

„Ohne Sauerstoff stehen alle Räder still.“

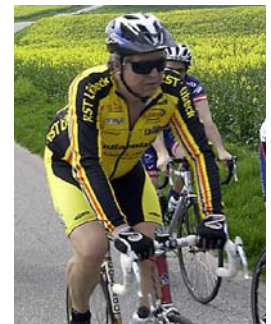
(Patho-) Physiologie von Erythropoietin

Horst Pagel

Institut für Physiologie

Universität zu Lübeck

pagel@physio.uni-luebeck.de



Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
3. RhuEpo und seine Verwandten
4. Doping mit rhuEpo
5. Nachweis von rhuEpo
6. „Alternative“ zum rhuEpo

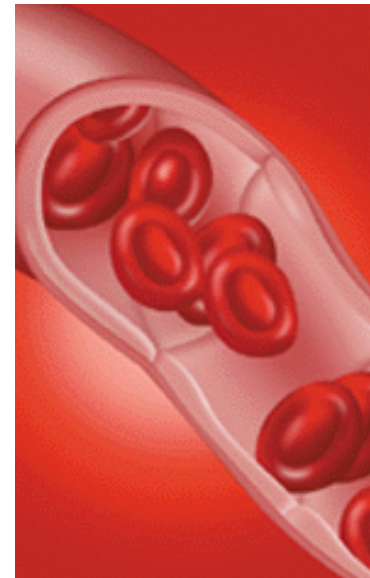
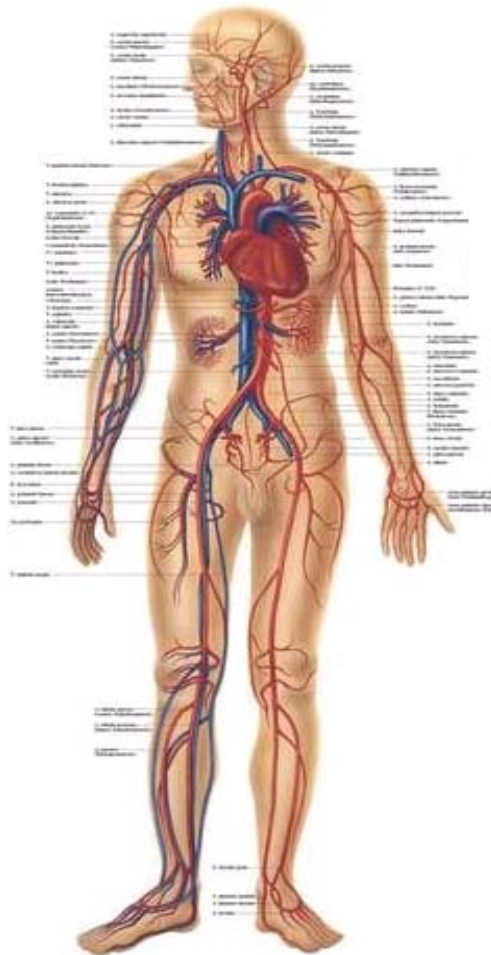


Inhalt

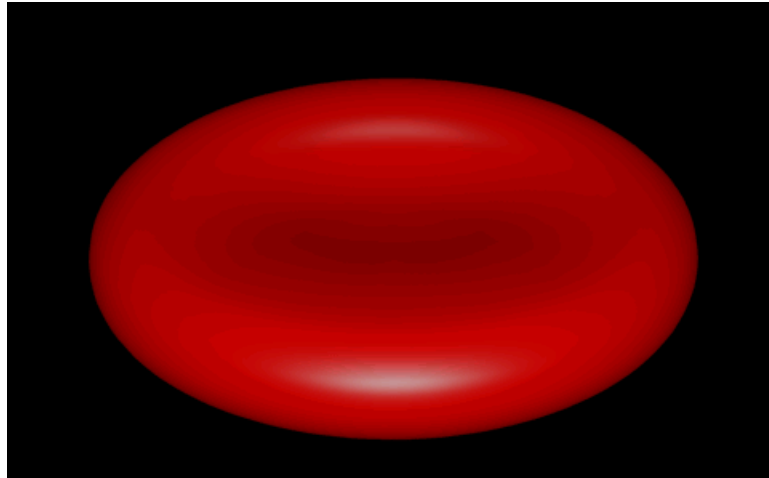
1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
3. RhuEpo und seine Verwandten
4. Doping mit rhuEpo
5. Nachweis von rhuEpo
6. „Alternative“ zum rhuEpo



Unser Gefäßsystem



Unsere roten Blutkörperchen (Erythrozyten)



... haben eine begrenzte Lebenszeit von 100 bis 120 Tagen.

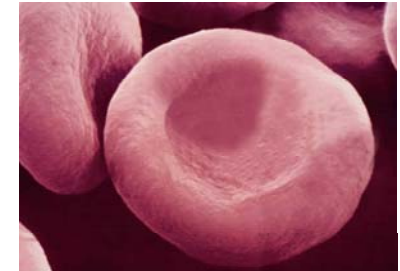
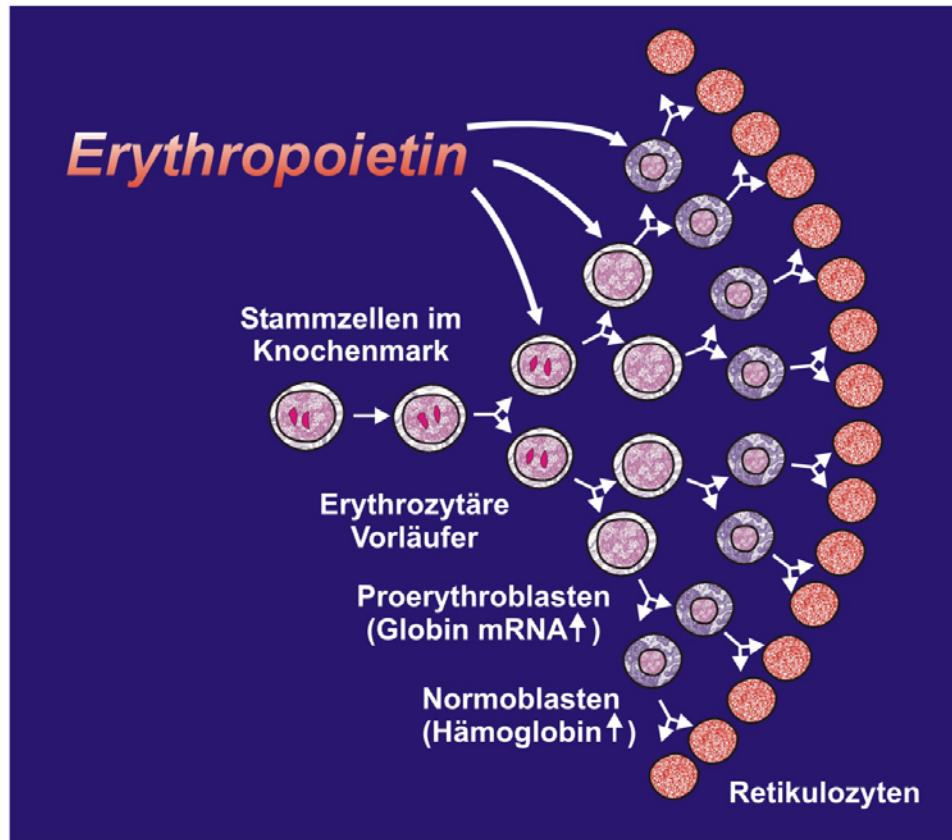
Daher ist eine ständige Neubildung erforderlich (Erythropoiese).

⇒ 1% überalterte Erythrozyten werden täglich durch neue ersetzt.

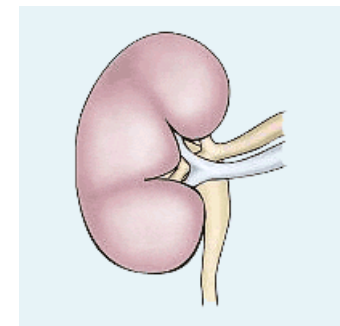
⇒ Pro Sekunde werden ~3 Millionen neue Erythrozyten gebildet.

$(7 \times 10^{15} = 7.000.000.000.000.000 = 675 \text{ kg Erythrozyten pro 75 Jahre})$

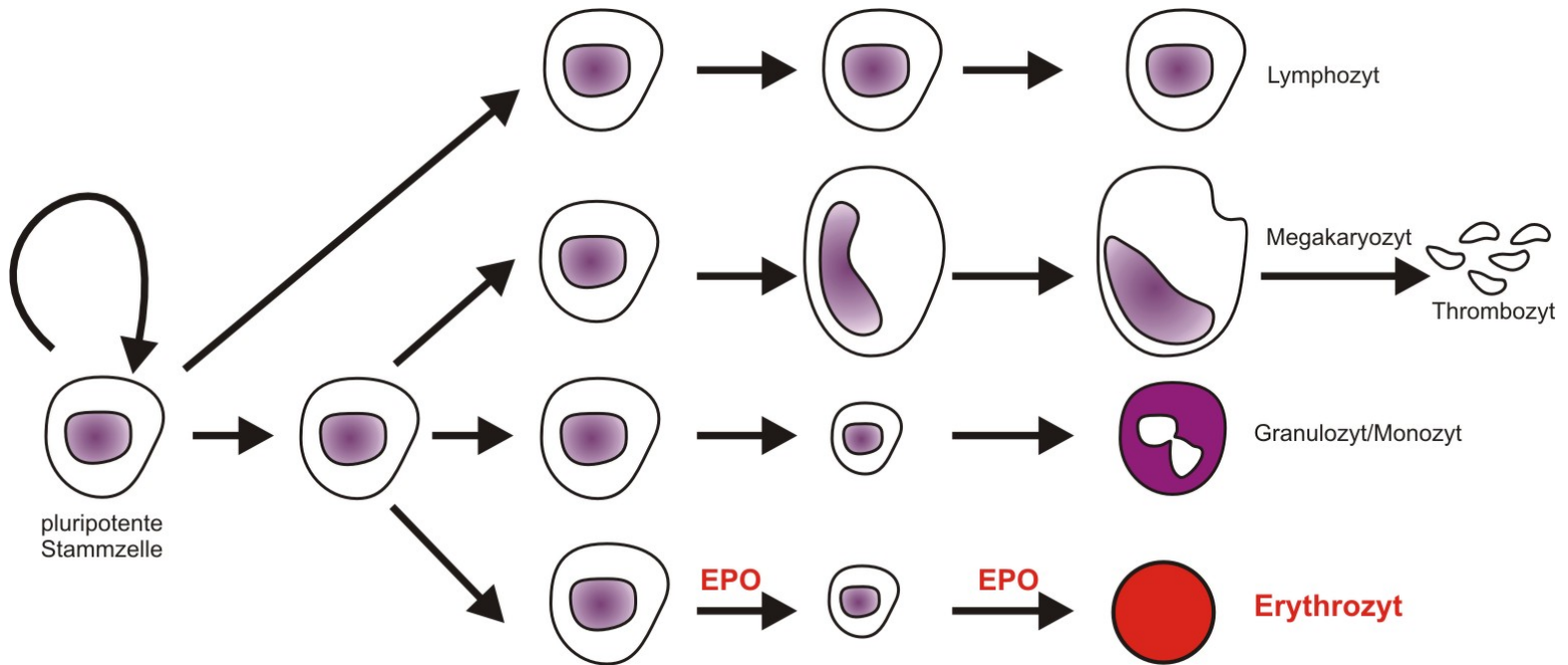
Erythropoietin (Epo): anti-apoptotischer Wachstumsfaktor für die frühen Vorläuferzellen der Erythropoiese



Epo-Bildung zu
~90% renal



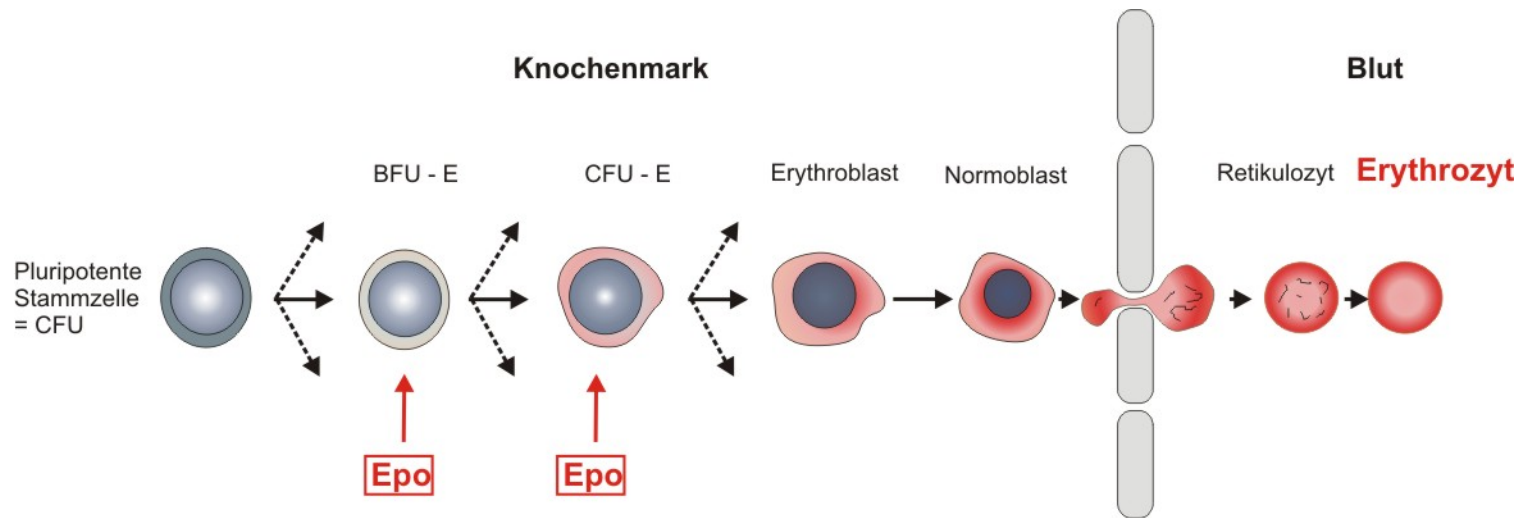
Stammzellkonzept der Hämatopoiese



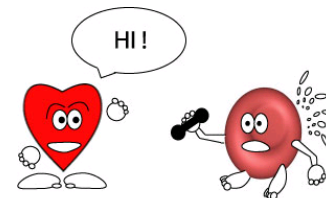
EPO = Erythropoietin



Abriss der Erythropoiese

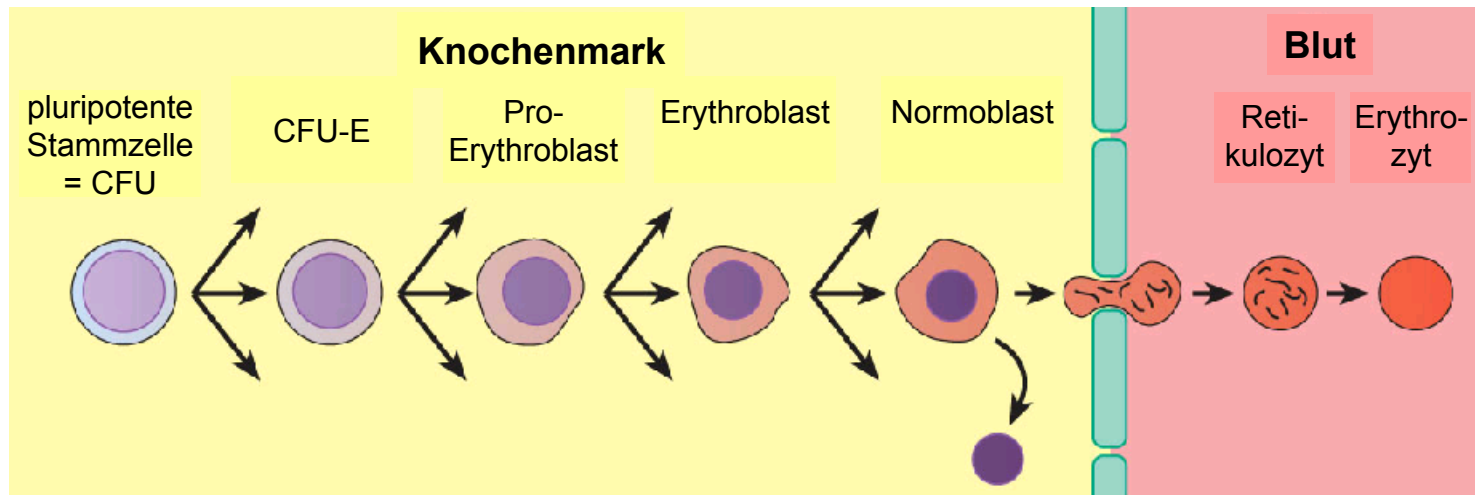


Epo = Erythropoietin



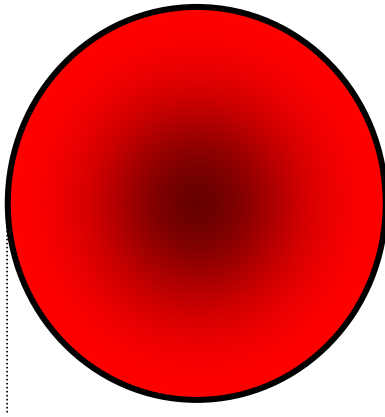
Frage: Warum ist die Erythropoiese notwendig ???

- Weil die Erythrozyten eine begrenzte Lebenszeit haben (100-120 d).
- Sie haben eine begrenzte Lebenszeit, weil sie kernlose Zellen sind.

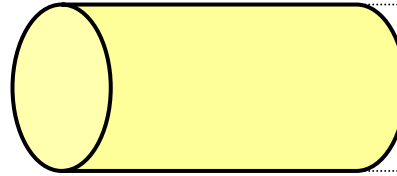


Frage: Warum sind Erythrozyten kernlos ???

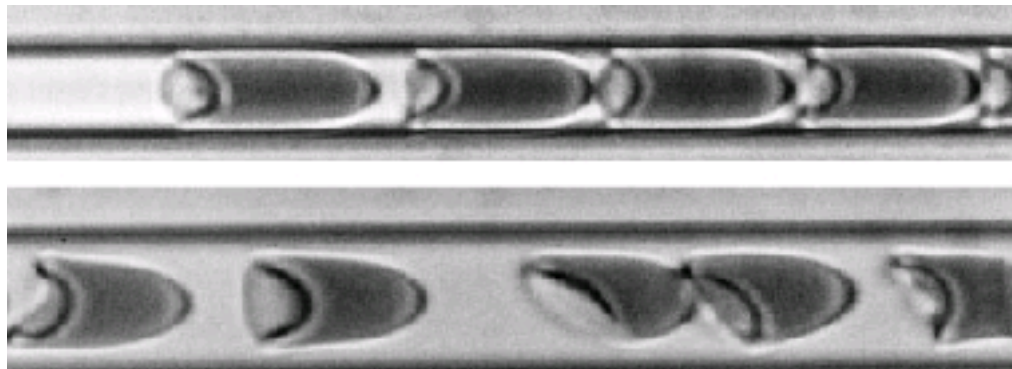
- Damit sie durch alle Kapillaren passen.



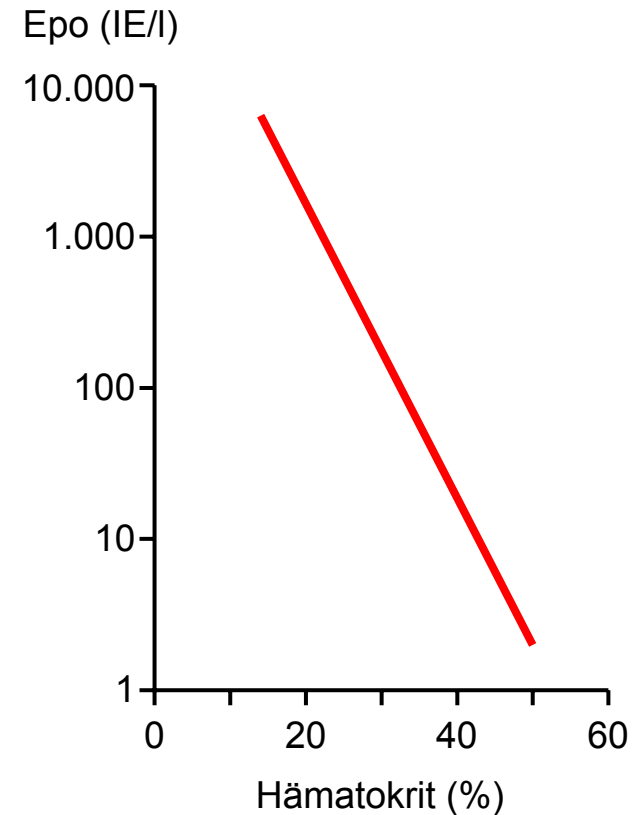
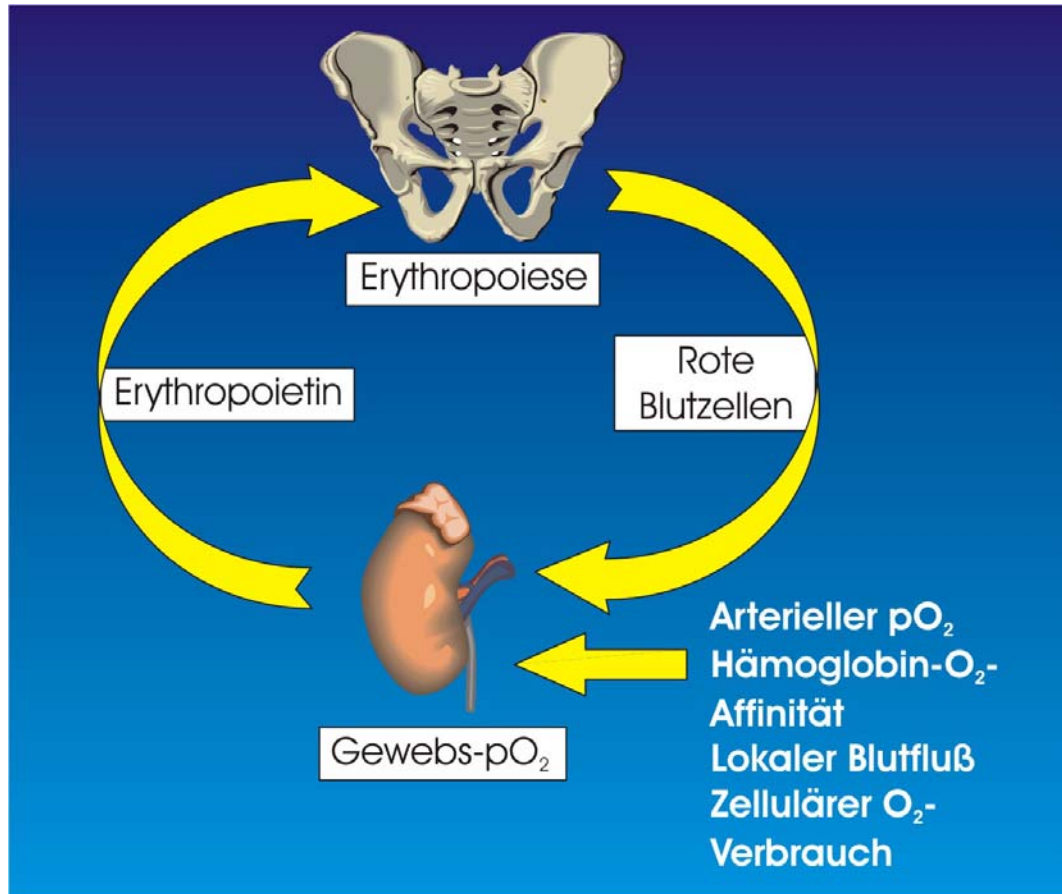
mittl. Ery-Ø: 7-8 μm



kleinster Kapillaren-Ø:
~4 μm



Schematischer Regelkreis der Erythropoiese



normale Epo-Konz. ~20 mE/ml

Reaktionskaskade Erythropoietin

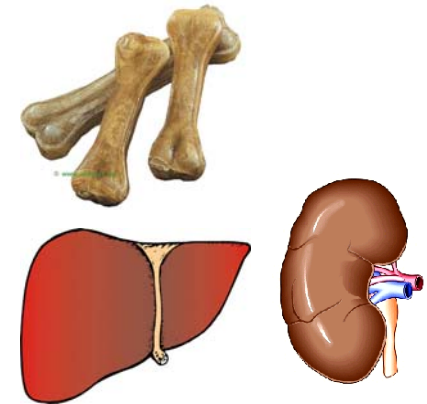
Epo-Synthese



Epo-Wirkung



Epo-Clearance



Reaktionskaskade Erythropoietin

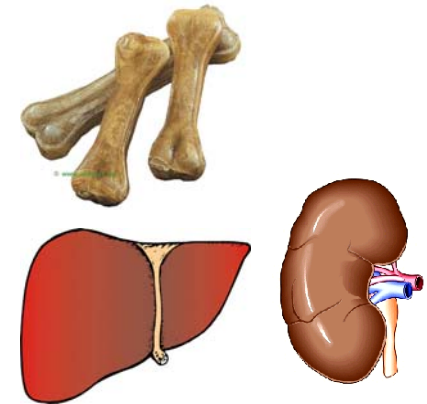
**Epo-
Synthese**



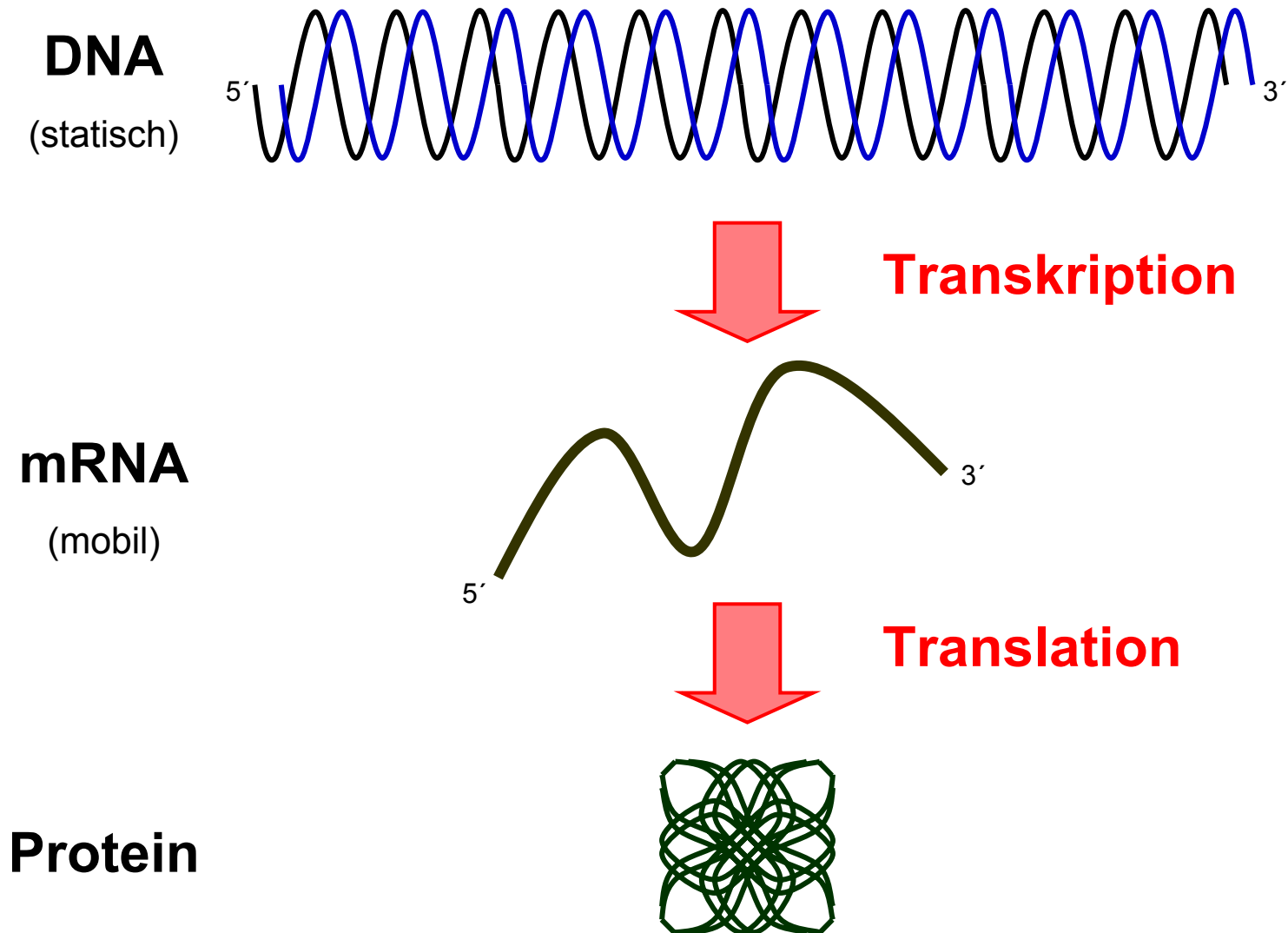
Epo-Wirkung



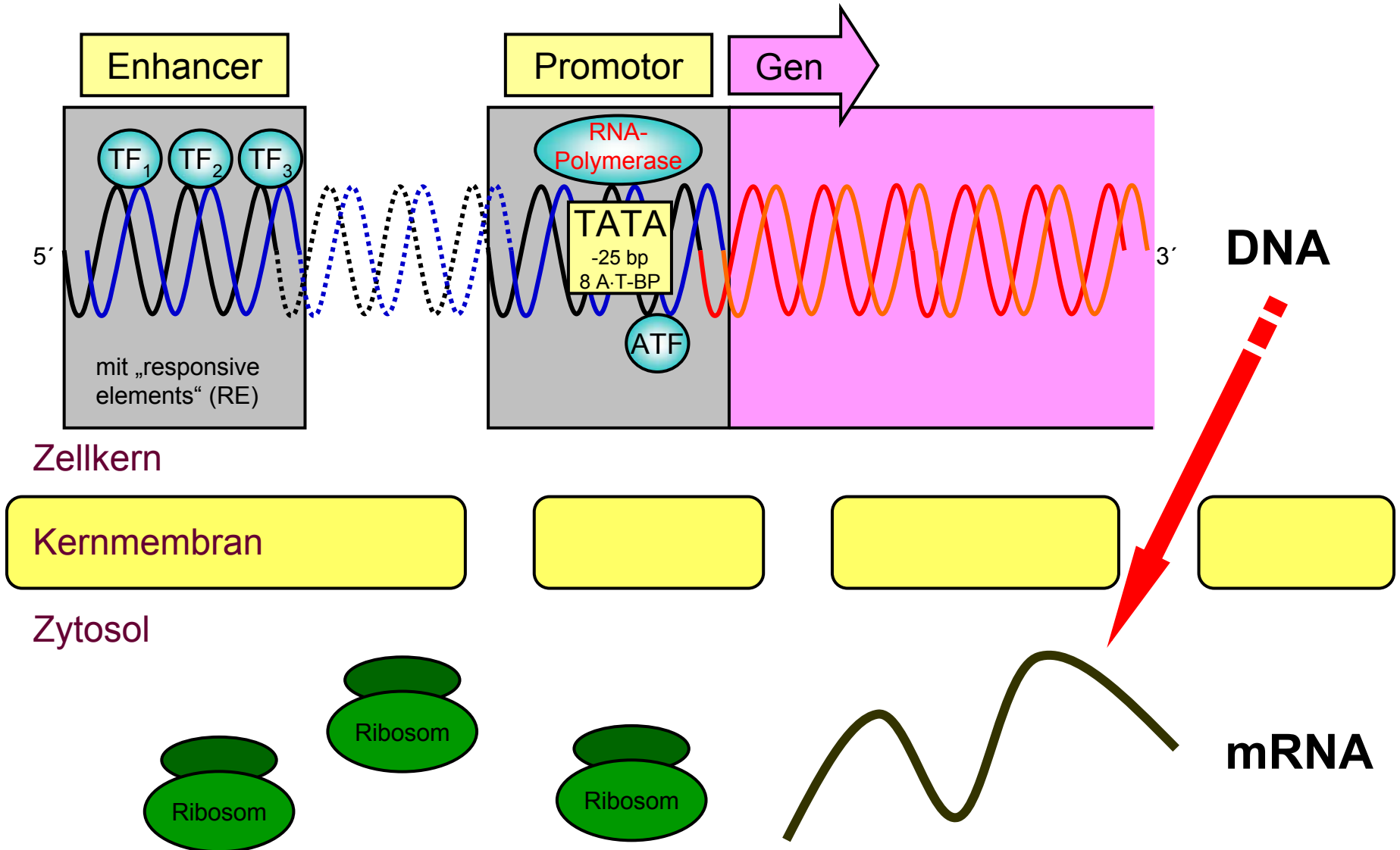
Epo-Clearance



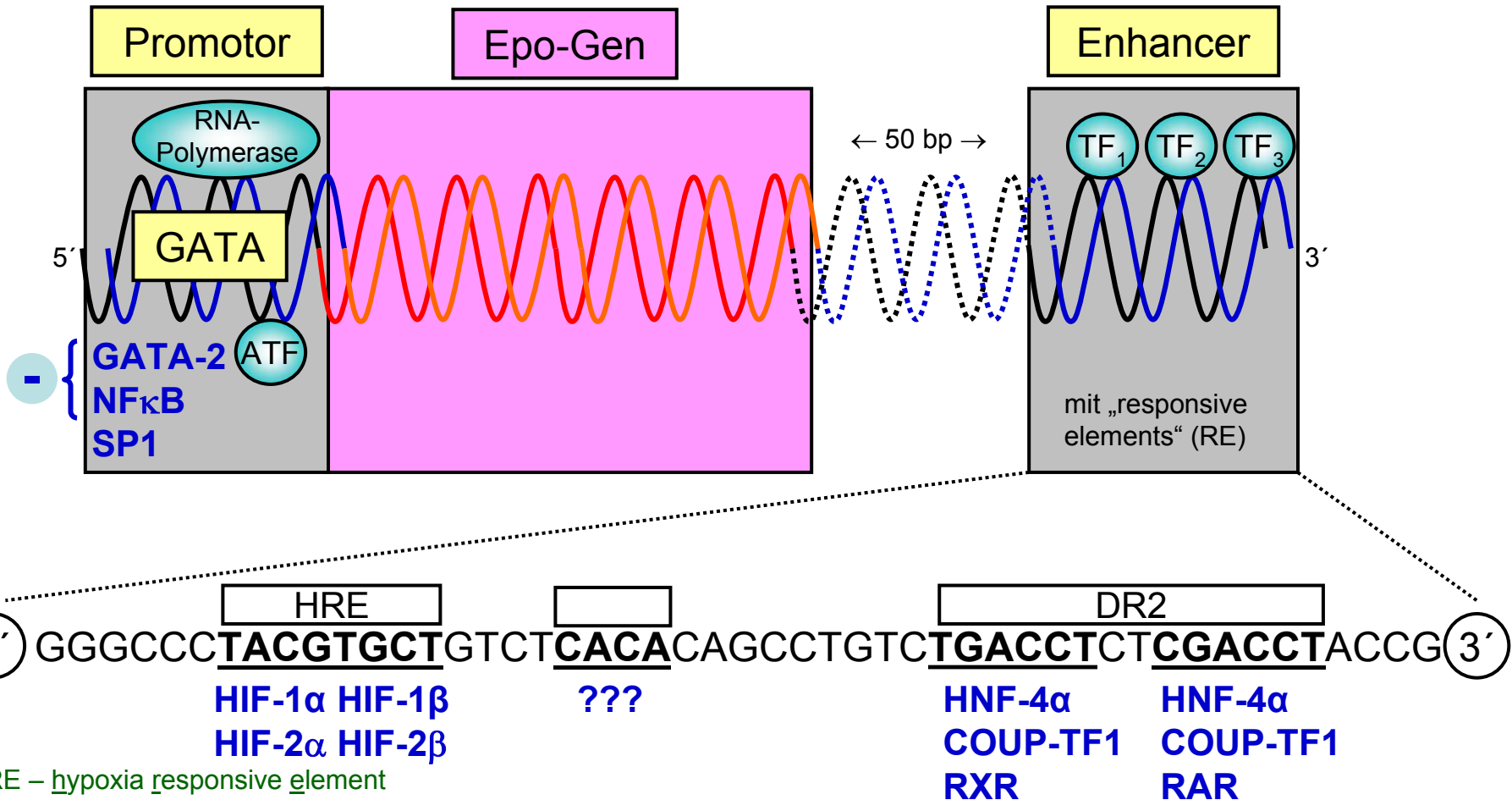
Regelung der Gen-Expression: vom Gen zum Protein



Regelung der Gen-Expression: Transkription

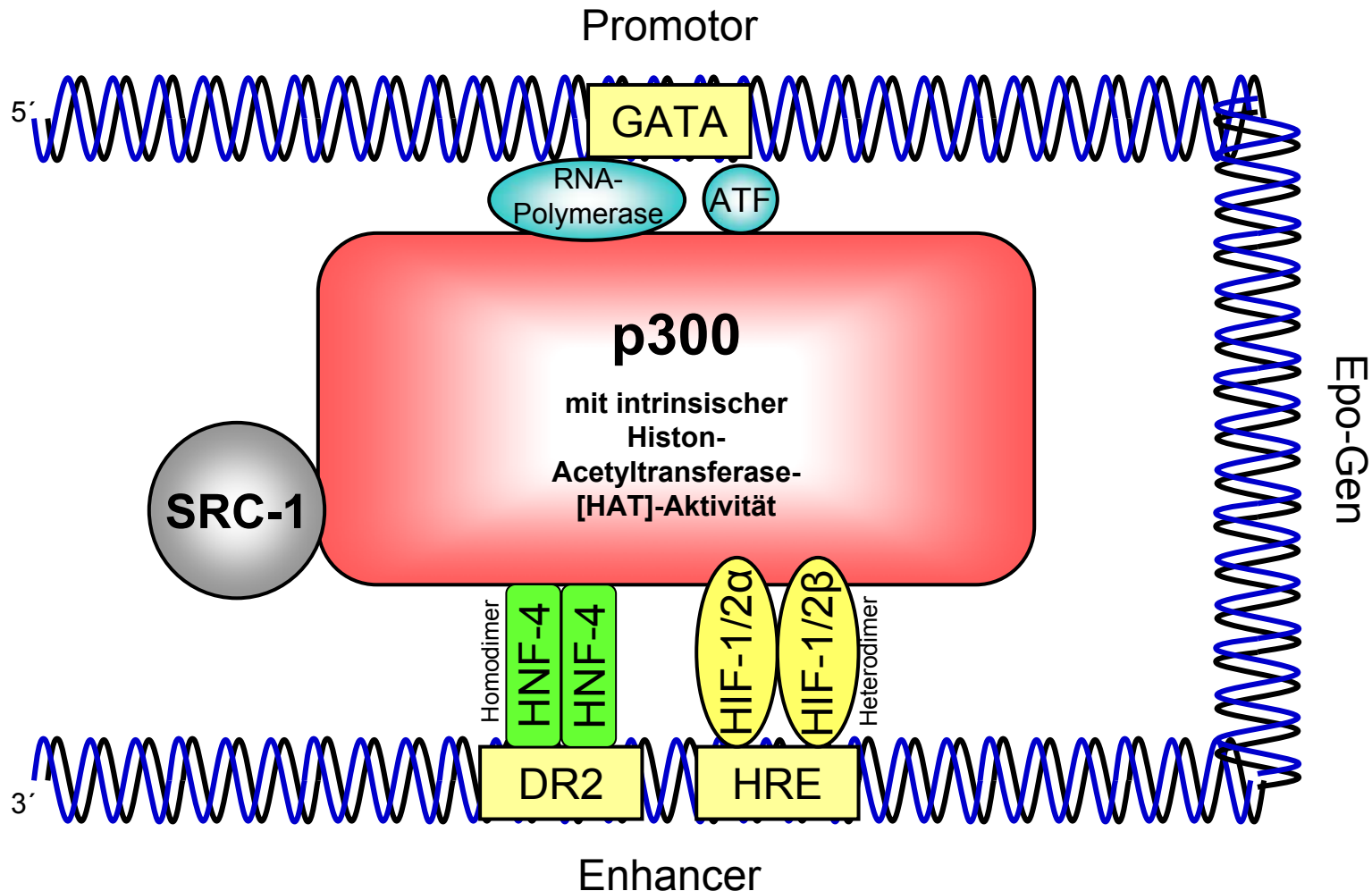


Regelung der Epo-Gen-Expression: die Transkriptionsfaktoren

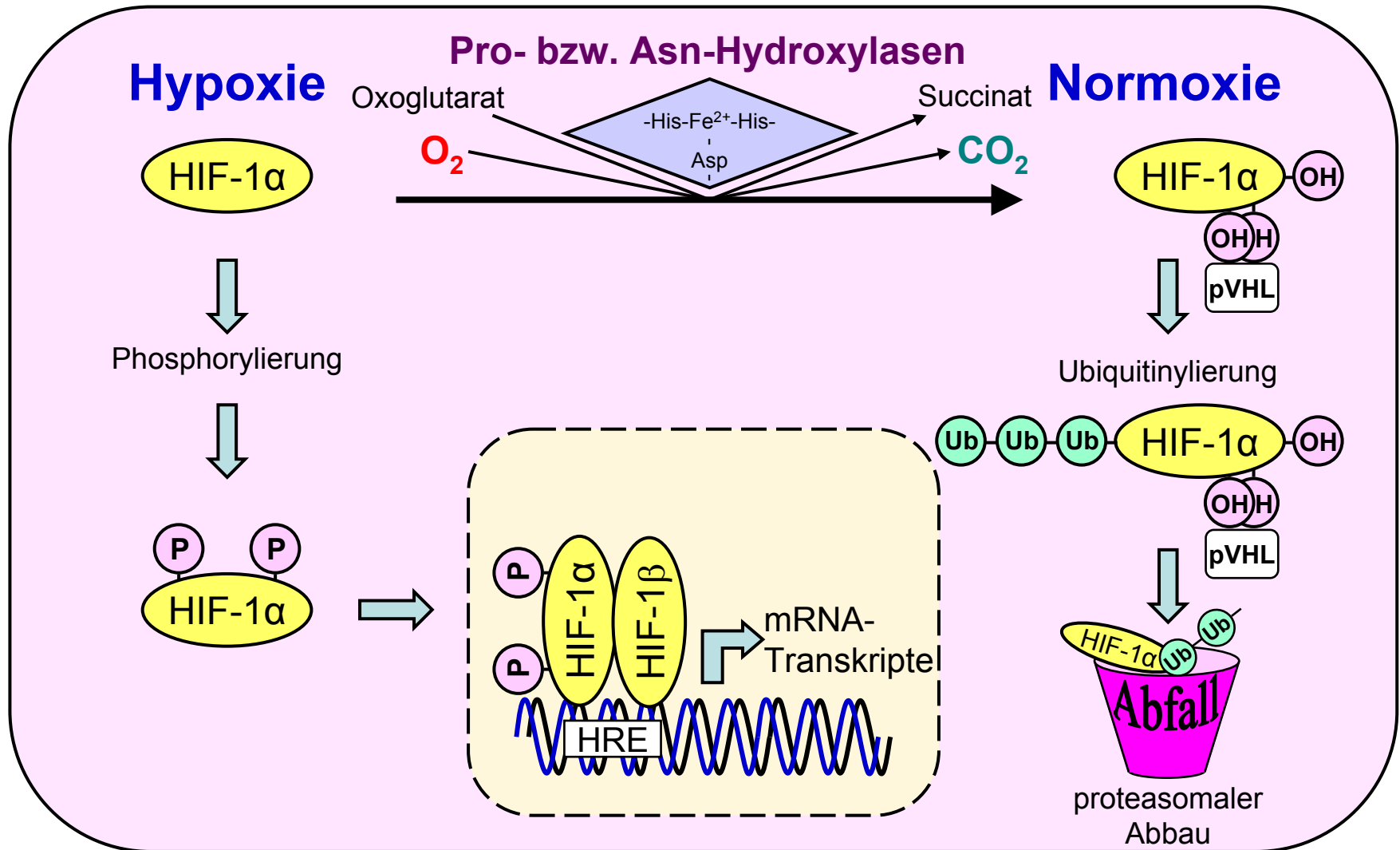


HRE – hypoxia responsive element
HIF – hypoxic inducible factor
DR2 – direct repeat of two hexanucleotides separated by 2 base pairs
HNF – hepatocyte nuclear factor
COUP-TF – chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor
RXR/RAR – retinoid x receptor / retinoid acid receptor

Regelung der Epo-Gen-Expression: Interaktion zwischen Promoter und Enhancer

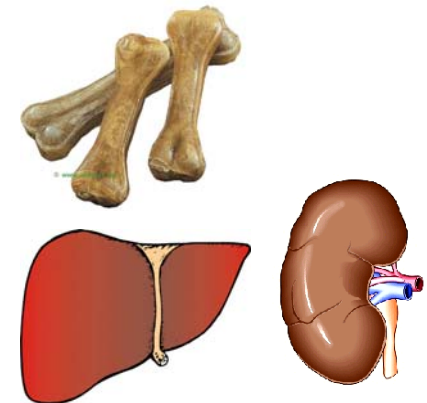


Regelung der Epo-Gen-Expression: HIF - der Sauerstoff-Sensor

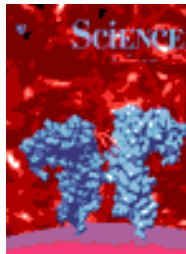
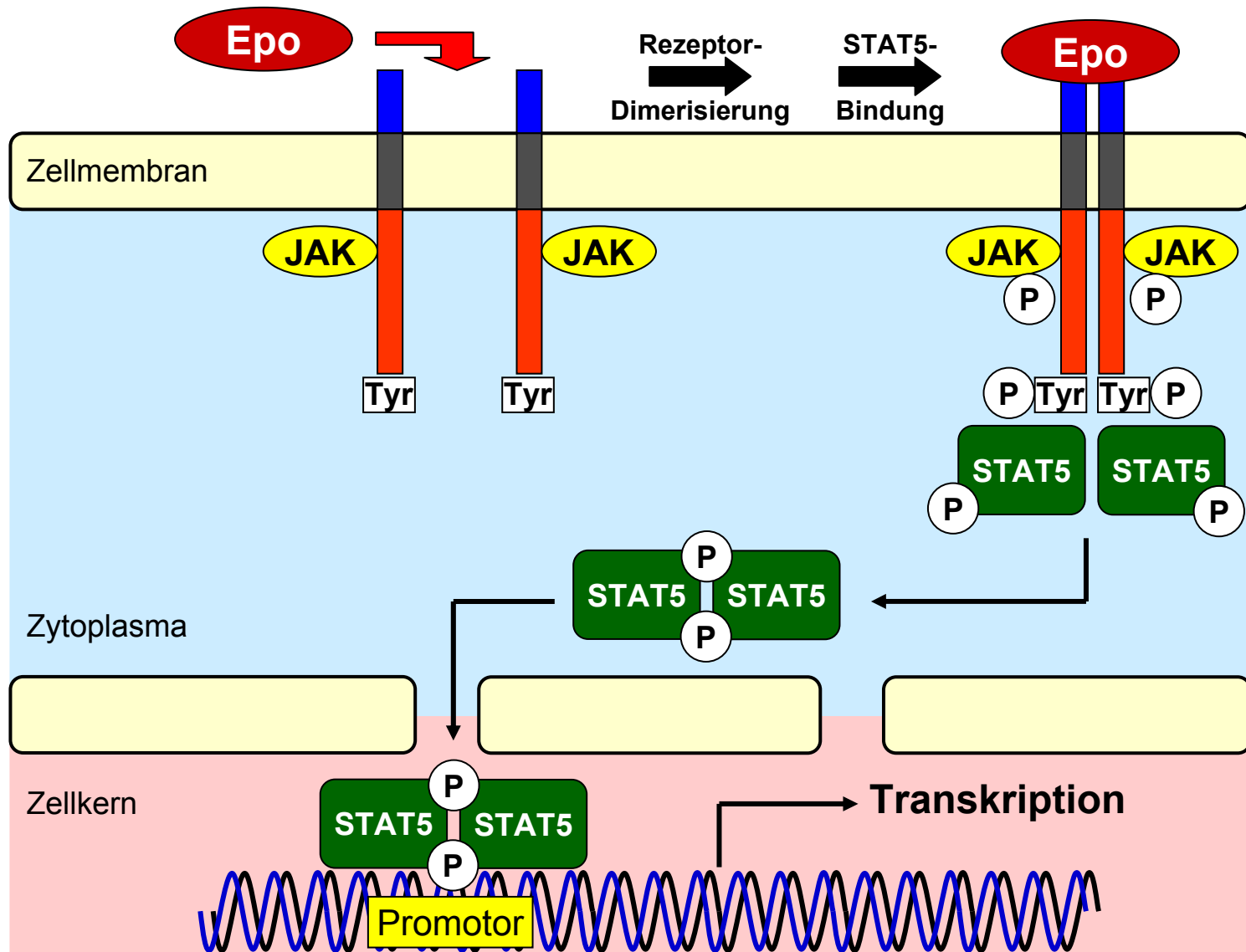


Reaktionskaskade Erythropoietin

Epo-Synthese $\Rightarrow$ **Epo-Wirkung** $\Rightarrow$ Epo-Clearance



Wirkung von Erythropoietin: Bindung von Epo an seinen Rezeptor



Reaktionskaskade Erythropoietin

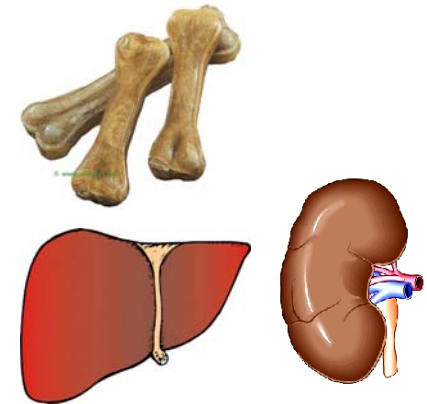
Epo-Synthese



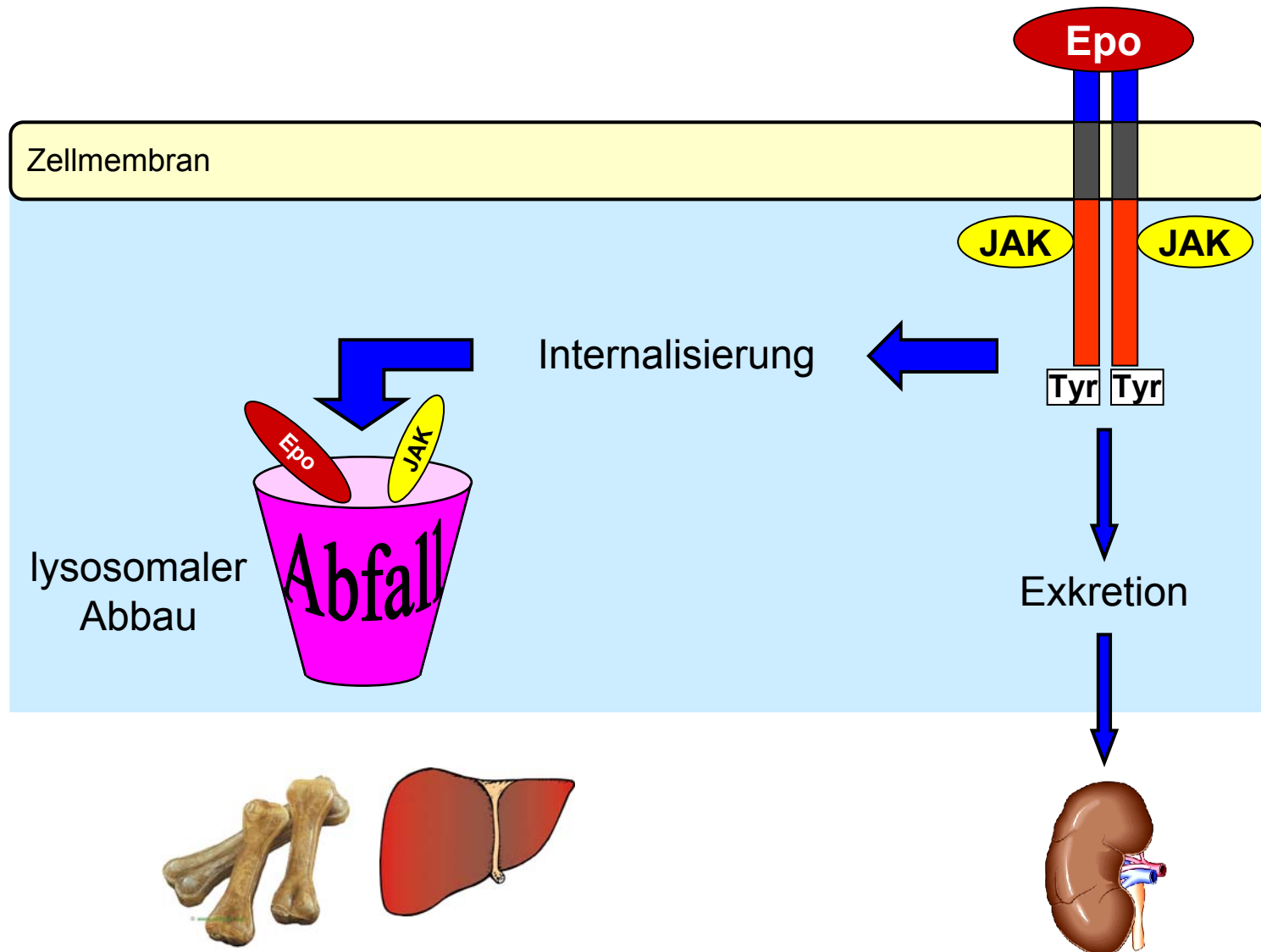
Epo-Wirkung



**Epo-
Clearance**



Ende der Wirkung von Erythropoietin: Epo-Clearance

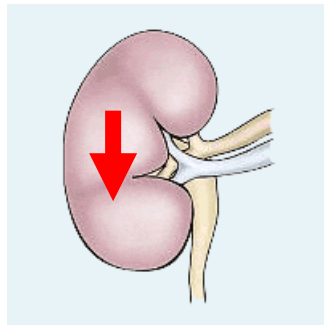


Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
- 2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)**
3. RhuEpo und seine Verwandten
4. Doping mit rhuEpo
5. Nachweis von rhuEpo
6. „Alternative“ zum rhuEpo



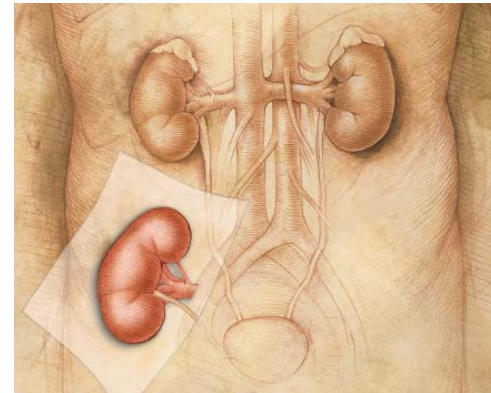
Mögliche Folgen einer Nieren-Insuffizienz



Dialyse



Transplantation



Anämie



Entwicklung von rhuEpo

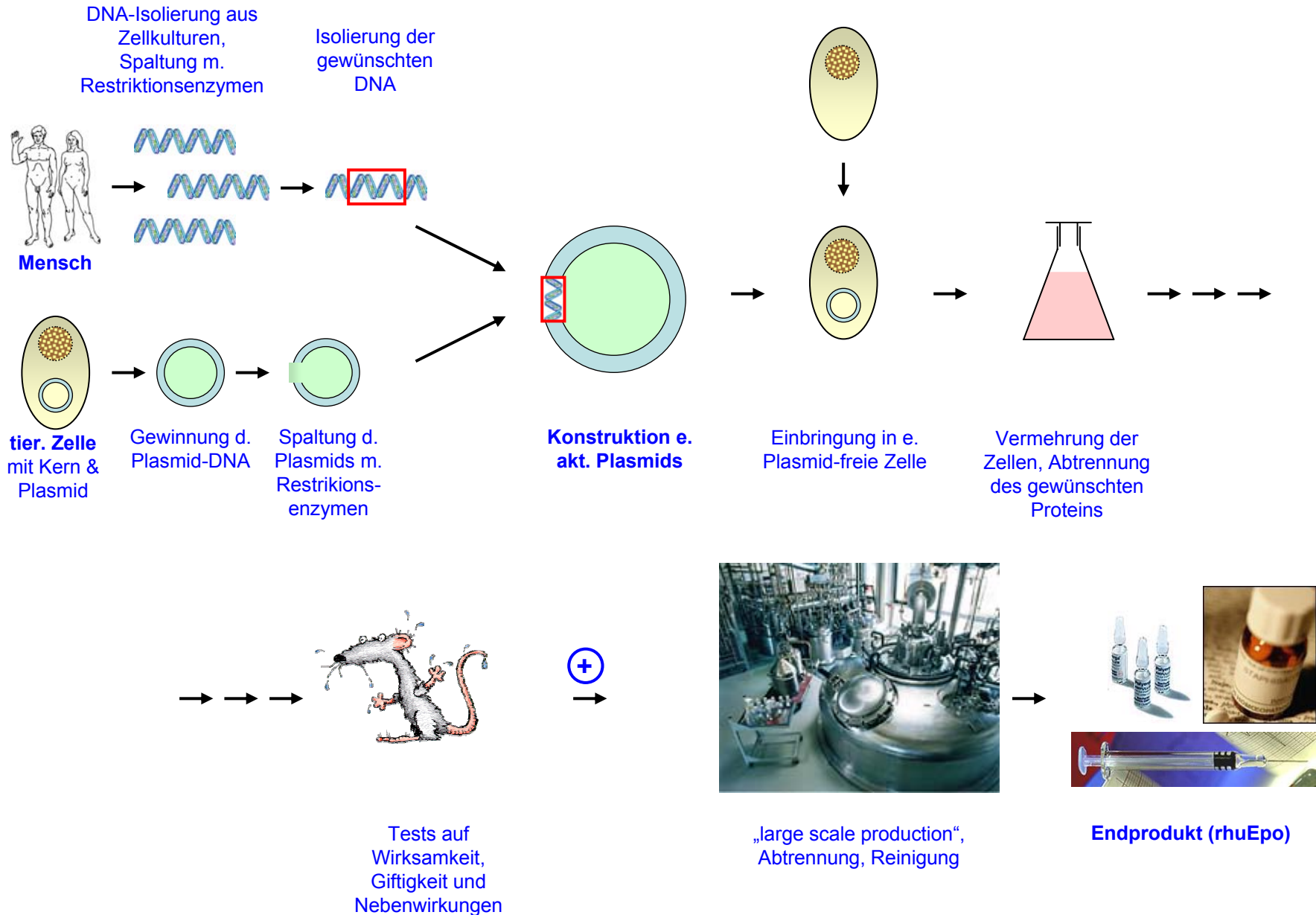
1977 – ~10 mg humanes Epo aus 2.550 Litern Urin isoliert
(Miyake et al., J Biol Chem 252, 5558, 1977)

1985 – Gen für humanes Epo isoliert und kloniert
(Jacobs et al., Nature 313, 806, 1985;
Lin et al., PNAS 82, 7580, 1985)

1986/87 – erste klinische Anwendung an Dialyse-Patienten
(Winearls et al., Lancet II, 1175, 1986;
Eschbach et al., New Engl J Med 316, 73, 1987)

1989/90 – rhuEpo für Europa und die USA zugelassen

Gentechnische Herstellung von Erythropoietin (rhuEpo)



Olympiasieger durch die Eierstöcke chinesischer Hamster

SPORT Heute wird in Bonn die Nationale Anti-Doping-Agentur gegründet. Der Albtraum für Biochemiker: Das Gendoping kann nur nachgewiesen werden, wenn man das „Gen-Taxi“ erkennt. Der Zauberkranke für Muskelwachstum ist bei Mäusen bereits erforscht

Von Michael Nickels

BONN. Deutschlands Radstar Jan Ullrich nimmt in einer Münchner Diskothek zwei Ecstasy-Tabletten – und geht prompt den unangemeldet erscheinenden Fahndern ins Netz: Dopingprobe positiv, unerlaubte Einnahme von Amphetaminen. Ringer-Olympiasieger Alexander Leipold und 5000-m-Olympiasieger Dieter Baumann weisen bei ihrer Dopingprobe erhöhte Nandrolonwerte auf – Leipold beruft sich auf die Einnahme von verunreinigten Nahrungsergänzungsmitteln, Baumann auf die durch Dritte vorgenommene Manipulation seiner Zahnpasta. Ob Schutzbehauptungen oder nicht, beide werden gesperrt.

Für die Dopingexperten, deren deutsche Zentrale mit der Nationalen Anti-Doping-Agentur seit heute in Bonn residiert, gehört der Nachweis dieser verbotenen Stoffe zum kleinen Einmaleins des täglichen Geschäfts.

Weitaus komplizierter war das schon der Dopingnachweis bei Johann Mühlegg. Der für Spanien startende Skilangläufer sorgte im Februar in Salt Lake City für den bisher größten Dopingkandal in der Geschichte der Olympischen Winterspiele. Überlegen hatte der Bayer aus Grainau die Goldmedaille über 30 km Freistil und in der Verfolgung gewonnen. Die obligatorische Dopingprobe fiel negativ aus.

Dann sein dritter Lauf zum Olympia-Gold: Auch über 50 Kilometer war der 31-Jährige konkurrenzlos. Doch dann kam die Nachricht aus dem Labor: Blutdoping! Mühlegg hatte sich mit der Substanz Darbepoetin alfa (NESP) gedopt – einer Substanz, die erst seit Juni 2001 auf dem Markt war und wirksamer ist als das Blutdopingmittel Erythropoietin (EPO).

EPO vermehrt die roten Blutkörperchen, so dass mehr Sauerstoff transportiert werden kann und so bei Ausdauerathleten Leistungssteigerungen zwischen zehn und

15 Prozent möglich sind. Doch die neuere Wirksamkeit von NESP hat für den manipulationswilligen Athleten seinen Preis: Während die Verabreichung von EPO nur etwa achteinhalb Stunden nachweisbar ist, lässt sich die intravenöse Injektion von NESP 23,5 Stunden im Blut beweisen. Diese verhältnismäßig lange Nachweisbarkeit wurde Mühlegg zum Verhängnis – er war nach seinen bereits gewonnenen zwei Goldmedaillen allzu sorglos gewesen.

Doch der Fall Mühlegg machte auch das Problem der internationalen Dopingfahnder deutlich: Zum ersten Mal konnten in Salt Lake City verlässliche EPO-Kontrollen durchgeführt werden, aber keiner weiß, wie lange EPO, das seit 1988 gentechnisch hergestellt werden kann, und die artverwandten Medikamente bereits vorher von Sportlern bereits angewandt wurden. Das verwandte Darbepoetin ist in der EU und in den USA als Medikament gegen Blutarmut und chronische Nierenprobleme zugelassen. Es wird aus genetisch veränderten Eierstöcken chinesischer Hamster gewonnen. Dazu werden den weibchen die Eierstöcke entnommen, wenn deren Junge fünf Monate alt sind. Die Tiere gelten dann als besonders aggressiv – optimale Voraussetzung also für Leistungssteigerungen bei Sportlern!

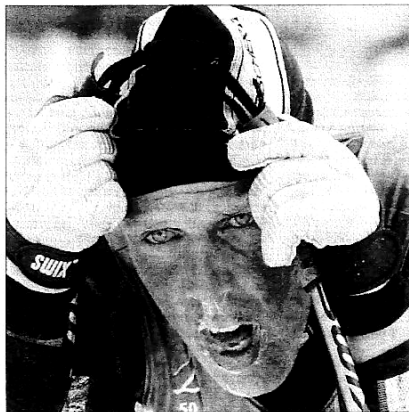
Doch während den Dopingfahndern in ihrer Jagd nach den illegalen Leistungsdrogen mit dem Nachweis der künstlichen EPO-Einnahme ein großer Schritt nach vorne gelungen ist, stehen sie bereits wieder vor der nächsten großen Herausforderung. Der Nachweis des Missbrauchs gentechnisch hergestellter Substanzen war nur der erste Schritt, in Zukunft droht das Doping per Gentherapie. Ein erschreckendes Szenarium, denn dabei wird ein Gen in die Körperzellen eingeschleust – entweder direkt in den Muskel gespritzt oder mit Hilfe eines „Gen-Taxis“ an seinen Bestimmungsort transportiert. Diese so ge-

Des Dopings überführt: Dieter Baumann, hier nach seinem Olympiaerfolg über 5000 m 1998 in Barcelona. FOTO: DPA

nannten „Turbo“-Gene, die entsprechende Leistungssteigerungen bewirken, sind in der Menge zu produzieren, denn das Gendoping ist möglich, denn es bräute Hormon, spricht zu 100 Prozent „normales“ Hormon. Ein Albtraum für die Manipulatoren: Die Methode nachzuweisen jene „Gen-Taxis“ oder aber auf den Zellen hoffen, die Gen „andockt“.

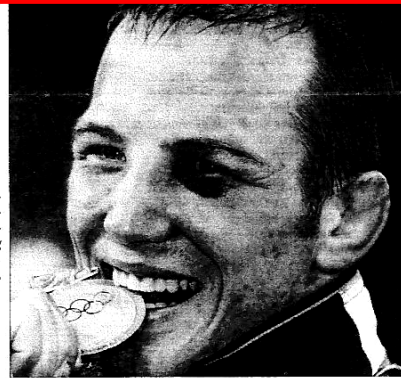


... Es wird aus gentechnisch veränderten Eierstöcken chinesischer Hamster gewonnen. Dazu werden den Weibchen die Eierstöcke entnommen, wenn deren Junge fünf Monate alt sind. Die Tiere gelten dann als besonders aggressiv - optimale Voraussetzungen also für Leistungssteigerungen bei Sportlern.



Des Dopings überführt: Alexander Leipold, hier nach seinem Olympiaerfolg bei Olympia 2002 in Salt Lake City. FOTO: DPA

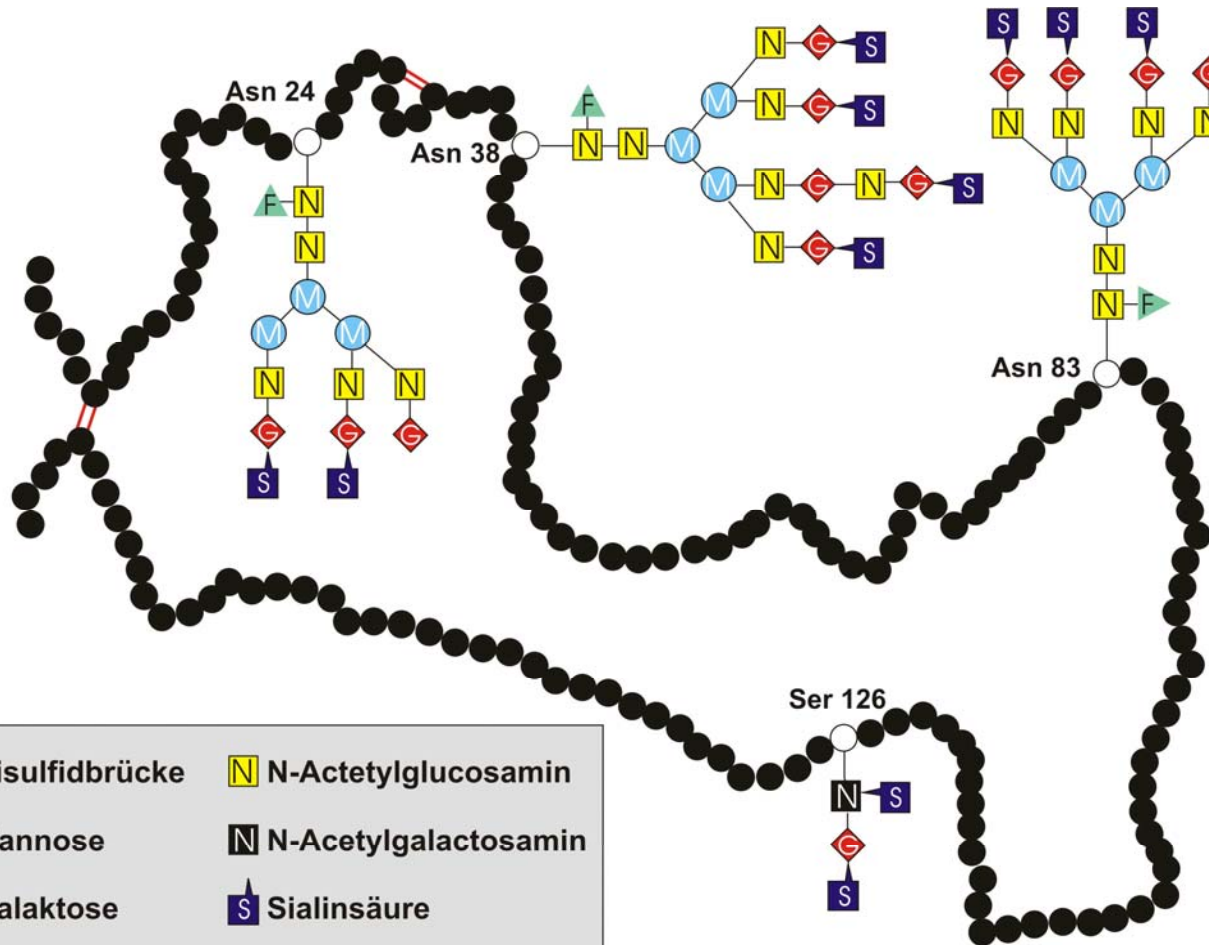
Des Dopings überführt: Johann Mühlegg, hier nach seinem Olympiaerfolg 2000 in Sydney. FOTO: DPA



über Jahre hinweg, vielleicht auch ein Leben lang wirken – mit möglicherweise verheerenden gesundheitlichen Folgen. Versuche einer US-amerikanischen Firma zeigten das nachdrücklich: Forscher spritzten in einer Studie Affen zusätzliche EPO-Gene. Die Anzahl der roten Blutkörperchen stieg derart dramatisch an, dass das Blut der Versuchstiere regelmäßig verdünnt werden musste, um sie am Leben zu erhalten.

Den Dopingforschern ist angesichts dieser Projekte klar: Sobald es eine Gentherapie gibt, die Muskeln von kranken oder alten Menschen gezielt wachsen lässt, wird sie auch von Leistungssportlern und ihren Betreuern missbraucht werden. Thomas Bach, deutscher Vizepräsident des Internationalen Olympischen Komitees, sieht Schlimmes voraus: „Ich habe die Horrorvision, dass mit dem Gen-Doping über den Sport ein Sturm hereinbricht, der alles, was bisher war, wie ein laues Lüftchen erscheinen lässt.“

Strukturelle Eigenschaften von Epo & rhuEpo



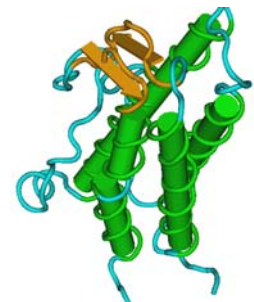
165 AS

MG ~34 kDa

KH-Anteil ~40%

(1× O-glykosidisch,
3× N-glykosidisch)

HWZ ~8 h



Tertiärstruktur mit 4 anti-
parallelen α -Helices

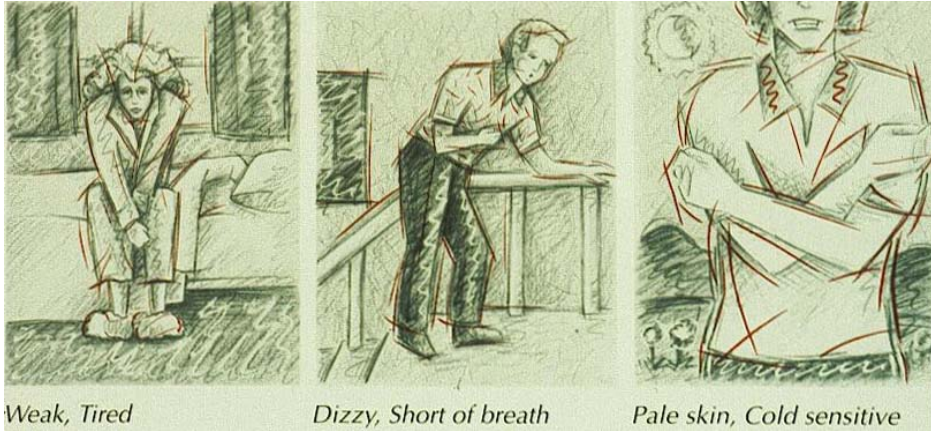
Indikationen für rhuEpo

- Anämie bei chronischem Nierenversagen (Dialyse & Prädialyse)
- Anämie bei malignen Erkrankungen (Tumoranämie)
- Steigerung der autologen Blutgewinnung
- „Boosterung“ der Erythropoiese vor großen Operationen
- Vorbeugung der Frühgeborenen-Anämie

Potentielle Indikationen für rhuEpo

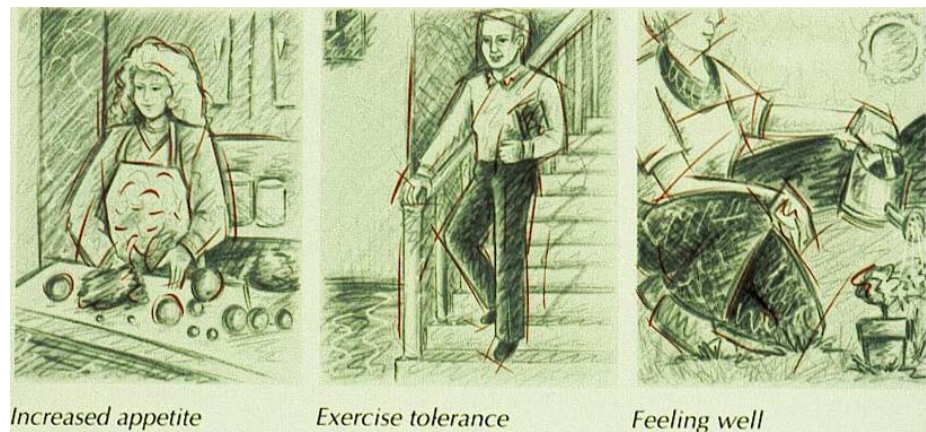
- Anämie nach chronischen Infektionen oder Entzündungen
- Anämie bei HIV-Infektionen
- Anämie bei Diabetes mellitus
- Kardioprotektion nach Herzinfarkt
- Neuroprotektion nach Schlaganfall oder Schizophrenie
- etc.

Klinischer Einsatz von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhuEpo)



Vorher ...

... und nachher !

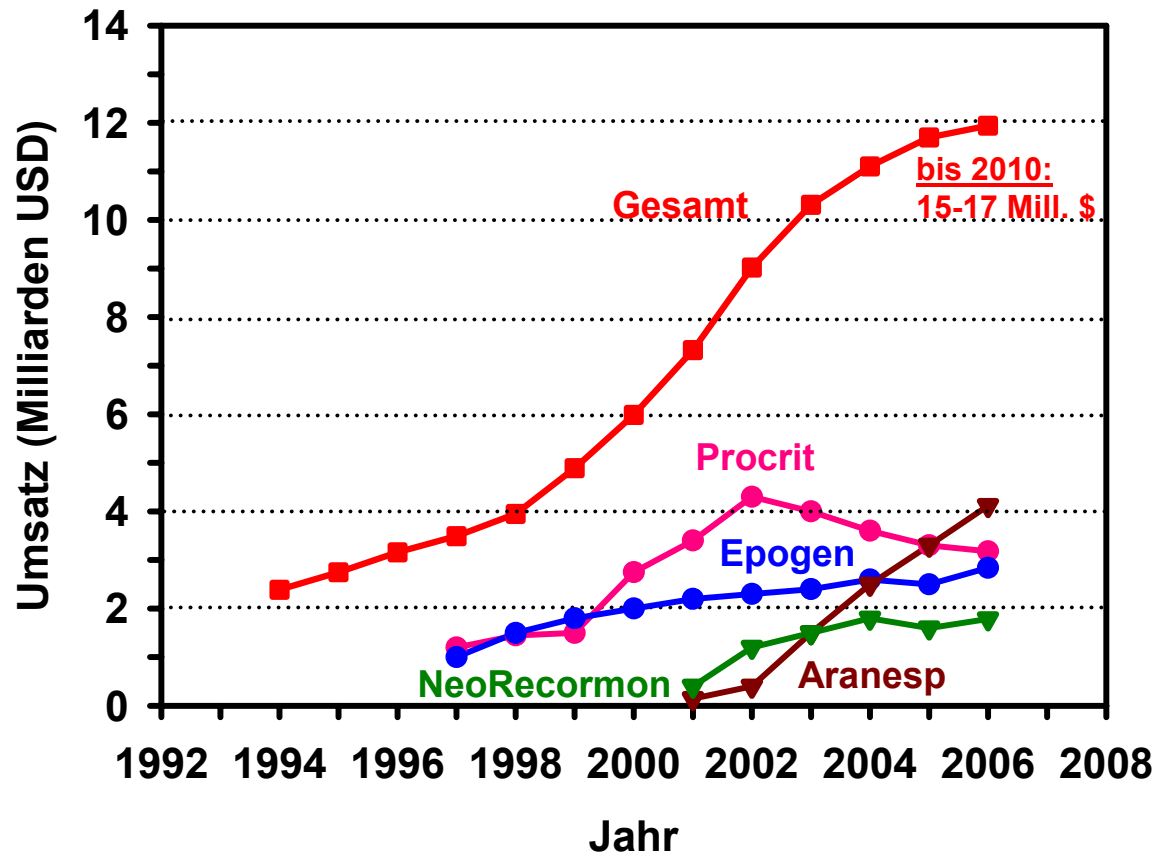


Klinischer Einsatz von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhuEpo)



post-Epo

Weltweite Marktdaten der gängigsten Epo-Präparate



Anteile am Weltmarkt:

- 57% Nordamerika
- 23% Europa
- 11% Japan
- 9% Rest der Welt

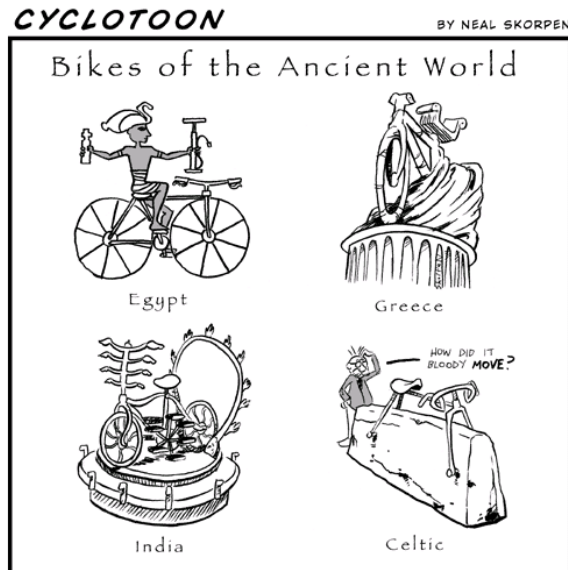
Anteil der Firmen:

- 49% Amgen / Kirin
- 32% J & J
- 16% Roche / Chugai

Weltweit werden gegenwärtig circa **3.500.000** Patienten mit rekombinantem Epo behandelt.

Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
- 3. RhuEpo und seine Verwandten**
4. Doping mit rhuEpo
5. Nachweis von rhuEpo
6. „Alternative“ zum rhuEpo



Erythropoietine der ersten Generation



Epoetin α

EPOGEN[®]

Amgen

CHO-Zellen

(seit 1989)

ESPO[®]

(i. Japan)

Kirin

(Brauereikonzern; Amgen-Lizenznehmer)

(seit 2001)

Procrit[®]

(i.d. USA)

Johnson & Johnson

(Eigenentwicklung unter Amgen-Lizenz)

(seit 1990)

Eporex[®]

(außerhalb USA)

Epoxitin[®] / Globuren[®]

(i. Italien)

Epopen[®]

(i. Spanien & Portugal)

(Esteve Laboratorios Pensa)

(Arzneimitteldistributor)

Epoglobin[®]

(i. Polen & Russland)

(Jelfa Pharmaceuticals)

(Arzneimitteldistributor)

Epox[®]

(i. Polen)

(Genexo)

(Arzneimitteldistributor)

Eritrogen[®]

(i. Bolivien)

(Laboratories Bagó)

(Arzneimitteldistributor)



ERYPO[®]

(in Europa)

Janssen-Cilag

(Tochtergesellschaft von J. & J.)

(seit 1990)

Erythropoietine der ersten Generation (Fortsetzung)

★ Epoetin β	NeoRecormon®	Boehringer Mann. CHO-Zellen	(seit 1990)
		(seit 1997: Hoffmann-La Roche)	
	Epogin®	Chugai	(seit 2002)
	(i. Japan)	(Tochtergesellschaft von Roche)	

Epoetin ω	Epomax®	Elanex Pharma BHK-Zellen	
	(i. Osteuropa)	(seit 2001: Baxter International)	
	Hemax®	Hindustan Antibiotics	
	(i. Indien)	(Baxter-Lizenznehmer)	
	Hemax®	Bio Sidus	
	(i. Argentinien)		

Originalpräparate der ersten Generation:



Epogen® (Amgen)



Eprex® (Ortho Biotech)



Procrit® (Johnson & Johnson)



NeoRecormon® (Roche)

Nachteile der bisherigen Erythropoietine

- Protein-basierte Therapie $\Rightarrow$ Präparate müssen injiziert werden
- instabil bei Raumtemperatur $\Rightarrow$ geschlossene Kühlkette erforderlich
- Risiko der Immunogenität (PRCA)
- Kosten (!!!!!)

Was bringt uns die Zukunft ???

Erythropoietine der zweiten Generation



Darbepoetin α

Aranesp[®]

Amgen

CHO-Zellen

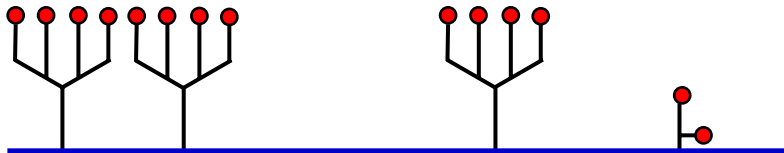
(seit 2001)

weitere Seitenketten
(HWZ: 25 h)

Nespo[®]
(i. Italien)

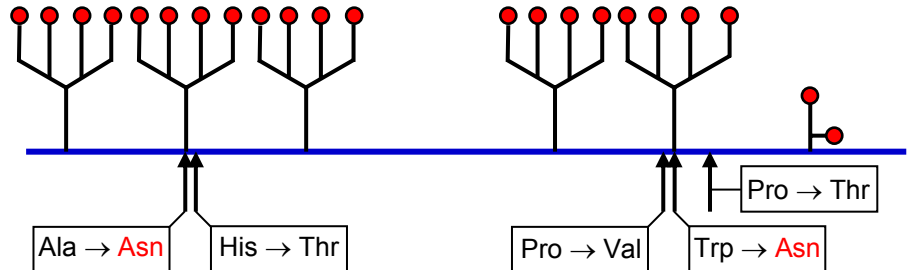
Dompe Biotec
(Amgen-Lizenznehmer)

Epoetin α/β



- 3 N-gebundene KH-Ketten
- MG 30.400 D
- 40% KH-Anteil
- HWZ ~8 h

Darbepoetin α



- 5 AS ausgetauscht
- 5 N-gebundene KH-Ketten
- MG 38.500 D
- 52% KH-Anteil
- HWZ ~25 h

Erythropoietine der zweiten Generation



Darbepoetin α

Aranesp[®]

Amgen

CHO-Zellen (seit 2001)
weitere Seitenketten
(HWZ: 25 h)

Nespo[®]
(i. Italien)

Dompe Biotec
(Amgen-Lizenznehmer)



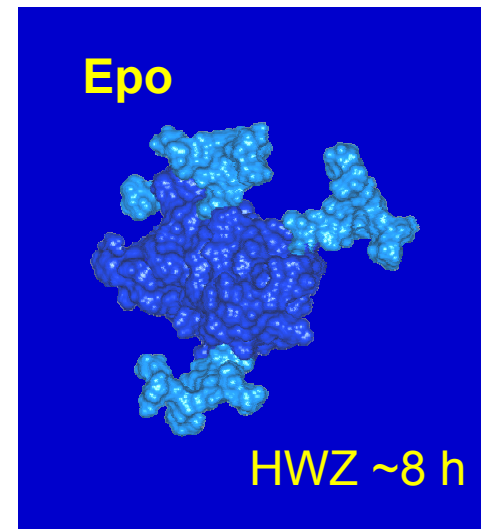
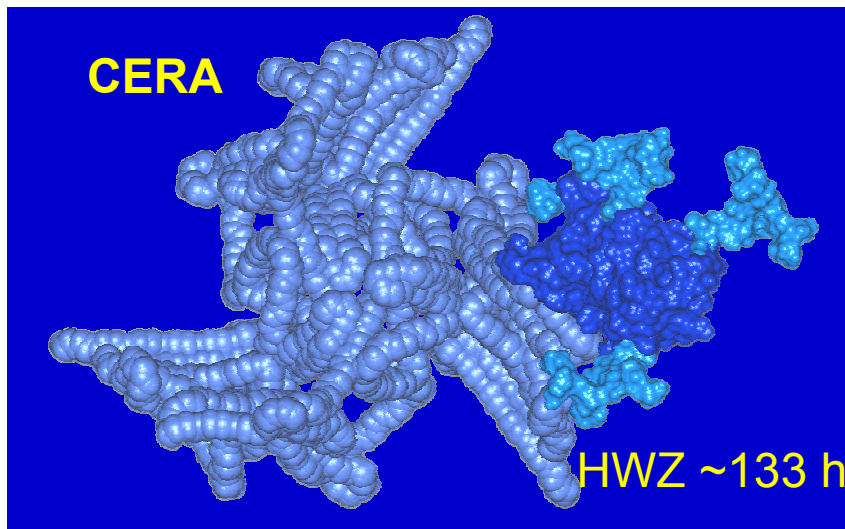
CERA

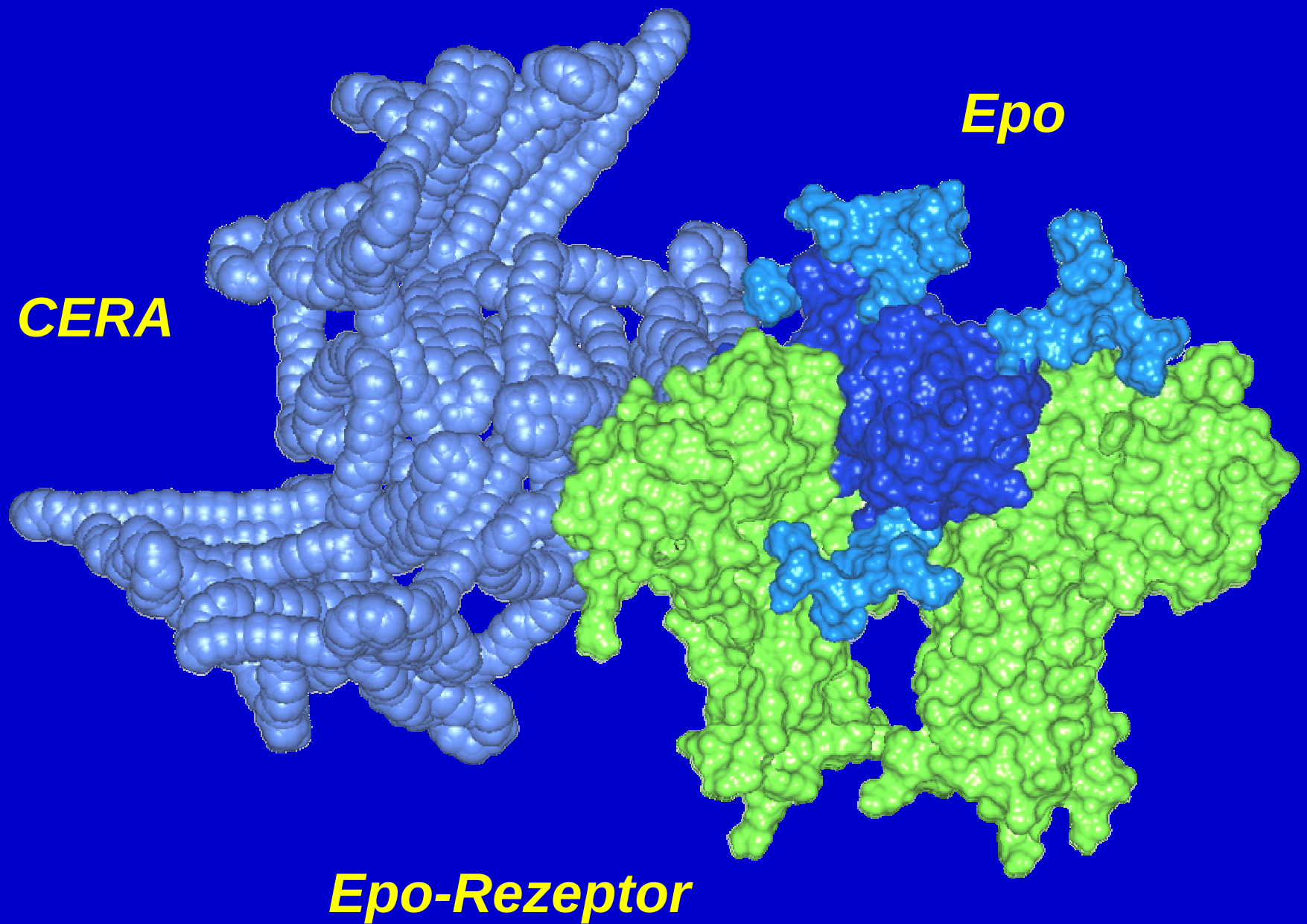
Mircera[®]

Roche

(Continuous Erythropoiesis Receptor Activator)

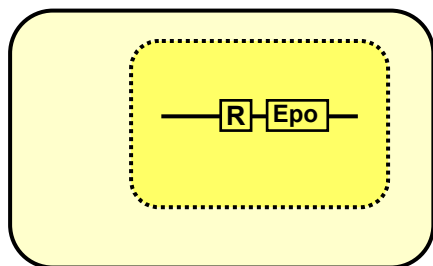
Bindung von Epoetin β an
Polymer ("PEGylierung")
(MG: 66 kDa; HWZ: 133 h)
(seit 2007)



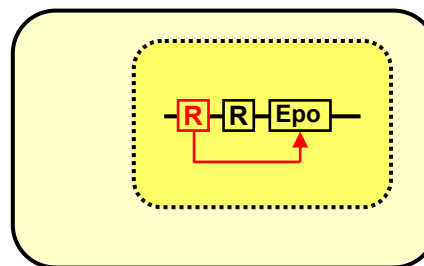
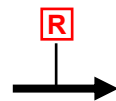


Erythropoietine der zweiten Generation

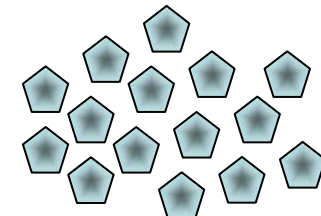
★	Darbepoetin α	Aranesp [®]	Amgen	CHO-Zellen weitere Seitenketten (HWZ: 25 h) (seit 2001)
		Nespo [®] (i. Italien)	Dompe Biotec (Amgen-Lizenznehmer)	
★	CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator)	Mircera [®]	Roche	Bindung von Epoetin β an Polymer ("PEGylierung") (MG: 66 kDa; HWZ: 133 h) (seit 2007)
★	Epoetin δ	Dynepo [®]	Sanofi-Aventis / Shire Pharmaceut.	humane Zellen HT-1080 (Fibrosarkom-Zellen) (seit 2007)



R – regulatorische DNA-Sequenz („off“-Position)



R – „Bypass“-DNA-Sequenz („on“-Position)



Protein (Epo)

Shire

NEU

DYNEPO[®]
EPOETIN DELTA

europaweite
Zulassung seit
dem
15. März 2007



**Das erste EPO
aus Humanzellen**

i.v. und s.c.

Innovativ
&
wirtschaftlich

**30 %
unter Festbetrag
1.575 €
Ersparnis
pro Patient und Jahr***

Der Preiskrieg
beginnt.

* Basis: Festbetrag; Wochendosis 3 x 2.000 IE

Dynepo[®] 1.000 IE/0,5 ml; 2.000 IE/0,5 ml; 3.000 IE/0,3 ml; 4.000 IE/0,4 ml; 10.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Wirkstoff:** Epoetin delta. **Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze: 1.000 IE/0,5 ml; 2.000 IE/0,5 ml; 3.000 IE/0,3 ml; 4.000 IE/0,4 ml; 10.000 IE/0,5 ml enthält 1.000 IE pro 0,5 ml (2.000 IE/ml); 2.000 IE pro 0,5 ml (4.000 IE/ml); 3.000 IE pro 0,3 ml (10.000 IE/ml); 4.000 IE pro 0,4 ml (10.000 IE/ml); 10.000 IE pro 0,5 ml (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta. Sonstige Bestandteile: Natriumhydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Epoetin delta oder einem der Hilfsstoffe von Dynepo[®]. Unkontrollierte Hypertonie. **Nebenwirkungen:** Häufig (> 1/100, < 1/10): Hypertonie, an der Applikationsstelle: zugangsbezogene Thrombosen, Kopfschmerzen, Gichtschmerzen. Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Polyzithämie, Thrombozytose, Durchfall, Übelkeit, Pruritus, an der Applikationsstelle: Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Blutung), Grippe-ähnliche Symptome. Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Krämpfe. Blutchemische Werte: einschließlich Kreatinin und Kalium, steigen selten während einer Dynepo[®]-Therapie an. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Fachinformation:** Oktober 2006. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd., Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Großbritannien. Örtlicher Vertreter: Shire Deutschland GmbH & Co. KG, 50769 Köln.

Shire

Erythropoietine der zweiten Generation

★	Darbepoetin α	Aranesp [®]	Amgen	CHO-Zellen weitere Seitenketten (HWZ: 25 h) (seit 2001)
		Nespo [®] (i. Italien)	Dompe Biotec (Amgen-Lizenznehmer)	
★	CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator)	Mircera [®]	Roche	Bindung von Epoetin β an Polymer ("PEGylierung") (MG: 66 kDa; HWZ: 133 h) (seit 2007)
★	Epoetin δ	Dynepo [®]	Sanofi-Aventis / Shire Pharmaceut.	humane Zellen HT-1080 (Fibrosarkom-Zellen) (seit 2007)

Repoxygen

Oxford Biomedica Gen-Vektor
($\Rightarrow$ Thomas Springstein)

???

Syntonix
Epo-Fc
(Inhalationspräparat)

CEPO
(carbamyliertes Epo)

Warren Pharmac. Kopplung der Lysine an
Carbamylreste
(Aff. zu neuron. Rezept. $\uparrow$)

Erythropoietine der zweiten Generation (Fortsetzung)

Go-Epo

GenOdysee

SNP-Variante, um 50% gesteigerte Aktivität

???

GlykoFi

huEpo aus Hefe

FG-2216

FibroGen

Prolylhydroxylase-Hemmer (HIF-Stabilisator)

NTx-265

Stem Cell Therapeutics

Kombination von hCG & Epo

MEN 11303

Menarini

Fusionsprot. Epo/GM-CSF

etc.

....

....

einige Nachfolgepräparate:



Epocrin® (Biopharma)



Eritrogen® (Bago)



Eporon® (CJ Corp)



Hemax® (Bio Sidus)



Shanpoietin® (Shantha)

In Deutschland zugelassene Erythropoietine

★	Epoetin α	EPOGEN®	Amgen	CHO-Zellen	(seit 1989)
★		ERYPO® (in Europa)	Janssen-Cilag (Tochtergesellschaft von J. & J.)		(seit 1990)
★	Epoetin β	NeoRecormon®	Boehringer Mann. (jetzt Hoffmann-La Roche)	CHO-Zellen	(seit 1990)
★	Darbepoetin α	Aranesp®	Amgen	CHO-Zellen weitere Seitenketten (HWZ: 25 h)	(seit 2001)
★	CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator)	Mircera®	Roche	Bindung von Epoetin β an Polymer ("PEGylierung") (MG: 66 kDa; HWZ: 133 h)	(seit 2007)
★	Epoetin δ	Dynepo®	Sanofi-Aventis / Shire Pharmaceut.	humane Zellen HT-1080 (Fibrosarkom-Zellen)	(seit 2007)

Epo-Mimetika (EMP's)

SEP

(Synthetic Erythropoietic Protein)

Hematide

PBI-1402

PT-401

AG-EM-0040

Gryphon Therap. 166 AS, Polymerkonstrukt,
HWZ 20 h

Affymax zykl. Polypeptid

ProMetic Biosc. niedermolekul. Epo

DNA Print Genom. Epo-Dimer

AplaGen PEGyliertes Epo-Mimetik.



Original ?



Fälschung ?

Nachahmer-Präparate („Biosimilars“)

(Plagiate zu Epoetin α)

Indien:

Emcure
Wockhardt
Zydus Biogen
Ranbaxy
Shantha Biotechn.
Intas Pharmaceut.
Claris Lifesciences
Biocon

Vintor[®], Epofer[®]
Wepox[®]
Zyrop[®]
Ceriton[®]
Shanpoietin[®]
EpoFit[®], Erykine[®]
Epotin[®]
Epo α [®]

China:

Dragon Biotech (Canada)
Refinex Medical
Medichem
Supertrade International
Beijing 4-Rings Biopharm.
Shandong Kexing Bioph.
Kelun Biopharm.
Shenyang Sunshine Pharm.
GeneTech Biotechnology

SEPO[®]
EpoSino[®]
Epiao[®] (Marktanteil 40%)
GerEpo[®]

Vietnam:

Nanogenpharma

Bioetin[®]

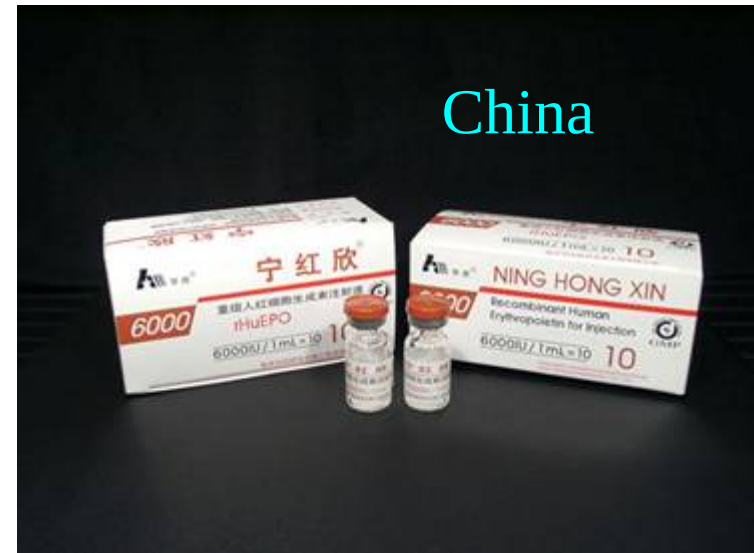
Nachahmer-Präparate („Biosimilars“; Fortsetzung)

<u>Süd-Korea:</u>	CJ Corp Dong-A Pharmaceut. LG Lifescience	Epokine® Eporon® Espogen®
<u>Brasilien:</u>	Cristália	rezeptfreies (!!!) Epo
<u>Kuba:</u>	Heber Biotec Cimab S.A.	Heberitro® EpoCim®
<u>Südafrika:</u>	Bioclones	Repotin®
<u>Ägypten:</u>	Eipico Amoun Pharmaceut. Sedico T3A Pharma	Epoform® Erythropoietin® Epoetin® Pronivel®
<u>Israel:</u>	InSight Biopharmaceut.	???
<u>Kroatien:</u>	Pliva	Epoetal®
<u>Ukraine:</u>	Biopharma	Епоскрин (Епокрин®)
<u>England:</u>	GeneMedix Therapeutic Proteins	Epostim® TheraPoietin®
<u>USA:</u>	Protein Sciences	Epogen®

Nachahmer-Präparate von Epoetin α („Biosimilars“) werden weltweit vermarktet

Problem: Die Präparate sind

- oft von variabler Qualität,
- oft von variabler Aktivität,
- oft nicht korrekt beschriftet.



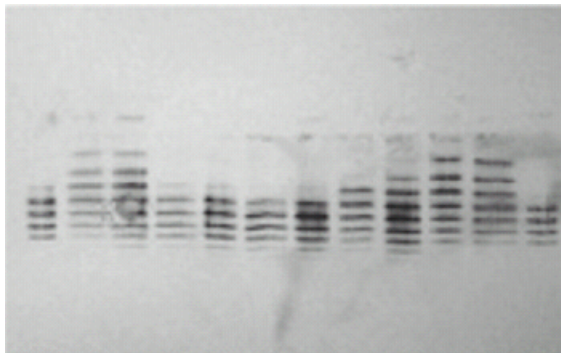
Epoetal®

ab Oktober 2006

Epoetins Biosimilars: How Similar Are They?

Huub Schellekens, Utrecht University (Eur J Hosp Pharm 3, 43, 2004)

Probe	Herkunft	Epo-Konz. (Soll)	Osmolalität	Protein- Konz.	Ist-Konz (Ist)	Fremd- Epo	Bemerkungen
IA	Korea	2.000		↓	184%	+	unbek. Komp.
IB	Korea	4.000			105%	+	
IIA	Korea	2.000	↑		119%		
IIB	Korea	10.000	↑		137%	+	
IIIA	Korea	2.000	↑	↑	189%		
IIIB	Korea	10.000	↑	↑	226%	+	
IV	Argentinien	2.000		↓		+	
V	Argentinien	10.000	↑		115%	+	unbek. Komp.
VI	Indien	4.000	↑			+	unbek. Komp.
VII	China	10.000	↑		71%	+	
VIII	China	6.000		↑	75%	+	



E*) IA IB IIA IIB IIIA IIIB IV V VI VII VIII

Epo-Isoformen der
einzelnen Proben
(IEF/Western Blot;
E - Eprex®)

„Schmidt“-Studie

12 Stichproben von Epoetin α von Herstellern außerhalb USA und Europa

(Arg Bras Endocrinol Metab 47, 183-189, 2003)

Stichprobe	deklarierte Wirkstärke (IE/ml)	maximal erlaubter Endotoxin-Gehalt (EE/ml)	nachgewiesener Endotoxin-Gehalt (EE/ml)
I	4.000	5,0	1,0–1,9
II	4.000	5,0	<0,06
III	4.000	5,0	61,4–122,9
IV	10.000	12,5	2,4– 4,8
V	4.000	5,0	0,48–0,96
VI	4.000	5,0	0,24–0,48
VII	4.000	5,0	9–15
VIII	4.000	5,0	<0,06
IX	10.000	12,5	0,48–0,96
X	4.000	5,0	0,24–0,48
XI	4.000	5,0	<0,06
XII	2.000	2,5	490

Gehalt an bakteriellen Endotoxinen war bei drei Proben unerlaubt und erschreckend hoch.



Carton closure label

Hold box with carton closure label facing upward. View the color shift on the carton closure label in a well lit environment with the light source in front of you.

Auch das gibt es: Fälschungen

AMGEN



Blue Amgen logo is seen when held at waist height.

AMGEN



Purple Amgen logo seen when held just below eye level.

COUNTERFEIT



Blue Amgen logo is seen when held at waist height.

COUNTERFEIT



Blue Amgen logo remains when held just below eye level.

Nachahmer-Präparate („Biosimilars“; Fortsetzung)

Deutschland:

Stada
Hospira
Hexal
Sandoz
Medice

Silapo®
Retacrit®
Epoetin alfa Hexal®
Binocrit®
Abdeamed®

(Zulassung: 2007)

Therapeutic Proteins
Ratiopharm
NewLab BioQuality

TheraPoietin®
???
???

...



Nachahmer-Präparate („Biosimilars“; Fortsetzung)

Der Preiskrieg
geht weiter.

Epoetin alfa HEXAL®
Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Epoetin alfa **NEU!**

Wirtschaftliche Anämie¹-Therapie

bis zu 28% unter Festbetrag²

Epoetin alfa HEXAL® 4000 I.E./0,4 ml
Injektionslösung in einer Fertigspritze

Epoetin alfa

Injektionslösung in einer Fertigspritze
6 Fertigspritzen mit je 0,4 ml

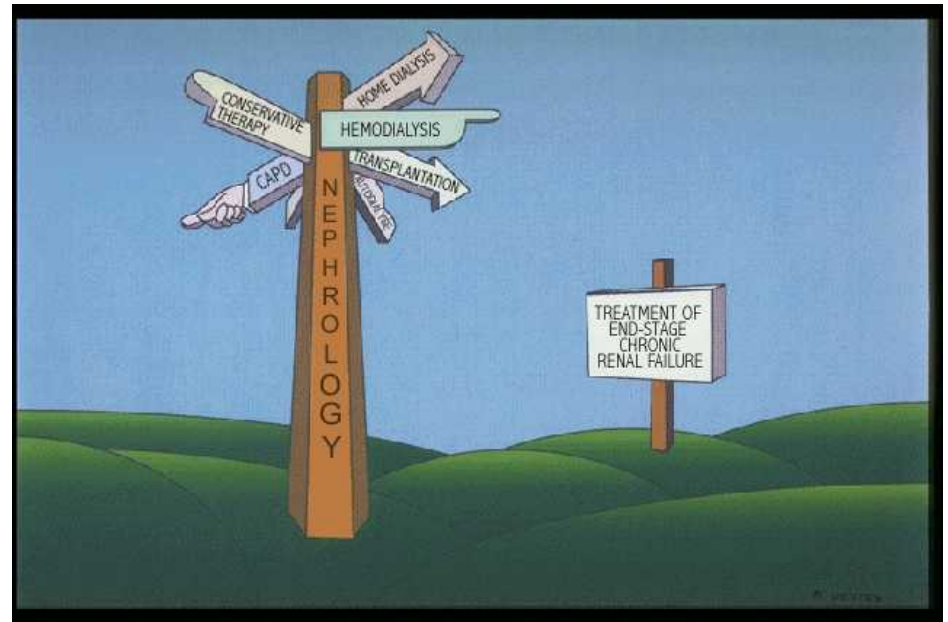
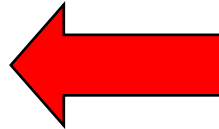
Arzneimittel Ihres Vertrauens

- Das erste Biosimilar aus der HEXAL-Entwicklung „made in Germany“
- In Wirkstärken von 1000 bis 10000 I.E. erhältlich
- Vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil zum Referenzprodukt in den zugelassenen Indikationen³
- Wirtschaftliche Therapieoption: Preisvorteil von bis zu 28% gegenüber Festbetrag²

¹ bei Erwachsenen i.v. Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung und unter Peritonealdialysebehandlung, i.v. Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei nicht dialyspflichtiger Niereninsuffizienz, s.c. Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko der Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht
bei Kindern i.v. Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung
² im Vergleich zum Festbetrag des Referenzproduktes (Eprex®), Stand Lower-Tier: 01.11.2007
³ vgl. European Public Assessment Report for Epoetin alfa HEXAL® (H-C-726)

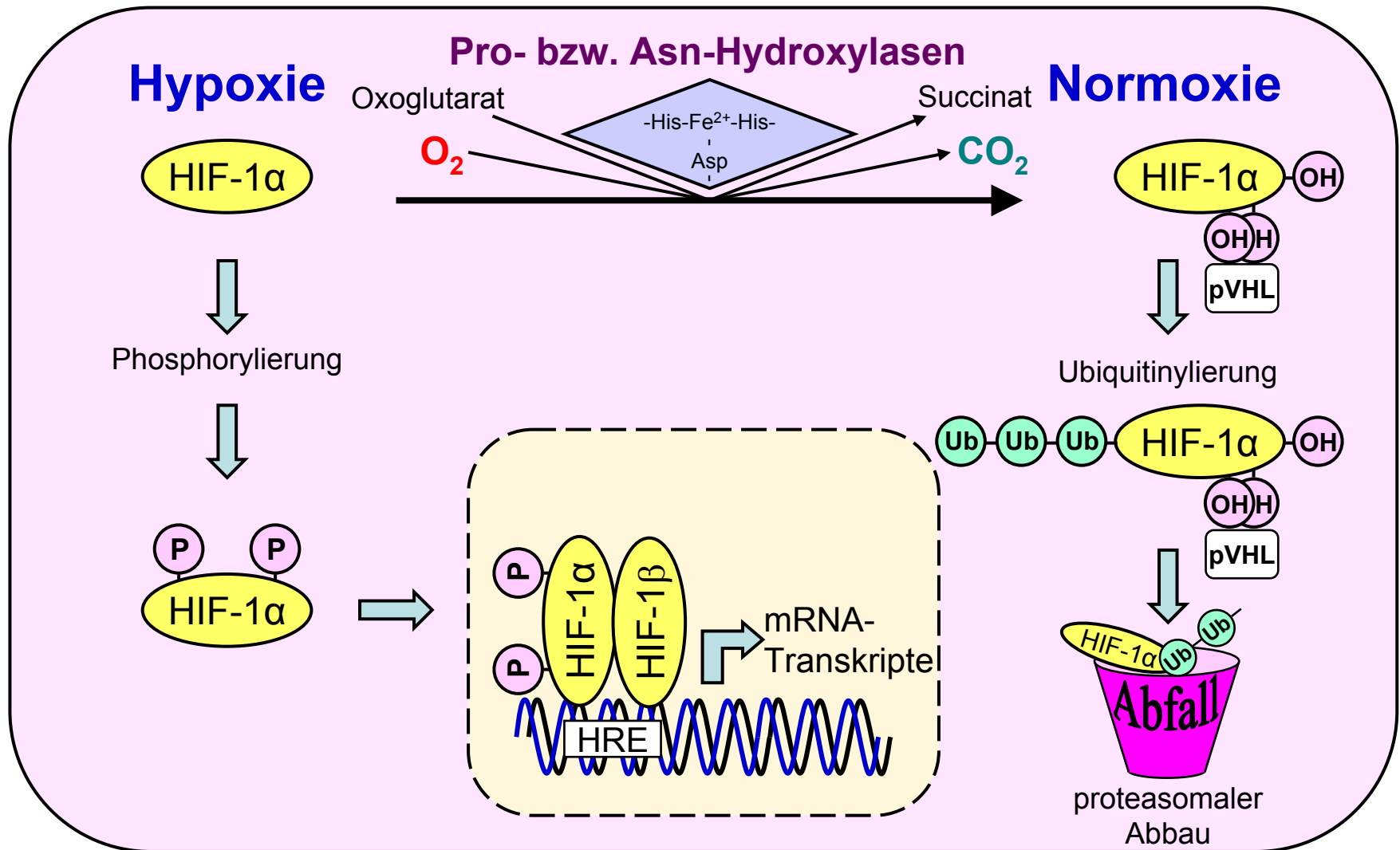
Quo vadis, Epo?

- Epoetin α/β
- Darbepoetin α , Epoetin δ
- C.E.R.A., CEPO
- Epo-Mimetika (SEP, Hematide)
- Epo-Biosimilars
- Epo-Fusionsproteine
- HCP-Inhibitoren
- Epo-Gentherapie
- HIF-Stabilisatoren
- GATA-Inhibitoren



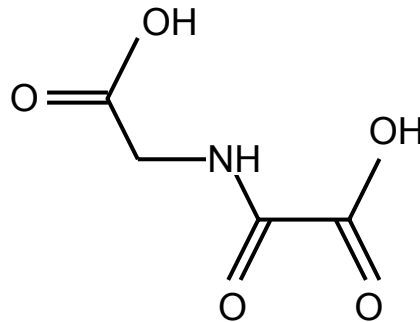
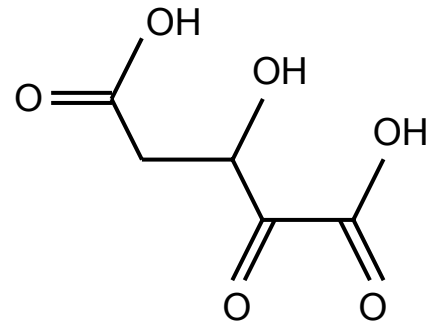
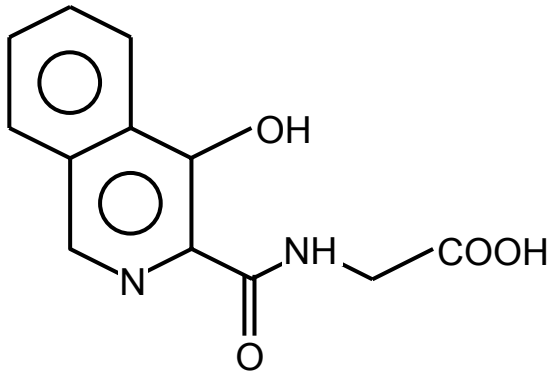
Quo vadis, Epo?

HIF-Komplex-Stabilisatoren

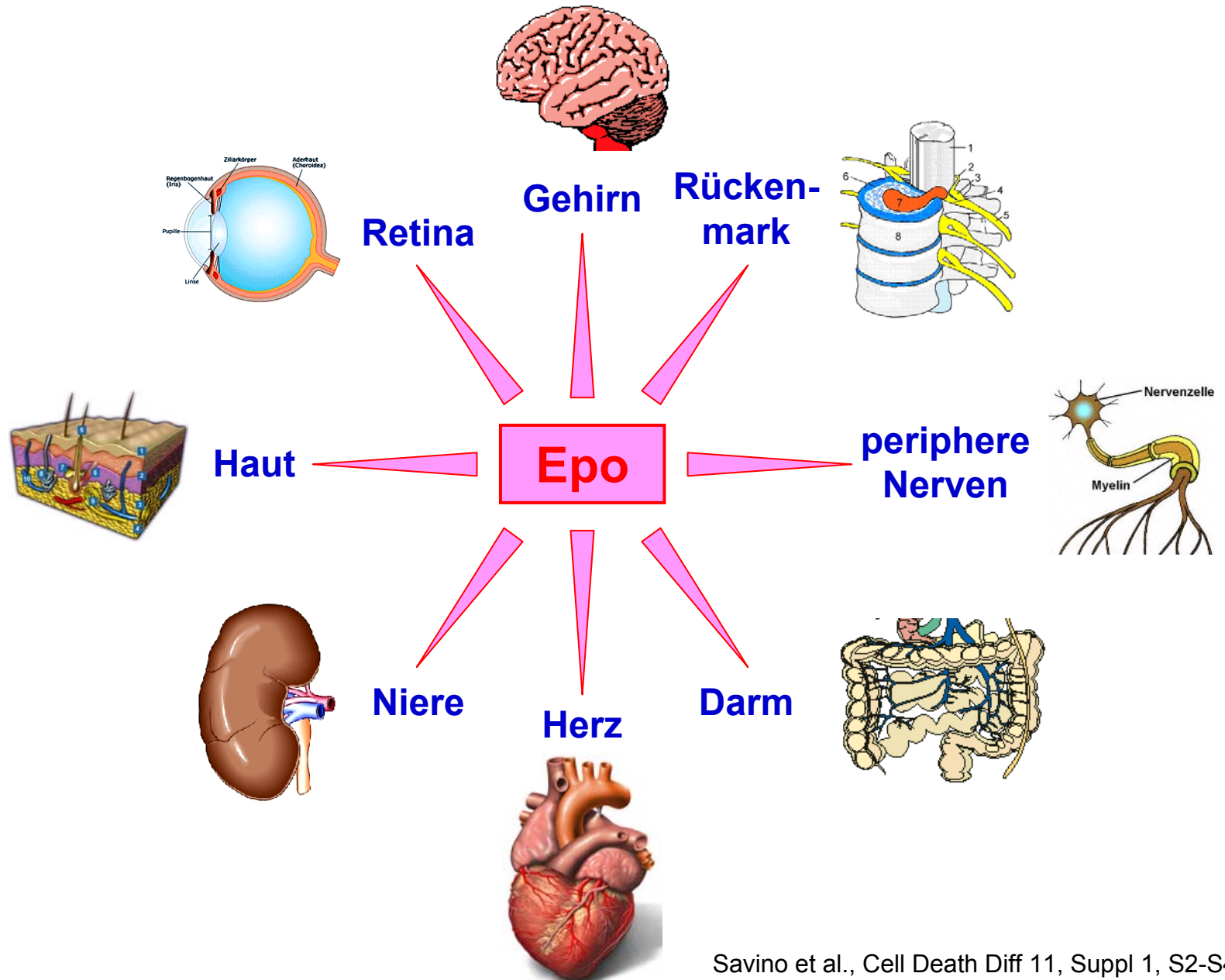


Quo vadis, Epo?

HIF-Komplex-Stabilisatoren

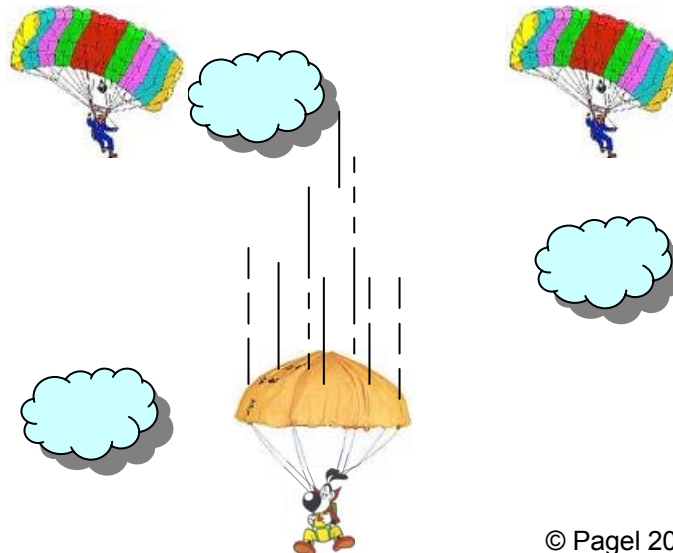


Epo – ein Therapeutikum für alle Zwecke ?



Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
3. RhuEpo und seine Verwandten
- 4. Doping mit rhuEpo**
5. Nachweis von rhuEpo
6. „Alternative“ zum rhuEpo



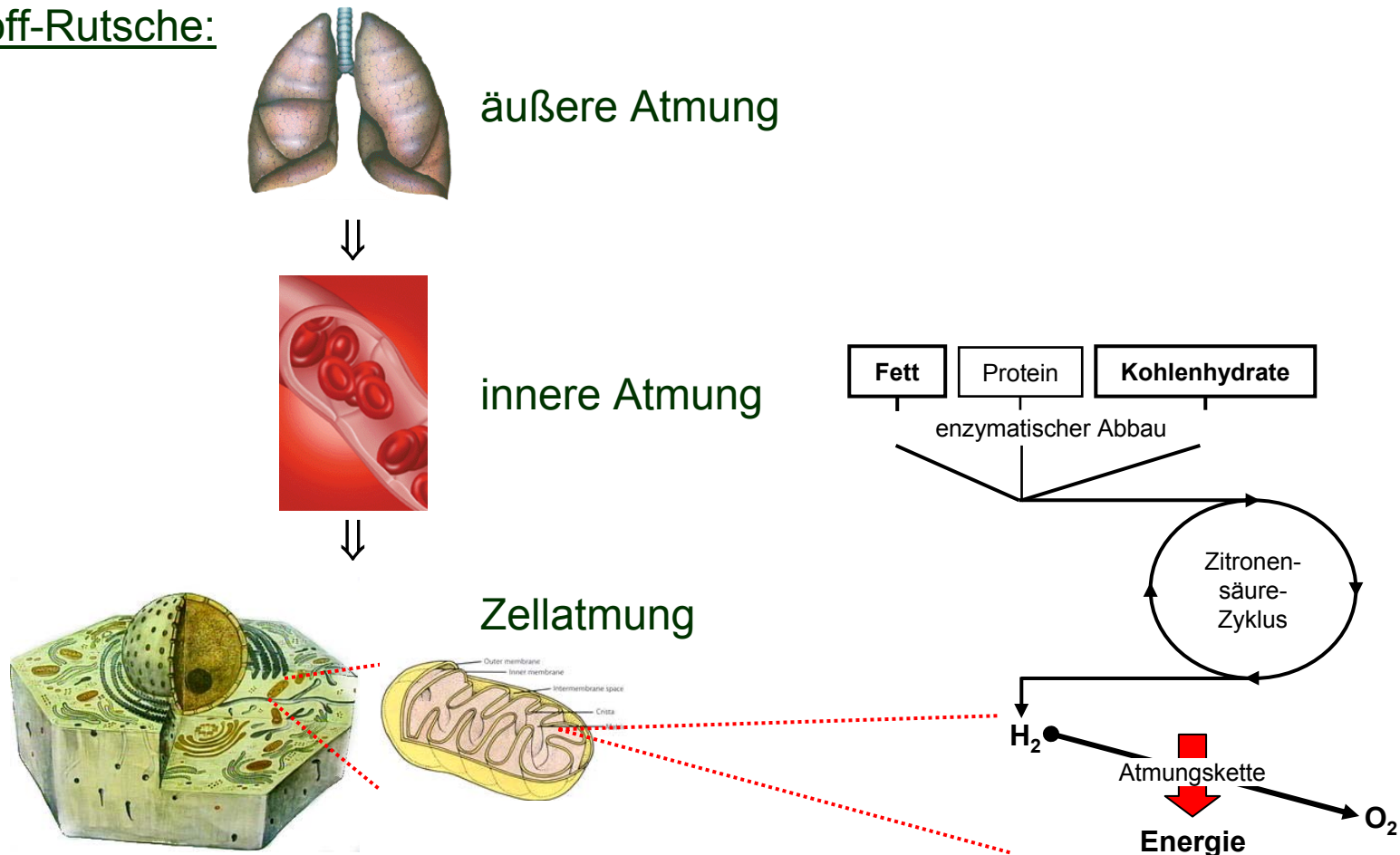
**Epo
im
Sport**

Epo-Doping

Je mehr Erythrozyten zur Verfügung stehen, desto größer ist die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes.

⇒ gesteigerte Ausdauerleistungsfähigkeit (???)

Die Sauerstoff-Rutsche:

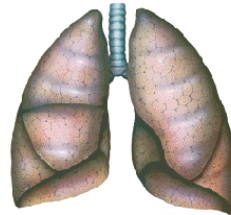


Epo-Doping

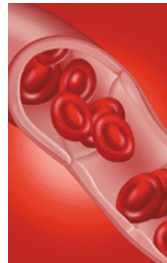
Je mehr Erythrozyten zur Verfügung stehen, desto größer ist die Pufferkapazität des Blutes.

⇒ gesteigerte Kompensationsfähigkeit bei Laktat-Azidose

Die Sauerstoff-Rutsche:



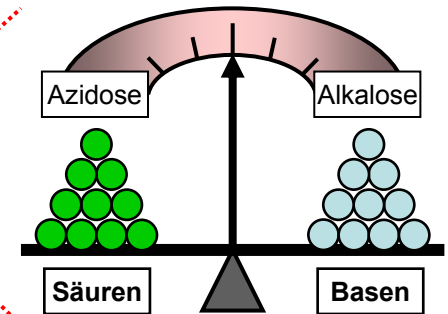
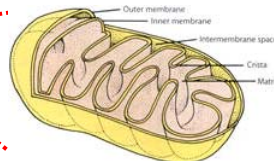
äußere Atmung



innere Atmung



Zellatmung



Epo-Doping

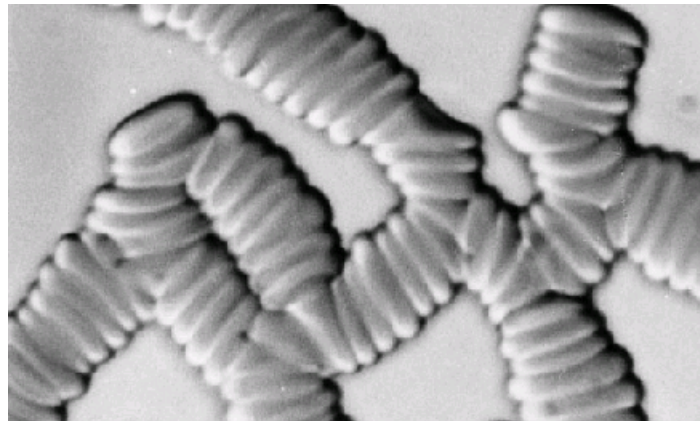
Je mehr Erythrozyten zur Verfügung stehen, desto größer ist die Sauerstoff-Transportkapazität /Pufferkapazität des Blutes.

⇒ gesteigerte Ausdauerleistungsfähigkeit

⇒ gesteigerte Kompensationsfähigkeit bei Laktat-Azidose

Gefahr: gesteigerte Blut-Viskosität

⇒ Thrombose- und Embolie-Gefahr



Aggregation von Erythrozyten mit Geldrollenbildung

Aggravierend kommen die im Sport üblichen hohen Dosierungen hinzu (Motto: „Viel hilft viel!“).

Prominente EPO-Dopingfälle

1998, Tour de France: Festina Affäre (Sperrung von **Richard Virenque**, **Laurent Brochard** und **Alex Zülle** durch die UCI)

2000: Schweizer Radprofi **Rolf Järmann** gesteht, seit Beginn der 1990er Jahre systematisch mit Epo gedopt zu haben

2000, Deutschland-Tour: **Holger Sievers** (Team Nürnberger) des Epo-Dopings überführt (7monatige Sperre durch den BDR)

2001, Tour de France: **Txema Del Olmo** (Team Euskatel) des Epo-Dopings überführt (3jährige Sperre durch die CPLD)

2002, Olympische Winterspiele in Salt Lake City: Der für Spanien startende Ski-Langläufer **Johann Mühlegg** wurde der Einnahme von Darbepoetin überführt und der Gewinn dreier Goldmedaillen daraufhin annulliert (dto: die russischen Langläuferinnen **Olga Dinilowa** und **Larissa Lasutina**).

2002, Golden League Meeting in Zürich: Der Marokkaner **Brahim Boulami** wurde nach seinem Weltrekord im 3000-m-Hindernislauf der Epo-Einnahme überführt. Der Weltrekord wurde ihm aberkannt, und er für zwei Jahre von allen Leichtathletikwettbewerben ausgeschlossen

2003, Giro d'Italia: Epo-Doping beim litauischen Radprofi **Raimondas Rumsas** (vom UCI gesperrt, darauf von seinem Team Lampre suspendiert)

2003, Tour de France: der spanische Radprofi **Javier Pascual Llorente** (Team Kelme) nach der 12. Etappe positiv auf Epo getestet und im November desselben Jahres vom internationalen Sportgerichtshof TAS für 18 Monate gesperrt.

Prominente EPO-Dopingfälle (Forts.)

2004: Der britische Radprofi **David Millar** (Team Cofidis) gesteht, beim Titelgewinn der Zeitfahr-WM in Hamilton/Kanada mit Epo gedopt gewesen zu sein. Der Australier Michael Rogers wurde daraufhin nachträglich zum Weltmeister erklärt und Millar von Cofidis fristlos entlassen

2004: der Schweizer Radprofi **Oscar Camenzind** positiv auf Epo getestet. Er verzichtete darauf auf eine Teilnahme an den Olymp. Spielen in Athen, wurde von seinem Team Phonak 2004 freigestellt und verkündete am darauf folgenden Tag das Ende seiner Karriere

2004, Golden League-Meeting: 400-m-Weltmeister **Jerome Young** positiv auf Epo getestet (lebenslange Sperre, da bereits 1999 Nandrolon-positiv)

2004, Weltcup: belg. Mountainbiker **Filip Meirhaeghe** (Silbermedaille in Sydney 2000) des Epo-Dopings überführt (15monatige Sperre)

2004, Ironman Hawaii: Siegerin **Nina Kraft** wurde positiv auf Epo getestet. Nach ihrem Eingeständnis des Medikamentenmissbrauchs wurde die Athletin der DTU für zwei Jahre gesperrt und die Schweizerin Natascha Badmann nachträglich zur Siegerin erklärt

2004: Der Teamarzt des ital. Fußballmeisters Juventus Turin, **Ricardo Agricola**, wurde vom Internationalen Sportgerichtshof (CAS) in Lausanne wegen Sportbetrugs und Verabreichung gesundheitsgefährdender Medikamente zu 22 Monaten Haft auf Bewährung verurteilt. Er hatte laut Gerichtsurteil zwischen 1994 und 1998 Spieler des Vereins u.a. systematisch mit Epo behandelt. Forderungen, Juventus die damals gewonnenen Titel abzuerkennen, hatte bereits der Präsident des Weltverbandes Fifa, Joseph Blatter, zurückgewiesen

2004: Laut einem Bericht der französischen Zeitung L'Équipe vom 23. August 2005 wurden in tief gefrorenen Urinkonserven des 7maligen Tour-de-France-Siegers **Lance Armstrong** sowie sechs weiterer Radprofis aus dem Jahr 1999 Spuren von nicht körpereigenem Epo nachgewiesen. Jedoch bestreitet Armstrong, gedopt zu haben

Prominente EPO-Dopingfälle (Forts.)

2005: Eine Routinekontrolle der Fachkommission für Dopingbekämpfung FDB von Swiss Olympic ergab ein Epo-Doping bei **Brigitte McMahon**, Siegerin im Triathlon bei den Olympischen Spielen von Sydney 2000. Sie trat daraufhin vom aktiven Leistungssport zurück

2005: Der ital. Radprofi **Dario Frigo** (Team Fassa Bortolo) gestand ein, bei der vergangenen Tour de France mit Epo gedopt zu haben, nachdem er vor Beginn der 11. Etappe der Tour von der französischen Polizei wegen Doping-Verdachts festgenommen worden war. Frigo wurde im Oktober 2005 in Zusammenhang mit der Dopingaffaire beim Giro d'Italia 2001 zu sechs Monaten Haft auf Bewährung und einer Geldstrafe von 12.000 € verurteilt

2005: Vuelta-Rekordsieger **Roberto Heras** wurde positiv auf Epo getestet. Der Gewinn seines letzten Titels bei der Spanienrundfahrt wurde ihm daraufhin aberkannt und stattdessen der Russe Denis Menchov zum Sieger erklärt. Heras bestreitet die wissentliche Einnahme von Dopingmitteln und kündigte im Februar 2006 die Einleitung eines Berufungsverfahrens gegen die gegen ihn erlassene 2jährige Sperre an. Sein Rennstall Liberty Seguros-Würth (jetzt Team Astana) entließ ihn dennoch fristlos. Am 23. Mai 2006 wurde Teamchef **Manolo Saiz** zusammen mit dem Physiotherapeuten von Liberty Seguros-Würth, **Eufemiano Fuentes**, von der Guardia Civil festgenommen. Weitere Konsequenz: vorläufige Suspendierung von **Jan Ullrich**, **Oscar Sevilla**, **Ivan Basso** und weiterer 55 Fahrer (sowie **Rudi Pevenage**) und Ausschluss von der TdF 2006 (Verdacht auf Epo- und Blut-Doping)

2005: belg. Triathlet **Rutger Beke** Epo-positiv (18monatige Sperre); Freispruch durch ein (umstrittenes) Gutachten der Universität Leuven (⇒ **Streit um die Validität des Epo-Nachweisverfahrens**)

Prominente EPO-Dopingfälle (Forts.)

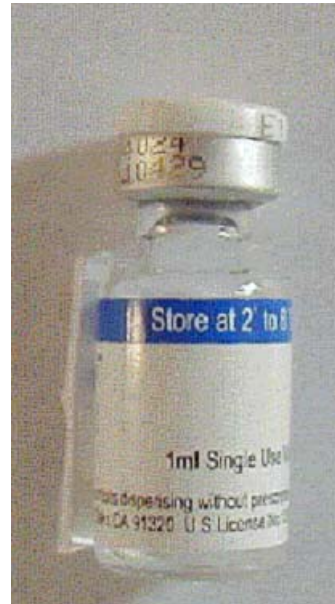
2006: Im Rahmen der durch italienische Justizbehörden veranlassten Razzia im Quartier der österr. Ski-Langläufer und Biathleten bei den Olymp. Spielen von Turin wurden laut der österreichischen Nachrichtenagentur APA neben anderen verbotenen Hormonen auch Epo gefunden. Jedoch konnte bei keinem der verdächtigten Athleten Epo-Doping nachgewiesen werden

2006, US Leichtathletik-Meisterschaften: A-Probe der US-Sprinterin **Marion Jones** Epo-positiv (B-Probe negativ)

2006, Rad-WM in Salzburg: ein U23-Fahrer des österr. Radsportverbandes (**Marco Oreggia**) wurde positiv auf Epo getestet; zwei weitere U23-Fahrer (**Markus Eibegger**, **Christian Ebner**) blieben der Kontrolle fern (WM-Sperre für alle drei Fahrer; Schutzsperren für **Martin Garrido**, **Matias Medici** [Argentinien] und **Magno Nazaret** [Brasilien] [Hkt > 50%])

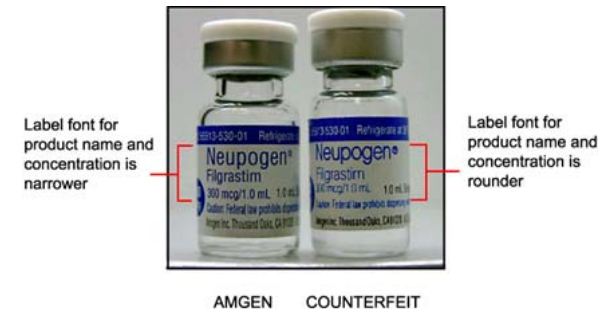
Fortsetzung folgt !!!





Eine Analyse hat ergeben, dass die Durchstechflaschen eine 6 g%ige Serumalbumin-Lösung enthalten.

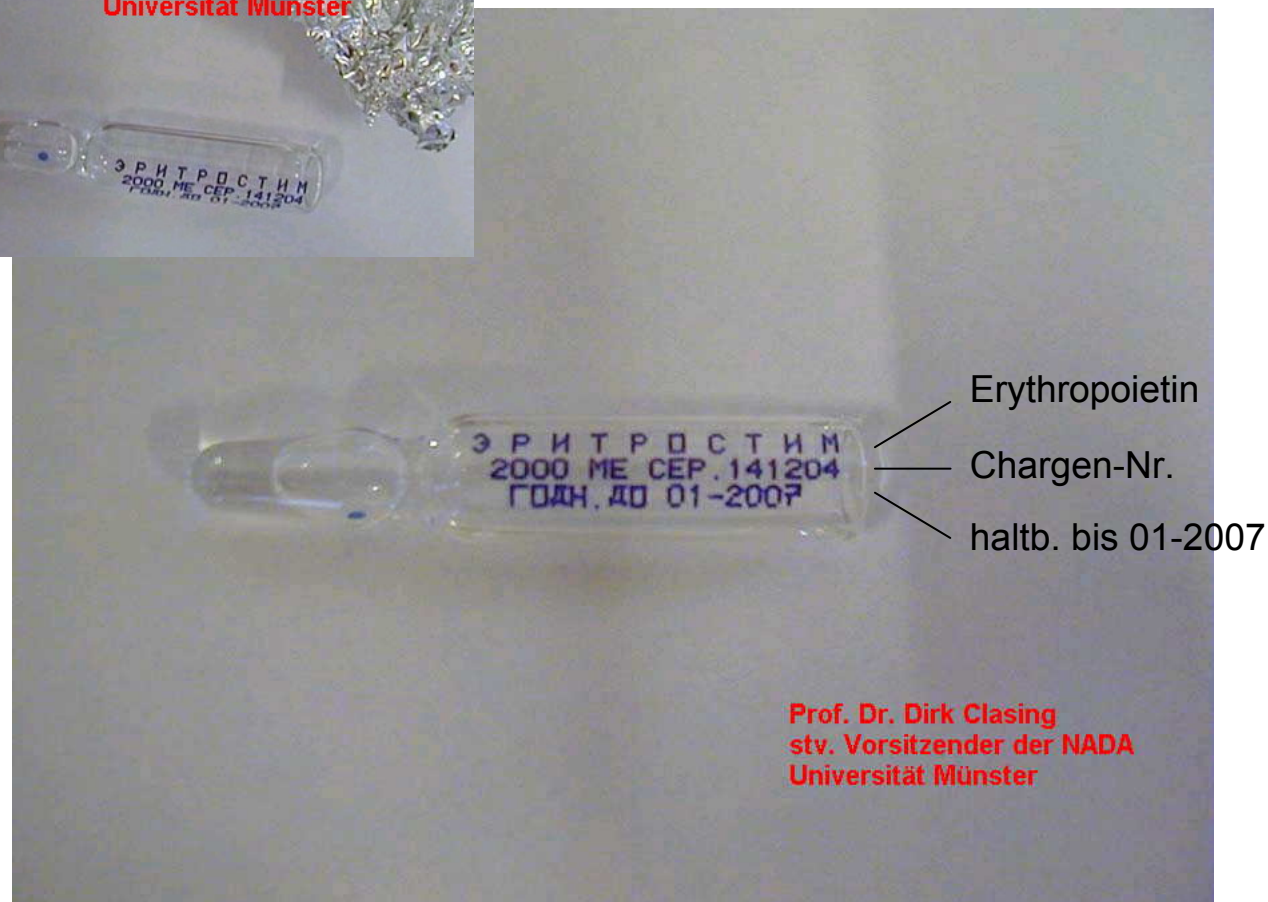
zum Vergleich:



Dynepo am 01.03.06 per Dealer aus Süddeutschland, Quelle in Polen oder Tschechei. Nummer am Deckel 04024 bzw. 040429, Chargen-Nr. 261356-80-3.



Prof. Dr. Dirk Clasing
stv. Vorsitzender der NADA
Universität Münster





Aufschrift um das Steroidgerüst-Firmensymbol:

SHF Laboratories Tools for Performance

(laut Label: 4000 I.E. rh-EPO haltbar bis 11/2007)



Sp(r)itzensport

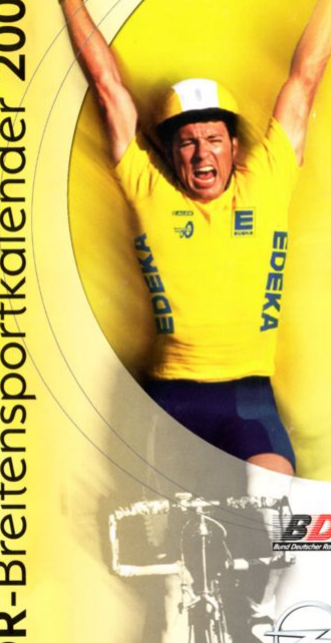
Kalifornien-Rundfahrt

(7 Etappen [130 - 210 km], 2 EZF)



aus: <http://www.amgentourofcalifornia.com>

BDR-Breitensportkalender 2006



The image features a cyclist in a yellow jersey with 'EDEKA' and 'BDR' logos, celebrating with arms raised. Below the cyclist is a black and white image of a bicycle. At the bottom right, there is a logo for 'BDR Breitensport Kalender e.V.' and the 'OPEL' logo.





Gerald Ciolek

Weltmeister U 23

Straßen-WM 2006

Salzburg



Ausriss aus den **Lübecker Nachrichten** vom 24. September 2006

Status: remaining on track – Erythropoietin approval expected in 2007

- ▶ Development of 3 biogenerics (Erythropoietin, Filgrastim, Interferon beta-1a)
- ▶ Use of venture capital

Erythropoietin: most advanced project

- ▶ European market volume: above € 1.1 bill.¹⁾
- ▶ Achievable sales potential up to € 70 million p.a.
- ▶ STADA is currently evaluating if sales potential could be extended with sales partner
- ▶ From today's perspective **completion of studies** necessary for filing in **H2/2005**
- ▶ **Filing** for approval in **Q1/2006**
- ▶ Approval can be expected in **2007**

¹⁾ Source: STADA estimates for 2004 based on market data of various international market research firms.





Verkürzen Sie Ihre Aufladezeit!

anabol-loges®
mit vollem Akku
trainieren Sie besser!

anabol-loges®
Damit Sie Ihren Trainingsplan einhalten und Ihre sportlichen Ziele erreichen können, ist eine schnelle Erholung für Sie wichtig.

anabol-loges® unterstützt mit seinen biologischen Wirkstoffen hormontfrei Ihre **Regeneration** und Ihre **Belastungsverträglichkeit**. Damit trägt anabol-loges® zu Ihrem Wohlbefinden bei und schafft die Voraussetzung für intensivere Trainingseinheiten.

anabol-loges® zur Verbesserung der Regeneration nach erhöhten körperlichen und psychischen Leistungen. Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Erhältlich nur in Apotheken. Unterlagen und Informationen erhalten Sie bei: Dr. Loges + Co., GmbH, Postfach 1362, 21412 Wesseln, Telefon 0 41 71 / 7 07-1 56, Telefax 0 41 71 / 7 07-1 00
www.anabol-loges.de



α -Tocopherol
Magnesium
Kieselerde
Johanniskraut

	FRÜHSTÜCK	MITTAGESSEN	ABENDESSEN
Im Training (SAISON- VORBEREITUNG)	3	3	3
Wettkampfsaison (BEGINN CA. 8 WOCHEN VORM WETTKAMPF)	4	4	4

DOPING

*Rudolf Scharping will
damit Schluss machen*



Rudolf Scharping
(genannt „Brömmel-Rudi“)
seit 2005 BDR-Präsident

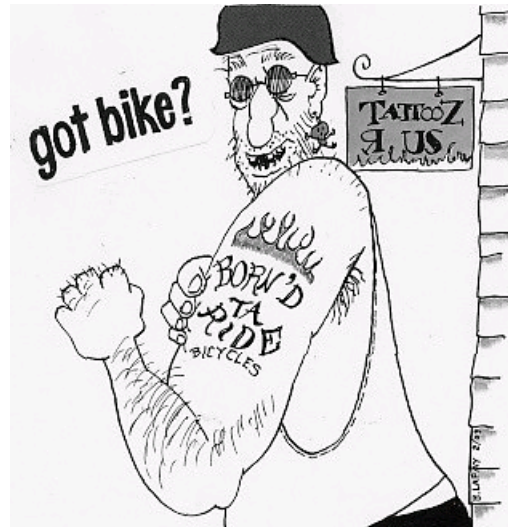
Juni 2007 €1,90 - A 07665 www.vorwaerts.de

vorwärts
DAS MONATSBLETT FÜR SOZIALE DEMOKRATIE • GEGRÜNDET 1876

vorwärts 06/2007, 32-34

Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
3. RhuEpo und seine Verwandten
4. Doping mit rhuEpo
- 5. Nachweis von rhuEpo**
6. „Alternative“ zum rhuEpo



Methode zum Nachweis von Epo-Doping: Kontrollen



Anti-Doping-Gipfel in Paris am 22./23. Oktober 2007:

„... So soll die Zahl der Dopingkontrollen im Training deutlich erhöht werden – von 1.000 im Jahr 2007 auf 7.000 in der kommenden Saison...“

(aus: www.faz.net vom 23. Oktober 2007)

Ihre Meinung zählt:



„Ist Doping ein Profi-Syndrom oder sollte auch bei Hobby-Veranstaltungen kontrolliert werden?“

Ja, auch bei Jedermann-Rennen sollte kontrolliert werden.

70 %

Nein, man kann die Hysterie auch übertreiben.

30 %

(aus: TOUR vom Oktober 2007)

Methode zum Nachweis von Epo-Doping: Kontrollen

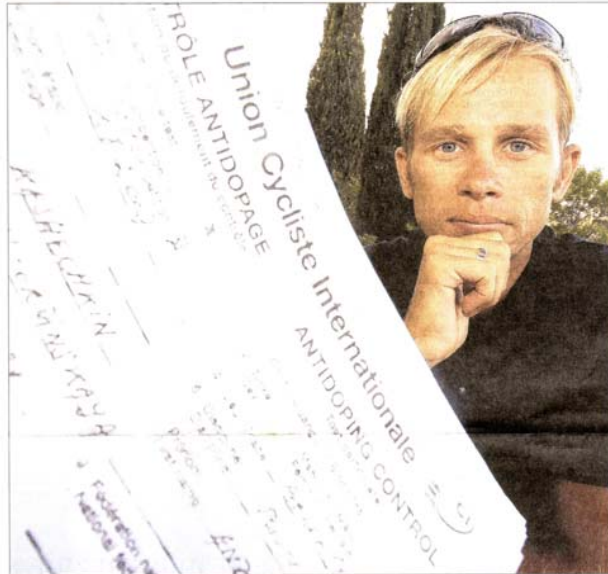
Klage gegen Doping-Kontrollen

Der kasachische Rad-Profi Andrej Kascheschkin lässt vor Gericht klären, ob die Tests gegen die Persönlichkeitsrechte der Athleten verstoßen.

LÜTTICH – Ist der Anti-Doping-Kampf zum Scheitern verurteilt? Was Spitzenfunktionäre seit Jahren befürchten, ist nun Wirklichkeit geworden. Ein Dopingstäter hält Kontrollen außerhalb des Wettkampfes für rechtswidrig und kämpft vor der Justiz für die Einhaltung seiner Menschenrechte. Der kasachische Radprofi Andrej Kascheschkin, beim Familieneurlaub in der Türkei des Fremdblutdopings überführt und von seinem Astana-Team entlassen, hat in seinem belgischen Wohnort Lüttich Klage eingereicht, Dopingtests in den Ferien würden die Menschenrechte verletzen.

Am Dienstag beginnt das Gerichtsverfahren. Sollte der derzeit arbeitslose Kascheschkin Recht bekommen, steht das Kontrollsystem vor dem totalen Zusammenbruch. „Ich gehe davon aus, dass der Fall nicht von Erfolg gekrönt ist“, sagt Thomas Bach, Vizepräsident des Internationalen Olympischen Komitees (IOC). „Wenn das Gericht die Maßnahmen im Anti-Doping-Kampf für rechtswidrig erklärt, käme das im Endeffekt einer Freigabe des Dopings gleich.“

Ein leichtes Unbehagen kann aber auch der Jurist aus Tauberbischofsheim nicht leugnen. Kascheschkins Schritt könnte eine Lawine auslösen, die die weltweiten Bemühungen um sauberen Sport mit einem Schlag zunichte macht. Bosman lässt



Schwarz auf weiß liegt das Dopingvergehen von Andrej Kascheschkin vor. Jetzt klagt er gegen die Kontrollen.

Foto: IMAGO

größen. Kascheschkins Anwalt ist der Belgier Luc Misson, der auch den belgischen Fußball-Profi Jean-Marc Bosman im Rechtsstreit um Ablösesummen erfolgreich vertreten hat. Das berühmte Bosman-Urteil 1995 ergab, dass Spieler in der europäischen Union nach Vertragsende ablosfrei zu einem anderen Verein wechseln dürfen.

„Sportliche Autoritäten sind keine staatlichen Autoritäten“, erklärte Misson und

kündigte gleichzeitig an, für seinen Mandanten notfalls bis zum Europäischen Gerichtshof für Menschenrechte zu gehen. Grundlage für Kascheschkins Schritt ist die europäische Menschenrechtskonvention. Unter Artikel 8 wird dort die Einhaltung der Privatsphäre geschützt.

Ein Richter muss jetzt klären, ob ein unangekündigter Test beim Badeurlaub dagegen verstoßen könnte. „Dieser Prozess ist ein deutliches

Indiz dafür, dass die Verbände und die Nationale Doping-Agentur Nada vorschnell mit Forderungen nach Doping-Kontrollen rund um die Uhr sein müssen“, erklärte Sportrechtler Michael Lehner. „Wenn den Athleten solche Fußfesseln angelegt werden und die Sportler immer und überall für Kontrollen zur Verfügung stehen müssen, dann verstößt das gegen Persönlichkeits- und Menschenrechte.“ Lehner sagt klipp und klar: „Ein Sport,

der glaubt, Doping nur durch Rundum-Überwachung wirksam bekämpfen zu können, hat seine Existenzberechtigung verloren.“

Der Anwalt aus Heidelberg geht von einem langen juristischen Weg von Lüttich über den Internationalen Sportgerichtshof (CAS) bis hin zum Europäischen Gerichtshof (EuGH) aus. Es könne keine Rede davon sein, dass ein erstinstanzliches Urteil sofort zum großen Befreiungsschlag werden könne.

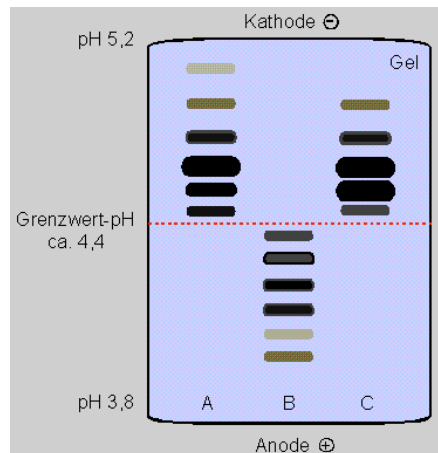
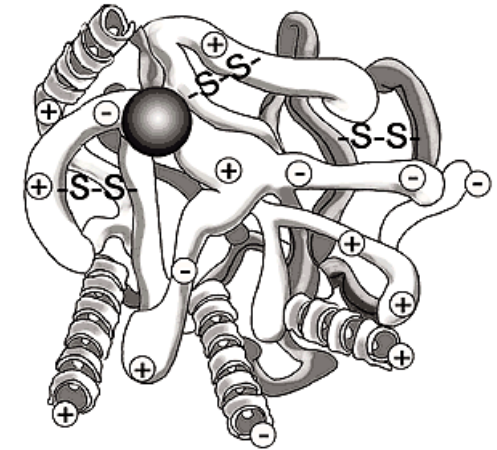
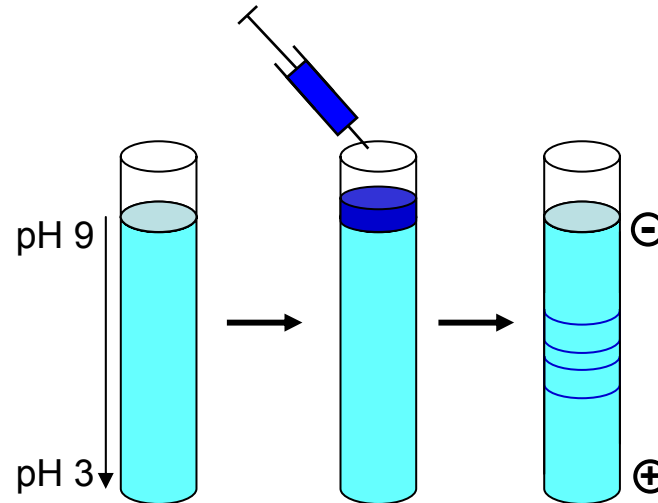
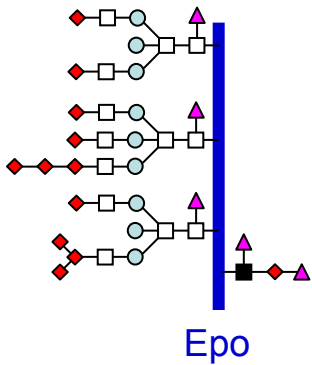
Andrej Kascheschkin (Kasachstan / Team Astana):

„Unangekündigte Trainingskontrollen verstoßen gegen die Menschenrechte.“

Ausschnitt aus den **Lübecker Nachrichten** vom 03. November 2007

Epo-Nachweis mittels Isoelektrischer Fokussierung (IEF)

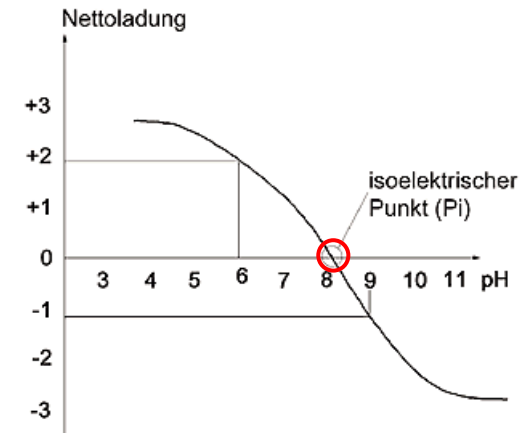
(Auftrennung der Moleküle nach der Ladung)



A = rh-Epo

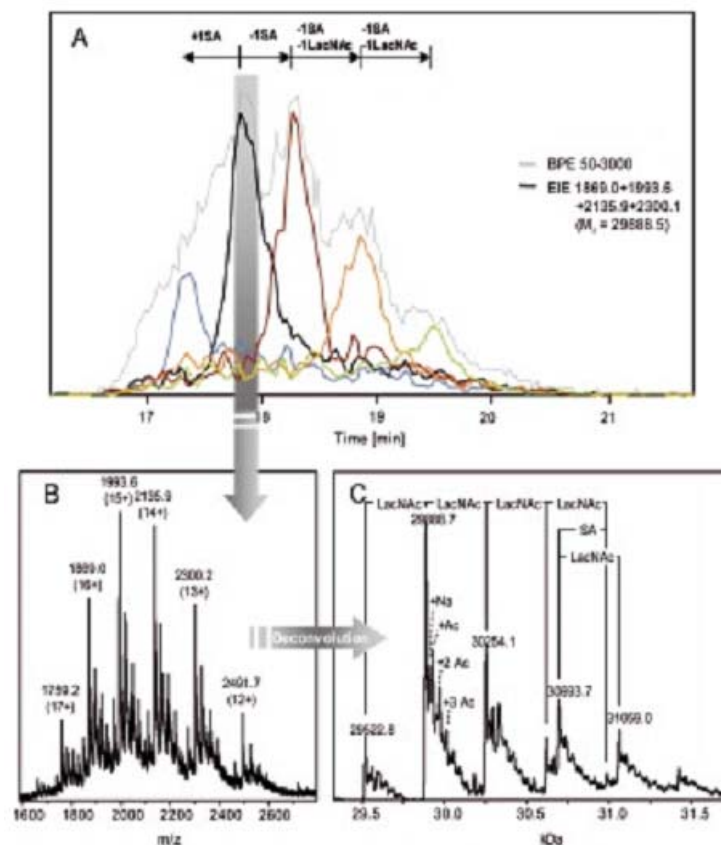
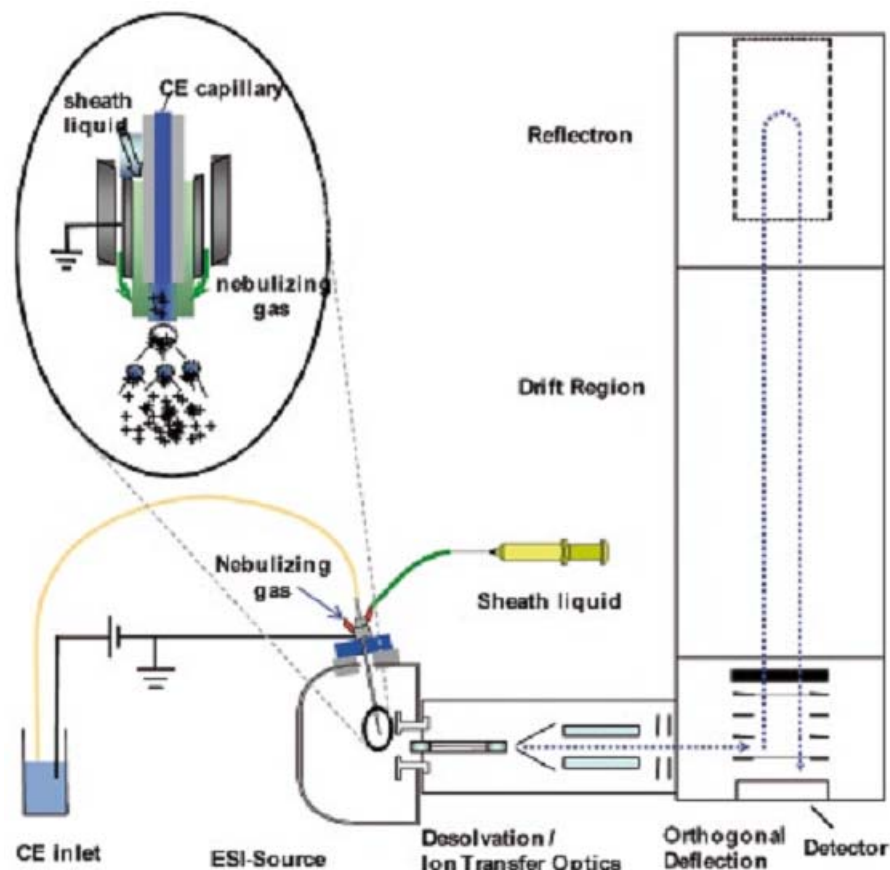
B = h-Epo (Negativkontrolle)

C = positive Urinprobe

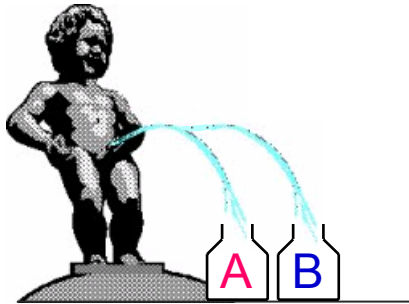


Epo-Nachweis mittels Massenspektrometrie

(Auftrennung der Moleküle nach Größe und Ladung)



Urin-Abnahme-Prozedur bei Doping-Kontrollen



bereg-kit



- + Unter Sichtkontrolle (!!!) eines Arztes bzw. einer Ärztin werden mindestens 75 ml Urin abgegeben.
(M.a.W.: Der Körper ist von Brust bis Knie frei.)
- + Ca. 2/3 des Urins werden in die A-Flasche gegeben, der Rest in die B-Flasche.
- + Die Code-Nummern der Flaschen werden protokolliert.
- + Die Flaschen werden verplombt und zu einem akkreditierten Labor geschickt:
 - ① Institut für Biochemie
Sporthochschule Köln
(Prof. Dr. Wilhelm Schänzer)
 - ② Institut für Dopinganalytik & Sportbiochemie
Kreischa
(Prof. Dr. Klaus Müller)

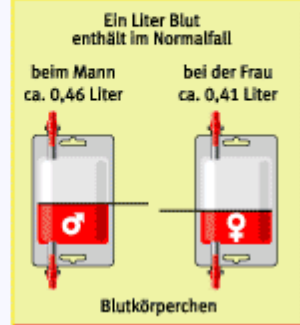
Inhalt

1. Erythropoiese & Erythropoietin
2. Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo)
3. RhuEpo und seine Verwandten
4. Doping mit rhuEpo
5. Nachweis von rhuEpo
- 6. „Alternative“ zum rhuEpo**



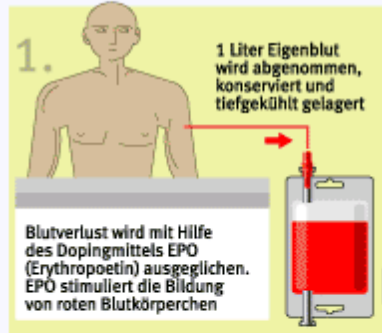
Blutdoping – Transfusion für mehr Ausdauer

„Hämatokrit“-Wert
Anteil der Blutkörperchen
am Gesamtvolumen
des Blutes

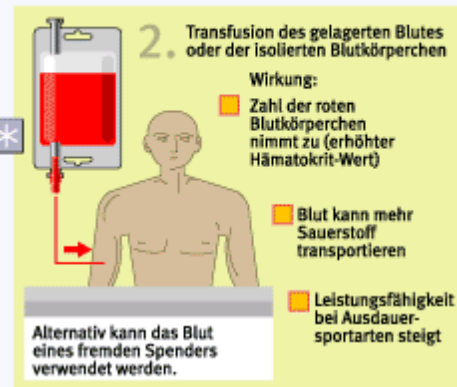


Doping mit dem eigenen Blut

4 bis 5 Wochen vor dem Wettkampf:



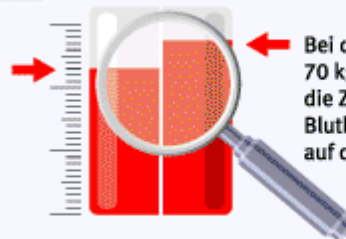
Kurz vor dem Wettkampf:



Risiken:

- allergische Reaktionen
- Nierenschäden
- Fieber, Gelbsucht, Aids oder Hepatitis (bei Fremdblut)
- Schock-Reaktion

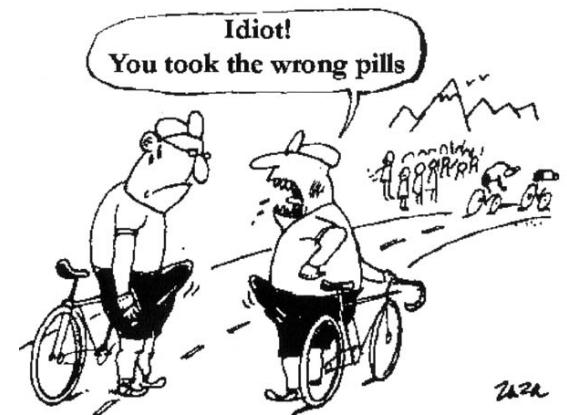
Ein 70 kg schwerer Athlet hat ca. 5 Liter Blut und damit 2,3 Liter Blutkörperchen.



Bei dem gedopten 70 kg-Athleten steigt die Zahl der roten Blutkörperchen auf ca. 2,7 Liter.



Kuriositäten-Kabinett





<http://www.whizzinator.com>



Undetectable!
Foolproof!
Re-Usable!

The Complete Kit



The Whizzinator	150.00 \$
Clean Urine	15.00 \$
Heat Pads	2.00 \$
Overnight Shipping	29.50 \$

Puck Technology, 2508 N. Palm Dr., Signal Hill, CA 90755

Phone: (562) 490-2751, Email: webmaster@thewhizzinator.com

Auch das gibt es: **Die LockBottle**



Idee:

Paul Laciga
(Beachvolleyballspieler)

Realisierung:

Tobias Weiermann
(Diplomarbeit)

Betreuung:

Prof. Dr. Fritz Bircher
(Maschinentechnik)



Berner Fachhochschule

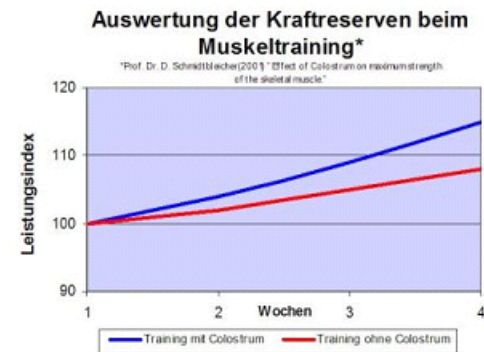
Technik und Informatik

Hochschule für Technik und
Information (HTI) in
Burgdorf/Schweiz

LockBottle.com



Auch das gibt es ...



<http://www.andersen-medical.de>

VitalDrink
Immunofit Pro **Colostrum**®

32,90 €

(reicht für 5 Tage !!!!!)

Auch das gibt es ...



<http://www.biestmilch.de>

Biestmilch **Colostrum** Kautabletten
30 Stück

56,25 €

(reicht für **30** Tage !!!!!)

Auch das gibt es: Sauerstoff aus der Dose



goX Sixpack 6-Liter

(6 × 6 Liter, inkl. 2
Inhalieraufsätzen)

Art.Nr.: 66036

Preis: 51,00 €



GOX GmbH
Böttgerstrasse 4
89231 Neu-Ulm

www.gox.de

Auch das gibt es: Sauerstoff aus der Flasche



Preis:

bis 2,-- € / Liter



O₂-Gehalt: 50 mg/l (durch die „neue Husumer O₂-Wirkformel“)

O₂-Bedarf (in Ruhe) $\approx$ 300 ml/min $\approx$ 0,4 g/min

400 mg O₂ $\approx$ 8 Liter Oxivit

(Außerdem ist Sauerstoff kein Lebensmittel-Zusatz, sondern unterliegt dem Arzneimittelgesetz [AMG]).

Auch das gibt es: Der Nasendilatator



ca. 25,00 €



Der Nasenschmetterling

- wird in den Nasenvorhof eingesetzt
- weitet die Naseneingänge und stabilisiert die Nasenflügel
- ist wieder verwendbar
- verbessert den nasalen Flow um bis zu 100%



© Friedemann Vogel/Bongarts/Getty Images

Andreas Klöden, TdF 2007

(www.nasanita.com)

Auch das gibt es ...

(Motto: Wie blöd kann man eigentlich sein?!)

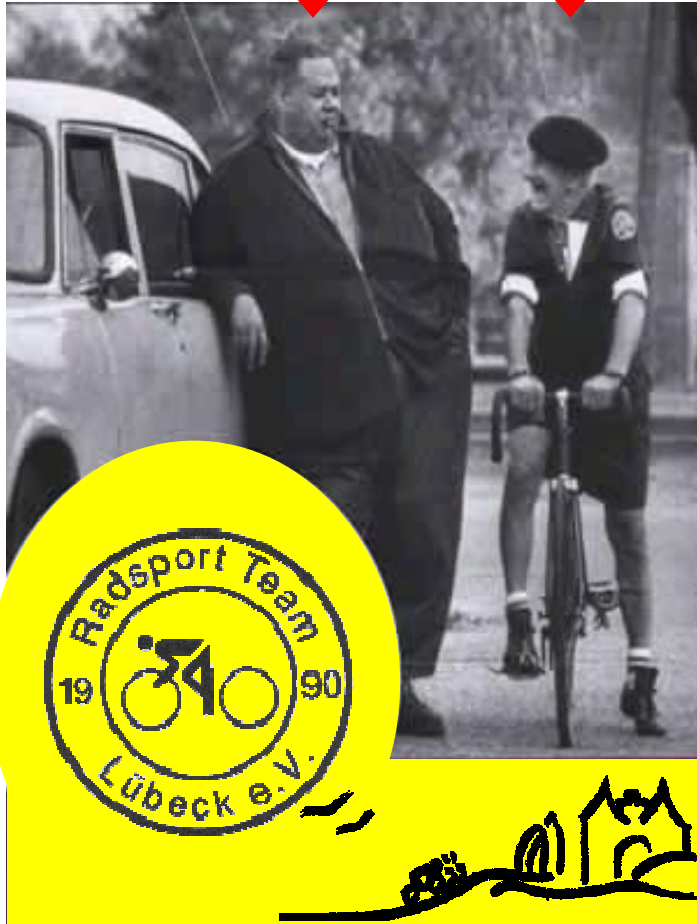
Mann legt falsches Rezept vor

Die Polizei hat einen Rezeptfälscher festgenommen. Am Donnerstagmorgen um 11 Uhr fiel der 36-jährige Lübecker in einer Apotheke am Lindenplatz auf. Dort hatte er versucht, mit einem gefälschten Rezept Medikamente zu bekommen. Das Rezept hatte er zuvor seinem behandelnden Arzt gestohlen. Da das gewünschte **Testosteron** nicht vorrätig war, sollte der Lübecker am Nachmittag wieder vorbeischauen. Der aufmerksame Apotheker erkannte das Rezept als Fälschung und informierte das 2. Polizeirevier. Als der 36-Jährige nun wieder in der Apotheke erschien, nahmen ihn die Beamten vorläufig fest. Nach der Feststellung seiner Personalien wurde der Rezeptfälscher wieder entlassen.

Ausriss aus den **Lübecker Nachrichten** vom 08. April 2006

Nicht-
Mitglied

Mitglied



**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit !**