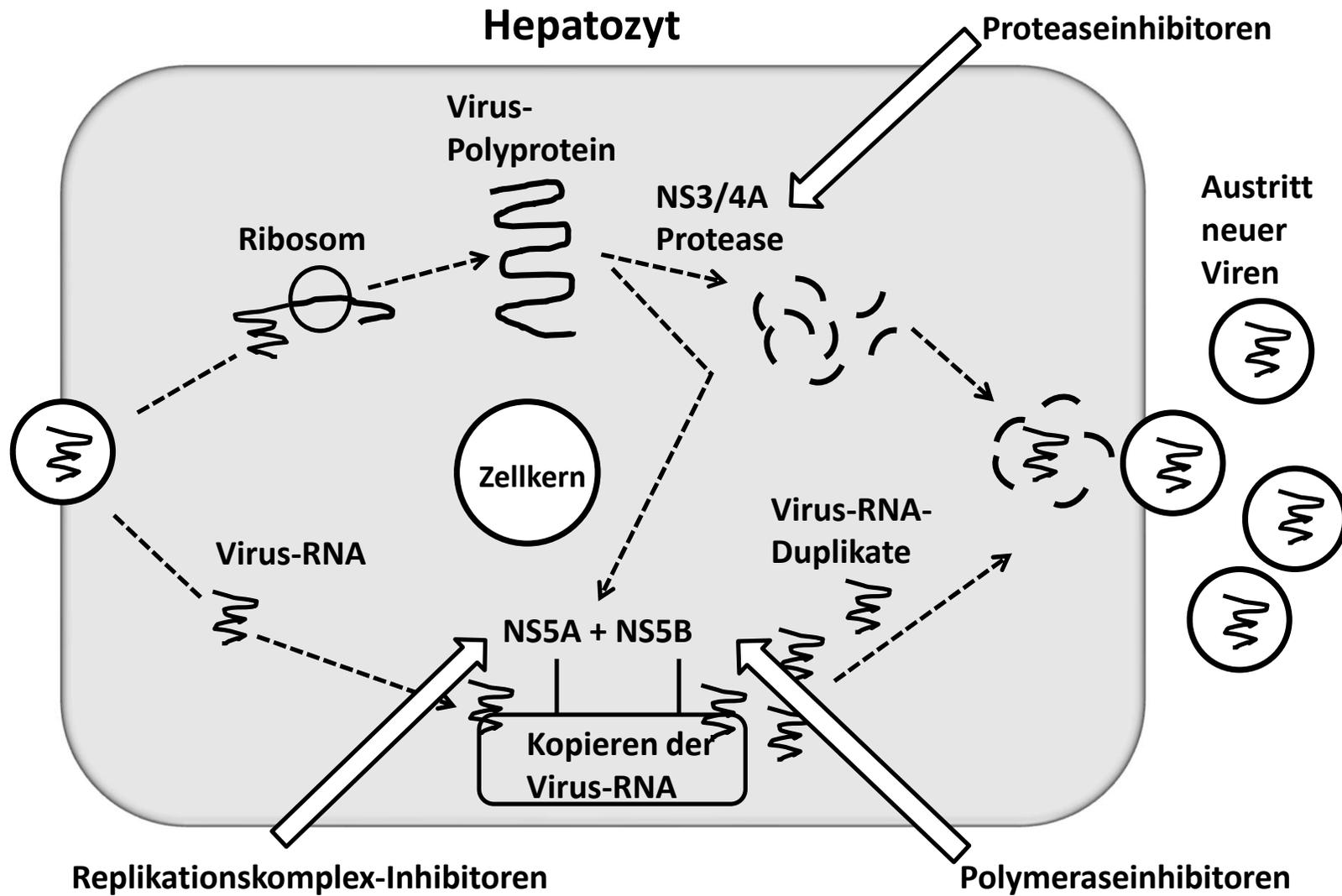
Fosamprenavir(Telzir®)

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

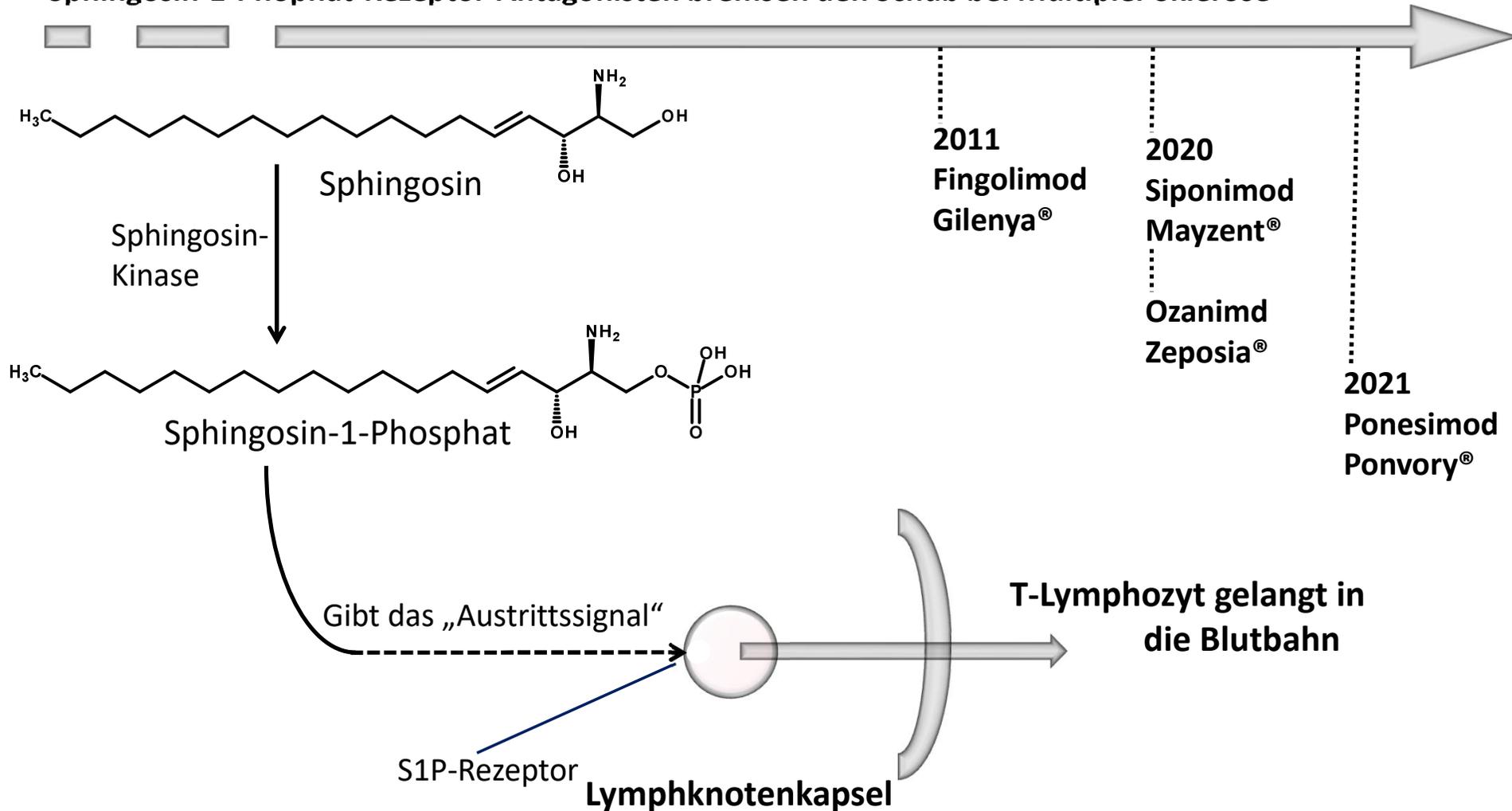
Sofosbuvir (Sovaldi®)
Dasabuvir (Exviera®)

Protease-Inhibitoren

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

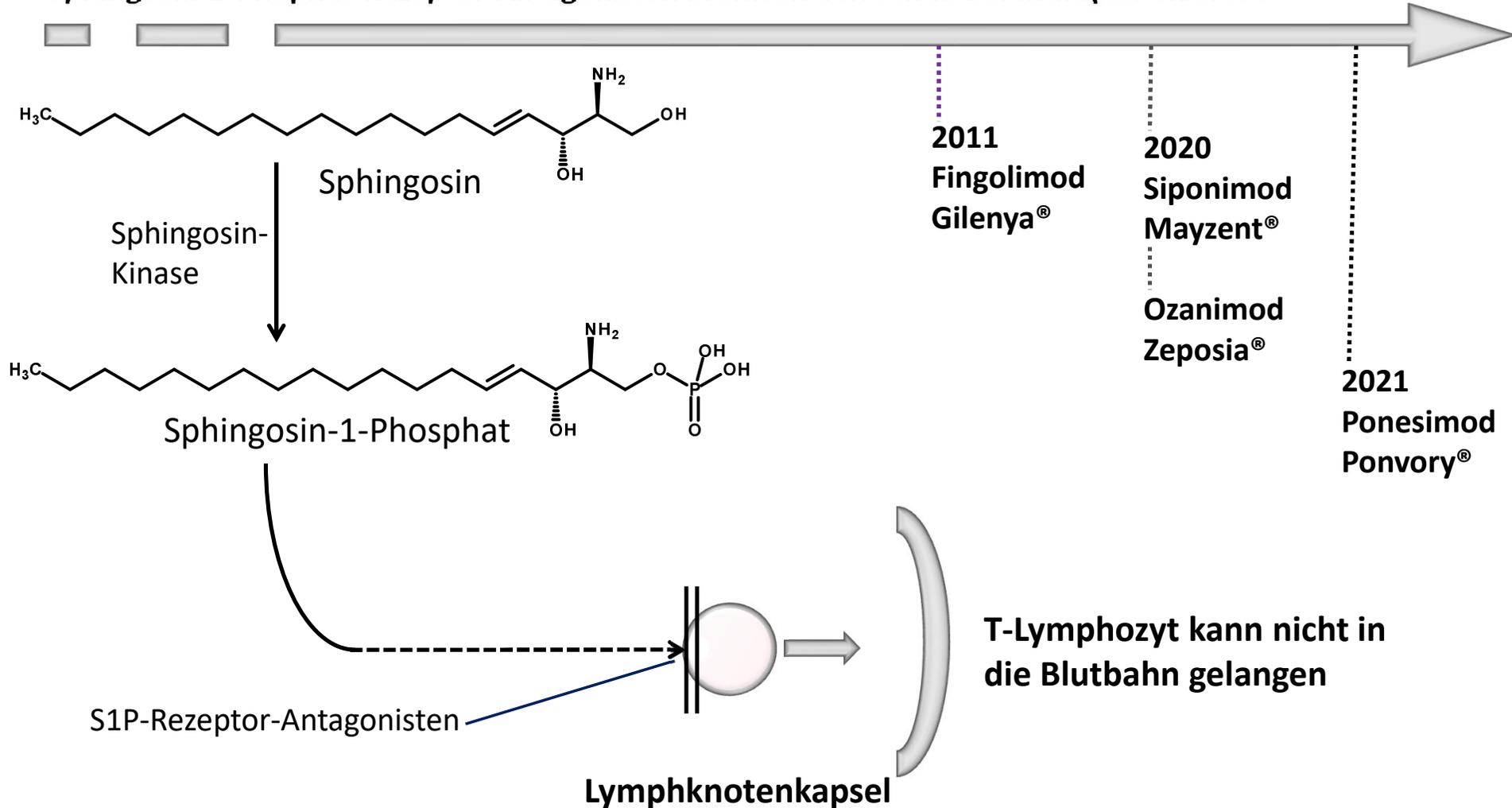
Multiple Sklerose - Lockdown für T-Lymphozyten

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



Multiple Sklerose - Lockdown für T-Lymphozyten

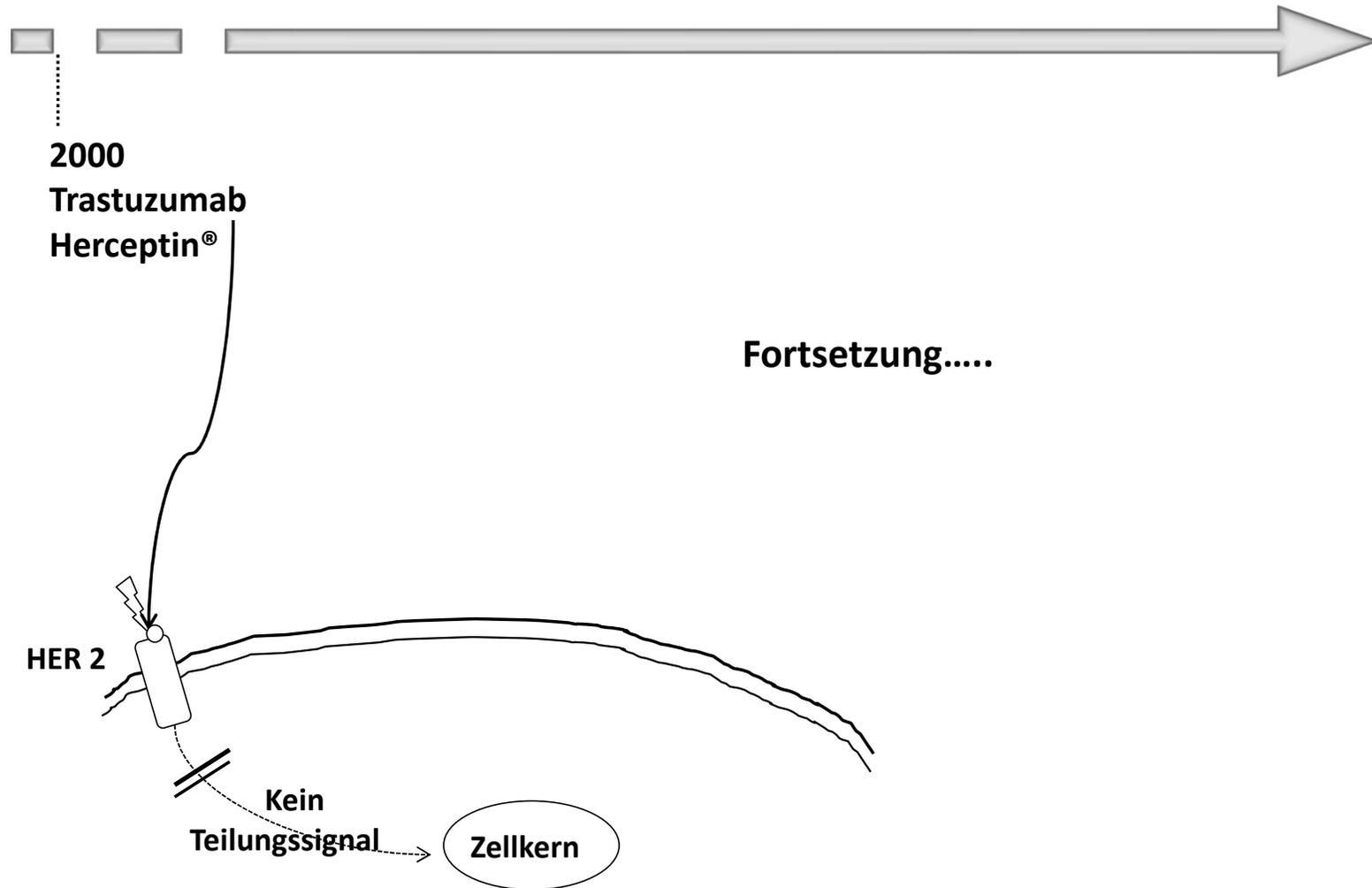
Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Antagonisten bremsen den Schub bei Multipler Sklerose



Trastuzumab (Herceptin®)

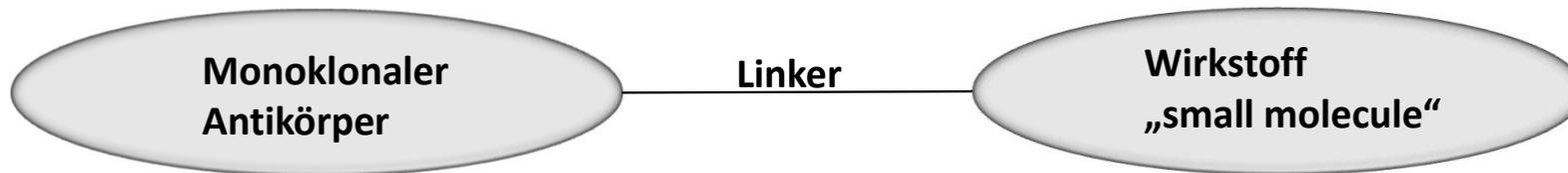
....Fortsetzung

HER 2+ Mammakarzinom



....das Beste aus zwei Welten

Antikörper – Wirkstoff - Konjugate



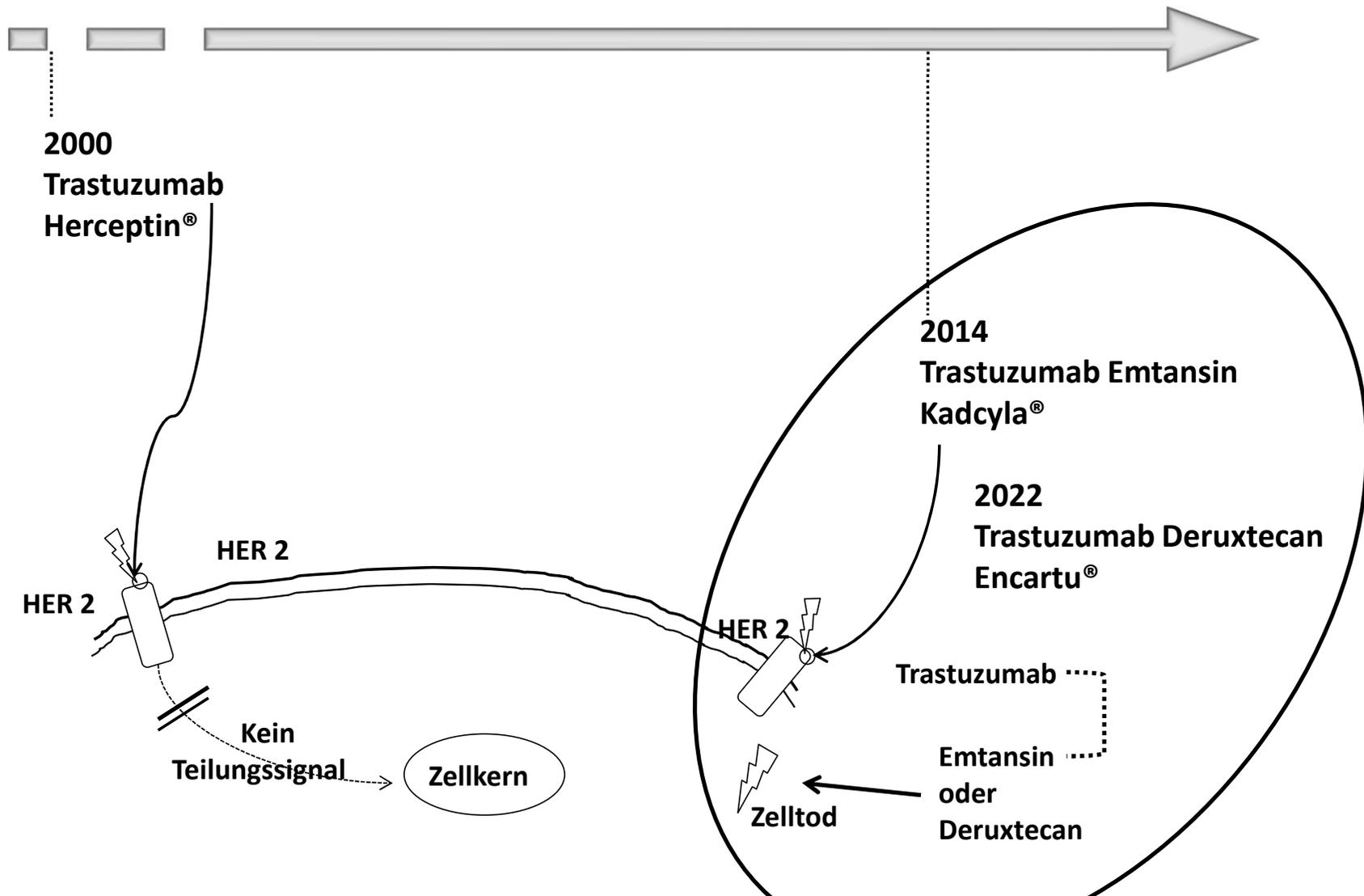
Wirkungsweise:

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

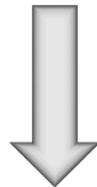
Das Immunsystem hat die Tumorzellen im Griff, es kommt nicht zur Entwicklung von Krebs.

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

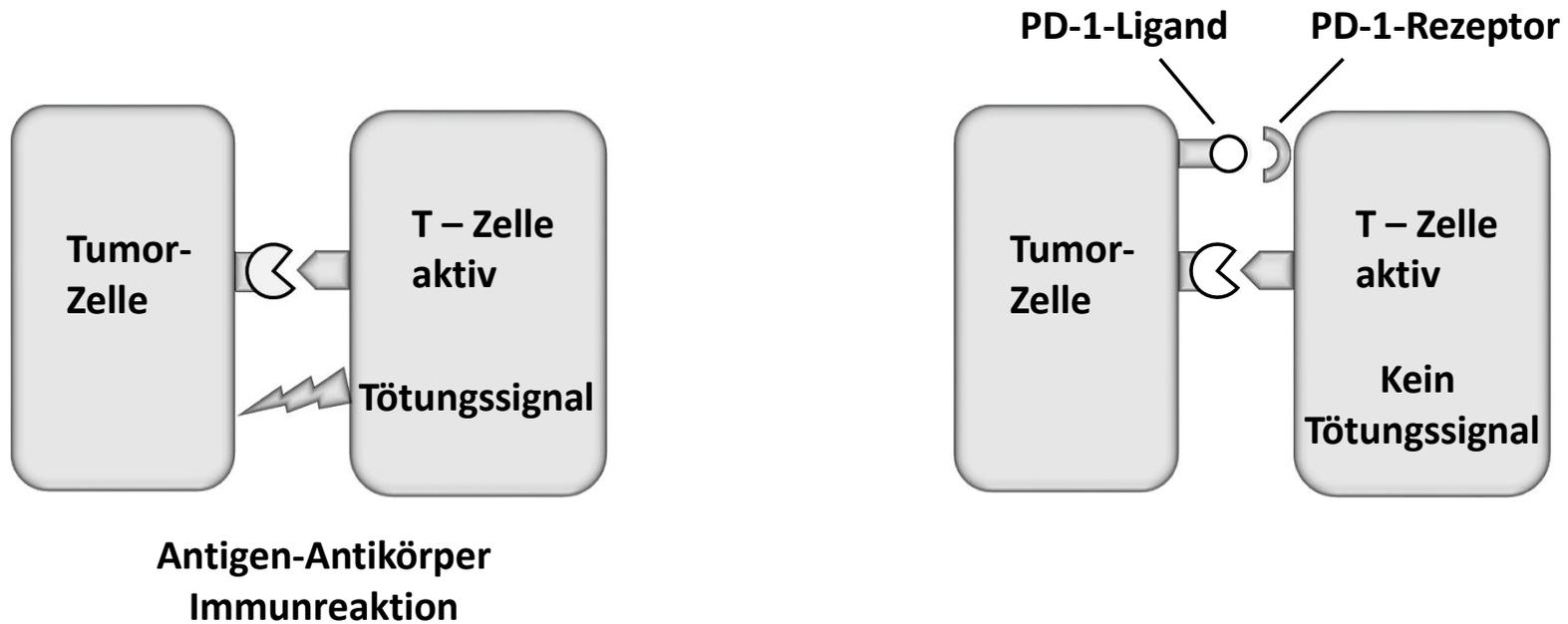


eine Möglichkeit besteht in der Aktivierung von T-Zell-Rezeptoren, die eine Hemmung der Immunantwort auslösen

Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

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

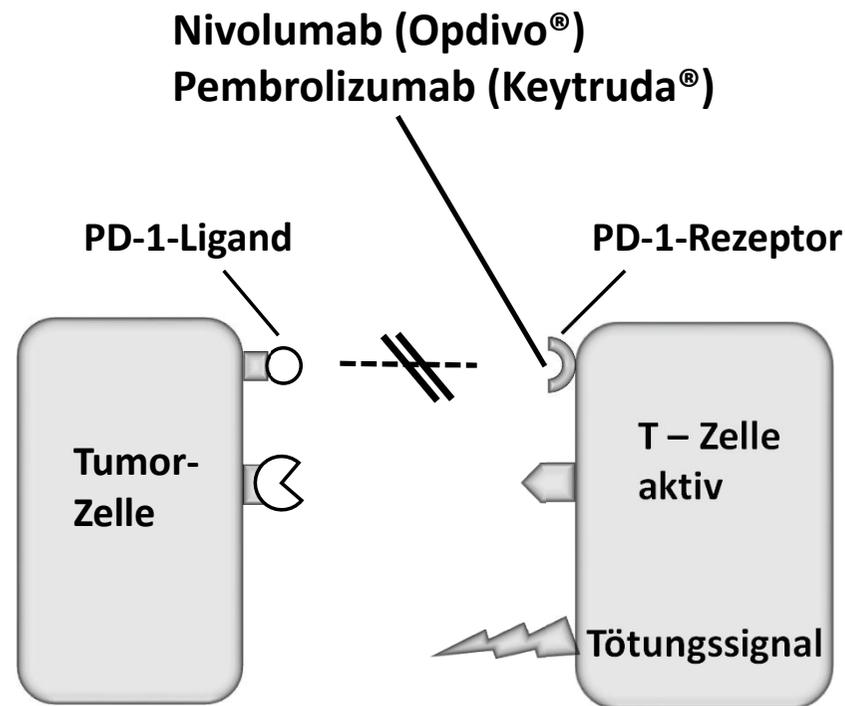
PD-1 Rezeptor (programmed cell death receptor 1)
limitiert die Aggressivität zelltoxischer T-Zellen



Checkpoint-Inhibitoren - Immuntherapie gegen Krebs

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

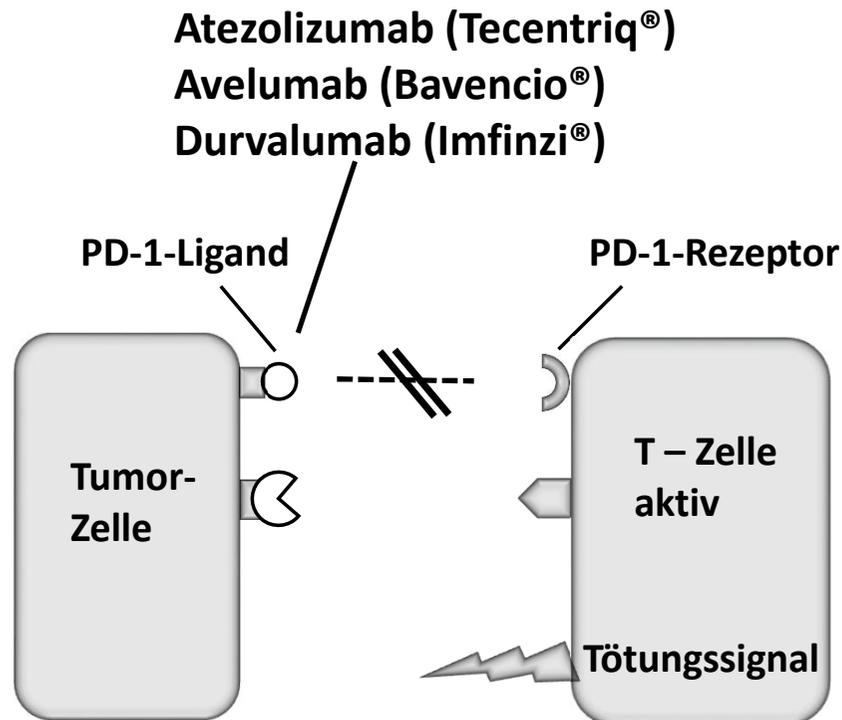
Lösung 1: Ein monoklonaler Antikörper blockiert den PD-1 Rezeptor der PD-1-Rezeptor kann nicht aktiviert werden



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:

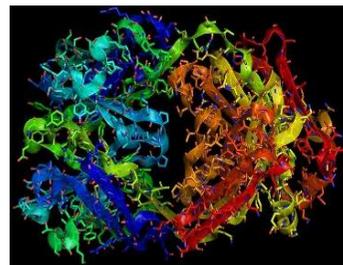
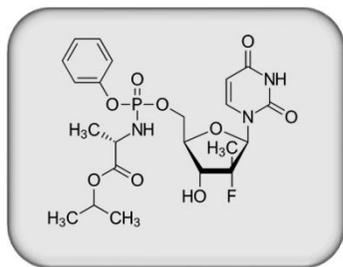
2017: 46%
2018: 45%
2019: 45%
2020: 58%
2021: 51%

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

Inhalt

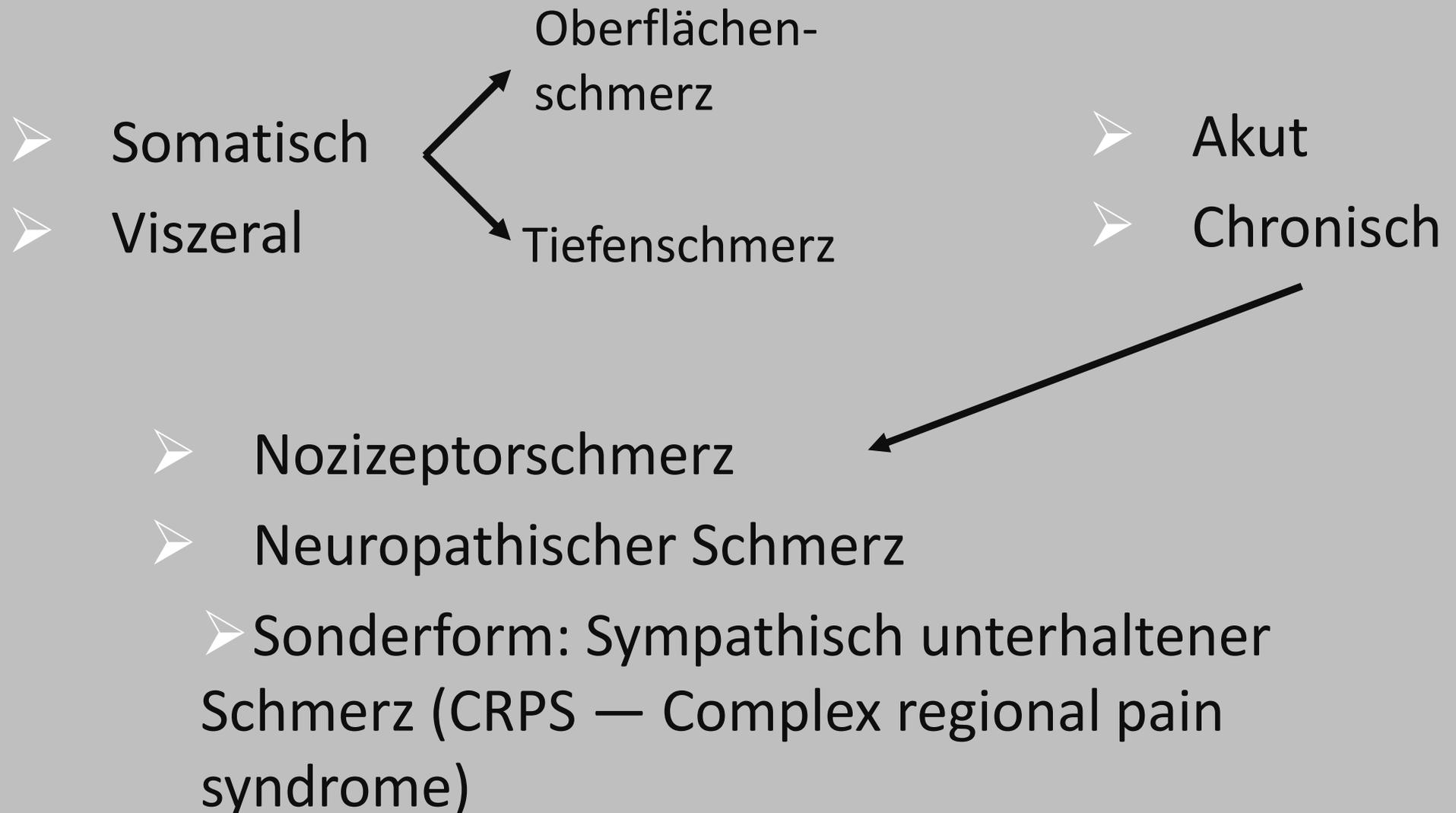
- Einführung
- NSAR
- Wechselwirkungen
- COX 1 und COX 2
- Cannabinoide
- Neue Migränetherapien
- Opioide

Definition des Schmerzes

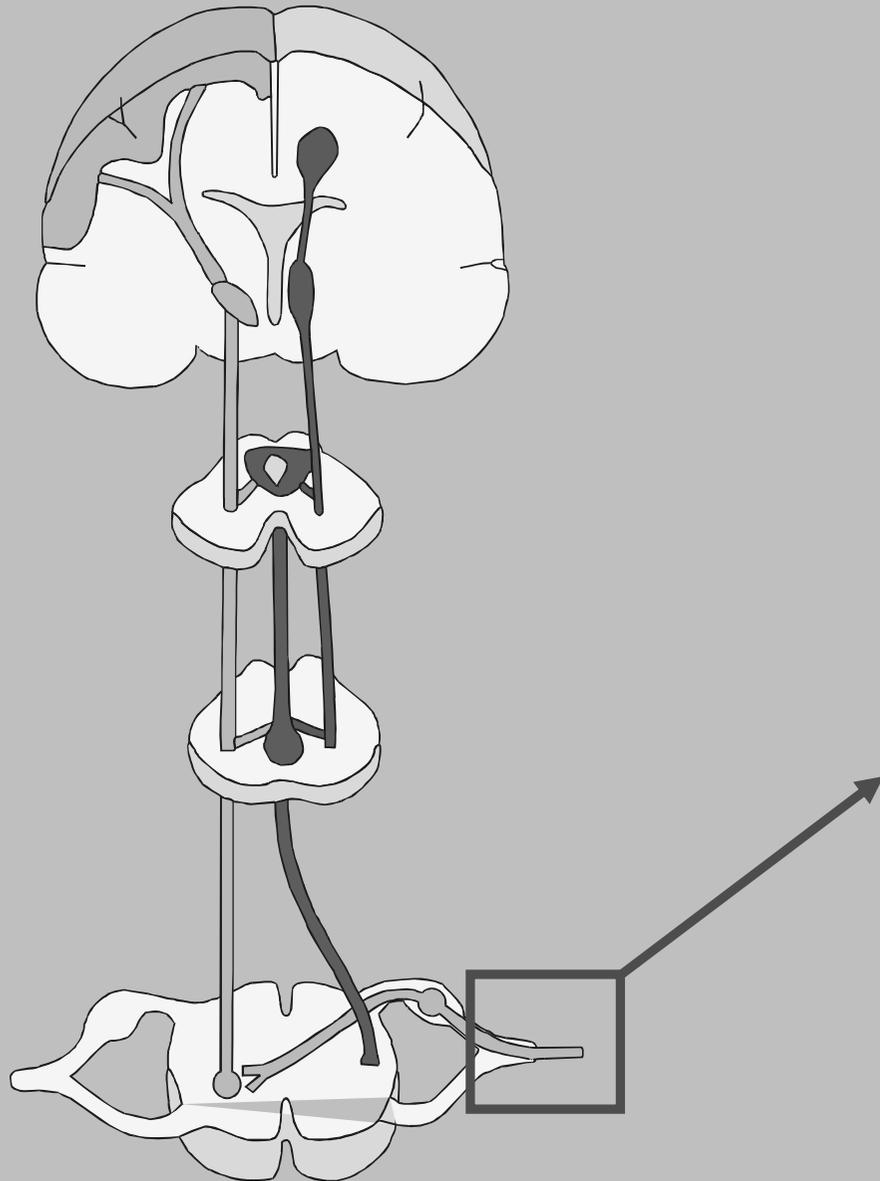
Schmerz ist eine unangenehme Empfindung und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder möglichem Gewebsschaden assoziiert ist oder durch diesen beschrieben werden kann.

Pain 6:246-252; 1979

Schmerz — Einteilungen



Pharmakotherapie (1)



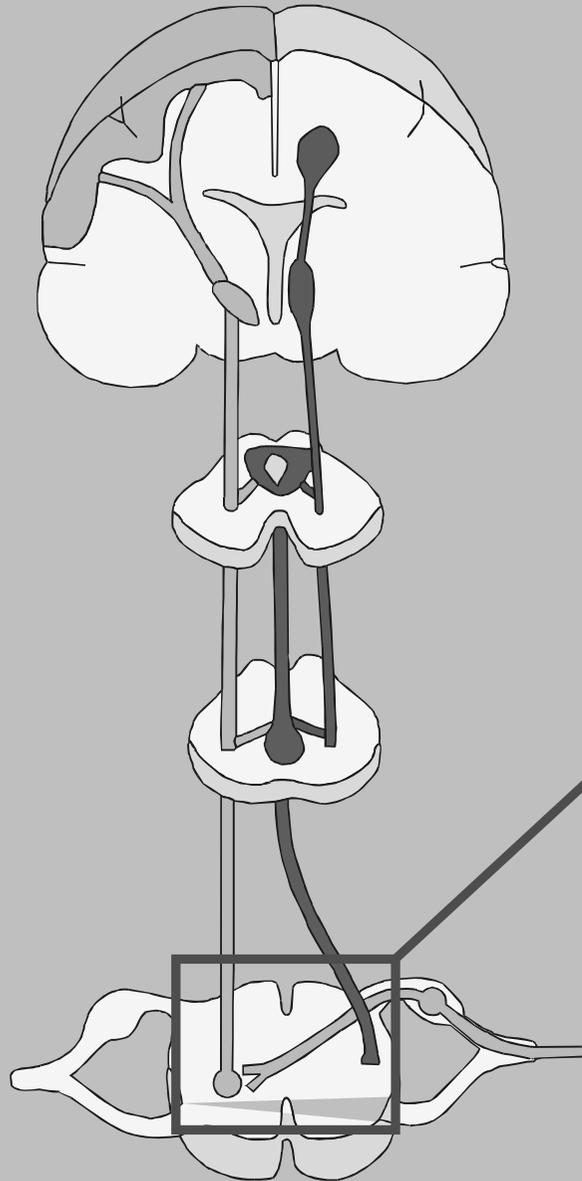
Nicht-Opioid-Analgetika
(Cyclooxygenasehemmer)

Lokalanästhetika

Opioid-Analgetika (unter
bestimmten Bedingungen)

einige Antiepileptika

Pharmakotherapie (2)



Opioid-Analgetika

Lokalanästhetika

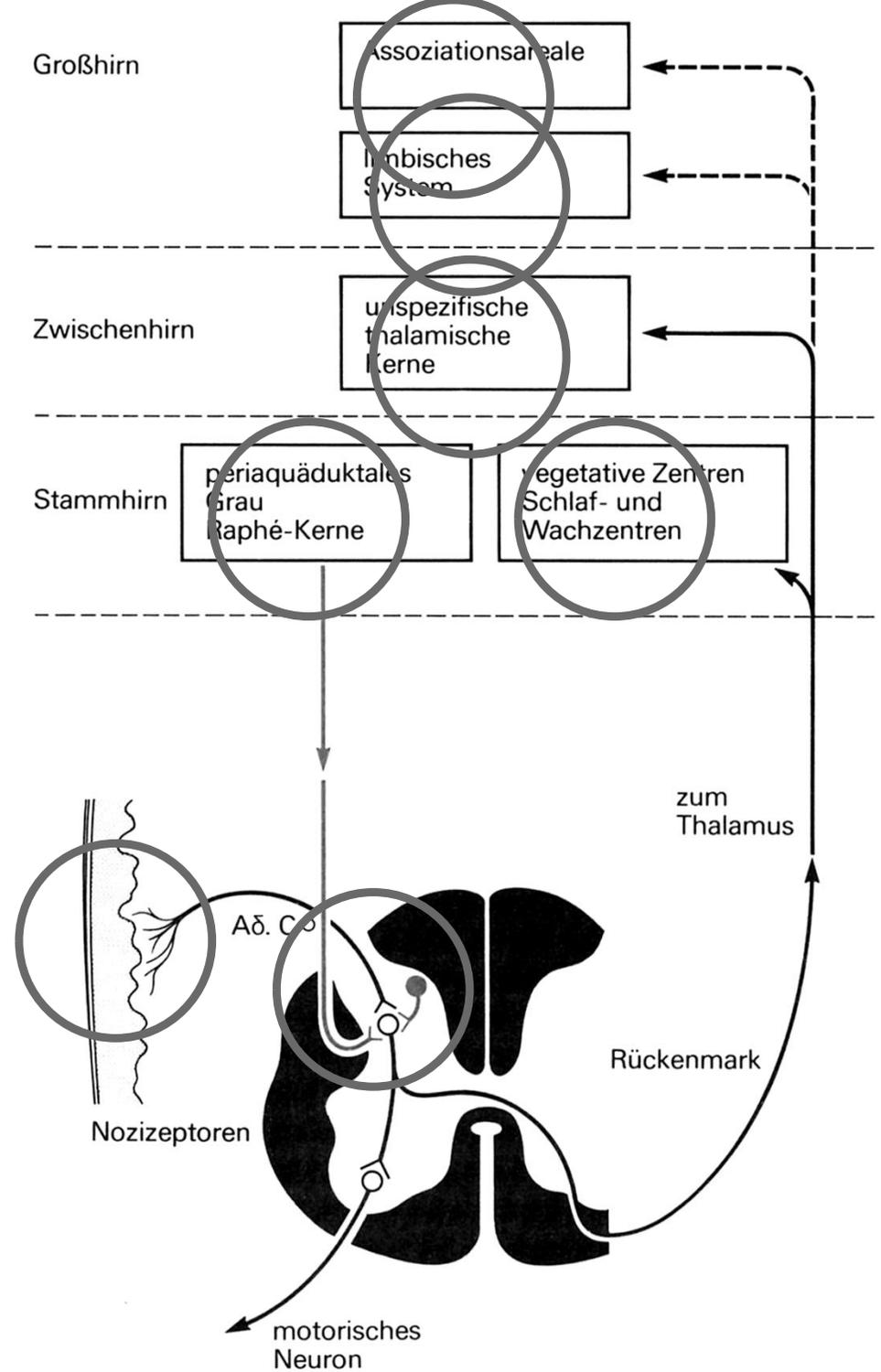
NMDA-Antagonisten

α_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Tricyclische Antidepressiva

Ziconotid

Opiatrezeptoren

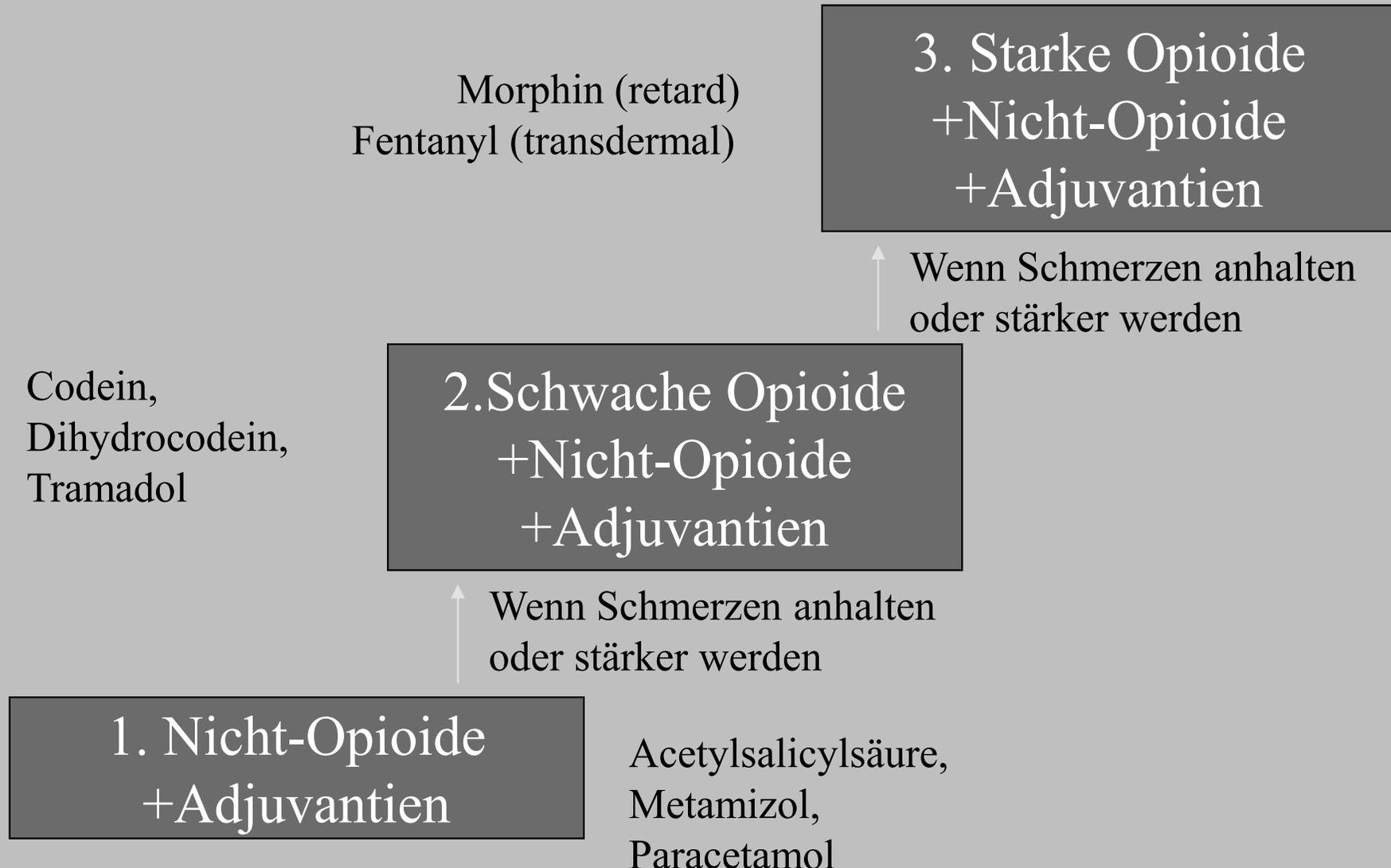


Andere Therapiemöglichkeiten

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

WHO-Stufenschema

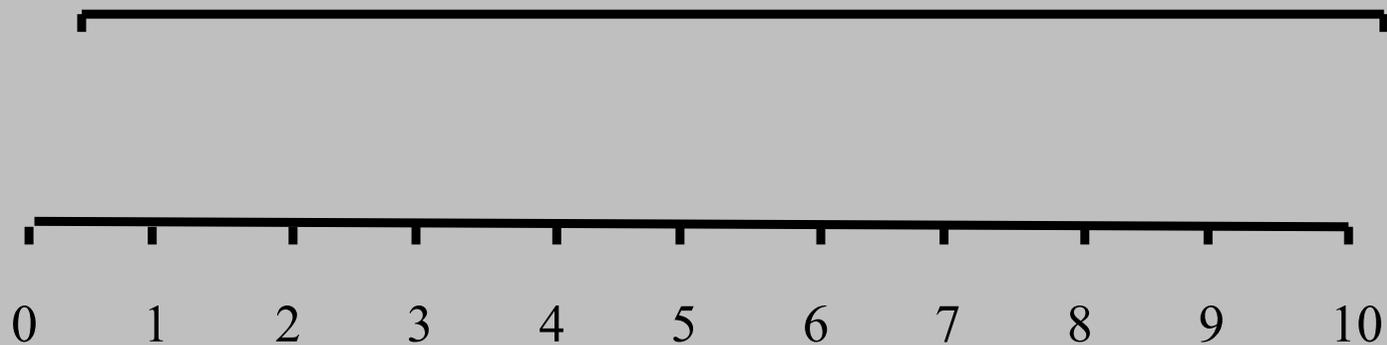
(Who:CancerPainRelief, Genf 1986)



Schmerzmessung mit Visual Analog Scale (VAS)

kein Schmerz

Unerträglicher
Schmerz



Algetische Substanzen

H⁺-Ionen

K⁺-Ionen

Histamin

Acetylcholin

Serotonin

Bradykinin

Prostaglandine

Prostaglandine sind Modulatoren

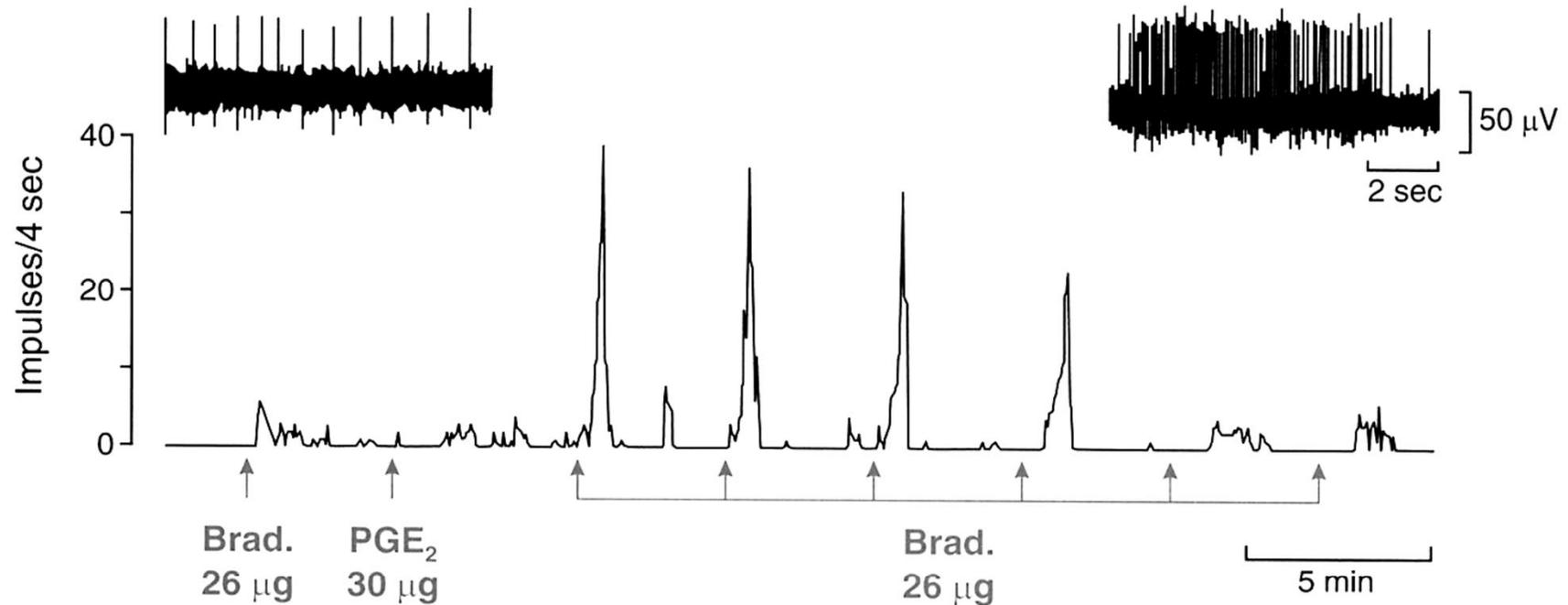


Fig 37.6 Response of a nociceptive afferent neuron to bradykinin and prostaglandin. Recordings were made from a nociceptive afferent fibre supplying a muscle, and drugs were injected into the arterial supply. *Upper records:* single fibre recordings showing discharge caused by bradykinin alone (left), 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 E₂. Prostaglandin itself did not evoke a discharge. (From: Mense S 1981 Brain Res 225: 95)

Wirkungen der Prostaglandine

Sensibilisierung von Nozizeptoren ↑

Fieber ↑

Thrombocytenaggregation (TXA₂) ↑

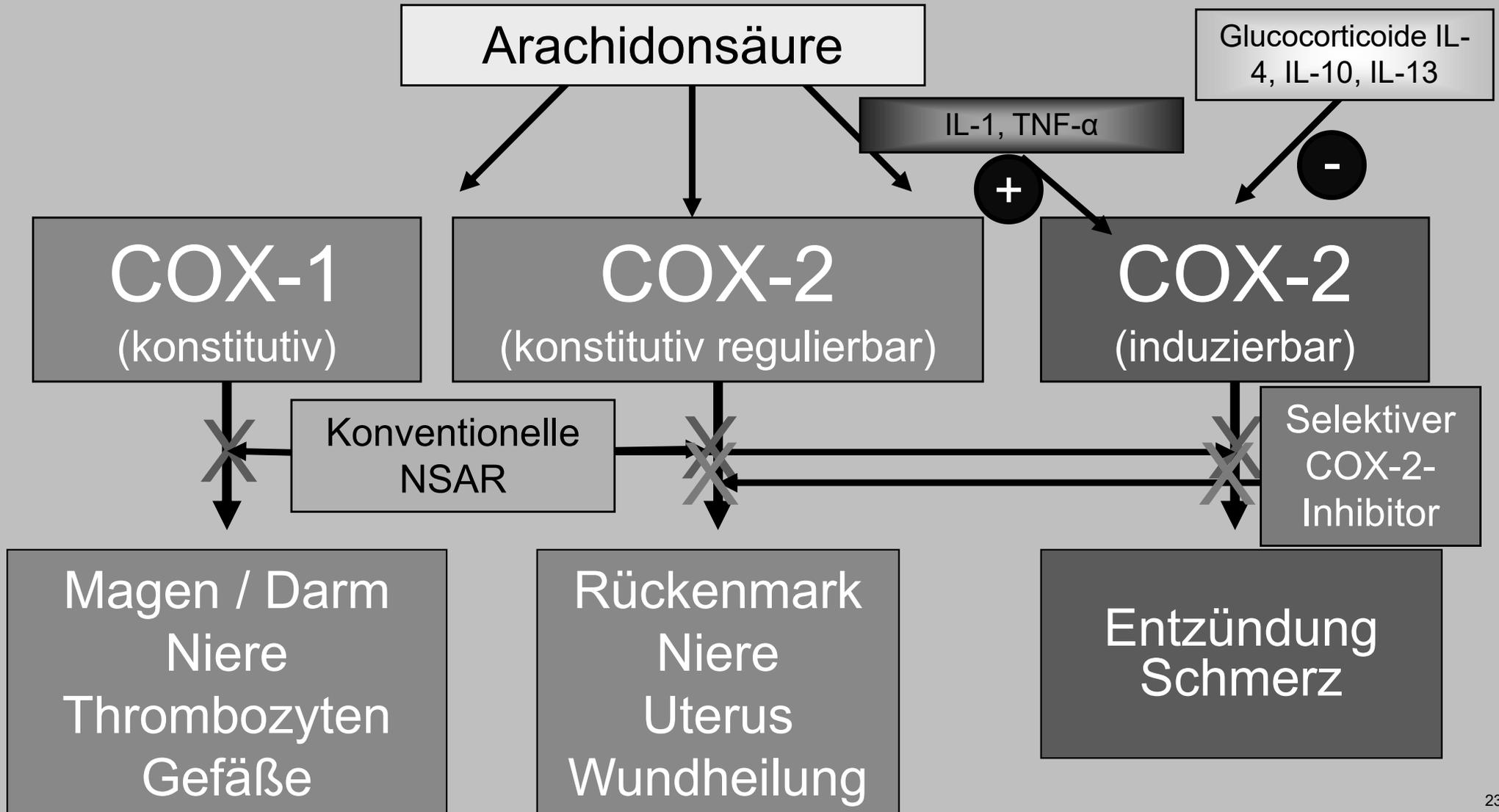
Na⁺ -Ausscheidung in der Niere ↑

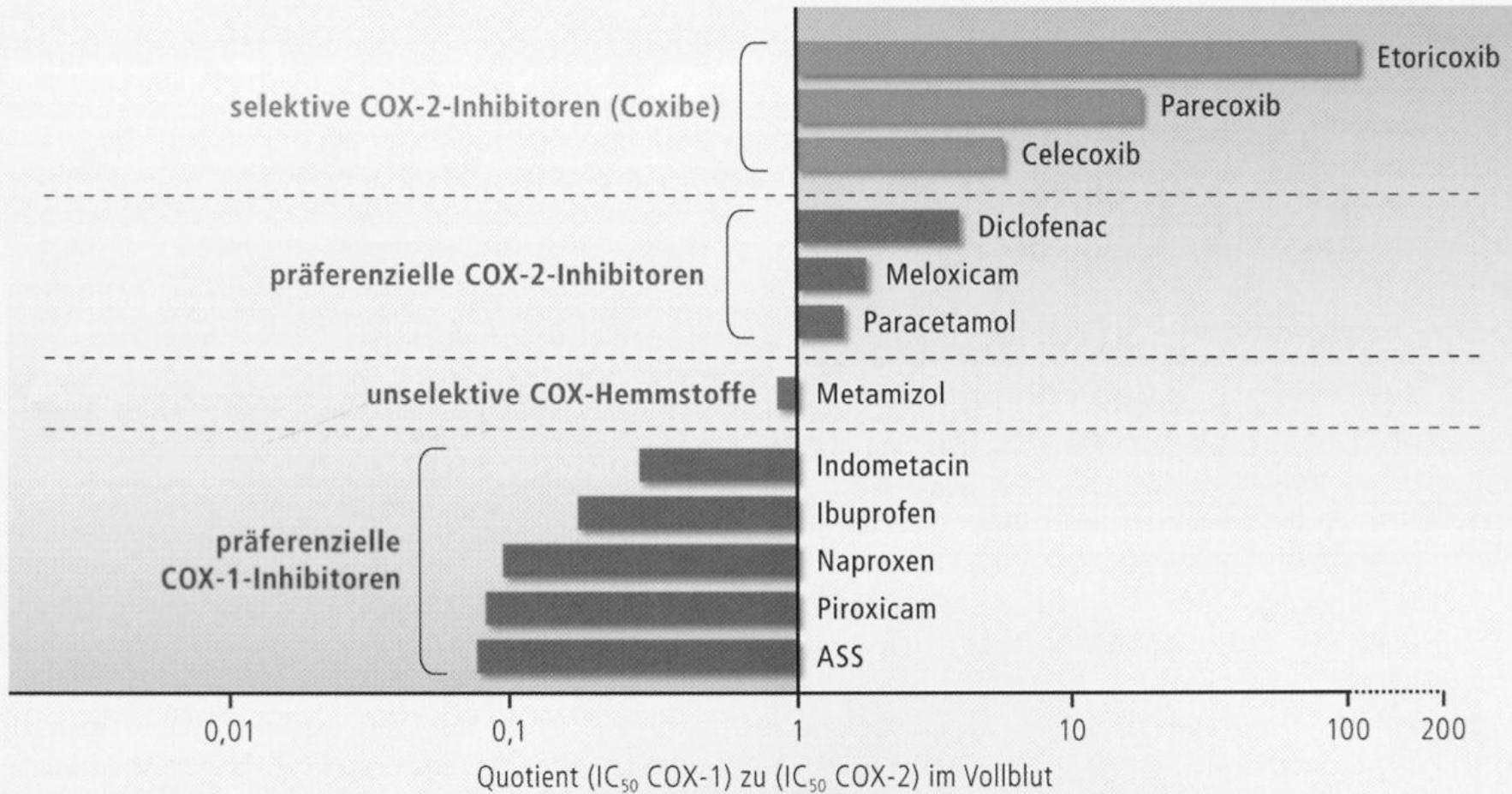
Schleimhautprotektion im GI-Trakt ↑

Darmmotilität ↓

Darmsekretion ↑

Funktion der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2

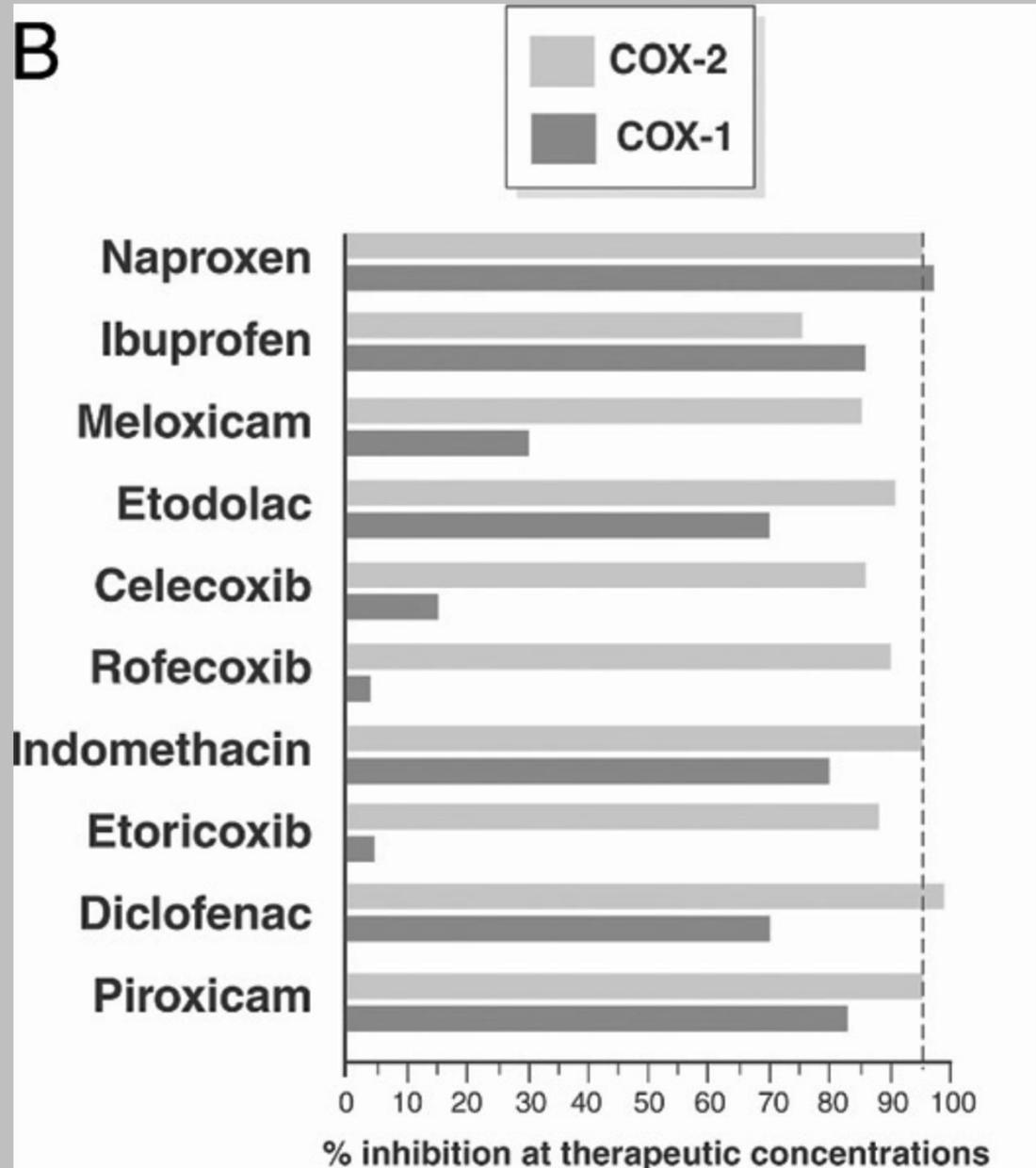




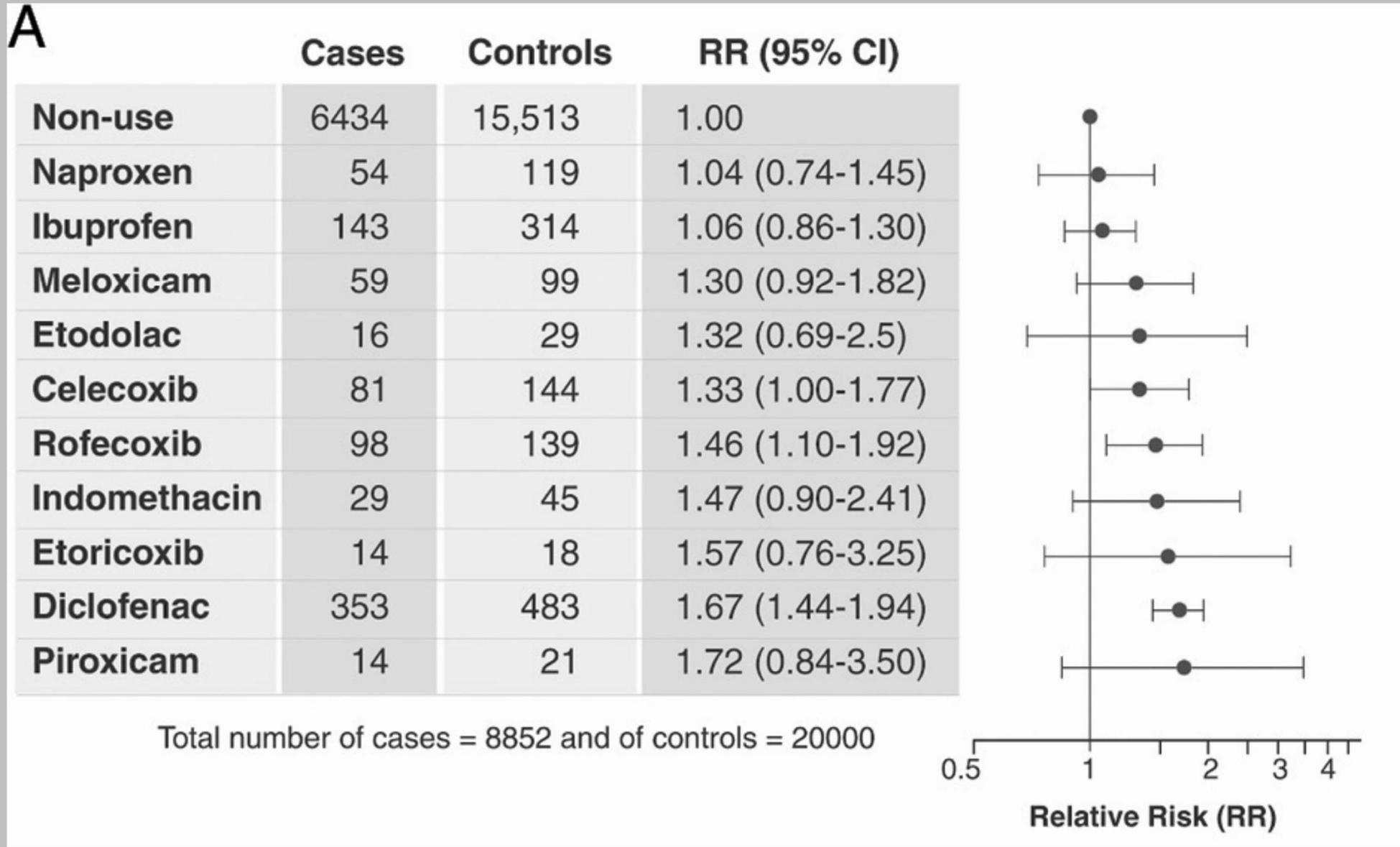
Absolute COX-Hemmung

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

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.

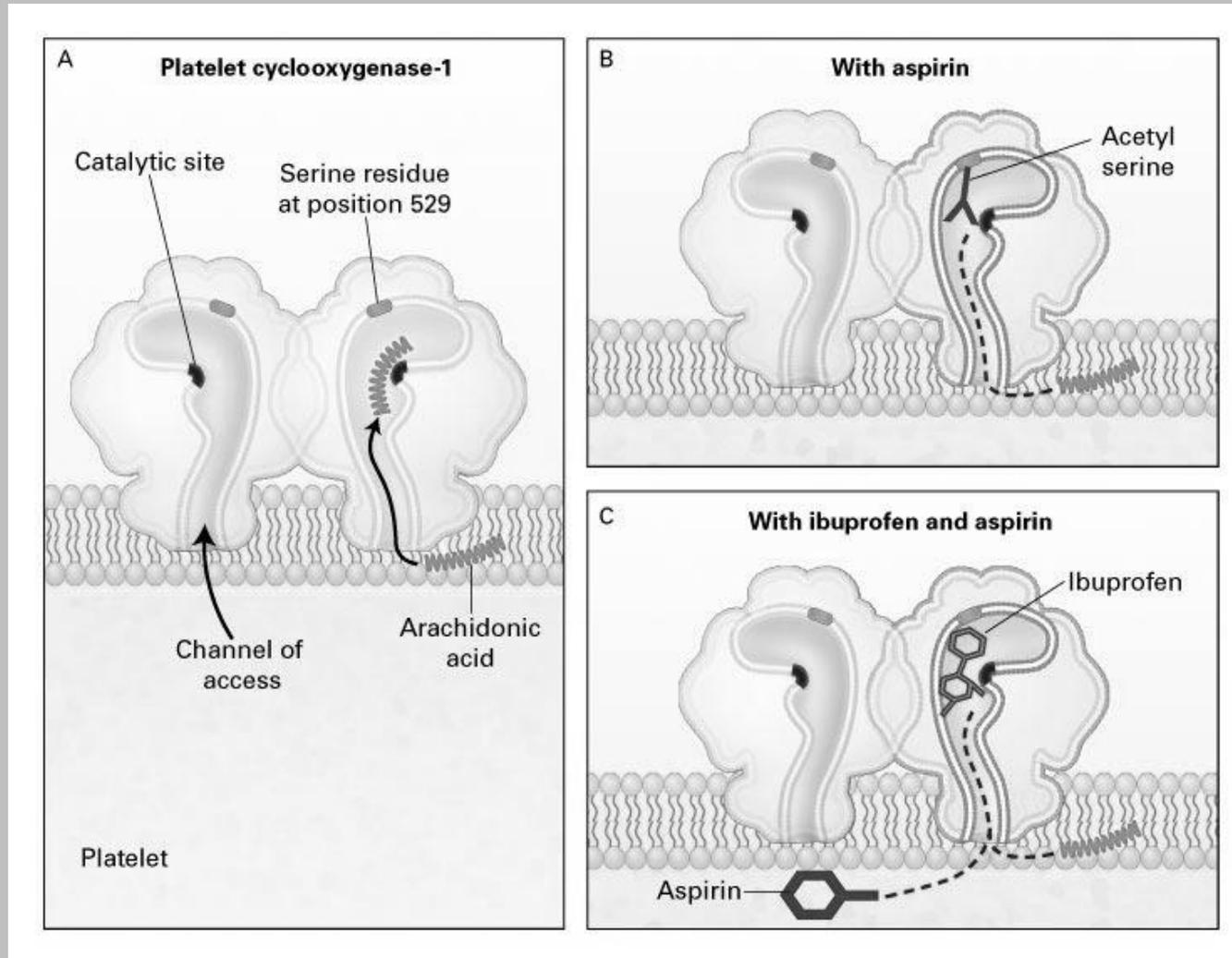
Inzidenz der Aggranulozytose: 0.5/1Million EW
Von 260 Fällen: 16% Metamizol assoziiert

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

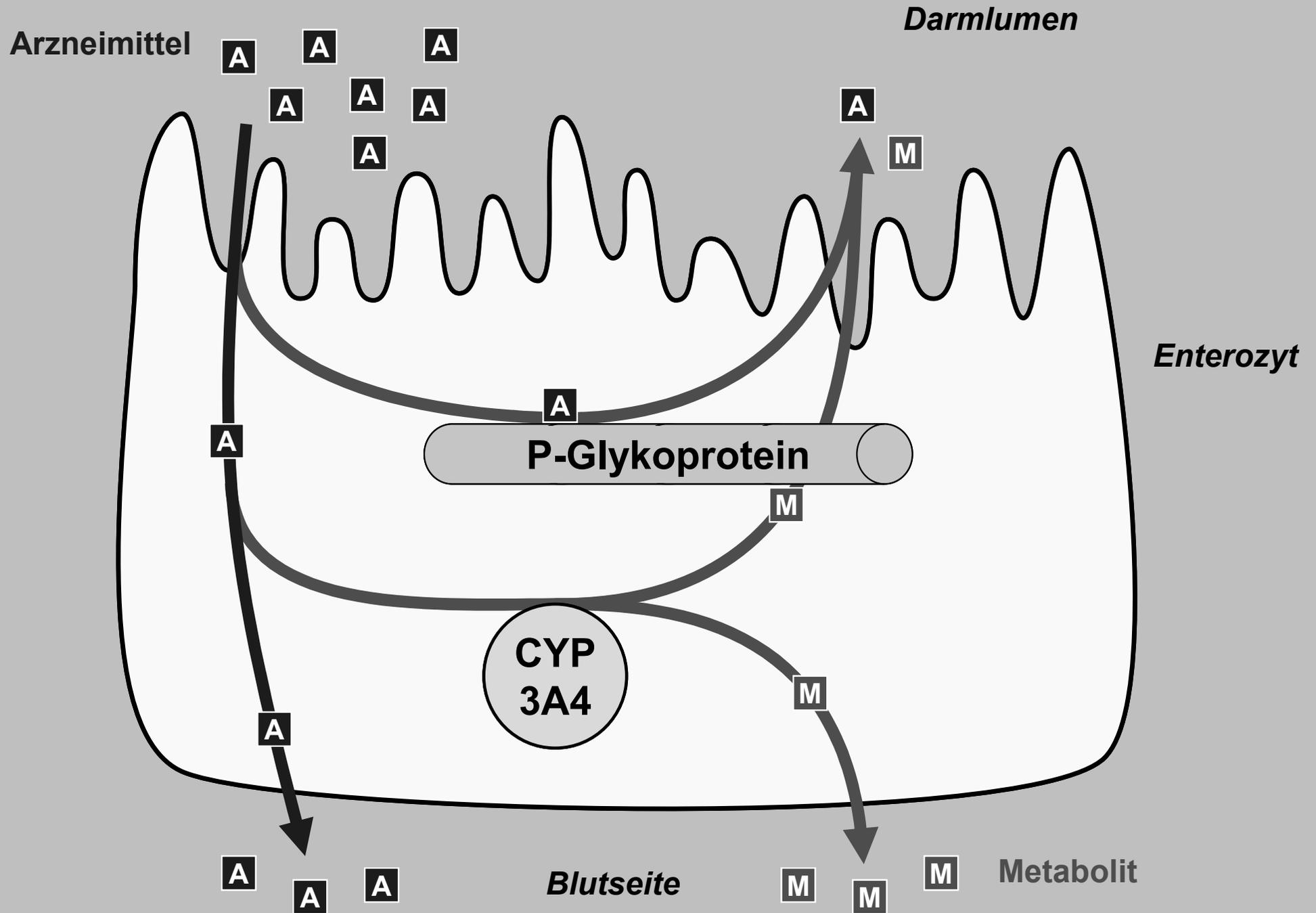
Vorkommen: Leber
Enterozyten der Darmschleimhaut
Gehirn
Niere

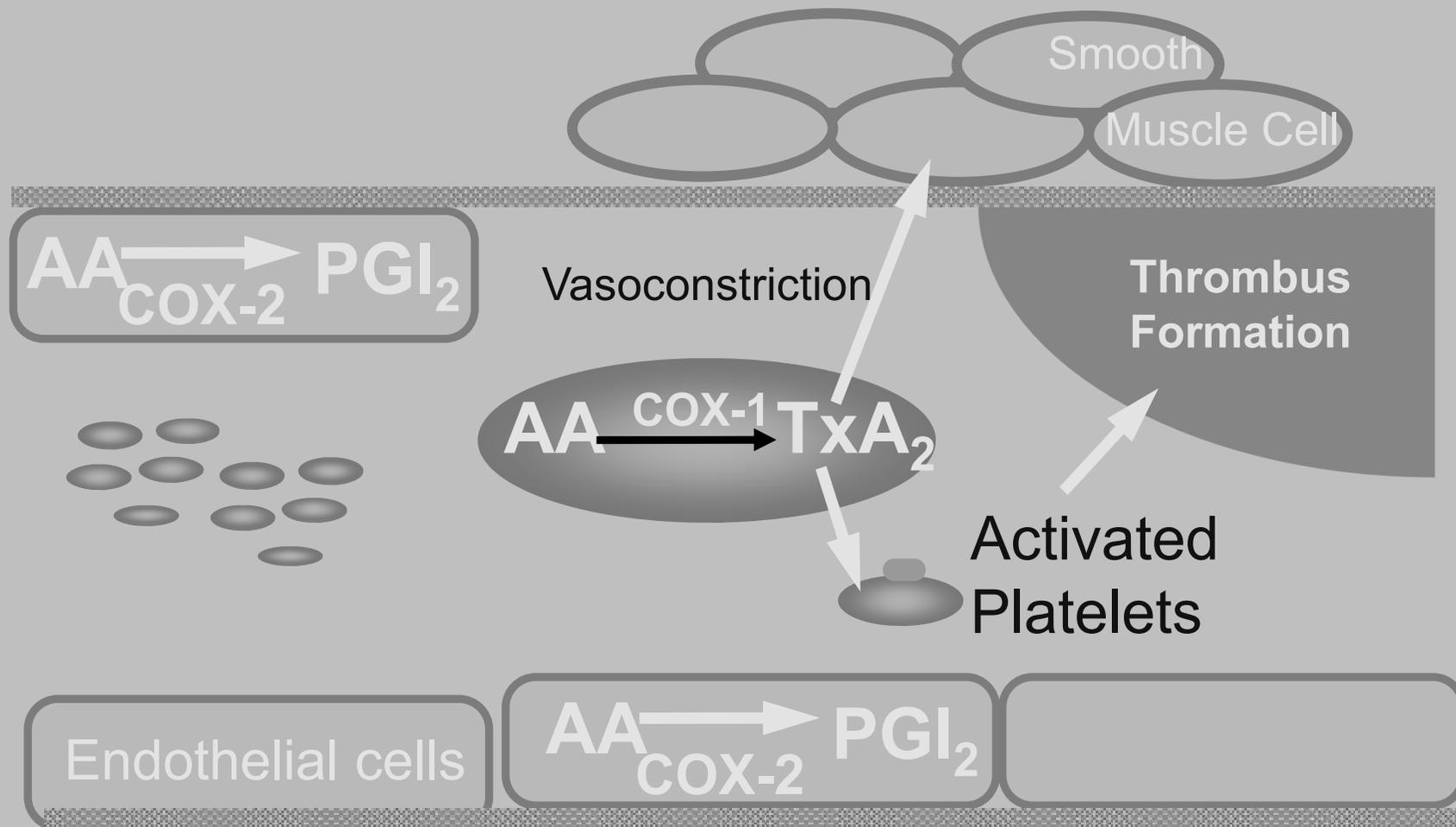
**wichtigster Vertreter: CYP 3A4 (60% der Leber-Isoenzyme
und 70% der Darm-Isoenzyme)**

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

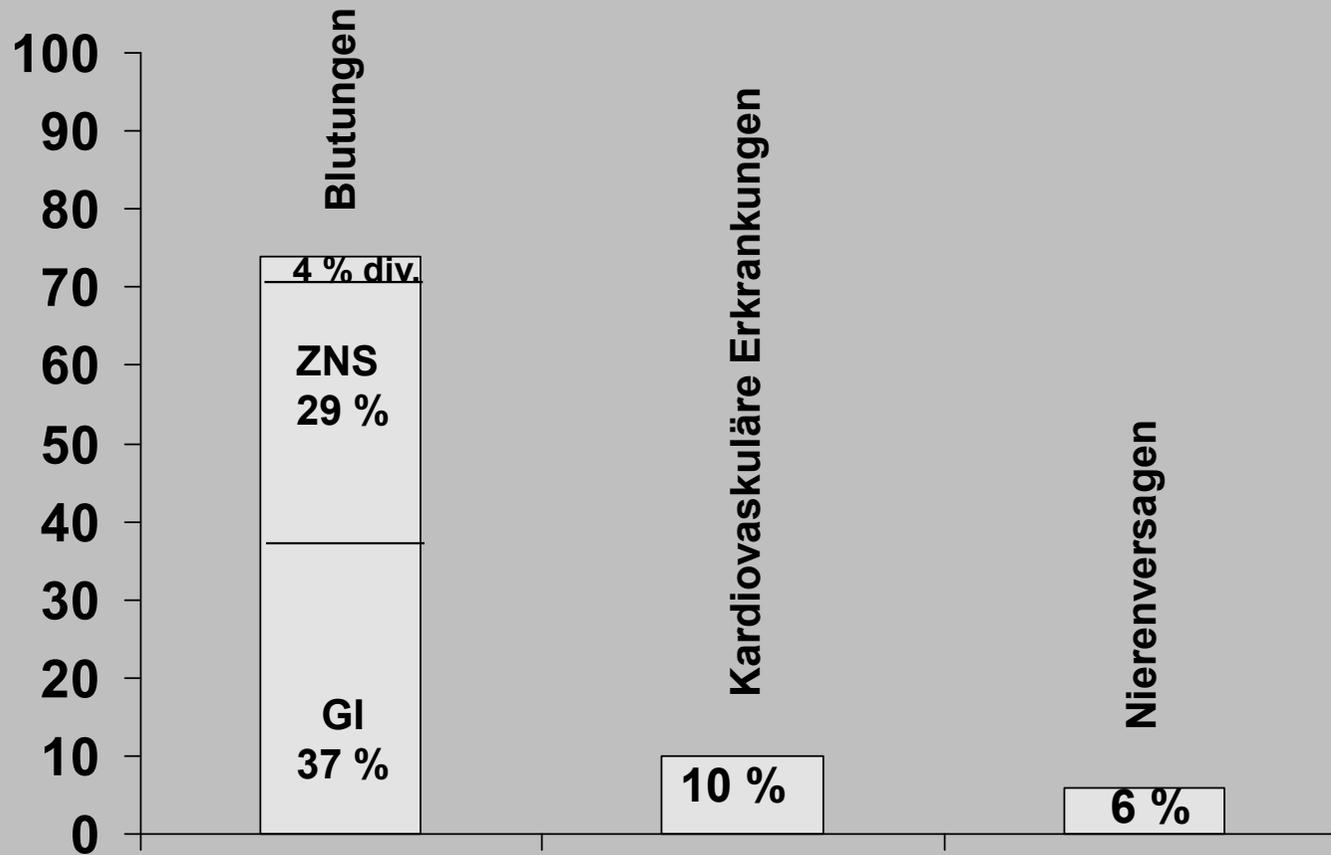
Todesfälle

randomisiert ausgewählt

tödliche UAWs (= 3.1%)

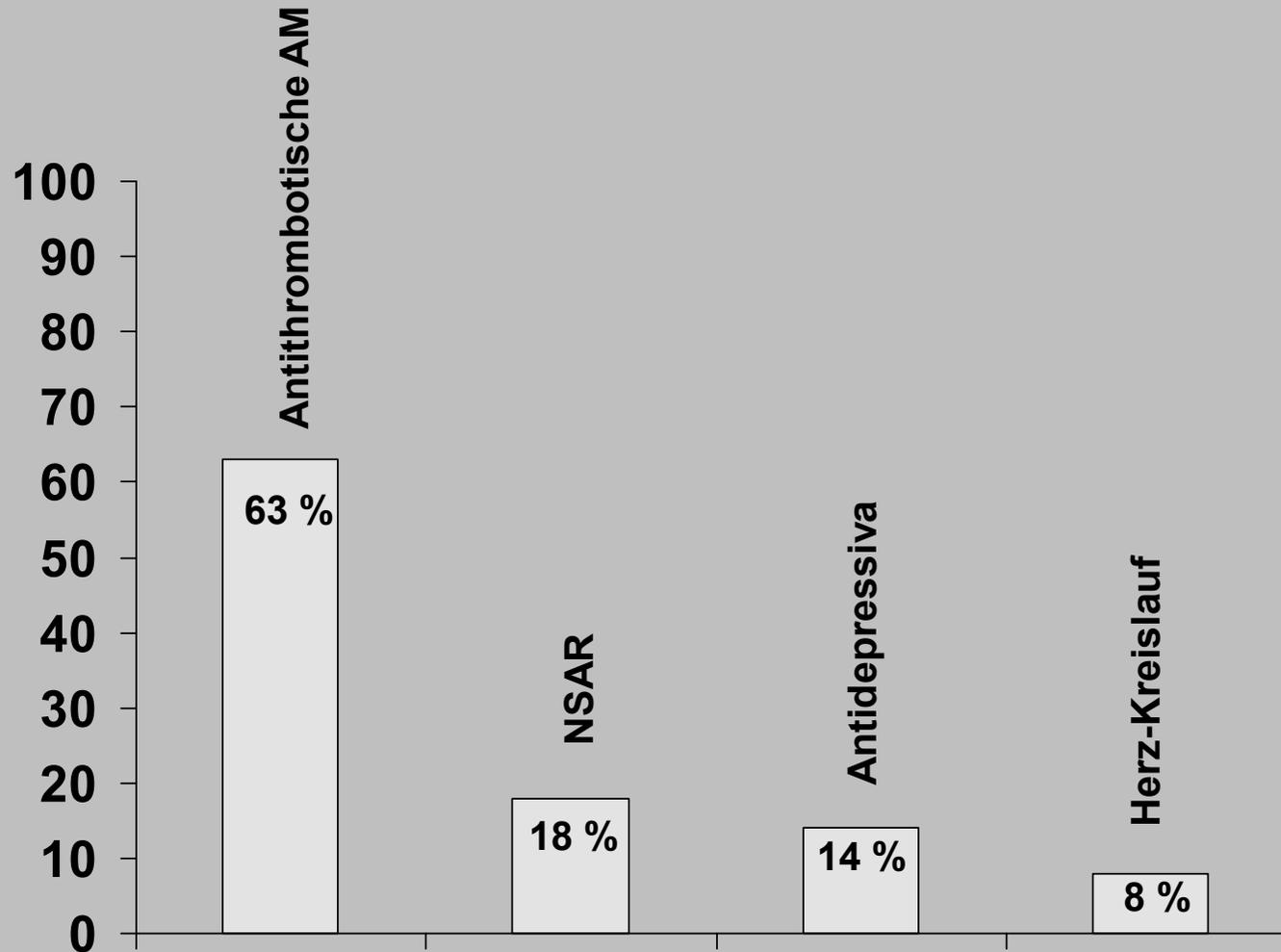
BJCP 65, 2007; 573

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-HT₁-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

μ

κ

δ

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

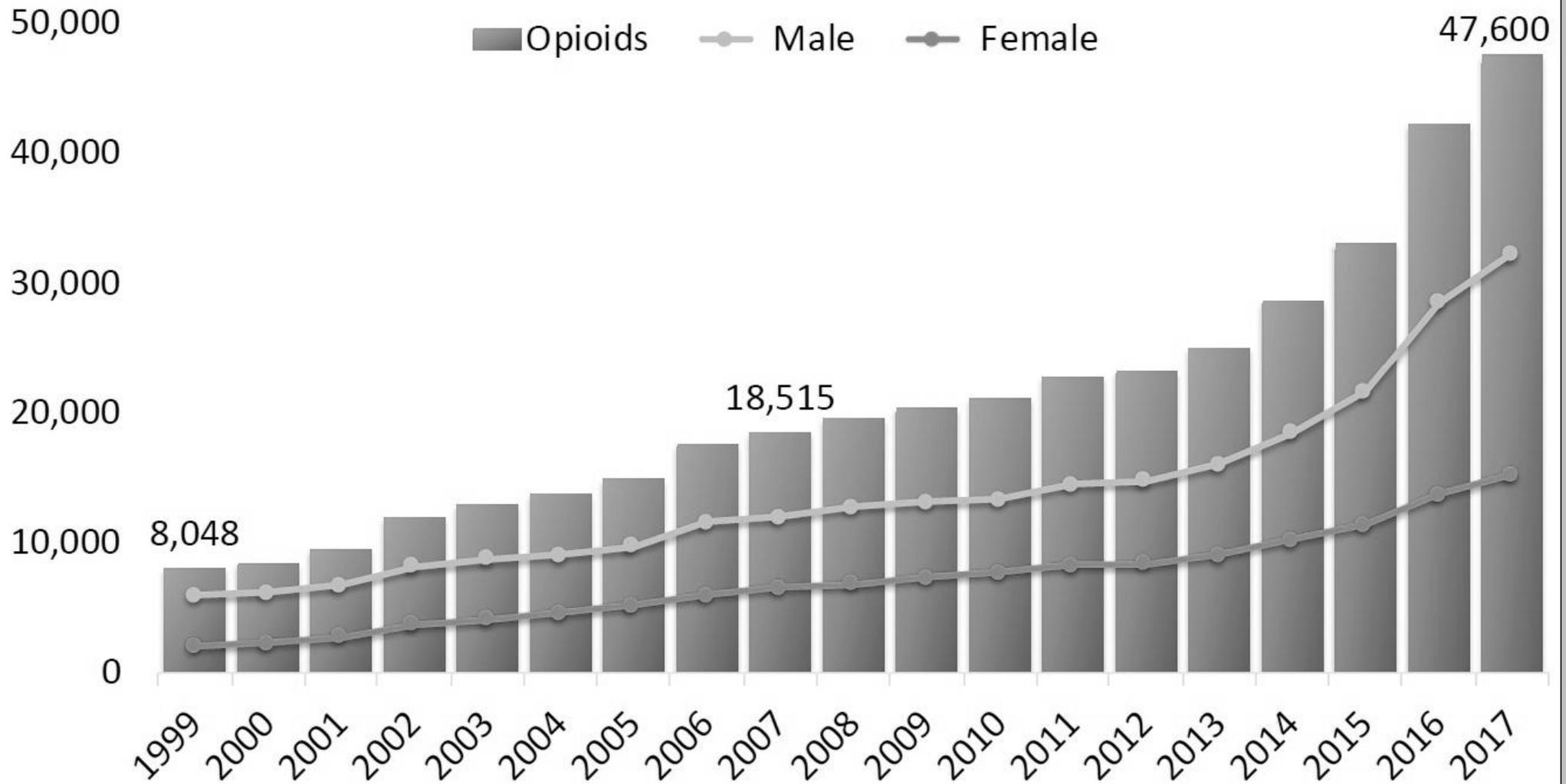
Juckreiz

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**