



SEGGAUER

FORTBILDUNGSTAGE 2019



Blut, Herz, Schmerz, ein Update

SAMSTAG

12. OKTOBER 2019

SONNTAG

13. OKTOBER 2019

mit freundlicher Unterstützung

Kwizda

Pharmahandel

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer.

*Wir haben wiederum versucht mit „**Blut, Herz, Schmerz, ein Update**“ für SEGGAU 2019 ein interessantes Programm zusammen zu stellen.*

Der Samstag steht im Zeichen der Blut- und Gefäßerkrankungen.

In den ersten Vorträgen werden die „Molekularen Ursachen von Bluterkrankungen“ von Prof. Dr. Rolf Marschalek aus Frankfurt und die „Klinik von Bluterkrankungen“ von Prof. Dr. Albert Wölfler aus Graz diskutiert. Dabei werden die modernen Therapieansätze sowie deren Nebenwirkungen besprochen. Bei Dauertherapien mit starken, nebenwirkungsreichen Substanzen ist eine Beratung der Patienten besonders wichtig, um ihre Adherence zu fördern und eine hohe Compliance zu gewährleisten.

Mit dem Vortrag von Prof. Dr. Oliver Werz, aus Jena, über „Geschlechtsspezifische Regulation von Entzündungsprozessen“ wird ein Genderthema aufgegriffen. Werz wird die Mechanismen, die dazu führen, dass Autoimmunerkrankungen, Asthma und andere, entzündliche Erkrankungen bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern beleuchten. Gerade im Streben nach einer „Personalisierten Medizin“ spielen geschlechtsspezifische Differenzierungen eine wichtige Rolle.

Den Samstag beschließt Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber aus Frankfurt mit seinem Vortrag „Cholesterolsenker: Welche sind für wen geeignet“. Er bringt einen Überblick über die Arzneimittelgruppe der Lipidsenker indem er einen Bogen von aktiven Naturstoffen, wie Roter Hefe Reis bis zu den modernen PCSK9-Inhibitoren schlägt. Die prominentesten Lipidsenker, die Statine wird er in seinem Vortrag ausführlich besprechen. Im Vortrag und im Rahmen des Workshops wird auf die Effekte möglicher Polymorphismen der Transporter auf die Wirkung, Dosierung und die Nebenwirkungen eingegangen.

Das Programm am Sonntag beginnt mit dem Vortrag von PD. Dr. Herwig Schuchlenz aus Graz über „Gerinnungshemmer“. Er wird systematisch die NOAK's als Vertreter der direkten Antikoagulanzen besprechen und mit den klassischen Indirekten, den Vitamin - K - Antagonisten, sowie mit den nicht oralen Heparinen vergleichen und werten. Als weitere wichtige Gruppe werden die Thrombozytenaggregationshemmer besprochen.

Abgerundet wird das Programm über den Schwerpunkt Herz-Kreislauf mit einem Vortrag von Prim. Dr. Johann Mikl vom Reha-Zentrum Felbring über „Aktuelle Therapieansätze von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz“.

Die Schmerzbekämpfung dominiert die letzten beiden Vorträge.

Während OA Dr. Wolfgang Steflitsch, Ärztlicher Leiter von Diversity Care Wien, mit seinem Beitrag über „Ganzheitliches Schmerzmanagement mit ätherischen Ölen“ eine weitgehend nebenwirkungsfreie Behandlung näherbringt, wird uns Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler von der

Medizinischen Universität Graz einen Überblick über die „Schmerzmedikation“ mit all ihren Nebenwirkungen geben.

Nach Ende der Vorträge beginnt der Workshop in mehreren kleinen Gruppen.

Univ. Prof. Dr. D. Steinhilber, Dr. A. C. Eichhorn und Dipl. Biolog. R. Weiner, Frankfurt/Main diskutieren über

„Pharmakogenetik der Statine: Hintergründe und Ableitungen für eine Therapieoptimierung“

und in einer weiteren Abteilung unter der Leitung von Mag. Dr. I. Friedl, Apothekenleiterin des LKH II und Frau OA Dr. Antonella de Campo, Albert Schweitzer Klinik, beide aus Graz wird über

„Klinisch Pharmazeutisches Service - Fallbeispiele zur Multimedikation beim alten Patienten“ diskutiert;

Fragen über ein eventuelles pharmakogenetisches Interaktionspotential der in den Vorträgen am Samstag und Sonntag besprochenen Arzneimittelgruppen werden behandelt.

Ich wünsche Ihnen eine informative, praxisnahe Veranstaltung



Univ. Doz. Dr. Hans Wolfgang Schramm

Download Programmheft (bis 30.11.2019):

https://www.seggauerfortbildungstage.at/wp-content/uploads/2019/09/Programm_2019.pdf

Fotohinweis:

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

Impressum:

SEGGAUER Fortbildungstage, Merangasse 29/7, 8010 Graz, im Eigenverlag.

Für den Inhalt verantwortlich: Univ. Doz. Dr. Hans Wolfgang Schramm, 8421 St. Stefan. 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.

Blut, Herz, Schmerz, ein Update

SAMSTAG

12. OKTOBER 2019

13.00 Uhr

Registrierung

15.00 Uhr

Begrüßung

15.10 Uhr

**Molekulare Ursachen von Bluterkrankungen, neue Therapie-
Optionen**

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

16.05 Uhr

Klinik von Bluterkrankungen

*Univ. Prof. Dr. Albert Wölfler, Klinische Abteilung für Hämatologie,
Medizinische Universität, Graz*

17.00 Uhr

Kaffeepause auf Einladung der Firma **Kwizda** Pharmahandel

17.45 Uhr

Geschlechtsspezifische Regulation von Entzündungsprozessen

*Univ. Prof. Dr. Oliver Werz, Institut für Pharmazeutische Chemie,
Universität Jena*

18.40 Uhr

Cholesterolsenker: Welche sind für wen geeignet?

*Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Geschäftsführender Direktor des Institutes
für Pharmazeutische Chemie, Biozentrum, Universität Frankfurt*

19.50 Uhr

Gesellschaftsprogramm

*Steirisches aus der Schlossküche und dem
Bischöflichen Weinkeller auf Einladung der
Firma **Kwizda** Pharmahandel (Anmeldung erforderlich)*

PROGRAMM

Blut, Herz, Schmerz, ein Update

SONNTAG

13. OKTOBER 2019

| | |
|-----------|---|
| 8.00 Uhr | Registrierung |
| 8.25 Uhr | Begrüßung |
| 8.30 Uhr | Gerinnungshemmer <i>PD. Dr. Herwig Schuchlenz, Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz West</i> |
| 9.25 Uhr | Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, aktuelle Therapieansätze <i>Prim. Dr. Johann Mikl, Ärztlicher Leiter des Rehabilitationszentrums Felbring für Herz-Kreislauferkrankungen der PVA</i> |
| 10.20 Uhr | Kaffeepause auf Einladung der Firma Kwizda Pharmahandel |
| 11.25 Uhr | Ganzheitliches Schmerz-Management mit ätherischen Ölen <i>OA. Dr. Wolfgang Steflitsch, Ärztlicher Leiter Diversity Care, Wien</i> |
| 12.20 Uhr | Schmerz <i>Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Graz</i> |
| 13.10 Uhr | Ende der Vorträge – Mittagspause |
| 14.00 Uhr | Workshop in kleinen Gruppen: Pharmakogenetik der Statine: Hintergründe und Ableitungen für eine Therapieoptimierung <i>Leitung: Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Dr. Anna C. Eichhorn und Dipl. Biol. Ralf Weiner, alle Frankfurt/Main</i> |
| bis | Klinisch Pharmazeutisches Service – Fallbeispiele zur Multimedikation beim alten Patienten <i>Leitung: Mag. Dr. Ingrid Friedl, LKH Graz II und OA Dr. Antonella de Campo, Albert Schweitzer Klinik, Graz</i> |
| 16.00 Uhr | |

Bitte für den Workshop am Sonntag gesondert anmelden: i.sandor@seggauerfortbildungstage.at

>> *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

| | | |
|--|----------------------------|----------|
| Monika Bauer | | Hainburg |
| Mag. Ilona Sandor | Franziskus Apotheke | Wien |
| Dr. Alexandra Spanudakis-Schramm | HNO Abteilung, KH Hietzing | Wien |
| Dr. Rainer Strommer | Stadtapotheke | Hainburg |
| Armin Kletter | | Graz |
| Anton Katzbeck und das Team der Firma Kwitzda Pharmahandel | | Graz |

Technik

| | | |
|----------------------------|---------------------------|------|
| Dipl.-Ing. Andreas Schramm | BEV | Wien |
| Mag. Michael Schramm | Apotheke z. Hl. Elisabeth | 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 | |

ABACUS MEDICINE AUSTRIA GmbH

Wolfgang-Pauli-Gasse 5/1/1/6

1140 Wien

<http://www.abacusmedicine.com>



ABACUS MEDICINE

Angelini Pharma Österreich GmbH

Brigittenauer Lände 50-54

1200 Wien

<http://www.angelini.at/>



ANGELINI

Apomedica

Pharmazeutische Produkte GmbH

Roseggerkai 3

8010 Graz

<http://www.apomedica.com/>

APOMEDICA

PHARMAZEUTISCHE PRODUKTE

Axeleris Pharma GmbH

Merangasse 75

8010 Graz

<http://www.axelerispharma.at/>

AXELERIS
AXELERIS Pharma GmbH

Bencard Allergie GmbH

Stiftgasse 18/5-6

1070 Wien

<https://www.bencard.com/>

**Bencard®
Allergie**
Wir denken weiter.

Exeltis Austria GmbH

Judenplatz 7/Top 2

1010 Wien

<https://www.exeltis.com/>



Exeltis

Rethinking healthcare

Frank&Co GmbH Apothekenservice

Perlhofgasse 2/2

2372 Gießhübl

<http://www.frank-as.at/>

frank^{&co} GmbH
Apothekenservice

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz

<http://fresenius-kabi.at/>



Germania Pharmazeutika GmbH
Schuselkagasse 8
1150 Wien

<http://www.germania.at/>



HAEMATO AG
Lilienthalstraße 5c
D-12529 Schönefeld

<http://www.haemato-ag.de/>



Hager Pharma GmbH
Ackerstraße 1
D-47269 Duisburg

<http://www.hager-pharma.de/>



**Institut Allergosan Pharmazeutische Produkte,
Forschungs- und VertriebsGmbH**
Schmiedlstraße 8a
8042 Graz

<http://www.allergosan.at/>



Johnson & Johnson GmbH
Vorgartenstraße 206 B
1020 Wien

<http://www.jnjaustria.at/>



Krka Pharam GmbH Wien
Wagramerstraße 4/OG.7/Top7
1220 Wien

<https://www.krka.biz/at/>



Für ein gesundes Leben

Kottas Pharma GmbH
Eitnergasse 8
1230 Wien

<http://www.kottas.at/>



Kwizda OTC

Kwizda Kosmetik

Kwizda Pharmahandel
Münzgrabenstraße 100
8010 Graz

<http://www.kwizda.at/>



Pharmahandel

Merkur Versicherung Aktiengesellschaft
Conrad v. Hötzendorfstr. 86
8010 Graz

<http://www.merkur.at/>



3M Schweiz GmbH
Eggstraße 93
CH-8803 Rueschlikon

<https://www.3m.com/>



NUTROPIA PHARMA GmbH
Unternberg - Moosham 29
5585 Unternberg

<https://www.nutropiapharma.com/>



DIE ZUKUNFT DER HEILKRAFT

Oripharm Austria GmbH

Klostergasse 8
2340 Mödling

<https://www.orifarm.com/>



Pelpharma Handels GmbH

Wohndorfweg 36
3001 Tulbingerkogel

<http://www.pelpharma.at/>



Pierre Fabre Dermo-Cosmétique GmbH

Seeböckgasse 59
1160 Wien

<https://www.eau-thermale-avene.at/pierre-fabre-dermo-cosmetique>

EAU THERMALE
Avène

Pro medico Handels GmbH

Liebenauer Tangente 6
8041 Graz

<http://www.promedico.at/>



Ratiopharm Arzneimittel-Vertriebs-GmbH

Albert-Schweizergasse 3
1140 Wien

<http://www.ratiopharm.at/de/pub/>

ratiopharm

Gute Preise. Gute Besserung.

Schülke & Mayr GmbH

Seidengasse 9
1070 WIEN

<https://www.schuelke.com/>

schülke 

ROCHE Diabetes Care Austria GmbH

Millennium Tower
Handelskai 94-96, 10. OG
1200 WIEN

<http://www. Roche.at/>



STYX Naturcosmetic GmbH

Am Kräutergarten 6
3200 Ober-Grafendorf

<https://www.styx.at/>



URSAPHARM Ges.m.b.H.

Inkustraße 1-7, Stiege 7, 2OG
3400 Klosterneuburg

<http://ursapharm.at>



Welline

Burgunderweg 23
2751 Matzendorf

<http://www.welline.at/>



Forum Pharmazie

Spitalgasse 29 - Postfach 29
1094 Wien

<https://www.forumpharmazie.at/>

Verband Angestellter Apotheker Österreich

Spitalgasse 31/4
1090 Wien

<http://vaaoe.at/>

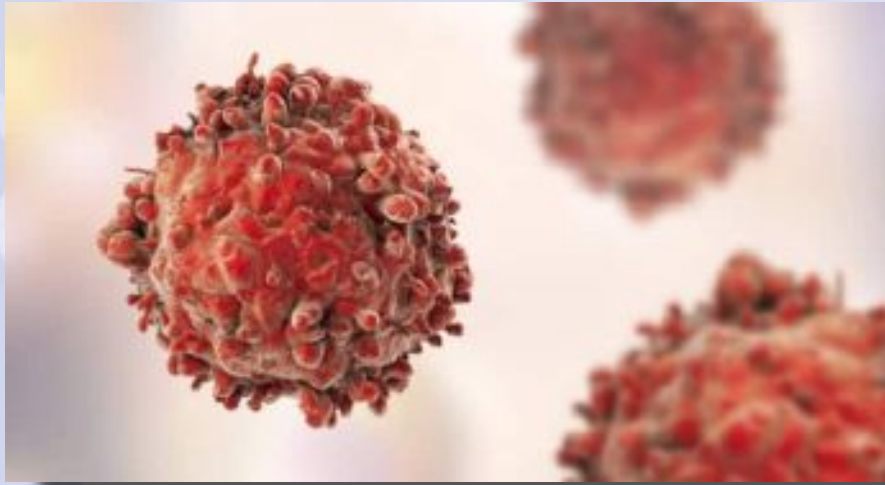
Vortrag 1: 12. Oktober 2019 um 15.10 Uhr

Molekulare Ursachen von Bluterkrankungen; neue Therapie- Optionen

Univ. Prof. Dr. Rolf Marschalek

Institut für Pharmazeutische Biologie, Biozentrum,
Universität Frankfurt

Molekulare Ursachen und Klinik von Bluterkrankungen



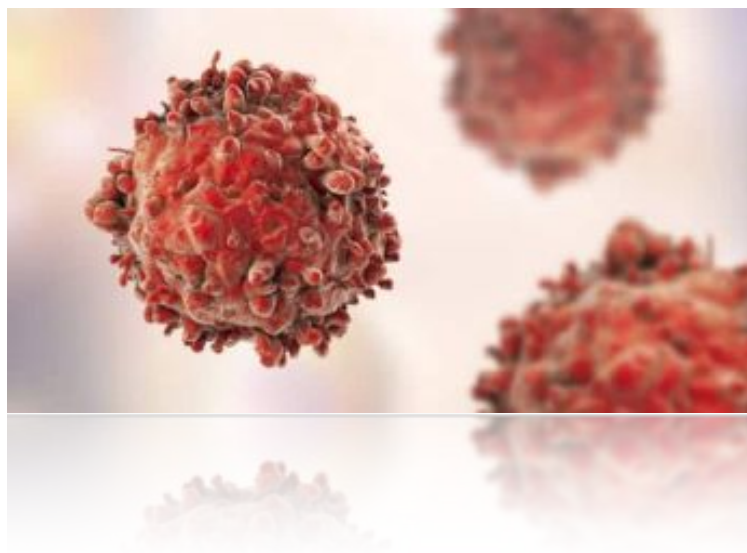
Prof. Rolf Marschalek
Institut für Pharmazeutische Biologie
Goethe-Universität Frankfurt/Main

Vortragsübersicht

Übersicht über Blutkrankheiten
Tumorentstehung // Zahlen und Fakten
Chromosomale Translokationen

Lymphome
Leukämien

Pathomechanismen & Interventionsstrategien

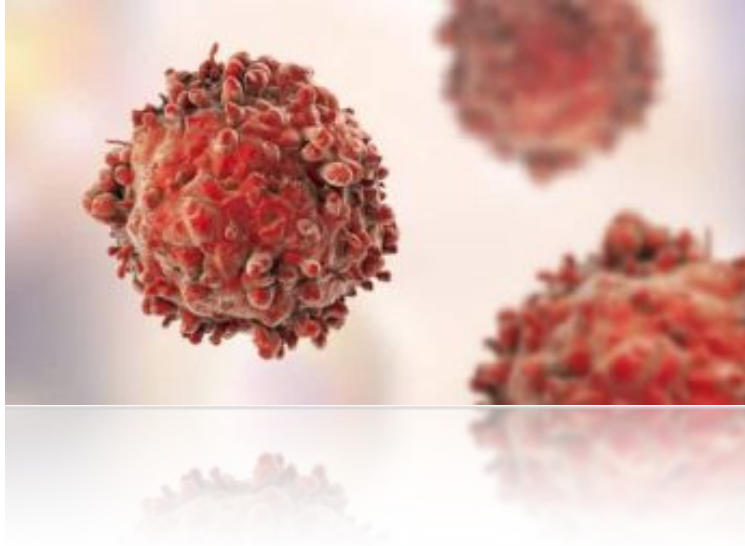


Vortragsübersicht

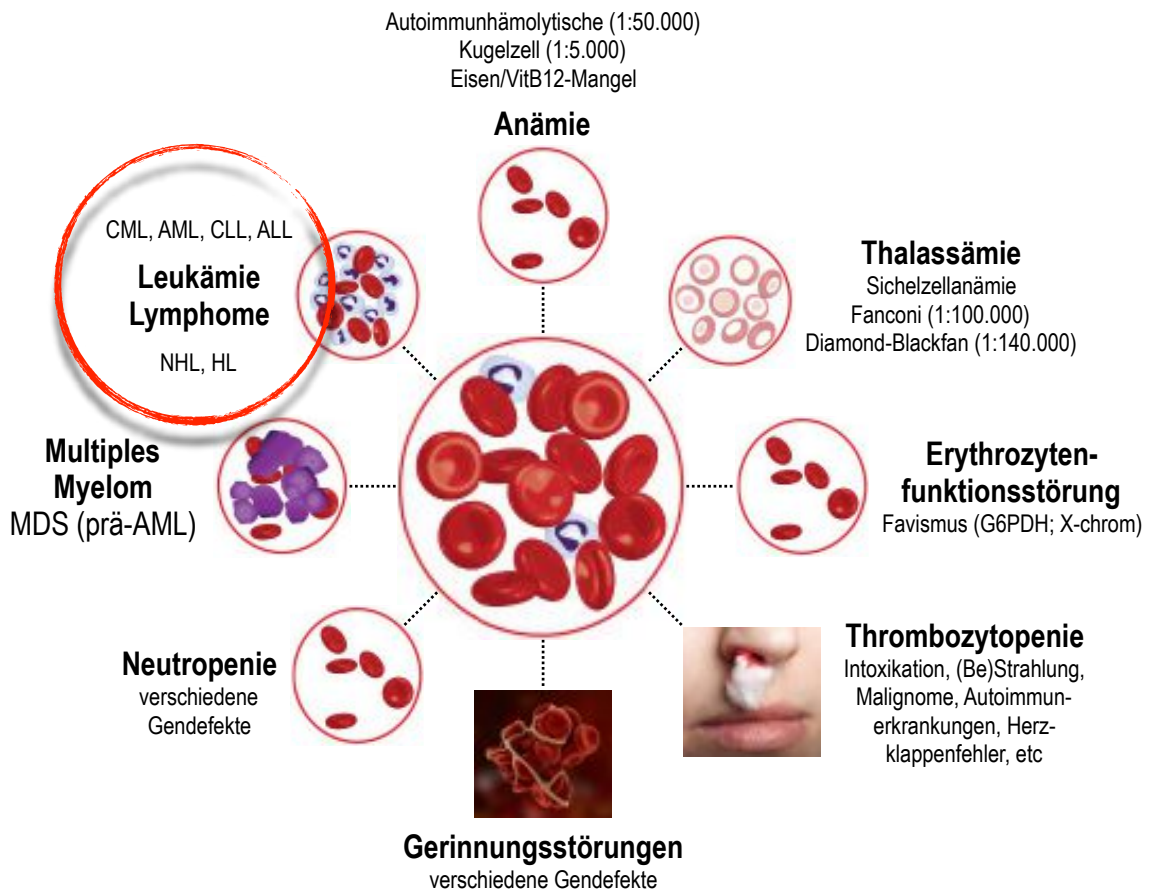
Übersicht über Blutkrankheiten Tumorentstehung // Zahlen und Fakten Chromosomale Translokationen

Lymphome
Leukämien

Pathomechanismen & Interventionsstrategien



Übersicht Blutkrankheiten

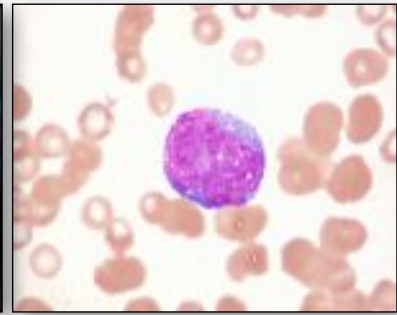


erworben

genetische oder immunologische Ursachen

Generelles zur Tumorentstehung

„Multi-Step“-Kancerogenese
in soliden Tumoren (Kinzler/ Vogelstein)



„Single-Step“-Kancerogenese
in Hemo-malignen Tumoren

Wichtigster Faktor: ZEIT

Risiko steigt mit Alter

Hallmark: positive Selection von Mutationen
genetische Instabilität

Beispiel: Brustkrebs
Beispiel: Dickdarmkrebs
~15-20 „driver“-Mutationen
60 „passenger“-Mutationen

Wood et al., *Science* **318**,
1108-1113, 2007



Hanahan & Weinberg

Wichtigster Faktor: CTL

spontan / *in utero*

Hallmark: CTL sind stets mit dem gleichen Krankheitsphänotyp assoziiert

Beispiel: BCR-ABL
Beispiel: MLL-r
meist keine
Zweitmutationen

Zheng, *Oncol Rep* **30**,
2011-2019, 2013

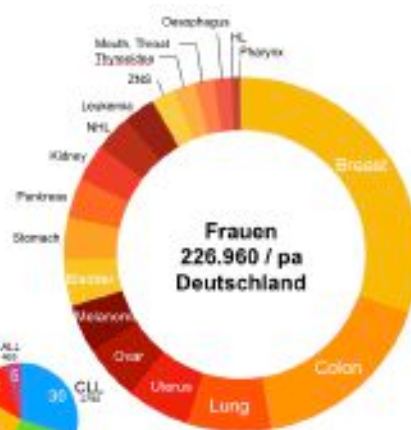
Sanger Cancer Data Base listet derzeit ca. **600 Krebsgene**
360 davon (60%) werden in chromosomalen Translokationen gefunden !

Maligne Erkrankungen: Erstdiagnosen

2017 (RKI)



50% bekommen Krebs
Durchschnittsalter = 68
249.160 ED / a
121.000 starben
OS_{5y} = 61%
OS_{10y} = 57%

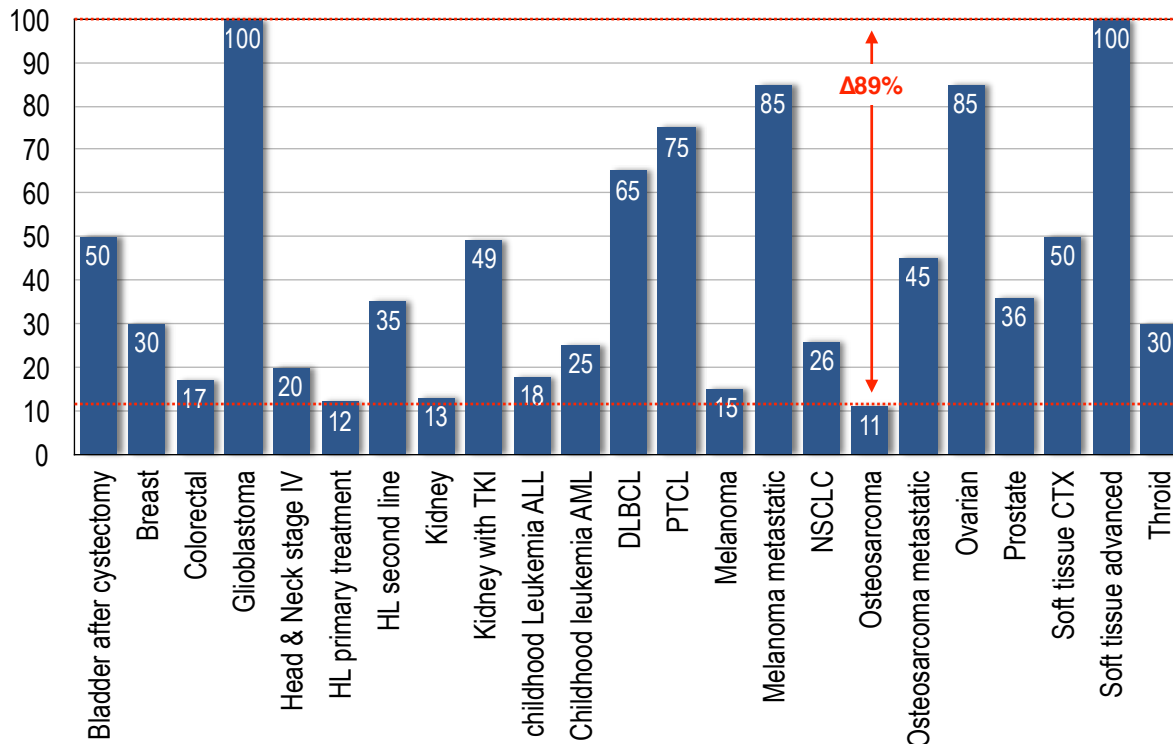


43% bekommen Krebs
Durchschnittsalter = 67
226.960 ED / a
102.000 starben
OS_{5y} = 66%
OS_{10y} = 61%



erfasst werden alle Kinder
bis 18 Jahren
2.095 ED / a
207 starben
OS_{5y} = 85%
OS_{10y} = 82%

Rückfallraten bei verschiedenen Tumorarten



~40% aller Krebspatienten sterben an ihrem „Relapse“

<https://www.cancertherapyadvisor.com/fact-sheets/cancer-recurrence-stats-patient-fact-sheet/article/817631/>

Lymphome/Leukämie Mortalität (Deutschland)

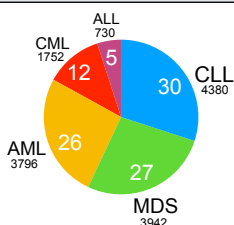
Neudiagnosen / a: 249.160 Männer • 226.960 Frauen • 2.095 Kinder

| Lymphome | HL | Männer | Frauen |
|----------|-------------------|---------------|---------------|
| | Fälle | 1500 | 1100 |
| | Todesfälle | 185 | 150 |
| | Überlebende | 87,7 % | 86,4 % |
| | Mortalität | 12,3 % | 13,6 % |
| | % Tumore | 0,60 % | 0,48 % |

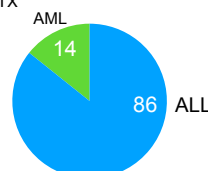
| Lymphome | NHL | Männer | Frauen |
|----------|-------------------|---------------|---------------|
| | Fälle | 9700 | 8600 |
| | Todesfälle | 3619 | 2975 |
| | Überlebende | 62,7 % | 65,4 % |
| | Mortalität | 37,3 % | 34,6 % |
| | % Tumore | 3,4 % | 3,8 % |

| Leukämie | Leukämie | Männer | Frauen |
|----------|-------------------|---------------|---------------|
| | Fälle | 8200 | 6400 |
| | Todesfälle | 4290 | 3579 |
| | Überlebende | 47,7 % | 44,0 % |
| | Mortalität | 52,3 % | 56,0 % |
| | % Tumore | 3,3 % | 2,8 % |

| Leukämie | Kinder | ALL | AML |
|----------|-------------------|-------------|-------------|
| | Fälle | 612 | 102 |
| | deaths | 62 | 30 |
| | Überlebende | 90 % | 71 % |
| | Mortalität | 10 % | 29 % |
| | % Tumore | 29,2 % | 4,87 % |



* higher doses of CTX



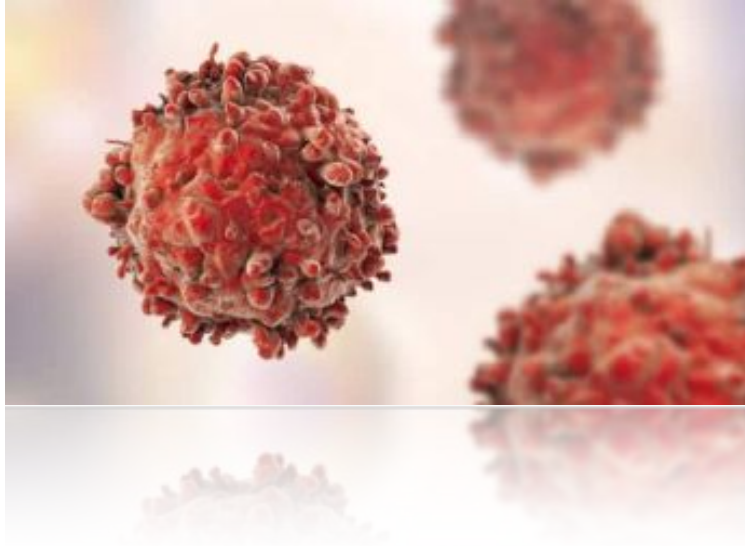
data from RKI

Vortragsübersicht

Übersicht über Blutkrankheiten
Tumorentstehung // Zahlen und Fakten
Chromosomale Translokationen

Lymphome
Leukämien

Pathomechanismen & Interventionsstrategien

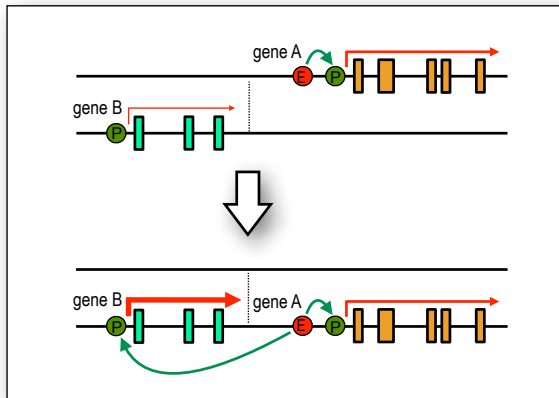


Was passiert bei chrom. Translokationen und wie entstehen sie ?

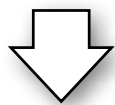


Chromosomale Translokationen erzeugen zwei genetische Szenarien

Typ I Translokation



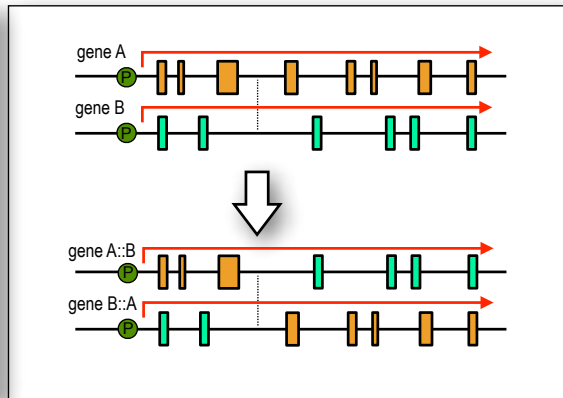
Resultat: ektope Gen-Aktivierung



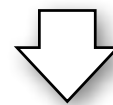
Lymphome

t(14;18)(q32;q21) - IgH::BCL2 - FL
t(8;14)(q24;q32) - IgH::MYC - BL

Typ II Translokation



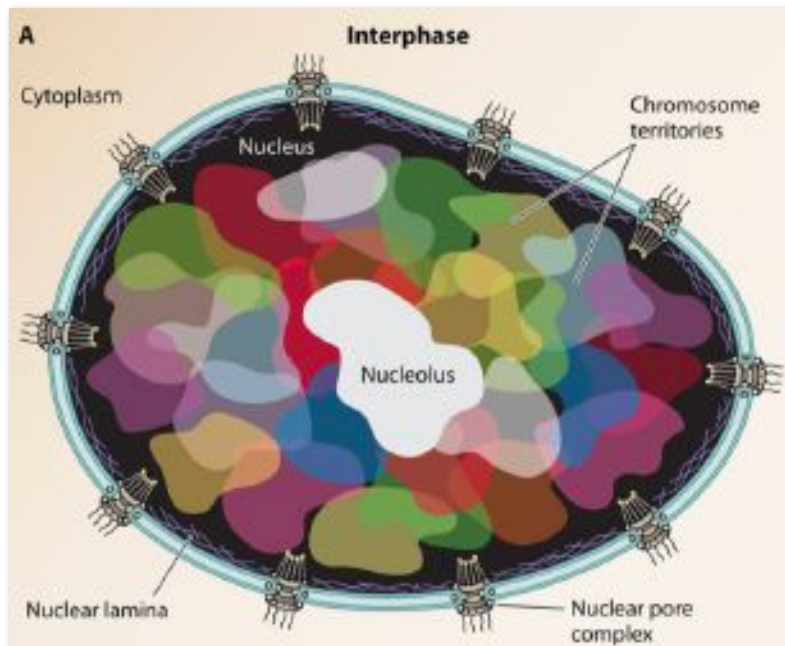
Resultat: chimäre Fusionsgene



Leukämien

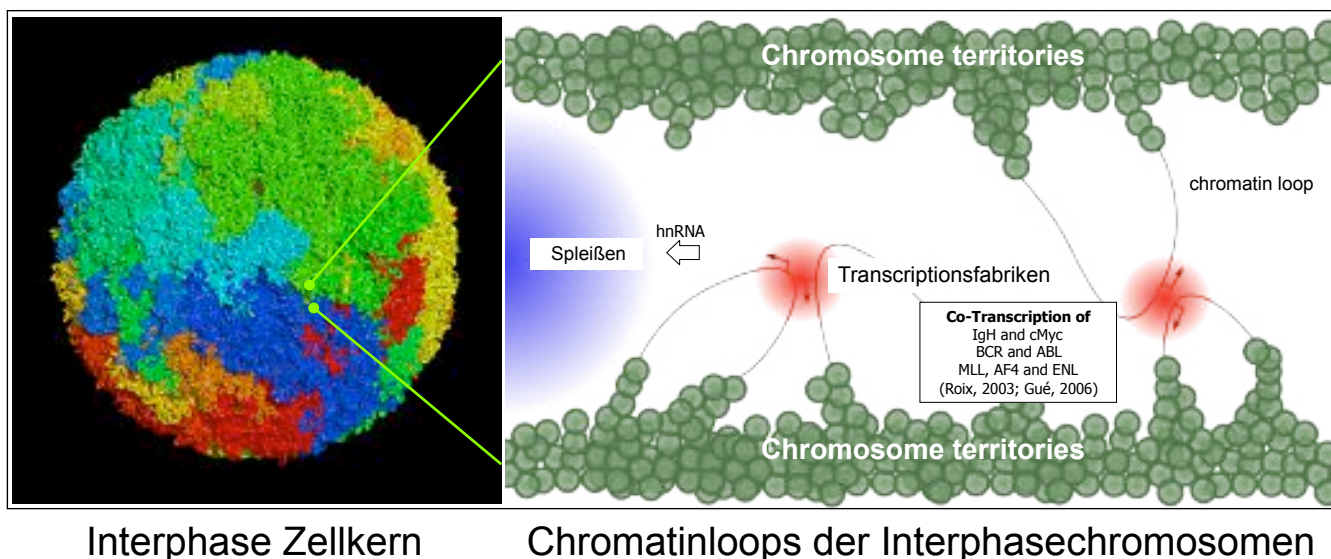
t(9;22)(q34;q11) - BCR-ABL - CML/ALL
11q23-r - MLL-r AL - AML/ALL/MLL

Wie entstehen chromosomale Translokationen ?



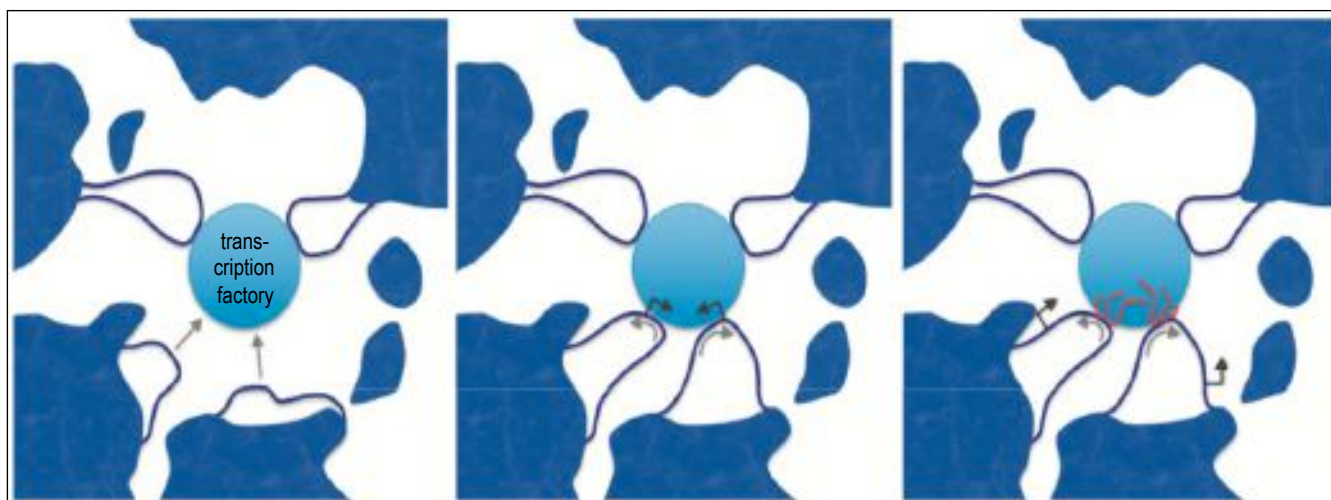
Im Interphasekern nehmen alle Chromosomen vorgeschriebene Plätze im 3-dim Raum ein
Man nennt diese Strukturen „**Chromosomen-Territorien**“

Wie entstehen chromosomale Translokationen ?



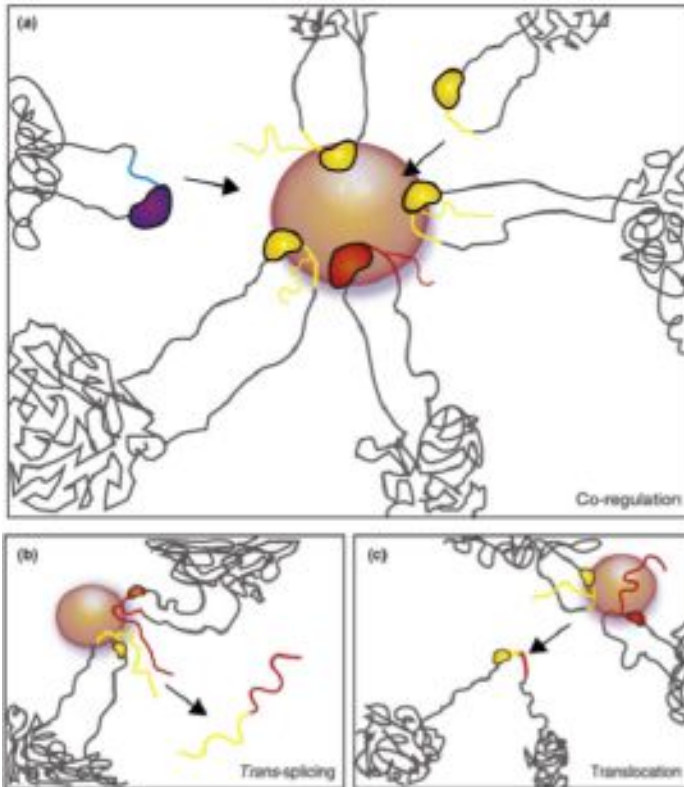
Transkriptionsfabriken (400/Zellkern) liegen zwischen den Chromosomen-Territorien des Interphase Zellkerns
Gene, die in Patienten miteinander rekombiniert gefunden werden, werden oft in den gleichen Transkriptionsfabriken transkribiert

Wie entstehen chromosomale Translokationen ?



Mehrere Chromatinschlaufen transkribieren zusammen in einer „Transkriptionsfabrik“

Wie entstehen chromosomale Translokationen ?



Durch den Prozess des „Trans-Spleißens“ können so **chimäre Fusions-RNAs** in diesen **Transkriptionsfabriken** gebildet werden können.

NPM•ALK: Trumper, 1998. Br J Haematol **103**:1138-1144 • Maes, 2001. Am J Pathol **158**:2185-2193.

BCR•ABL: Biernaux, 1995. Blood **86**:3118-3122 • Biernaux, 1996. Bone Marrow Transplant **17** Suppl 3:S45-7.

MLL•AF4 : Uckun, 1998. Blood **92**:810-821 • Marcucci, 1998. Cancer Res **58**:790-793 • Caldas, 1998. Gene **208**:167-176.

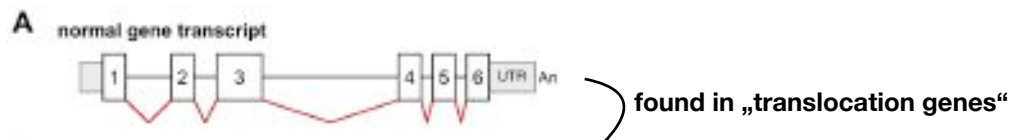
PML•RARα: Quina, 2000. Genes Chrom Cancer **29**:266-275.

TEL•AML1/ AML1•ETO: Eguchi-Ishimae, 2001. Blood **97**:737-743.

JAZF1•JJAZ1 Endometrium (Li, 2008. Science **321**:1357-1361)

SLC45A3•ELC4 Prostata (Rickman, 2009. Cancer Res **69**:2734-2738)

Wie entstehen chromosomale Translokationen ?



Was noch fehlt ist ein simultaner DNA Schaden auf beiden Chromosomen !

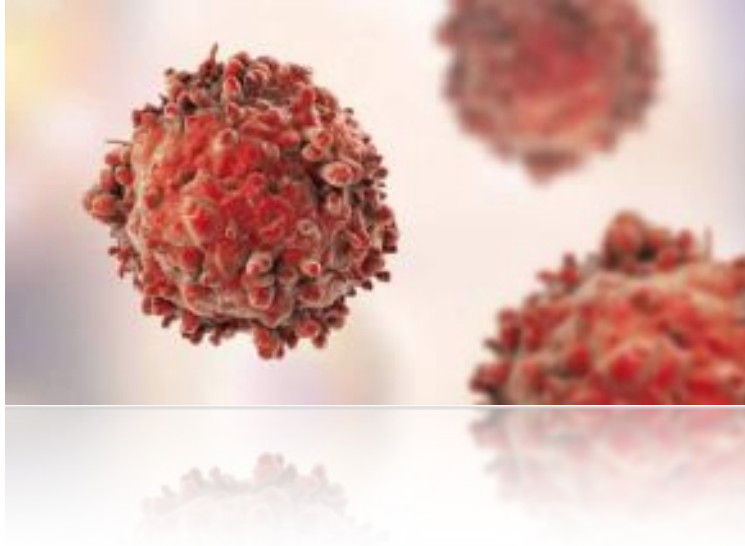
Der kann nun über das sog. **NHEJ DNA Reparatursystem** dazu führen, dass eine chromosomale Translokation entsteht. Ob dabei die chimären Fusionstranskripte aus den gesunden Zellen hierbei eine Rolle spielen, wird derzeit in unserem Labor experimentell untersucht.

Vortragsübersicht

Übersicht über Blutkrankheiten
Tumorentstehung // Zahlen und Fakten
Chromosomale Translokationen

Lymphome
Leukämien

Pathomechanismen & Interventionsstrategien



Definition Lymphome und Leukämien

Definition Lymphom

- **beginnt in sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten oder Milz).**
- Die malignen Zellen haben:
 - die Charakteristika von B- oder T-Zellen, die durch Kontakt mit Antigen aktiviert wurden, und sich in einem Zwischenstadium zwischen Aktivierung und Reifung befinden.

Lokalisation

- beginnt meist in einem Lymphknoten (LK); gelegentlich auch MALT, GI, oder Infiltrat der Haut.
- seltener: in Gehirn, Lunge, Ovarien oder Schilddrüse.
- bei Diagnose: Befall der Milz, Leber, GI oder KM = Multiples Lymphom.
- fortgeschrittenes Stadium: GI, Pankreas, Leber, Lunge, endokrine Drüsen, Skelett, Haut und KM.

Definition Leukämie

- **beginnt ausschliesslich in primären lymphatischen Organen (Thymus und Knochenmark)**
- Die malignen Zellen haben:
 - die Charakteristika von unreifen Lymphozyten, *oder*
 - die Charakteristika von unreifen myeloischen Zellen;
 - "Akute Leukämien" sind auf frühen Differenzierungsstadium arretiert, bei "chronischen Leukämien" sind Zellen meist ausdifferenziert.
 - Leukämische Zellen haben nicht die Fähigkeit, auf normale Signale *in vivo* zu reagieren und in reife Blutzellen zu differenzieren.

Lokalisation

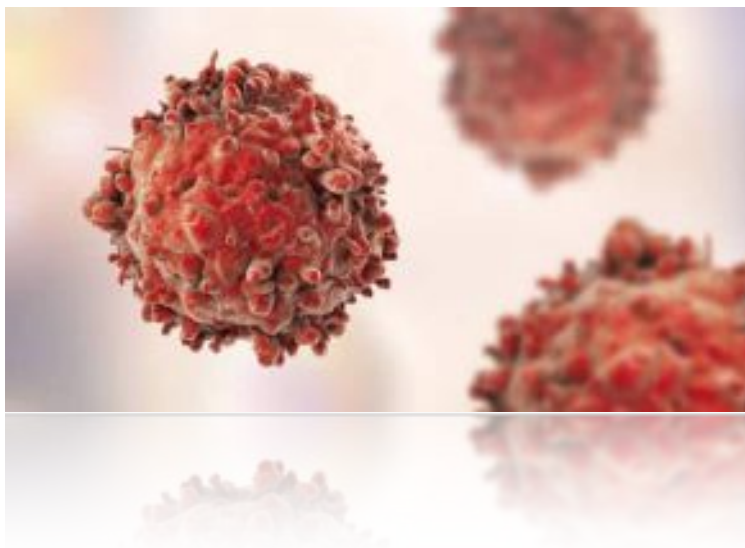
- primär im KM (oder Thymus), später peripheres Blut
- bei Diagnose: Befall des PB, der Milz, der Leber und LK
- fortgeschrittenes Stadium: Milz, Leber, LK, ZNS, und Haut.

Vortragsübersicht

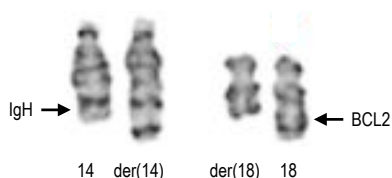
Übersicht über Blutkrankheiten
 Tumorentstehung // Zahlen und Fakten
 Chromosomale Translokationen

Lymphome
 Leukämien

Pathomechanismen & Interventionsstrategien

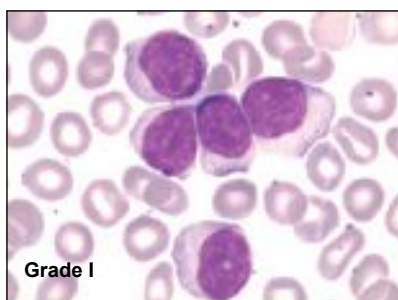


Follikuläres Lymphom(FL)



Fälle in D
 14.450 / a

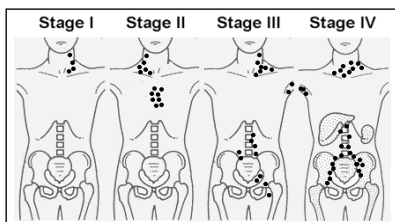
5-Jahres Überleben
 ~48%



Grading (Mikroskop)
 I: 0-5 Zellen / HPF 40x
 II: 6-15 Zellen / HPF 40x
 III: >15 Zellen / HPF 40x

Inzidenz: hat sich in den letzten Jahren
 35 Jahren verdoppelt: 1:10.000
 [4.7/100,000 im Alter zwischen 20-24,
 88.3/100,000 im zwischen Alter 60-64]

Risikofaktoren: chemische Noxen
 (Pestizide)*



Staging (FDG-PET-Scan)
 I: einzelne LK-Region, einseitig
 II: >2 LKR, einseitig
 III: LKRbeidseitig
 IV: mehrere LKR, extranodaler Befall

Überleben: 73-26% (4 Risikogruppen)

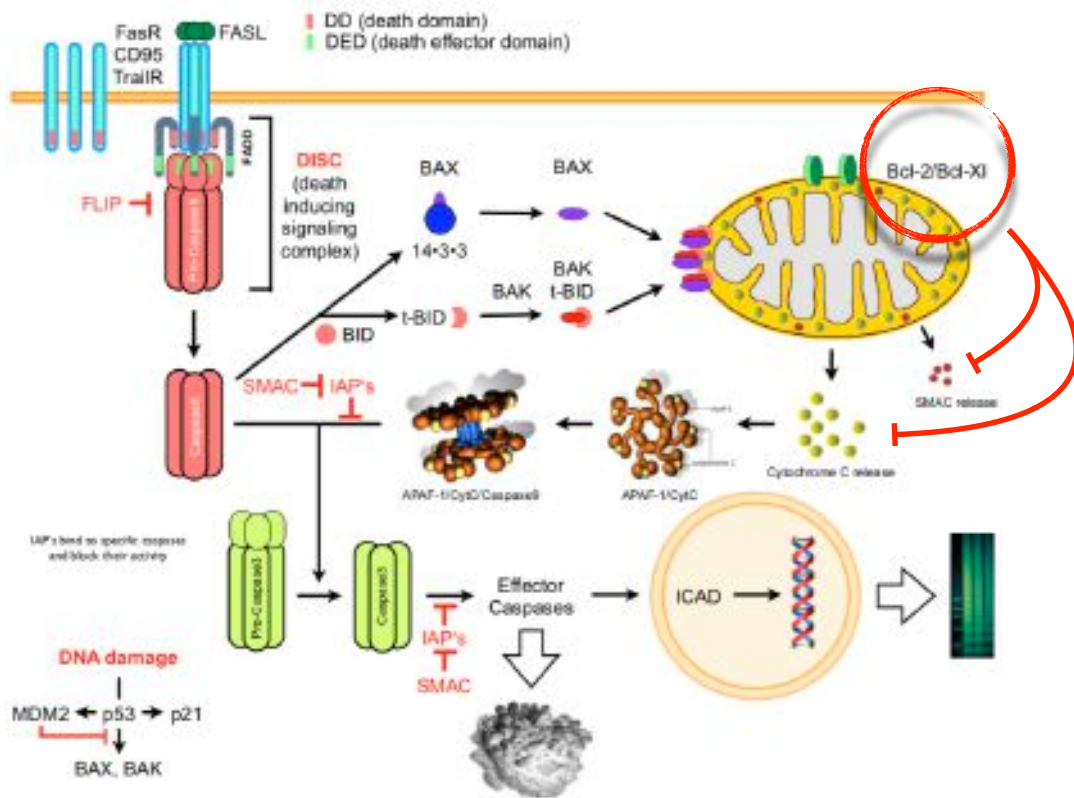
Therapie: CHOP ± Rituximab
 (Cyclophosphamid/
 Hydroxydaunorubicin/
 Vincristin(Oncovin)/Prednisolon)

Immunophänotyp
 CD19, CD20, slg, CD5, CD10,
 CD23, BCL-2, BCL-6



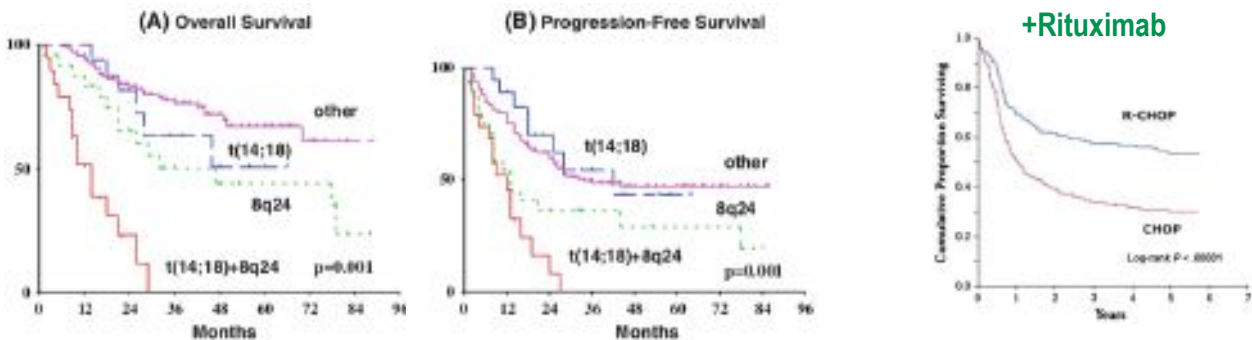
„Farming“ in Amerika

Mechanismus der BCL2-Überexpression



Überexpression anti-apoptotischer Proteine erlaubt keinen intrinsischen Apoptosemechanismus
Zellen werden praktisch unsterblich! *Per se* nicht maligne!

Überleben beim FL



Overall (a) and progression-free (b) survival curves of patients with the four types of DLBCL according to the presence of t(14;18), 8q24, t(14;18) without 8q24, 8q24 without t(14;18), or other 50 translocation

Progression-free survival with a median follow-up of 5 years in DLBCL patients aged between 60 and 80 years treated with CHOP or R-CHOP (Feugier et al. [16])

Niitsu N (2010). Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Hematol* 92(2):231-7.

Experimentelle & Klinische Studien bei NHL

Präklinik

HDAC6 inhibition (A452) & BTK inhibition (Ibrutinib)

Lee DH, Kim GW, Kwon SH (2019). The HDAC6-selective inhibitor is effective against non-Hodgkin lymphoma and synergizes with ibrutinib in follicular lymphoma. *Mol Carcinog* 58(6):944-956.

Phase I/II

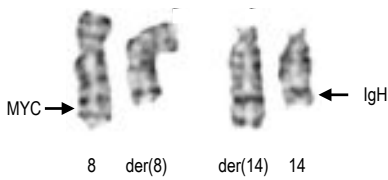
DA-EPOCH-R: dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin with rituximab

± Lenalidomide (strukturell mit dem Thalidomid und Pomalidomid verwandt)

Godfrey et al. (2019). Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2. *Cancer* 125(11):1830-1836.

Ghesquieres et al. (2019). Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRi) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Ann Oncol* 30(4):621-628.

Burkitt Lymphom (BL)



Fälle in D
<100 / a

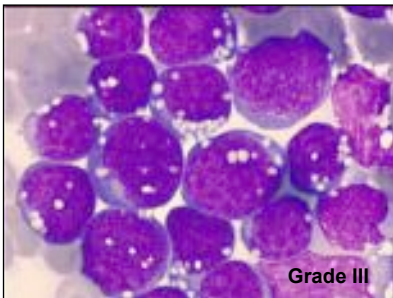
5-Jahres Überleben
~30%

Inzidenz: selten in westlicher Welt; 1-2% aller Lymphome; Peak: 55-60 Jahre
häufig in Afrika^{**}: 30% aller Lymphome; Peak: 4-7 Jahre.

Risikofaktoren: EBV Infektion

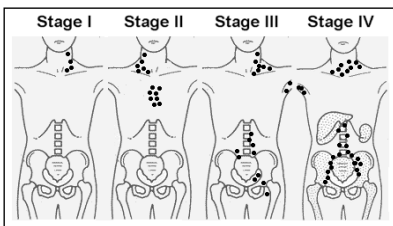
Überleben: 30%

Therapie: wie ALL (6 Therapieblöcke) ± Rituximab
Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid



Grading (Mikroskop)

- I: 0-5 Zellen / HPF 40x
- II: 6-15 Zellen / HPF 40x
- III: >15 Zellen / HPF 40x



Staging (FDG-PET-Scan)

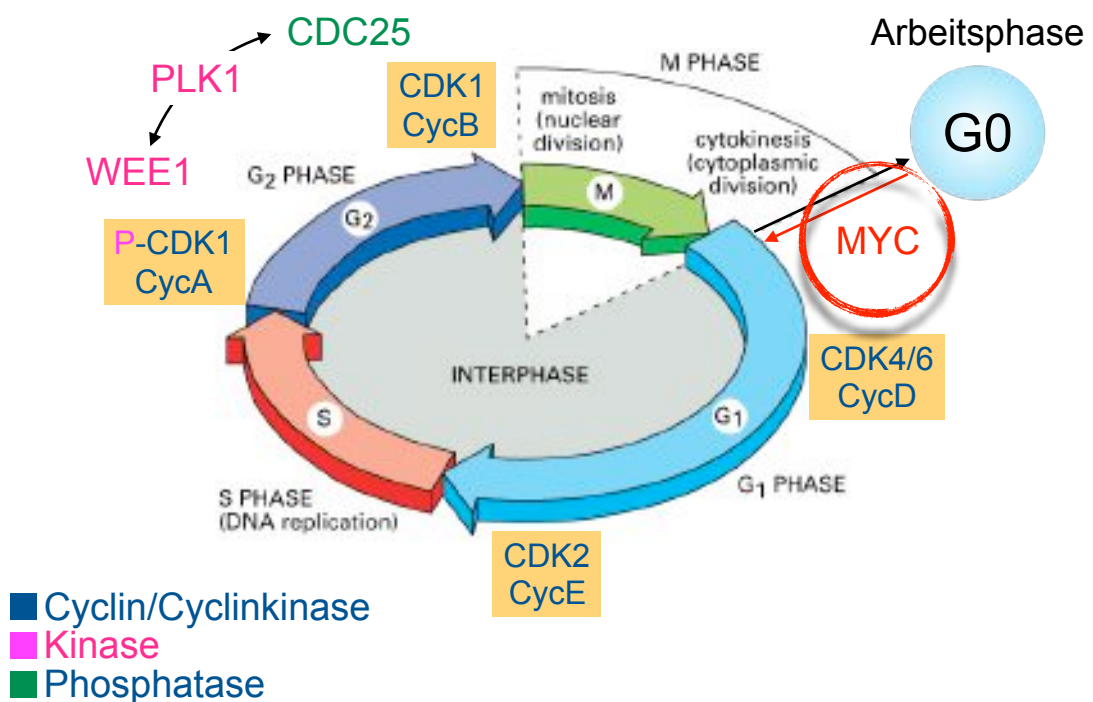
- I: einzelne LK-Region, einseitig
- II: >2 LKR, einseitig
- III: LKR beidseitig
- IV: mehrere LKR, extranodaler Befall

Immunophänotyp
CD19, CD20, sIgM, CD5-, CD10, CD23-, TdT-, Ki-67 > 95%



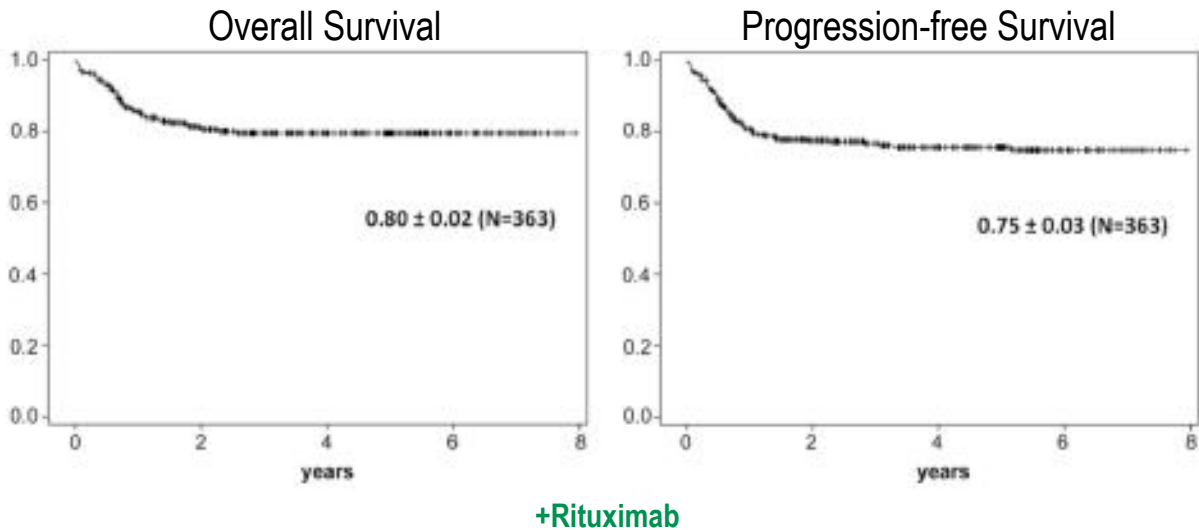
BL bei Kindern

Mechanismus der MYC-Überexpression



Überexpression von MYC erlaubt keine G0 Phase des Zellzyklus
Zellen wachsen permanent! *Per se* nicht maligne!

Überleben beim BL



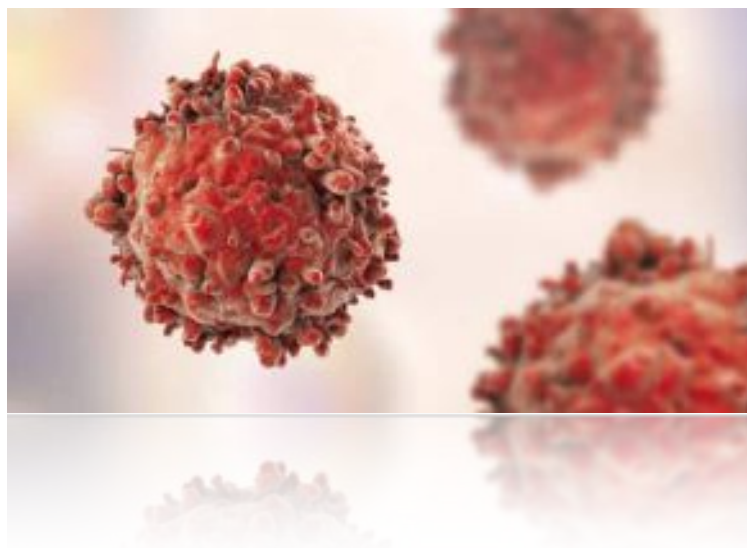
Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, Serve H, Dührsen U, Hüttmann A, Thiel E, Dengler J, Kneba M, Schaich M, Schmidt-Wolf IG, Beck J, Hertenstein B, Reichle A, Domanska-Czyz K, Fietkau R, Horst HA, Rieder H, Schwartz S, Burmeister T, Gökbuget N; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (2014). Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 124(26):3870-9.

Vortragsübersicht

Übersicht über Blutkrankheiten
Tumorentstehung // Zahlen und Fakten
Chromosomale Translokationen

Lymphome
Leukämien

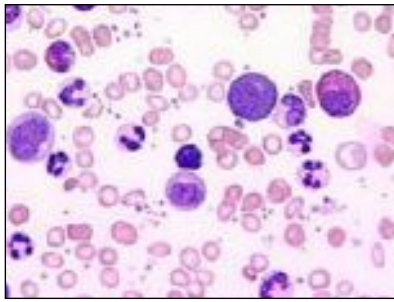
Pathomechanismen & Interventionsstrategien



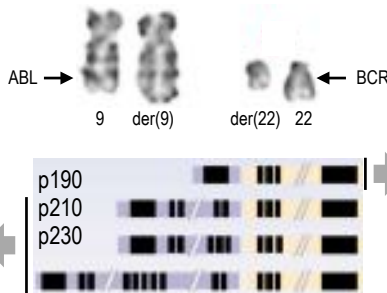
BCR-ABL

1600 Fälle / a

CML

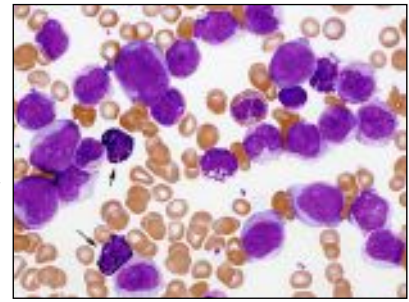


Immunophänotyp
 CD10, CD19, CD34,
 CD13, CD33 and
 CD117

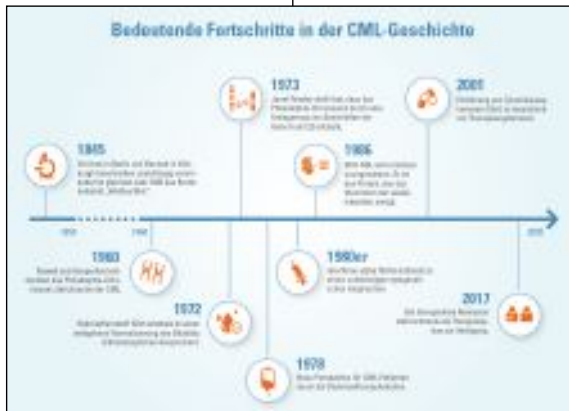


180 Fälle / a

ALL



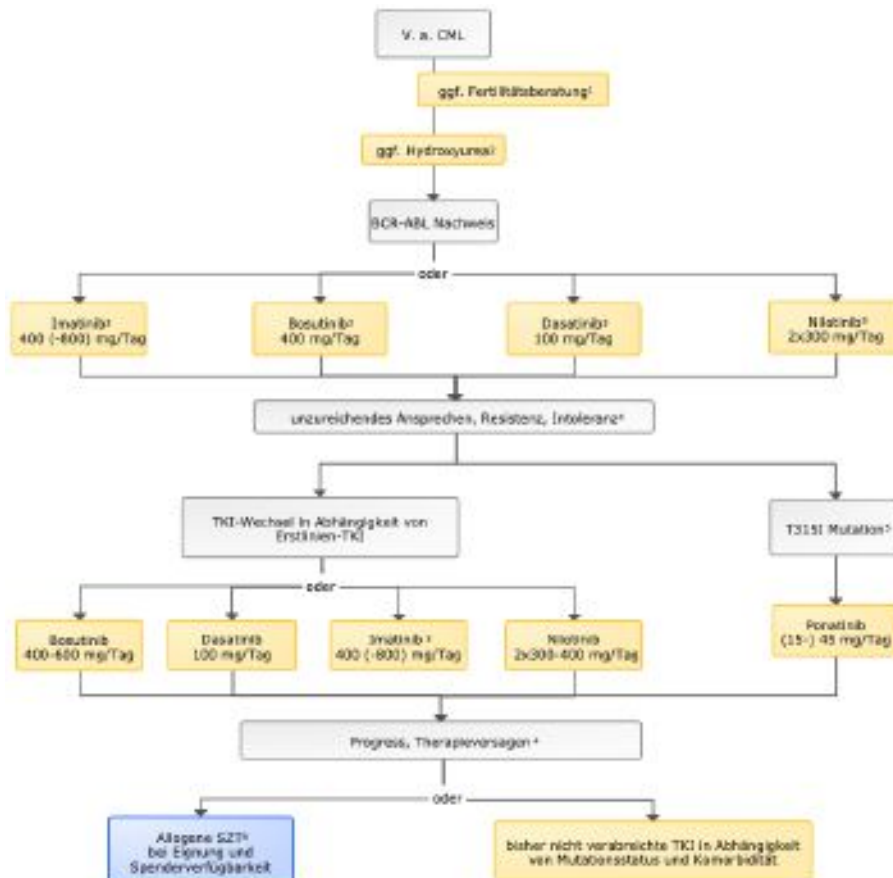
Immunophänotyp
 CD33, CD13, CD11c,
 CD36, CD34,
 CD117 and CD15



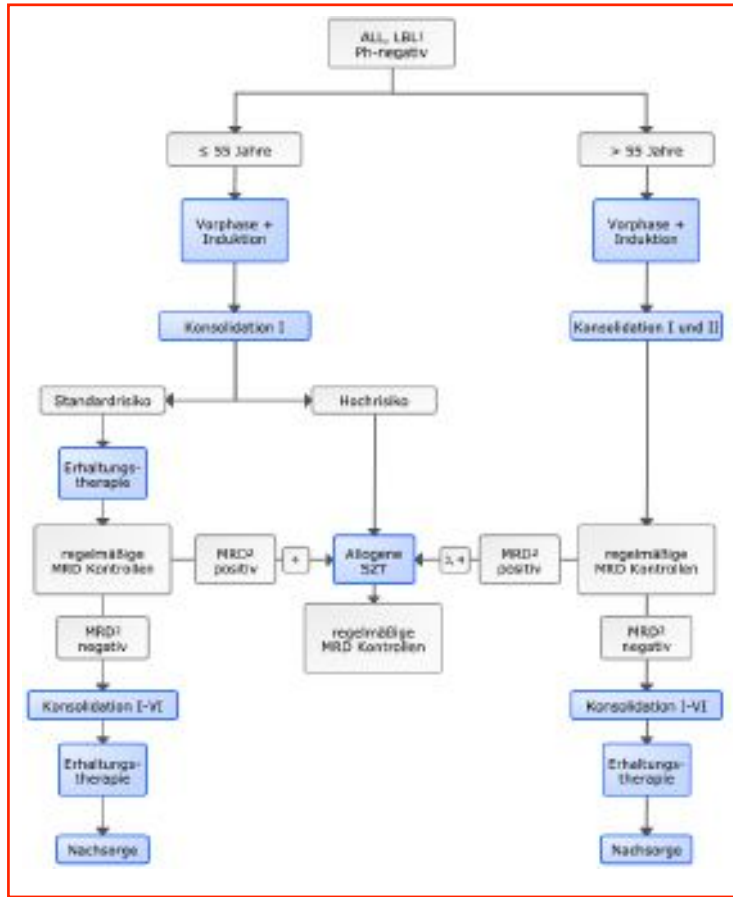
Eine Erfolgsgeschichte STI-571 Imatinib Glivec®

- 1860 - Fowler's solution (Kaliumarsenit)
- 1902 - Radium Therapie
- 1930 - Bestrahlung der Milz
- 1953 - Busulfan
- 1966 - Hydroxyurea
- 1979 - Syngene KMT
- 1981 - Allogene KMT
- 1983 - Interferon
- 1985 - "Unrelated" allogene KMT
- 1998 - STI-571 Phase I clinical trial

Therapie t(9;22) CML

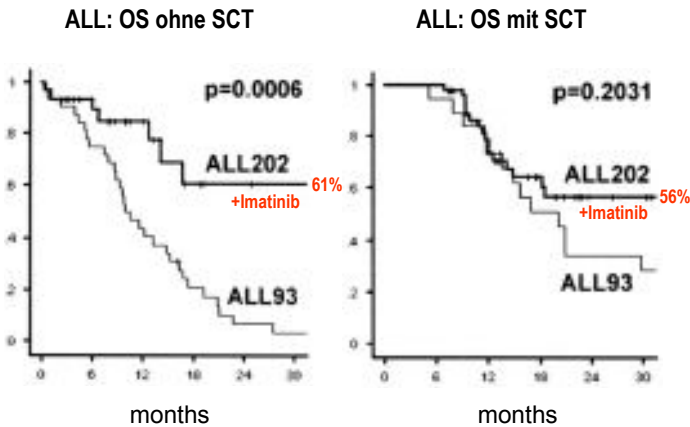


Therapie t(9;22) ALL



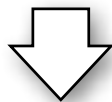
- EZL**
- Imatinib* 1st 2001
 - Dasatinib 2nd 2006
 - Nilotinib 2nd 2008
 - Bosutinib 3rd 2013
 - Ponatinib** 4th 2013
- * Patente 2016
** wirksam auch bei T3151

Überleben mit ALL und CML



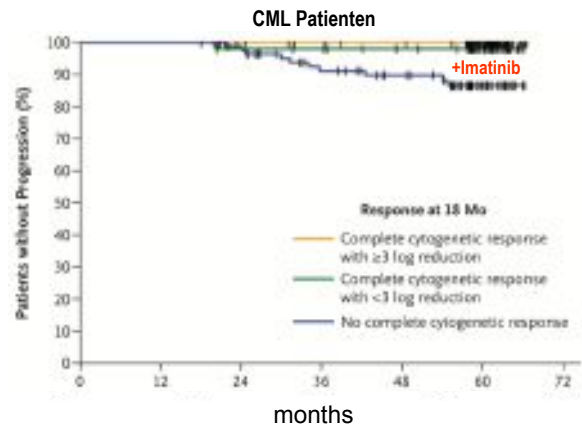
Yanada et al. J Clin Oncol 2006

Erste Studie mit Imatinib
Pui CH, Relling MV, Downing JR (2004). Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350(15):1535-48.

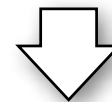


Vor 2001
Überleben lag bei ca. 10%

Heute
Überleben liegt bei ca. 85%



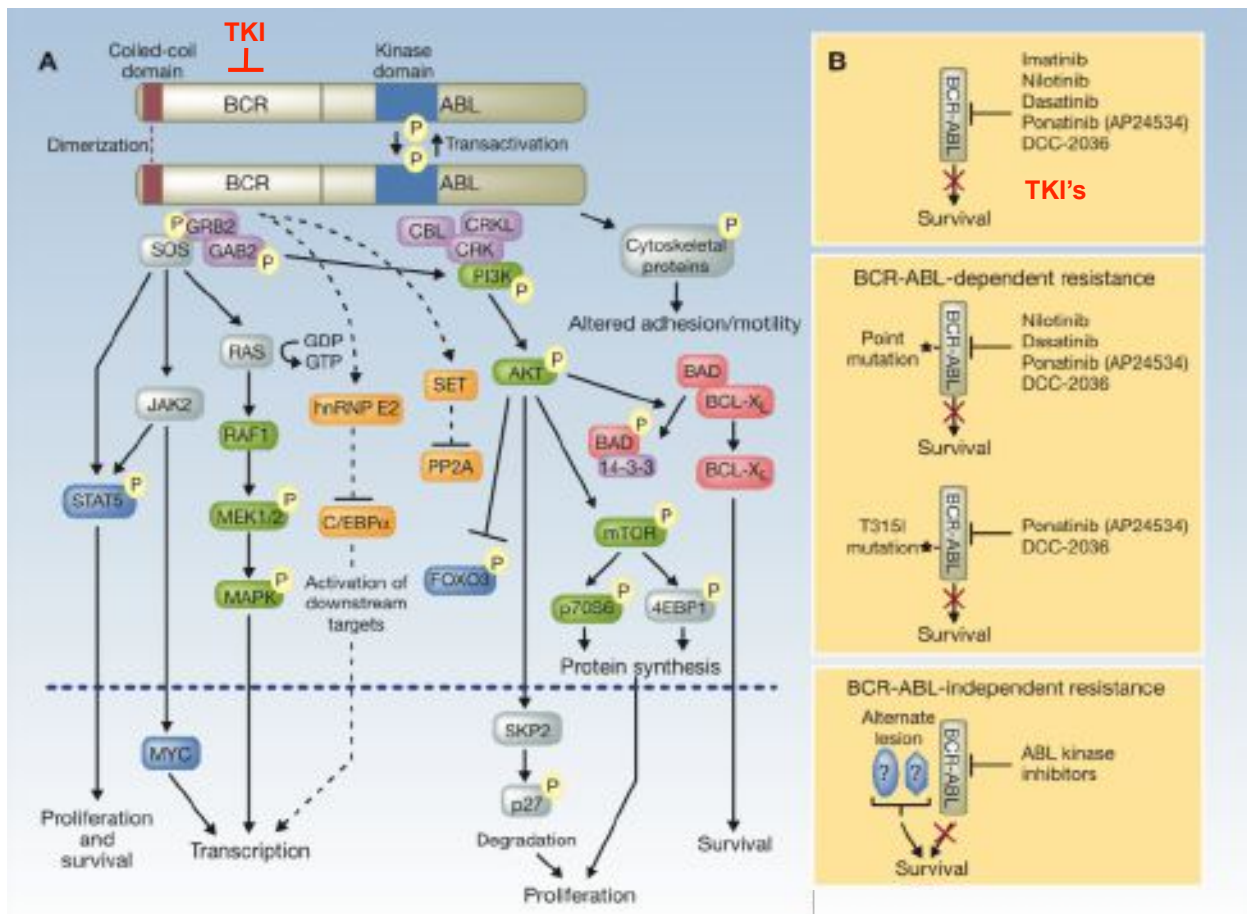
Erste Studie mit Imatinib
Druker et al. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355(23):2408-17.



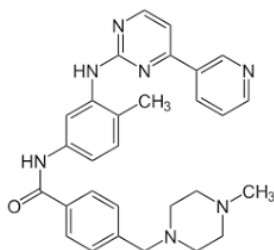
Vor 2001
Überleben lag bei ca. 10%

Heute
Überleben liegt bei ca. 90%

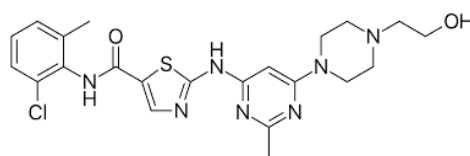
Molekularer Wirkmechanismus von BCR-ABL



Imatinib

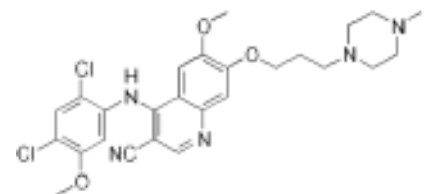


Dasatinib



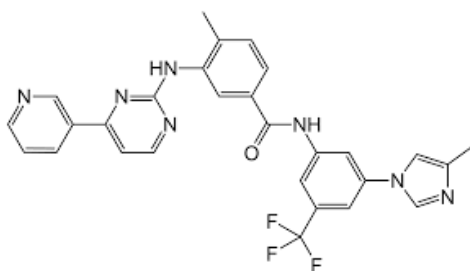
Y253H, E255K/V, F359V/C/I

Busotinib



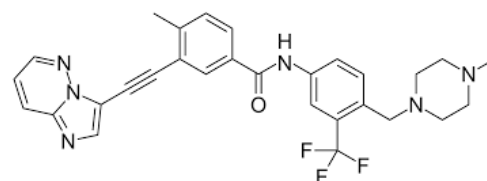
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H

Nilotinib



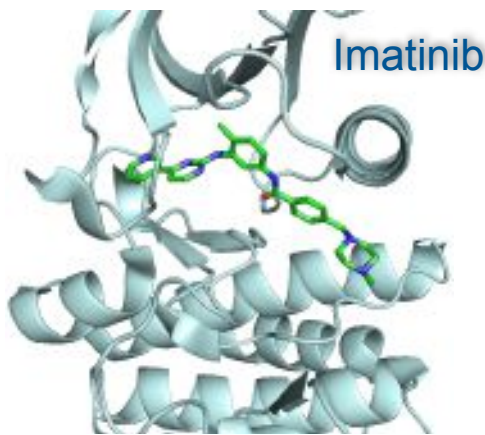
F317L/V/I/C, T315A, V299L

Ponatinib

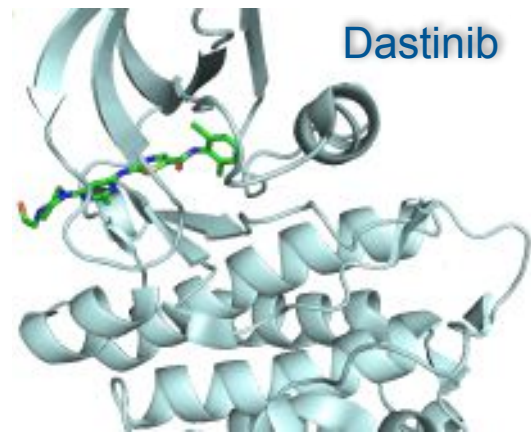


T315I

Kristallstrukturen von ABL Kinase mit ihren Inhibitoren



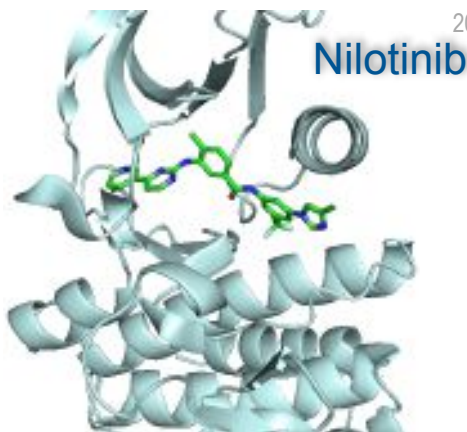
Imatinib - Glivec®
IC₅₀ ABL = 600 nM
IC₅₀ KIT = 100 nM
IC₅₀ PDGFR = 100 nM
Umsatz ~13 Mrd Euro
Novartis



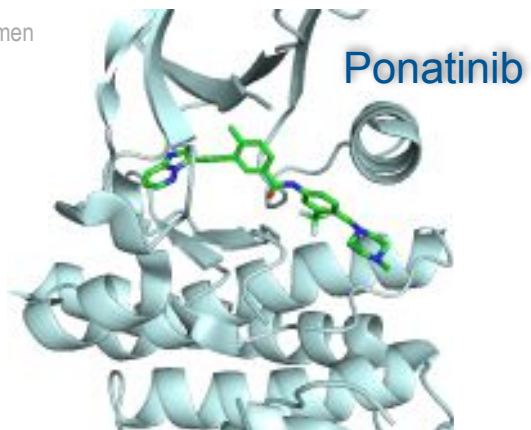
Dasatinib - Sprycel®
IC₅₀ ABL = <1 nM
IC₅₀ SRC = 0,8 nM
IC₅₀ KIT = 79 nM
Umsatz ~1 Mrd Euro
Bristol Myers Squibb

Busotinib - Buslif®
IC₅₀ ABL = 1 nM
IC₅₀ SRC = 1,8 nM

2013 in D vom Markt genommen
Pfizer



Nilotinib - Tasigna®
IC₅₀ ABL = <30 nM
Umsatz ~2 Mrd Euro
Novartis



Ponatinib - Iclusig®
IC₅₀ ABL = 0,4 nM
IC₅₀ PDGFR = 1,1 nM
IC₅₀ VEGFR2 = 1,5 nM
IC₅₀ FGFR1 = 2,2 nM
Umsatz ~3 Mrd Euro
Takeda Pharmaceuticals

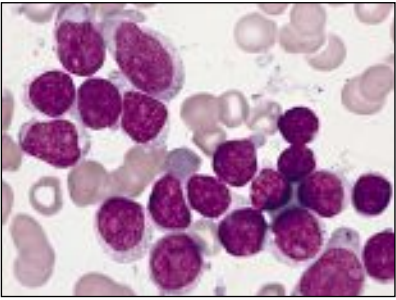
Die Entwicklung der ABL-spezifischen TKI's hat zu einem therapeutischen Paradigmenwechsel geführt, der nicht nur die Entwicklung weiterer Medikamente massiv angetrieben hat, sondern auch das (Über)Leben von Krebspatienten nachhaltig verändert hat

das Gleiche wird auch bei CAR-T Zell-Therapien und durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei passieren

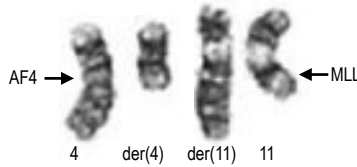
Aber es gibt noch Ausnahmen...

MLL-r (102 FP!)

70 päd. & 100 adulte Fälle / a ALL

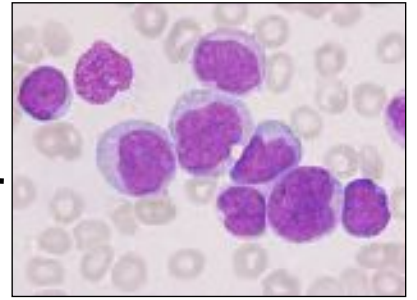


Immunophänotyp
 CD19, CD20, CD34, CD38,
 CD79a, TdT ± CD13, CD33



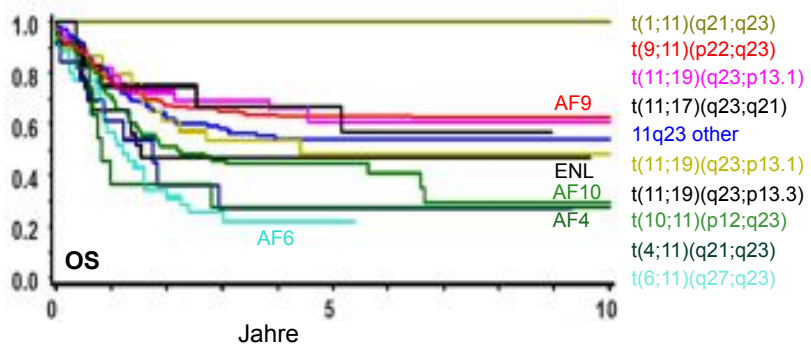
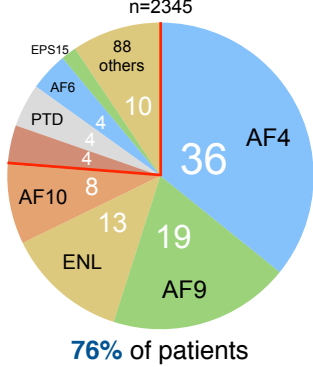
Kombinationschemotherapie in
 verschiedenen nationalen
 Studiengruppen
 nach eingehender Risiko-
 Stratifizierung

30 päd. & 240 adulte Fälle / a AML



Immunophänotyp
 CD13, CD33, CD34, CD117

MLL-r Leukemia



Genetische Veränderung des MLL Gens: 102 TPG's

reciprocal chromosomal translocations; n=72

- 1p32 EPS15
- 1q21 MLLT11/AF1Q
- 2p23.3 ASXL2
- 2q33 ABI2
- 2q37 SEPT2
- 2q37.1 GIGYF2
- 3p21.3 SACM1L*
- 3p21 NCKIPSD
- 3p21.1 DCP1A
- 3q13.13 KIAA1524
- 3q21.3 EEFSEC/SELB*
- 3q24 GMPS
- 3q28 LPP
- 4p14 PDS5A
- 4p11 FRYL
- 4q21.1 SEPT11
- 4q21 AFF1/AF4
- 5q12 KIF2A
- 5q23.2 PRRC1
- 5q31 ARHGAP26
- 6q13 SMAP1
- 6q15 CASP8AP2
- 6q21 FOXO3
- 6q22 NUP153*
- 6q25.3 SNX9
- 6q27 MLLT4/AF6
- 7p11.2 SEPT14
- 7p22.1 TNRC18
- 7p22.1 CLIP2
- 7q21.12 RUNDC3B
- 7q32.1 FLNC
- 9p22 MLLT3/AF9
- 9q33.2 DAB2IP
- 9q34.11 RABGAP1
- 9q34.12 LAMC3
- 10p12 NEBL
- 10p11.2 AB11
- 10q21 AP2S2*
- 11p15.5 NOX4*
- 11q14 TET1/LCX
- 11q13.4 ARHGEF17
- 12p11.23 ITPR2
- 14q23.3 GPHN
- 14q32.33 CEP170B
- 15q14 KNL1/CASC5/AF15Q14
- 15q21 TCF12
- 15q21.2 USP8
- 15q25.3 AKAP13
- 16p13.3 CREBBP
- 16p13.11 MYH11
- 16q24.1 USP10
- 17p13.1 GAS7
- 17p11.2 TOP3A
- 17q21 MLLT6/AF17
- 17q21.3 LASP1
- 17q23 CLTC
- 17q25 SEPT9
- 18q21 ME2
- 19p13.3 SH3GL1
- 19p13.3 MLLT1/ENL
- 19p13.3 ACER1/ASAH3
- 19p13.3 MYO1F
- 19p13.1 ELL
- 19q13 ACTN4
- 20q11.21 MAPRE1
- 20q13 MKL1
- 20q13.2 SEPT3
- 20q13.2 PFDN4
- 22q11.21 SEPT5/PNUTL
- 22q13.2 EP300
- Xq13.1 FOXO4

spliced fusions; n=4

- 1p32 EPS15
- 6q27 MLLT4/AF6
- 4q21 AFF1/AF4
- 9p22 MLLT3/AF9
- 11q12.2 PRPF19
- 11q24.2 DCPS
- 15q15.1 ZFYVE19
- 19p13.3 MLLT1/ENL
- 19p13.3 ELL
- 19p13.3 MYO1F
- 22q11.21 SEPT5
- Xq26.3 CT45A2

Inversions; n=9

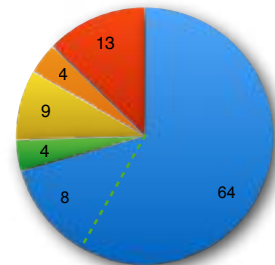
- 11p15.5 AP2A2
- 11p15.3 NRIP3
- 11q12.1 BTBD18
- 11q13.4 C2CD3
- 11q14 PICALM
- 11q21 MAML2
- 11q23.3 BUD13
- 11q23.3 LOC100131626
- 11q23.3 USP2

deletions; n=4

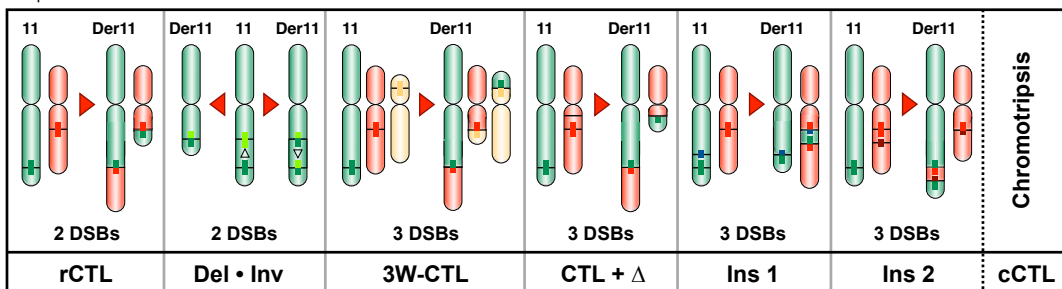
- 11q23.3 CEP164
- 11q23.3 BCL9L
- 11q23.3 CBL
- 11q23.3 ARHGEF12

Insertions; n=13

- 2q11.2 AFF3/LAF4
- 4q35.1 SORBS2/ARGBP2
- 5q12.3 CENPK/FKSG14
- 5q31 AFF4/AF5Q31
- 9p13 CLTA
- 9q34 FNBP1
- 10p12 MLLT10/AF10
- 12q13.2 SARNP
- 17q12 ACACA
- 19p13.3 LOC100128568
- 19p13.3 VAV1
- Xq24 SEPT6
- Xq28 FLNA



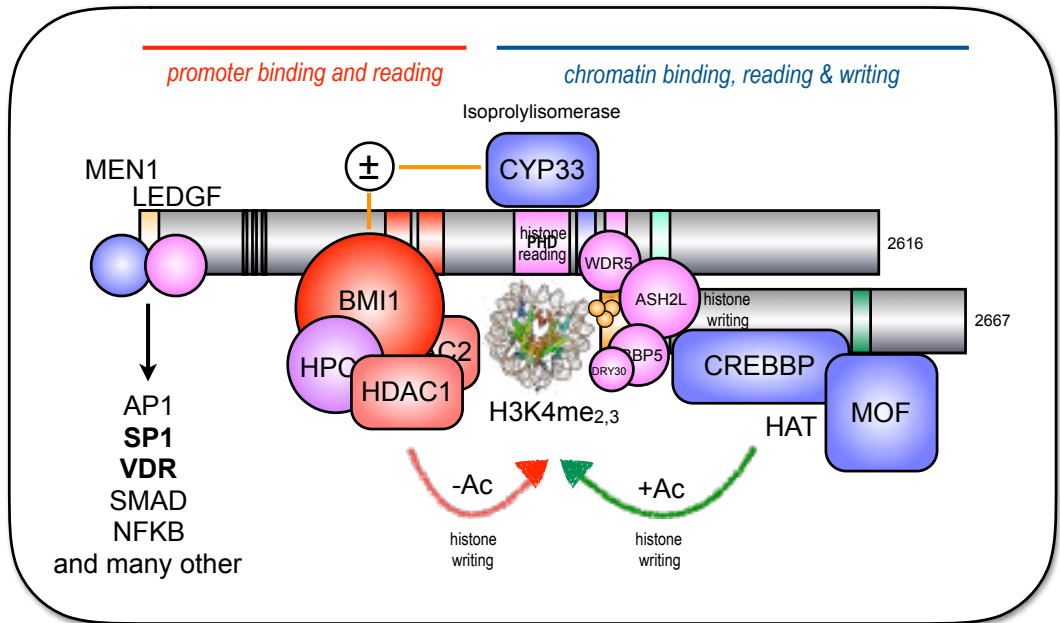
* 10 genes marked in red are out-of-frame



Bedeutung des *MLL* Multiproteinkomplexes



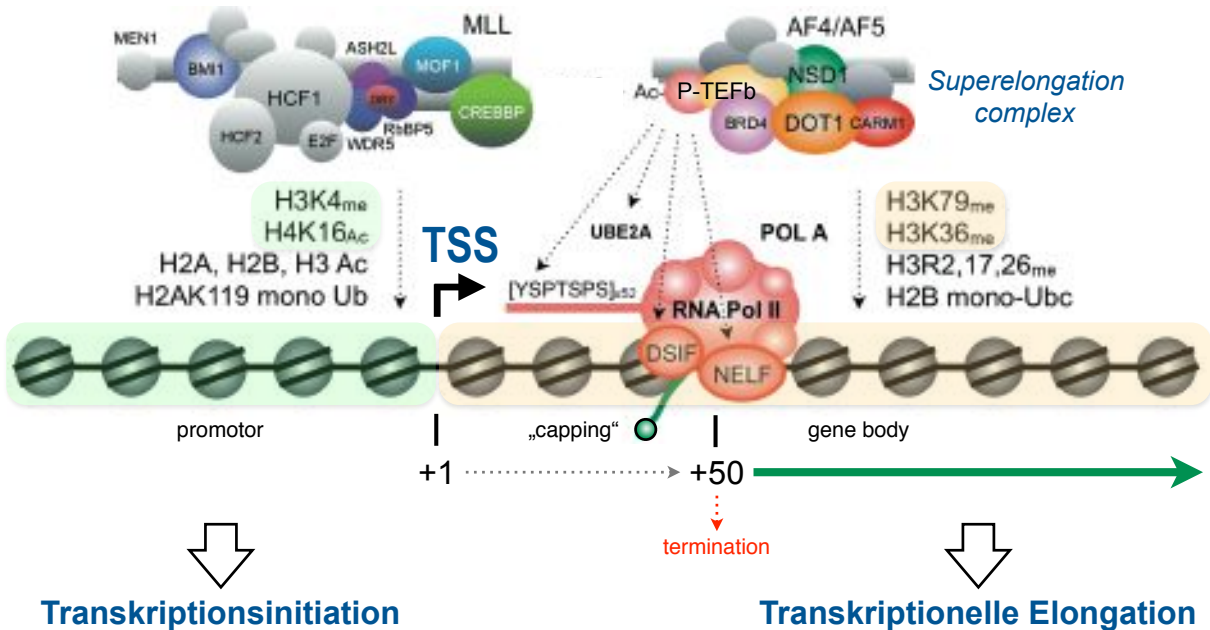
92 kb
- *MLL* - 37 Exons
4005 aa



Wesentliche Funktion:

Promoter „Aktivierung“ oder „Inaktivierung“
Teil des „*Transkriptionellen Gedächtnisses*“

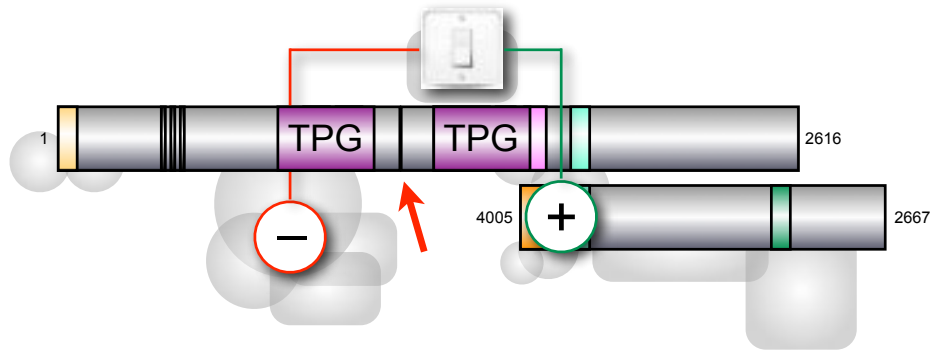
Transkriptionelle Gedächtnis unserer Zellen



MLL und AF4 Komplexe arbeiten zusammen
um Gentranskription zu ermöglichen
und sie etablieren zusammen das **transkriptionelle Gedächtnis**

Genetische Veränderung des *MLL* Gens

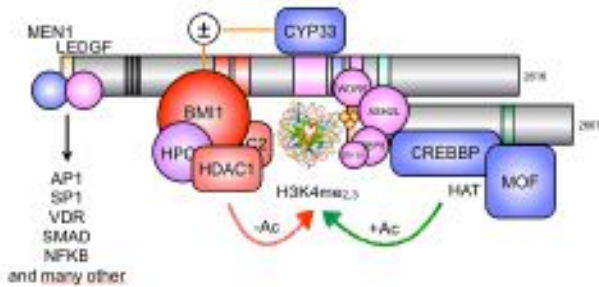
Was passiert eigentlich bei einer *MLL* Translokation ?



TPG = Transloaktionspartnergeren

MLL Translokationen zerstören die Kontrollfunktion von *MLL*

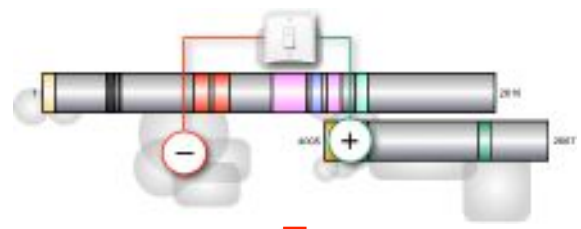
Physiologische Situation



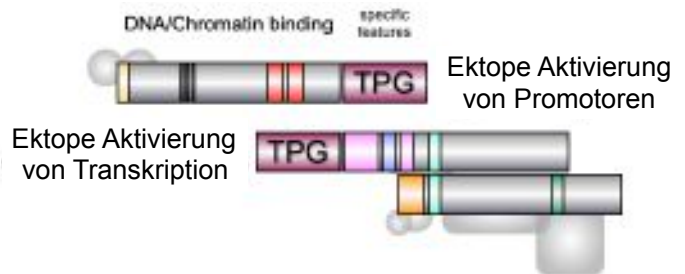
Hauptfunktionen:

- Promoter **Aktivierung** or **Inaktivierung**
- **Transkriptionelles Gedächtnis (TG)**
 - essentiell für Blutstammzellen

Chromosomale Translokation



Zerstörung des **Kontrollsystems**

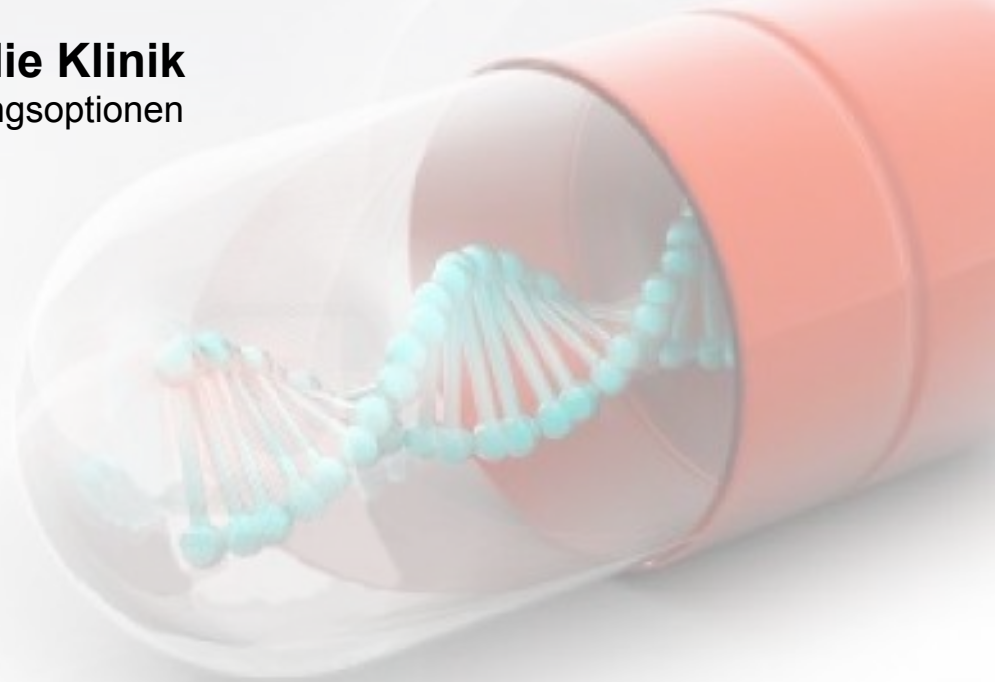


Hauptfunktionen:

- Promoter **hyperaktivierung**
- **veränderter Histoncode**
- Etablierung eines **onkogenen TG's**
- essentiell für leukämische Stammzellen

Translation in die Klinik

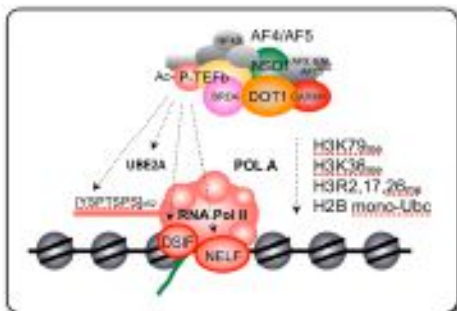
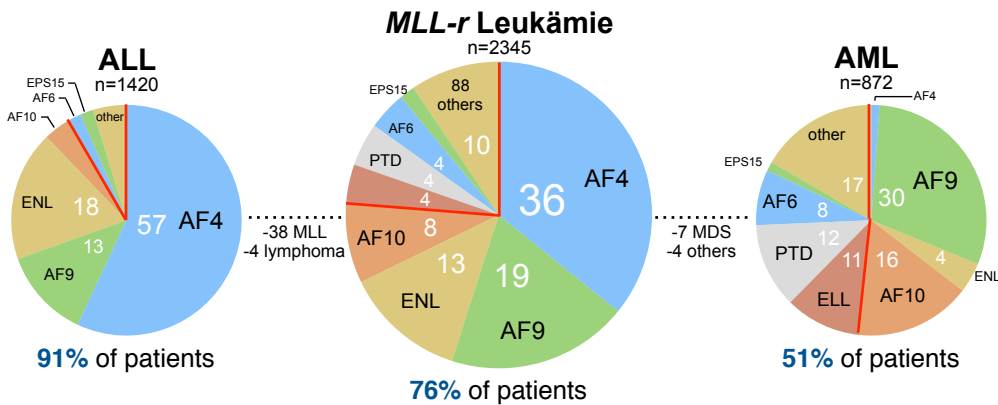
zukünftige Behandlungsoptionen



Wie können wir mit diesem onkogenen Potential potentiell interferieren ?

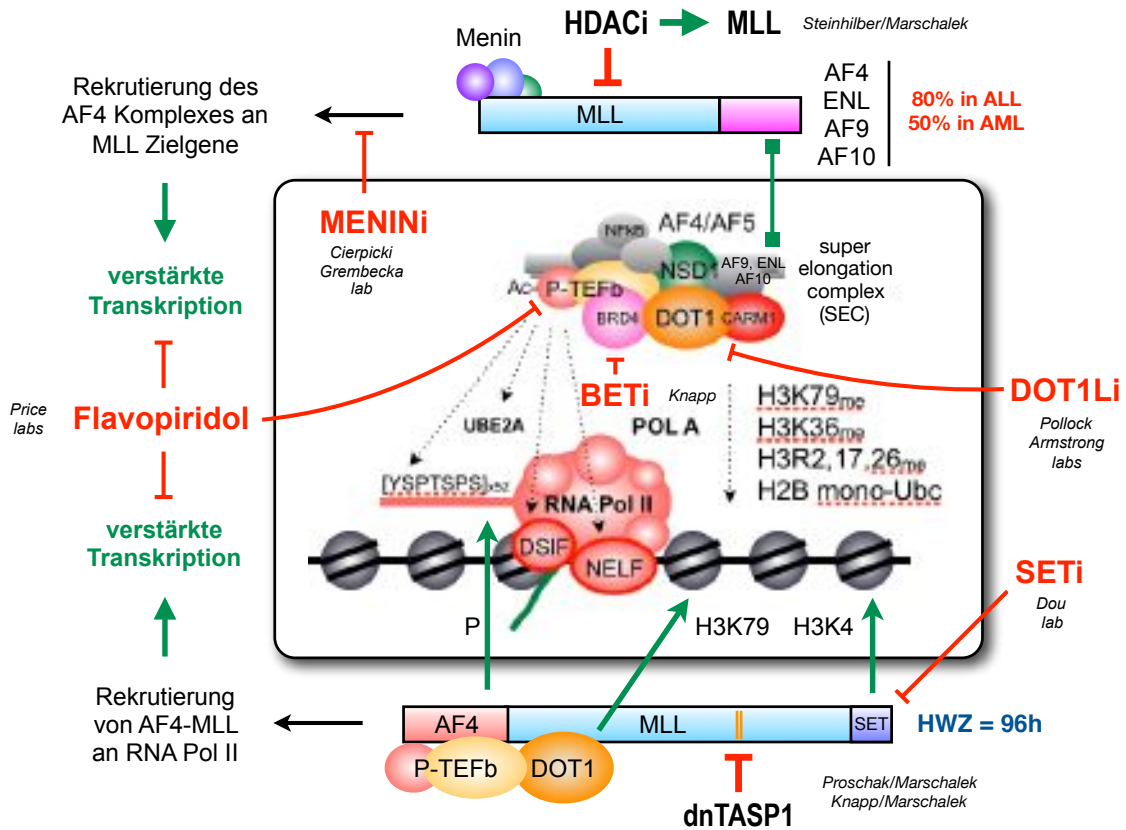
Frankfurt DCAL: Diagnostik trifft Biologie

Diagnostic Center of Acute Leukemia (DCAL) • <http://web.uni-frankfurt.de/fb14/dcal/>



- Super elongation complexes enthält...
- Basisprotein **AF4**
 - Verbindungsproteine **AF9, ENL, AF10**
 - HMT's **DOT1L, NSD1** und **CARM1**
 - Histon Leseprotein **BRD4**
 - Kinase **P-TEFb (CDK9-CYCT1)**

Punktlandung: *targeted therapy*



Meyer et al., *Leukemia* 2013

Inhibitors impair MLL, AF4 and fusion proteins

MLL: MENIN inhibition: MI-2-2

Shi A, ..., Grembecka J, Cierpicki T (2012). Structural insights into inhibition of the bivalent menin-MLL interaction by small molecules in leukemia. *Blood* **120**, 4461-4469

AF4: DOT1L inhibition: EPZ-5676

Daigle SR, ..., Pollock RM. (2013). Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood* **122**, 1017-1025.

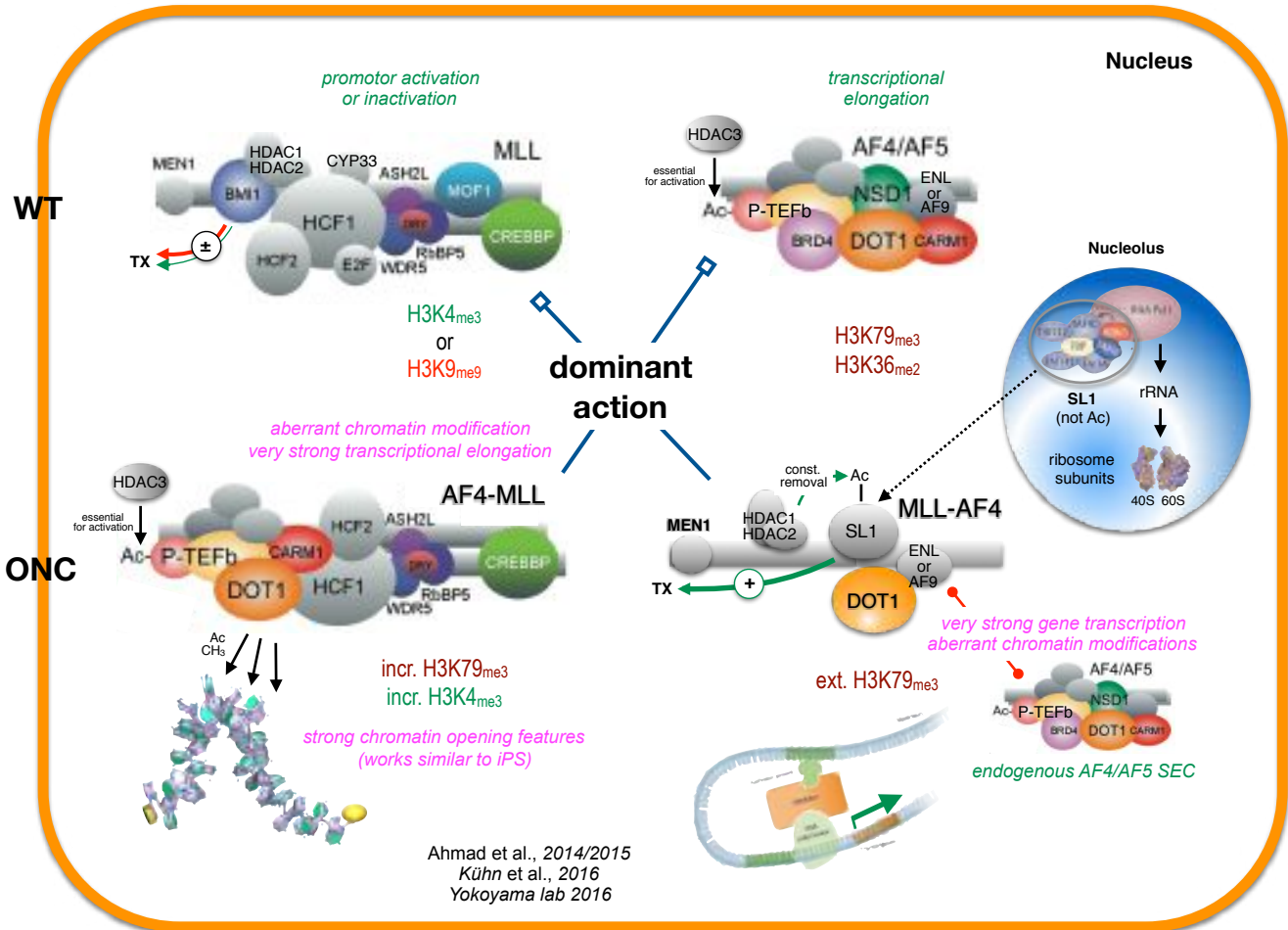
MLL: SET-domain inhibition: MM401

Caio F, ..., Dou Y (2014). Targeting MLL1 H3K4 Methyltransferase Activity in Mixed-Lineage Leukemia. *Mol Cell* **53**, 247-261.

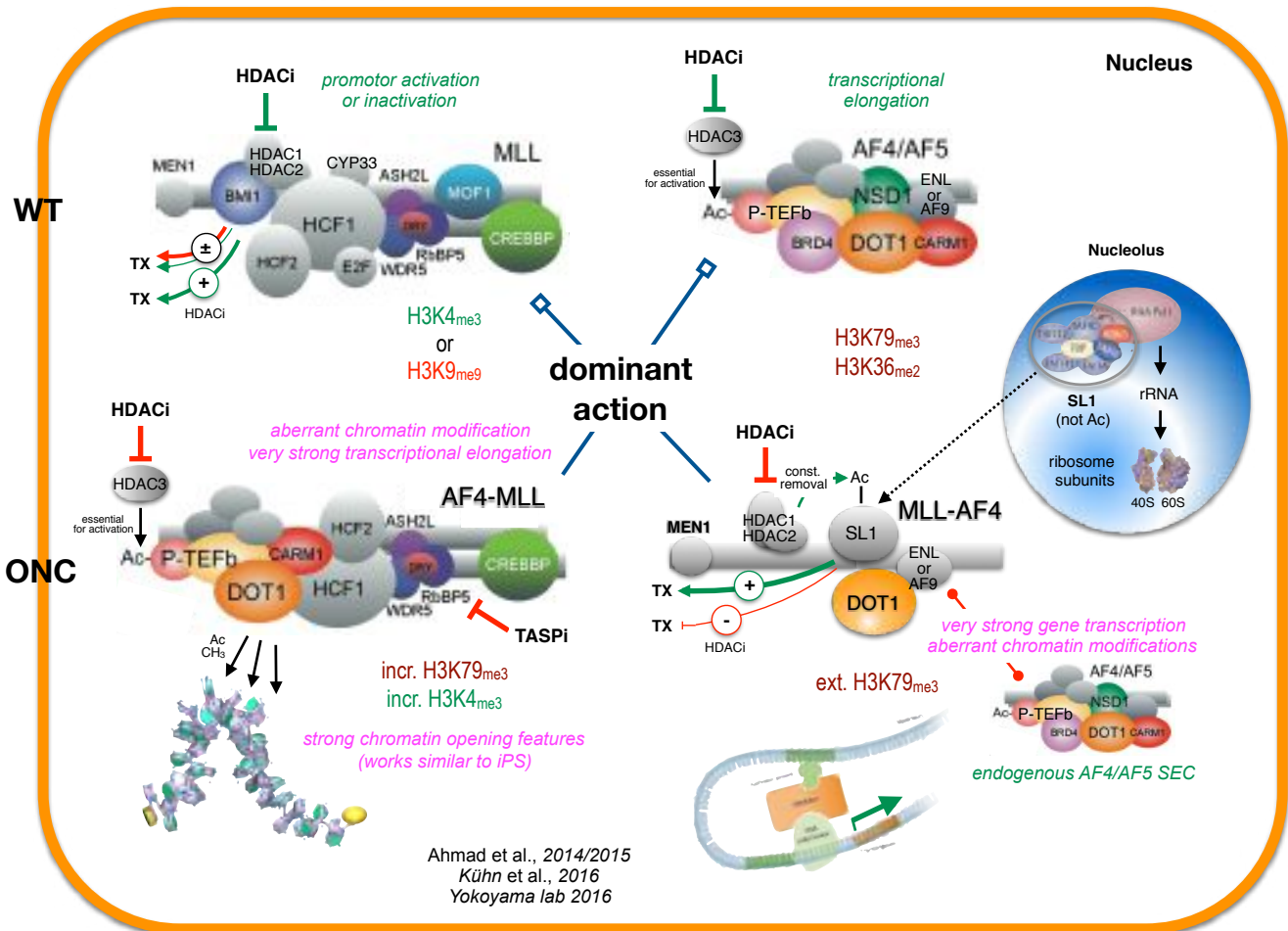
AF4: BRD4 inhibition: several drugs

Filippakopoulos P, ..., Knapp S, Bradner JE (2010). Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* **468**, 1067-1073. ! and many other papers !

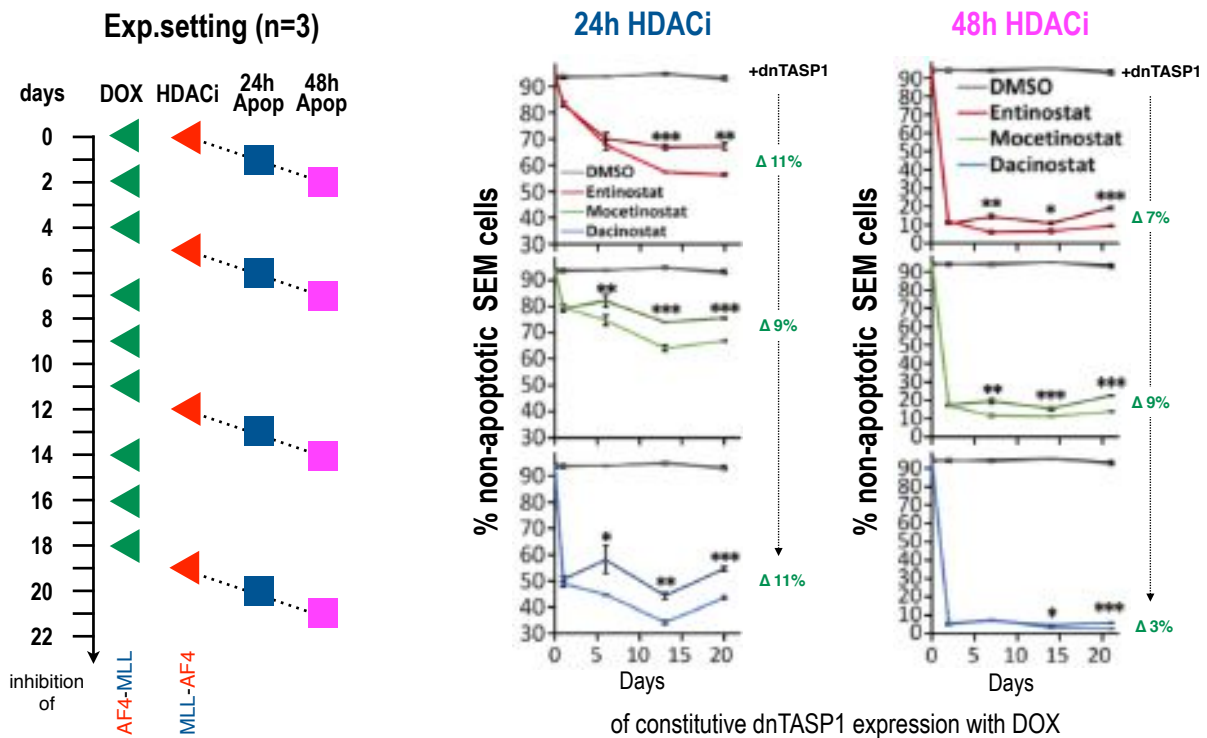
Mechanismen der beiden Fusionsproteine



Mechanismen der beiden Fusionsproteine



Induktion Apoptose durch die Ko-Behandlung mit HDACi/TASPi

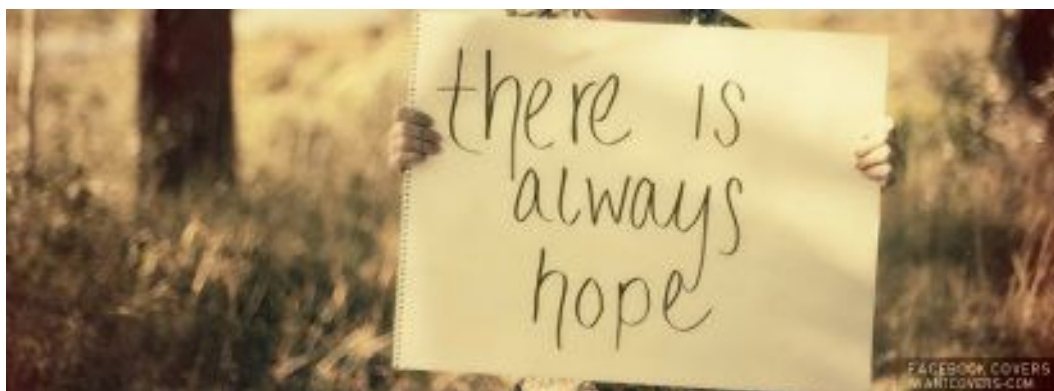


Wilhelm, unpublished data 2019

Zusammenfassung MLL

Behandlungsoptionen für MLL-r Leukämien werden derzeit klinisch untersucht ...

- **Transkriptionelle Elongation: Flavopiridol**
- **MLL-MENIN Interaktion: MI-2-2**
- **MLL-LEDGF Interaktion: CP65**
- **HMT DOT1L: EPZ-5676 (klinische Studien Phase I)**
- **BRD4 (BET protein): JQ1 (klinische Studien Phase I)**
- **MLL SET domain: MM-401**
- **HDAC & Taspase1 in t(4;11) leukemia: präklinische Studien**



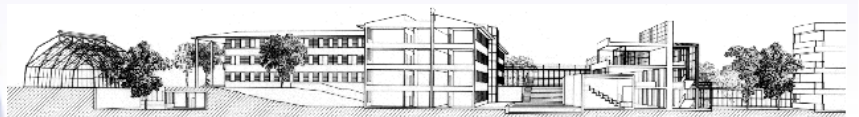
Summary

Hämato-maligne Erkrankungen sind durch die Anwesenheit von Krankheits-spezifischen Chromosomentranslokationen gekennzeichnet

*Dabei gibt es Translokationen von Genen, die für **Transkriptionsfaktoren** (not druggable) oder **Kinasen** (druggable) kodieren*

*Derzeit laufen viele klinische und präklinische Studien für solche Translokationsgene, die normalerweise **Chromatin modifizieren** können.*

*In allen Fällen, wo bislang Zielstrukturen bekannt geworden sind, wurden letztendlich **neue Wirkstoffe** entwickelt, die das Überleben der Patienten drastisch verbessern konnten*



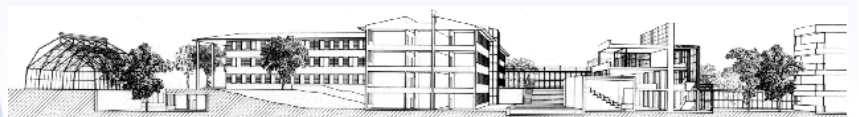
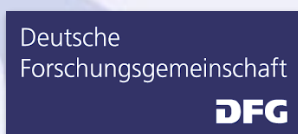
Thanks for listening

Marschalek lab



Diagnostic unit: Dr. Claus Meyer, Dr. Bruno Lopes*, Prof. Juwon Kim*, Patricia Larghero
Koselleck group: Dr. Eric Kowarz, Patrick Streb, Lisa Tschage, Jenny Reis, Silvia Bracharz
functional MLL group: Vanessa Luciano, Anna Siemund, Alex Wilhelm, Arpita Kundu

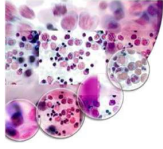
funding



Vortrag 2: 12. Oktober 2019 um 16.05 Uhr

Klinik von Bluterkrankungen

Univ. Prof. Dr. Albert Wölfler
Klinische Abteilung für Hämatologie,
Medizinische Universität, Graz



Klinik von Bluterkrankungen



Albert Wölfler
Klin. Abteilung für Hämatologie

Medizinische Universität Graz

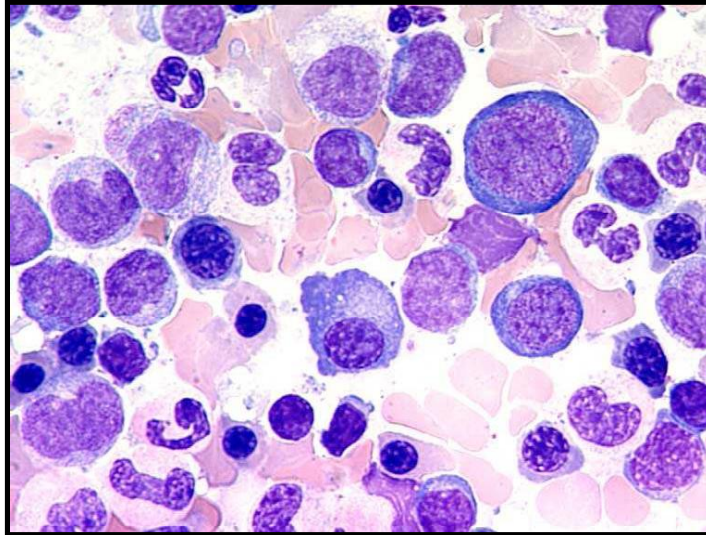
Inhaltsübersicht:

- Biologie der normalen Hämatopoese
- Mechanismen der Leukämogenese
- Klinik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)
- Zielgerichtete Therapie in der Hämatologie: Chancen und Grenzen



Blutbildung: normales Knochenmark

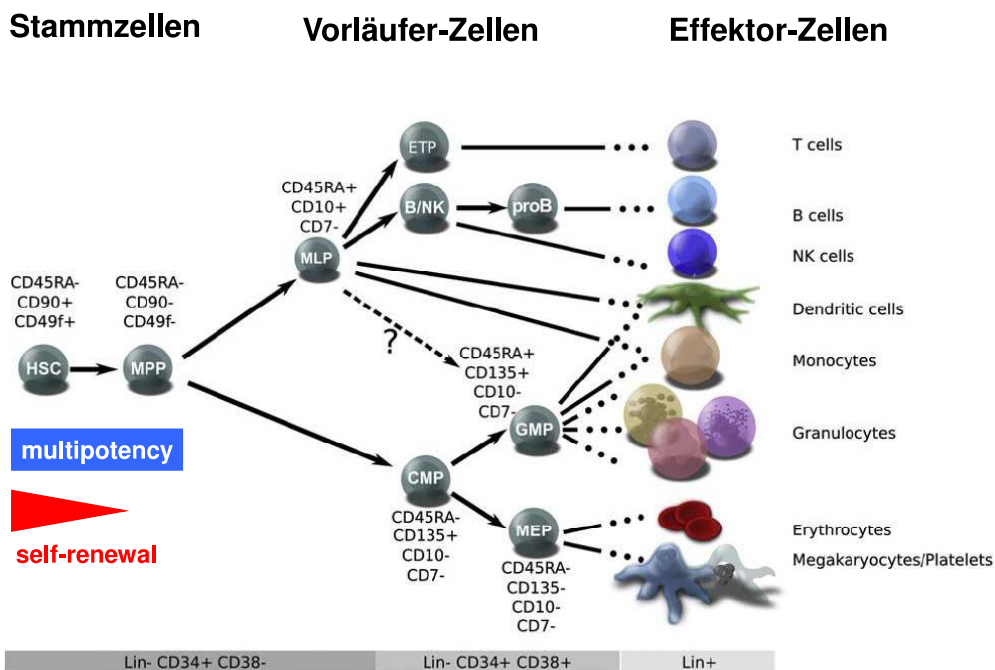
Granulopoese ca. 60%, Erythropoese 20-30%, Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Megakaryopoese



! Bildung von ca. 500 Milliarden Blutzellen täglich !



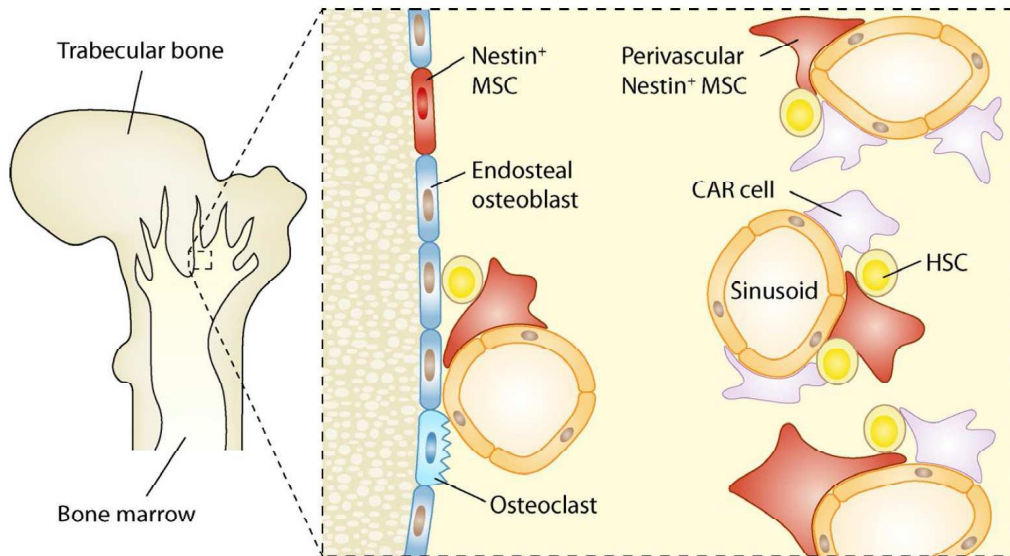
Modell der Blutzellbildung (Hämatopoese):



adapted from Doulatov et al., Cell Stem Cell 2012



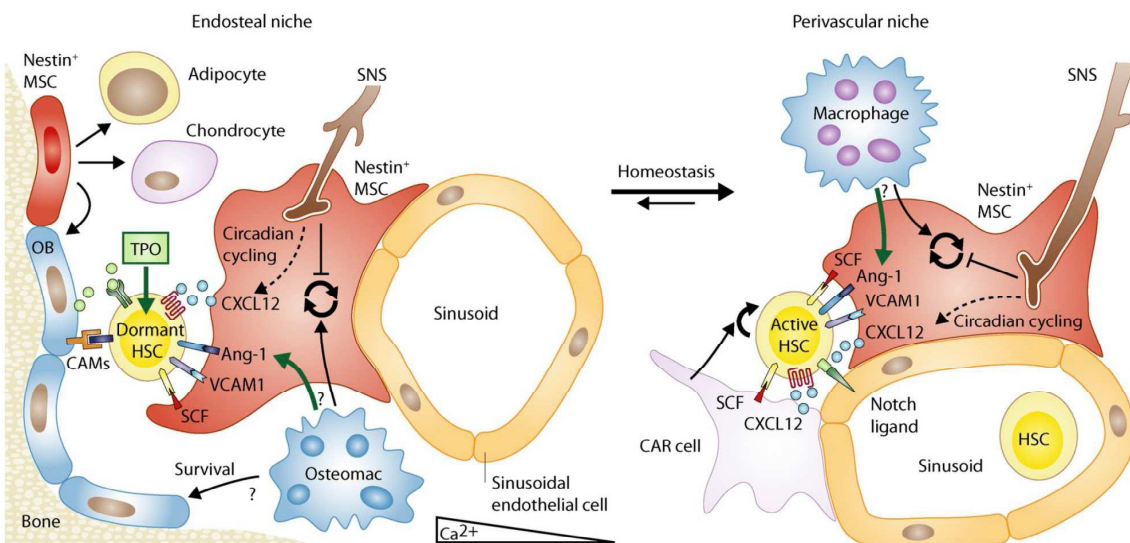
Stammzell-Nische im Knochenmark:



Ehninger & Trumpp. J Exp Med. 2011



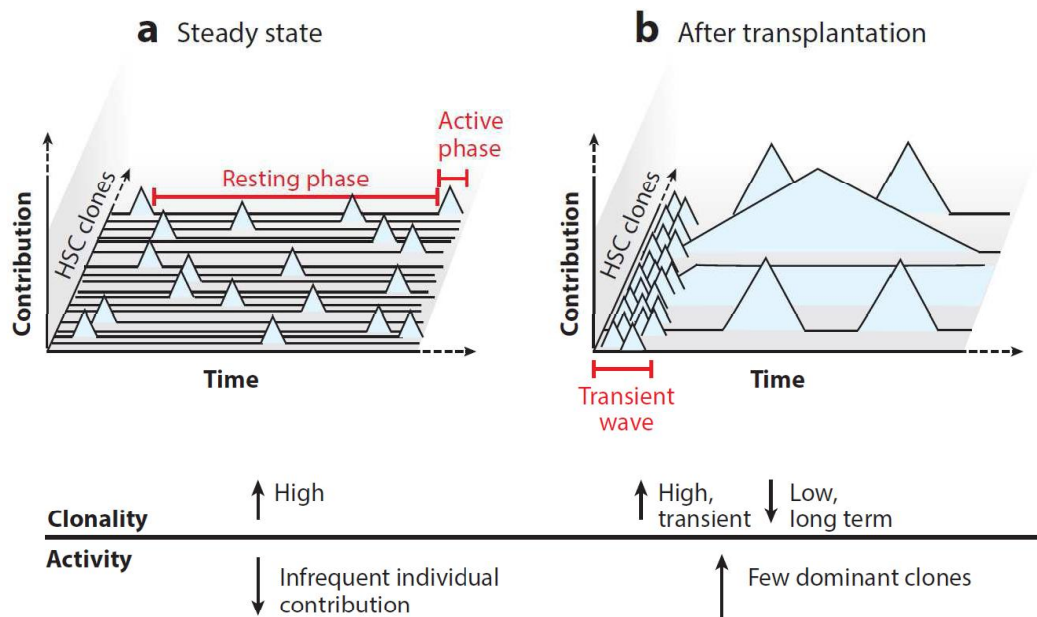
Stammzell-Nischen im Knochenmark:



Ehninger & Trumpp. J Exp Med. 2011



Beitrag einzelner HSCs zur Blutzell-Bildung:



Höfer et al. Annual Rev Immunol 2016



Leukämie- Allgemeines:

Definition: bösartige Erkrankung ausgehend von blutbildenden Zellen des Knochenmarks

Einteilung: nach Verlauf: akut – chronisch
nach Zelltyp: myeloisch - lymphatisch

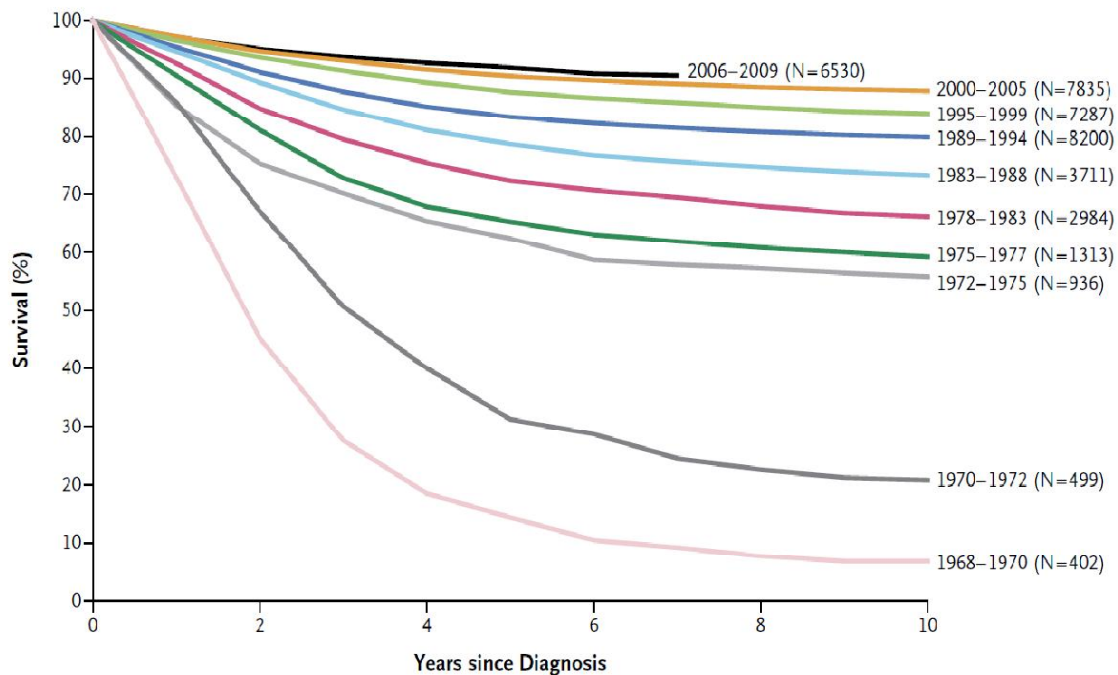
Häufigkeit: ca. 20 Neuerkrankungen pro Jahr pro 100.000 Einwohnern (altersabhängig)

bei Erwachsenen: CLL > AML > CML > ALL

bei Kindern: ALL >> AML > CML



Therapieerfolg bei Kindern mit ALL seit 1968:



Hunger & Mullighan, NEJM, 2015



Akute myeloische Leukämie- Allgemeines:

Definition: maligne Erkrankung ausgehend von einer frühen myeloischen Vorläuferzelle mit Differenzierungsblock

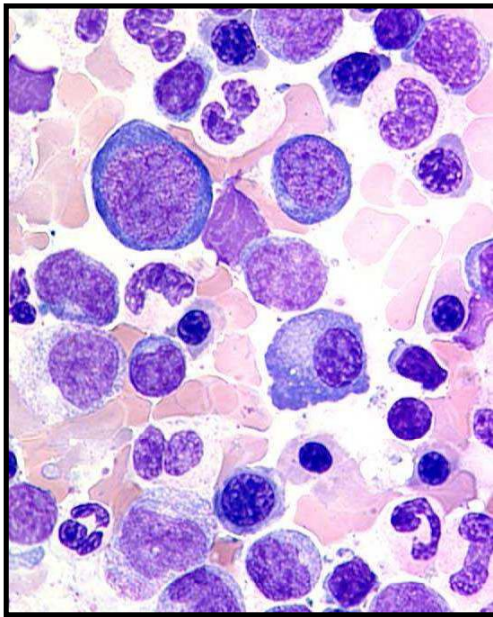
Häufigkeit: ca. 4 Fälle/100.000 Einwohnern/Jahr
altersabhängig: bei >65 Jährigen: 15/100.000/Jahr

insgesamt 3% aller malignen Erkrankungen

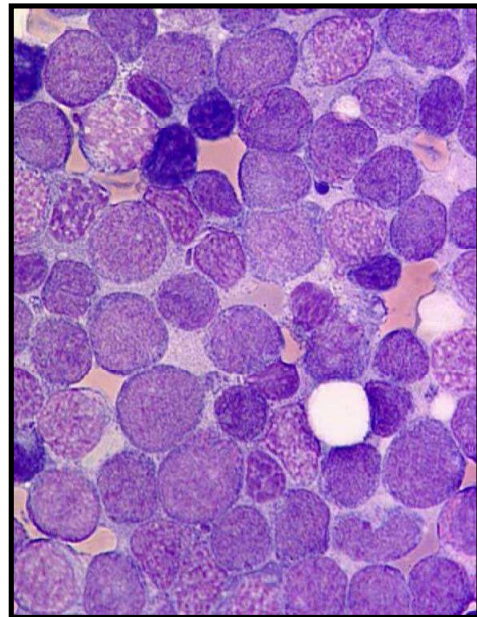
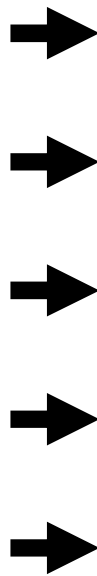
häufigste tödlich verlaufende maligne Erkrankung zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr



Entstehung einer Leukämie (Leukämogenese):



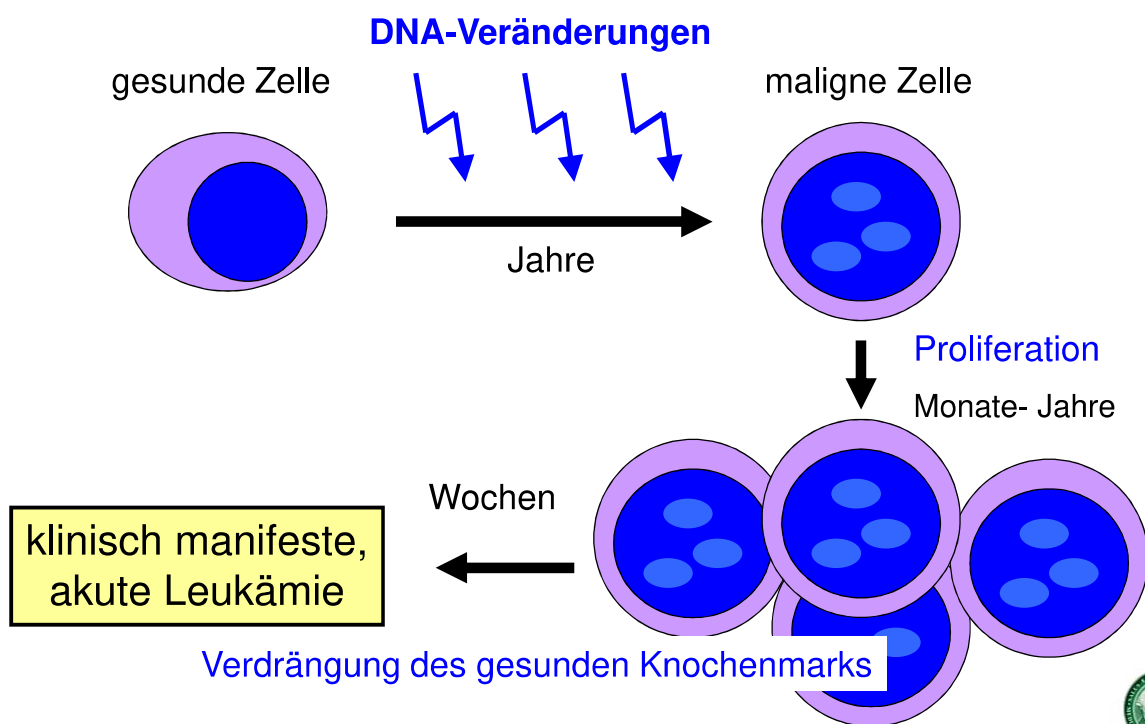
gesundes Knochenmark



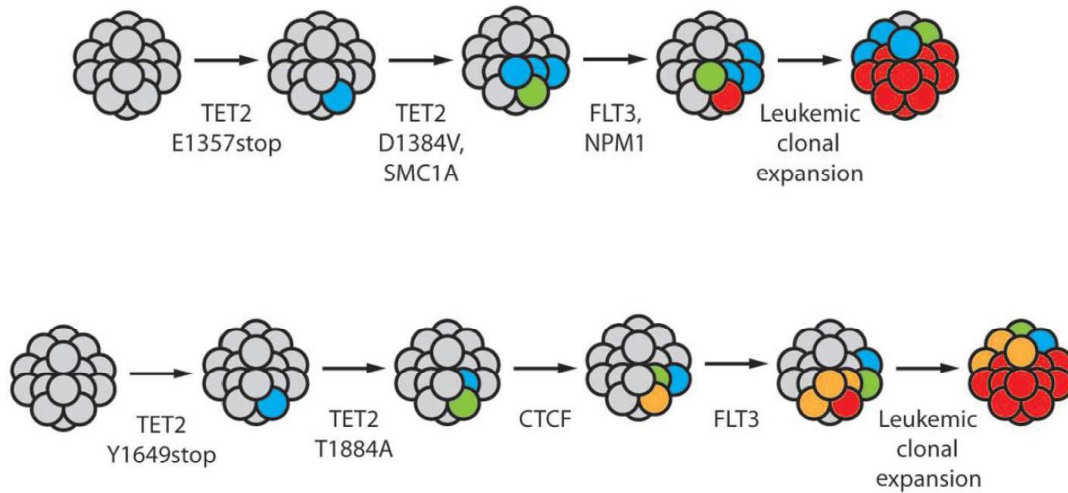
akute Leukämie



Leukämogenese:



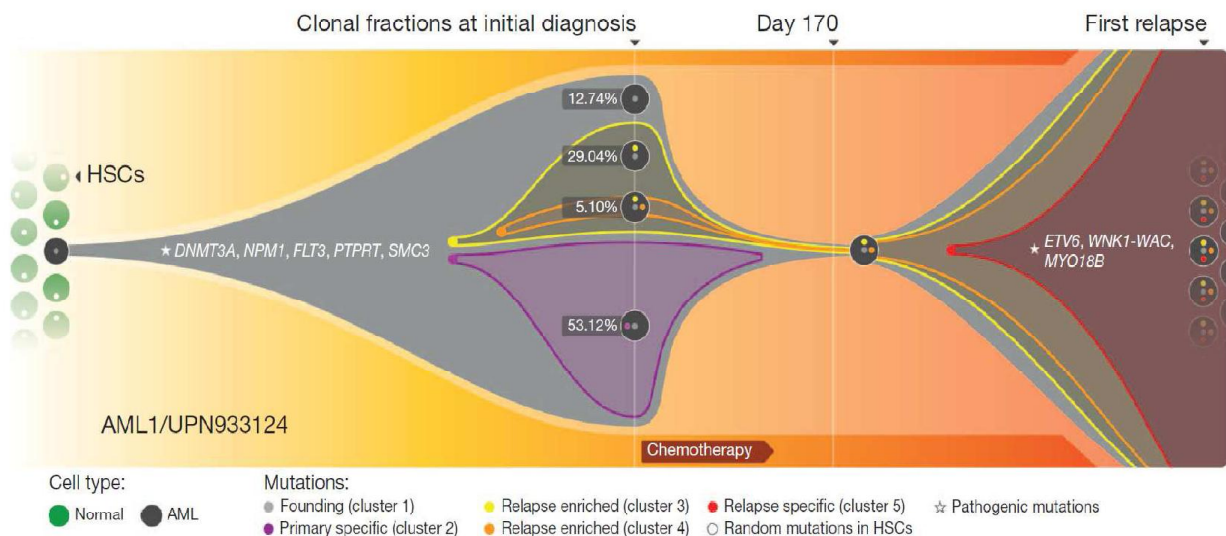
Leukämogenese – zeitliche Abfolge (I):



Majeti et al., Science Transl. Med. 2012



Leukämogenese – zeitliche Abfolge (II):

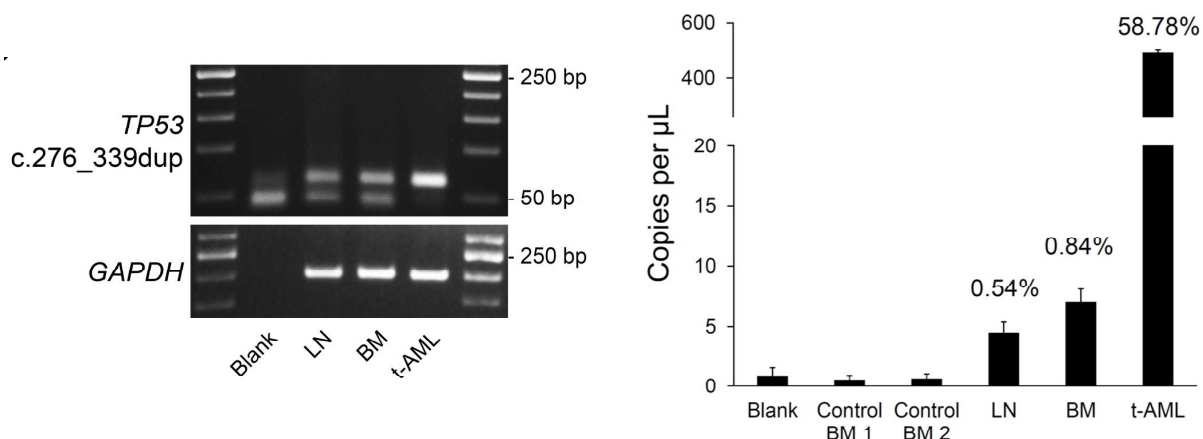


Ding et al., Nature 2012



Leukämogenese – zeitliche Abfolge (III):

Detektion einer TP53-Mutation in präleukämischen Stammzellen:



Schulz et al., Ann Hematol 2015

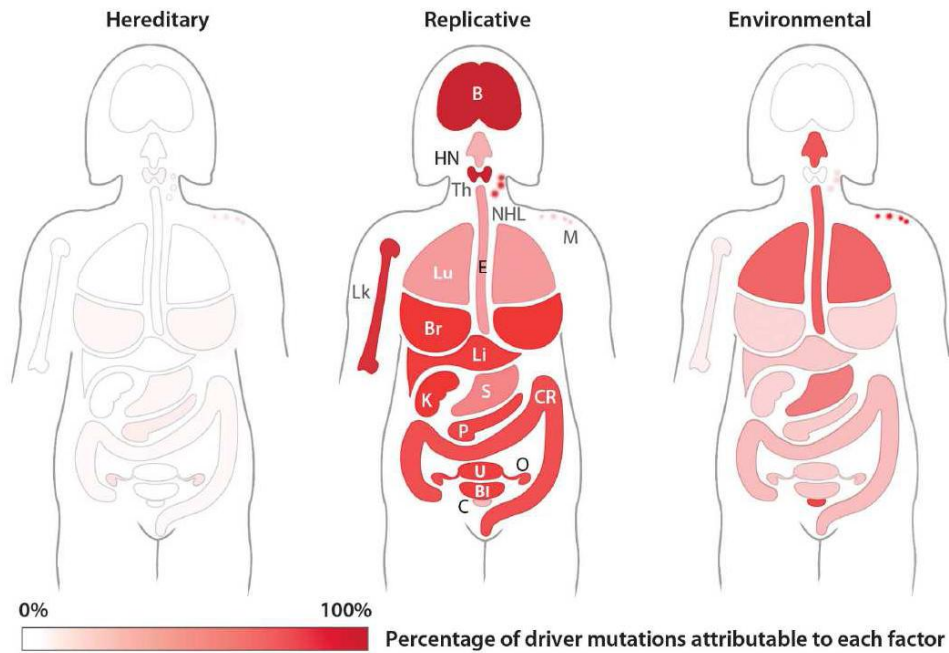


Entstehung von DNA-Veränderungen:

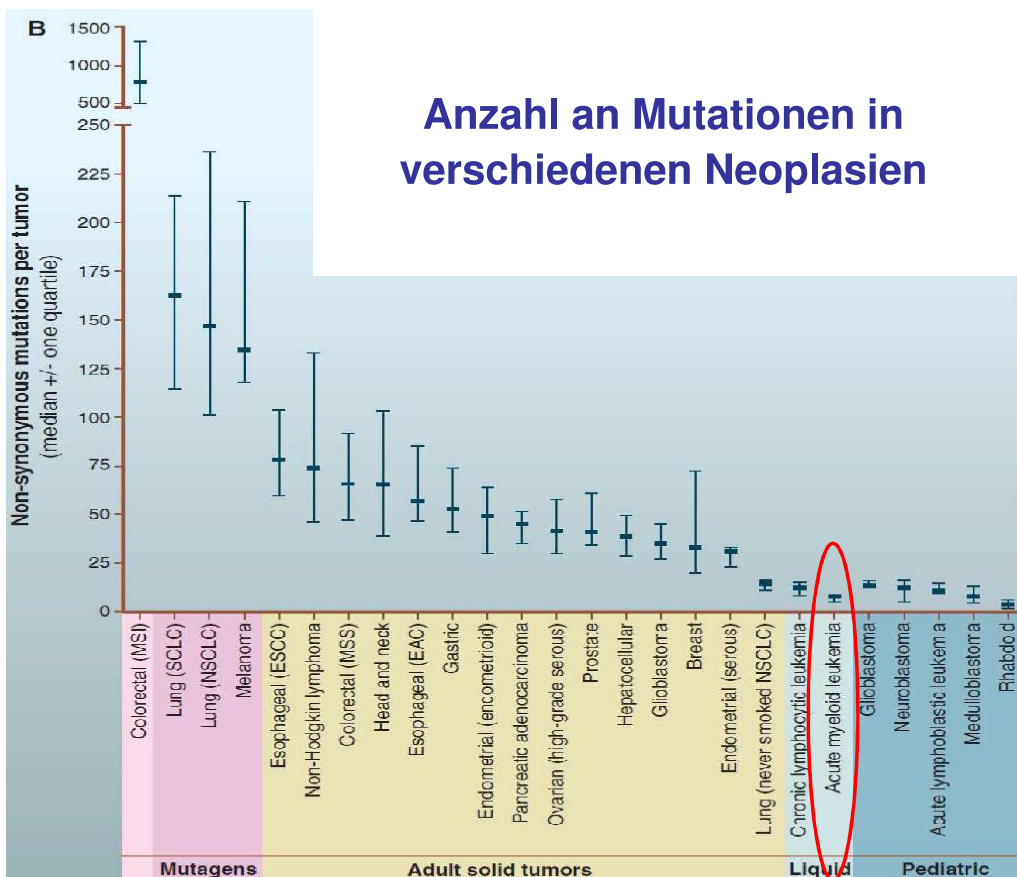
- **spontan** (etwa 10.000 Mutationen pro Genom pro Generation)
- **durch exogene, DNA-schädigende Noxen**
(z.B. Zigarettenrauch, Nitrosamine, Benzpyrene, ionisierende bzw. UV-Strahlung)
- **durch endogene, DNA-schädigende Noxen**
(z.B. Sauerstoffradikale bei chron. Entzündungen wie bei chron. Hepatitis, Gastritis, Colitis ulcerosa,...)



Einflüsse auf Krebsentstehung:



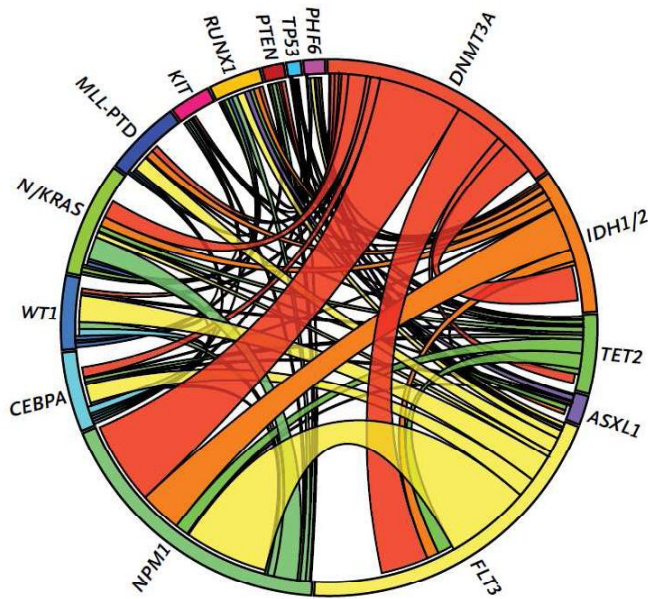
Tomasetti et al. Science 2017



Vogelstein et al., Science 2013



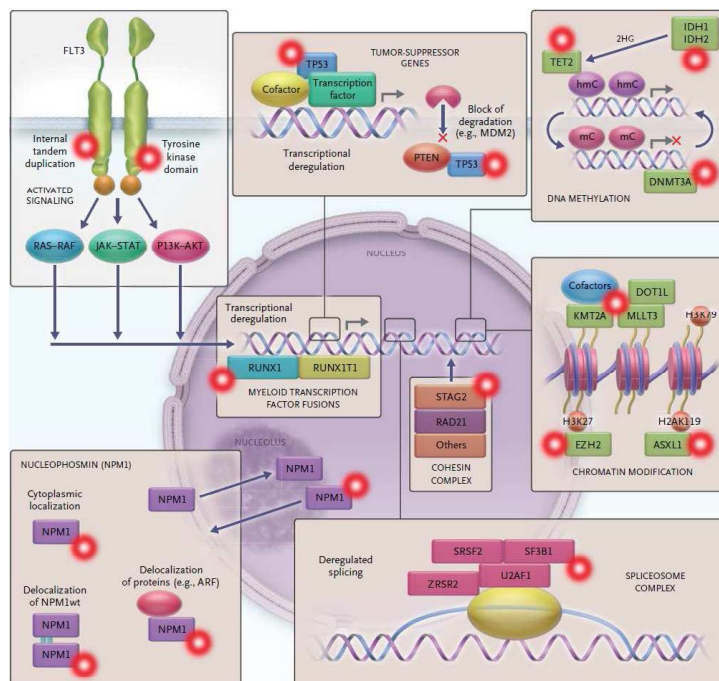
Kombinationen von Mutationen bei AML:



| Gene | Overall Frequency (%) |
|-----------------|-----------------------|
| FLT3 (ITD, TKD) | 37 (30, 7) |
| NPM1 | 29 |
| DNMT3A | 23 |
| NRAS | 10 |
| CEBPA | 9 |
| TET2 | 8 |
| WT1 | 8 |
| IDH2 | 8 |
| IDH1 | 7 |
| KIT | 6 |
| RUNX1 | 5 |
| MLL-PTD | 5 |
| ASXL1 | 3 |
| PHF6 | 3 |
| KRAS | 2 |
| PTEN | 2 |
| TP53 | 2 |
| HRAS | 0 |
| EZH2 | 0 |

Patel et al., NEJM 2012 

AML – Kategorien an genetischen Aberrationen:



Döhner et al., NEJM 2015 

Molekulare Diagnostik der AML:

E-Nr.: H 58122 - 58123/2017
3. ZUSATZBEFUND

Eing.Dat.: 20.07.2017

Material: Beckenkamm

Molekularpathologische Beschreibung:

Untersuchungsmaterial: Paraffinblock "58123/17 BK"

Untersuchung:

Das Ion Torrent Ampliseq Panel für myeloide Neoplasien (MN) untersucht die gesamte kodierende Region von CEBPA, BCOR, DDX41, DNMT3a, ETV6, GATA2, NF1, PHF6, SF3B2, SFRP1, SRP72, STAG2, TP53, ZRSR2 sowie Mutationshotspots in NPM1, ASXL1, BRAF, CALR, CBL, CSF3R, ETNK1, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAT3, TET2, U2AF1 und WT1.

Molekularpathologische Diagnose:

Im vorliegenden Untersuchungsmaterial (Beckenkamm Paraffinmaterial) sind folgende Mutationen nachweisbar:

SF3B1: p.Q700E MAF: 42.94 und 43.58%

GATA2: p.N297S MAF: 48.38 und 43.13%

TET2: p.G355D MAF: 52.82 und 48.85%

CBL: p.C416S MAF: 81.57 und 79.05%

ETV6: p.L201P MAF: 44.38 und 39.81%

CEBPA: p.P78delinsHPP MAF: 21.50 und 22.43% (auf Grund der Allelfrequenz in erster Linie Subklon)



Zytogenetische Diagnostik der AML:

Knochenmark Zytogenetik: nein folgt ja

Aus: 24h Kultur

Mitosenanzahl: 22 nicht klonal: 0

Karyotyp: 44~45,XX,t(3;3)(q21;q26),-7[cp18]/46,XX[4]

Interpretation:

Interphase FISH:

kein Hinweis auf Translokation 8/21 (AML1/ETO=RUNX1/RUNX1T1)

kein Hinweis auf Translokation 9/22 (BCR/ABL)

kein Hinweis auf Translokation 6/9 (DEK/NUP214)

kein Hinweis auf Deletion 5q bzw. Monosomie 5

mit 82% positiv für Monosomie 7

kein Hinweis auf Deletion 17p13 (TP53)

kein Hinweis auf Deletion 20q12, kein Hinweis auf Deletion 20q13.12

mit 72% positiv für t(3;3) (MECOM=EVI1 Rearrangement)

kein Hinweis auf Inversion 16 (CBFB/MYH11)

kein Hinweis auf Translokation mit 11q23 (MLL=KMT2A) Beteiligung

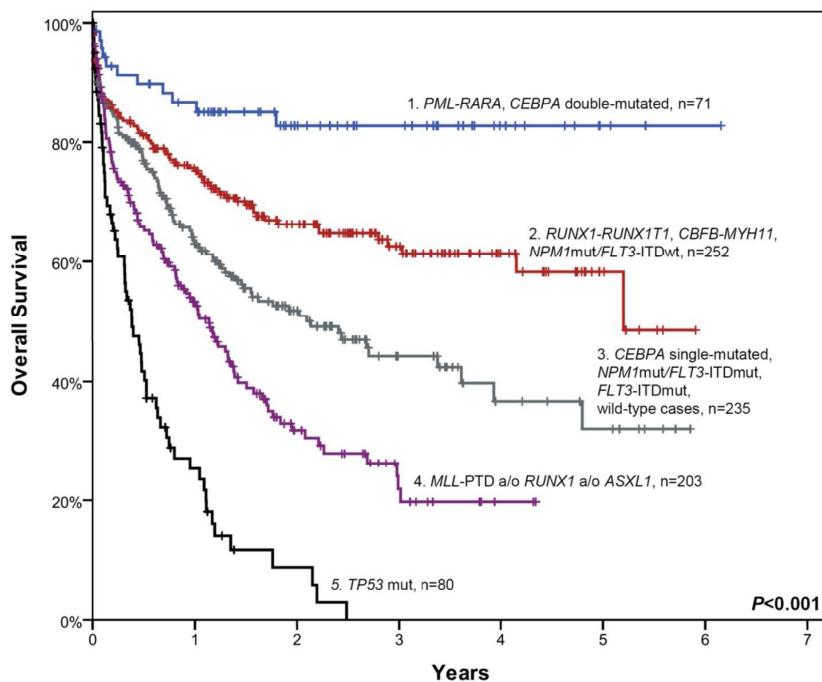
kein Hinweis auf Translokation 15/17 (PML/RARA)

Knochenmark Zytogenetik:

24h Kultur: 18 Mitosen zeigten wie im I-FISH eine 3-3 Translokation sowie eine Monosomie 7



AML – Überlebensraten (Risikostratifizierung nach molekulargenetischen Kriterien)



Grossmann et al., Blood, 2012



Fallbeispiel – AML (I):

weiblich, 29a, seit 3 Monaten rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, jeweils nur kurze Besserung auf Antibiotika-Gabe, zusätzlich Müdigkeit und deutl. Leistungsminderung; seit 2 Monaten vermehrt Hämatome, seit wenigen Tagen auch spontan auftretend, Petechien, ausgeprägtes Krankheitsgefühl

⇒ Einweisung LKH Stolzalpe



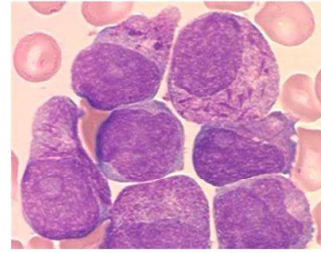
Fallbeispiel – AML (II):

Bestimmung des Blutbildes:

Leukozyten: 51.000/ μ l (4.400 - 11.000)

Hämoglobin: 9.5 g/dl (12.0 – 15.5)

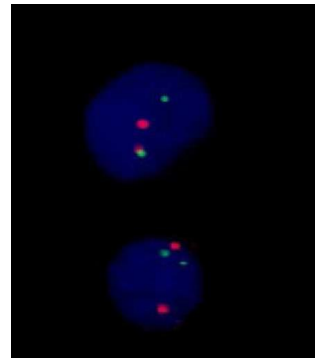
Thrombo: 26.000/ μ l (150.000 – 440.000)



weitere patholog. Laborparameter:

Zeichen einer schweren Gerinnungsstörung

Anzeichen für ausgeprägten Zellumsatz



Interphase-FISH: t(15;17)



Diagnose: akute myeloische Leukämie M3
Nachweis der t(15;17) bzw. des
Fusionsgens PML-RAR α

Fallbeispiel – akute Promyelozyten-Leukämie:

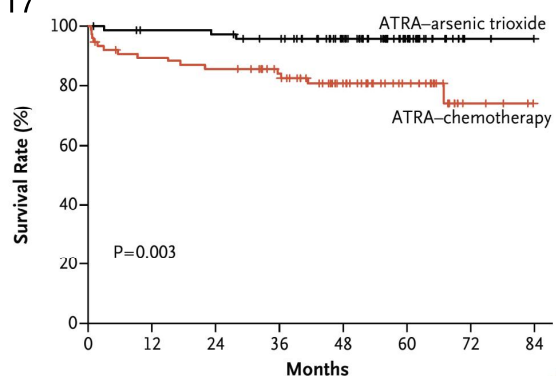
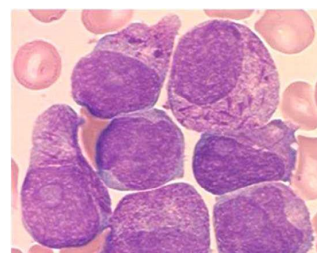
- ca. 7% aller akute myeloischen Leukämien
im Erwachsenenalter

- häufig ausgeprägte Gerinnungsstörungen
(Hyperfibrinolyse, DIC)

- Translokation von Chromosom 15 und 17
⇒ Fusionsgen PML-RAR α

- Therapie mit Arsen trioxid +
All-trans-Retinsäure (ATRA)

- ausgezeichnete Prognose



LoCoco et al., NEJM 2016



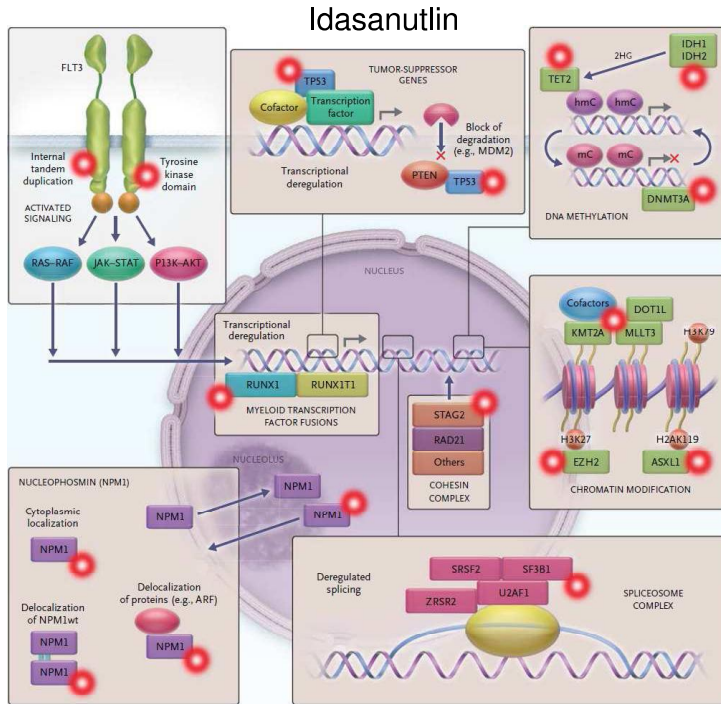
Zielgerichtete Therapeutika in der AML

Midostaurin
Sorafenib
Quizartinib
Crenolanib

Dasatinib

Ruxolitinib

ATRA
Arsentrioxid



Enasidenib
Ivosidenib

Azacitidine
Decitabine
Guadecitabine

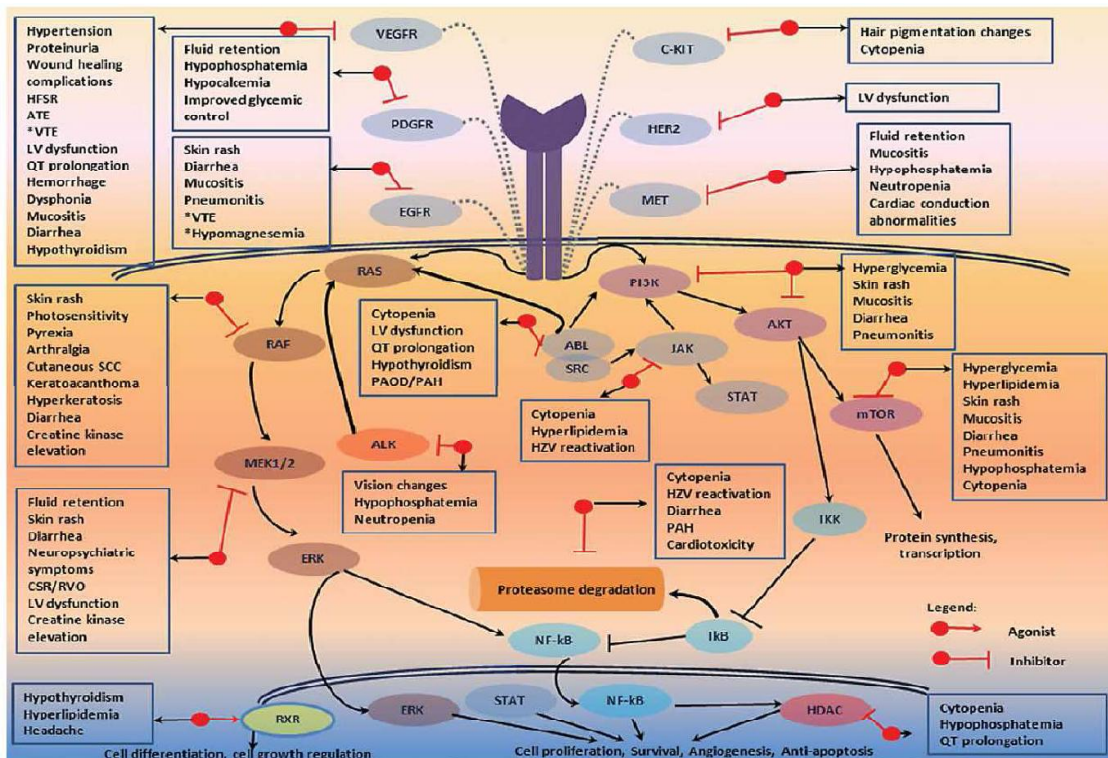
Panobinostat
Vorinostat

DOT1L Inhibitoren
BET Inhibitoren

adapted from Döhner et al., NEJM 2015



Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Inhibitoren:



adapted from Dy & Adjei, CA Cancer J Clin. 2013



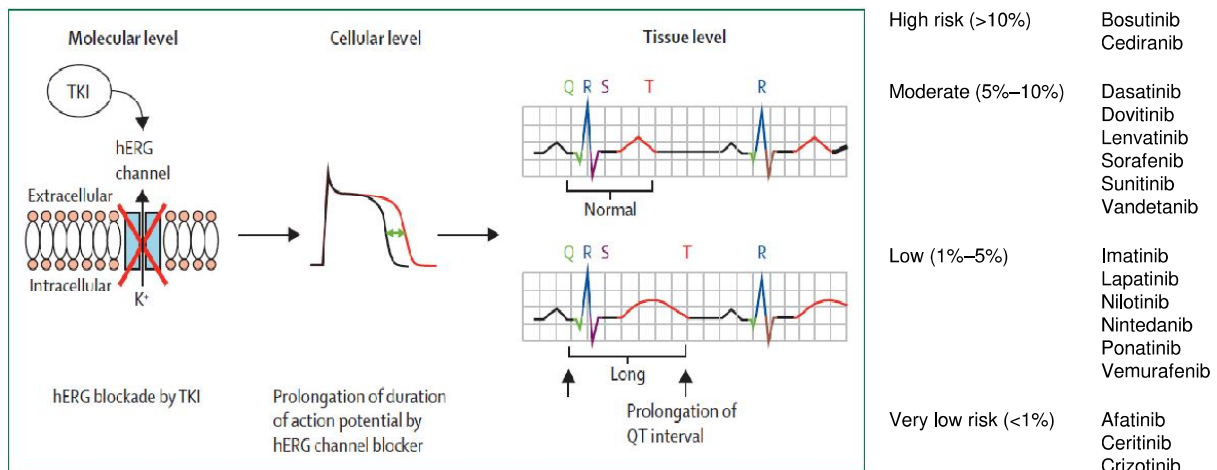
Kardiovaskuläre Toxizitäten von TKI:

| | HTN | Angina | AMI | Takotsubo | Raynaud's | Raynaud's Stroke | PAD | Pulm HTN | DVT/PE |
|----------------------------|-----|--------|-----|-----------|-----------|------------------|-----|----------|--------|
| Tyrosine kinase inhibitors | | | | | | | | | |
| Sorafenib | X | X | X | | | X | | | X |
| Sunitinib | X | X | X | X | | X | | | X |
| Pazopanib | X | X | X | | | X | | | X |
| Axitinib | X | X | X | | | X | | | X |
| Regorafenib | X | X | X | | | | | | |
| Cabozantinib | X | | X | | | X | | | X |
| Vandetanib | X | | | | | X | | | |
| Lenvatinib | X | | X | | | X | | | X |
| Nilotinib | | X | X | | | X | X | | X |
| Ponatinib | X | X | X | | | X | X | | X |
| Dasatinib | | | | | | | | X | |

Herrmann et al., Circulation 2016



TKI – induzierte QT-Verlängerung:



van Leeuwen et al., Lancet Oncol. 2014
Porta-Sanchez et al., J Am Heart Ass. 2017



“Targets” bei hämatologischen Neoplasien

➤ (abnormale) intrazelluläre Signaltransduktion

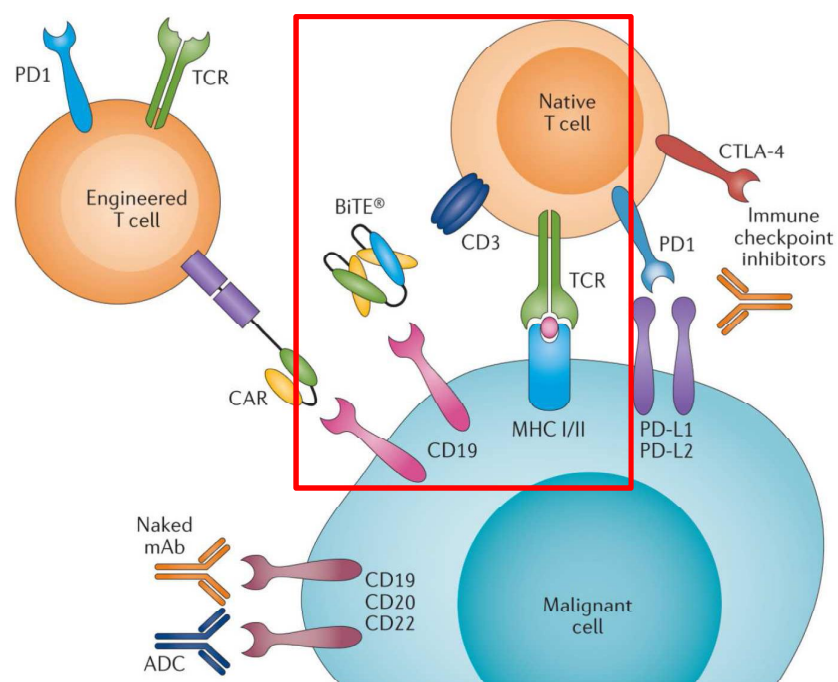
- Tyrosin-Kinasen (BCR-ABL, BTK,)
- anti-apoptotische Proteine (BCL-2, ...)
- epigenetische Regulatoren (IDH1/2, ...)

➤ (Tumor-spezifische) Oberflächenmoleküle

- Tumor-Antigene (CD19, CD20, CD30, CD33, ...)
- Immuncheckpoint- Moleküle (PD-1, PD1L,...)



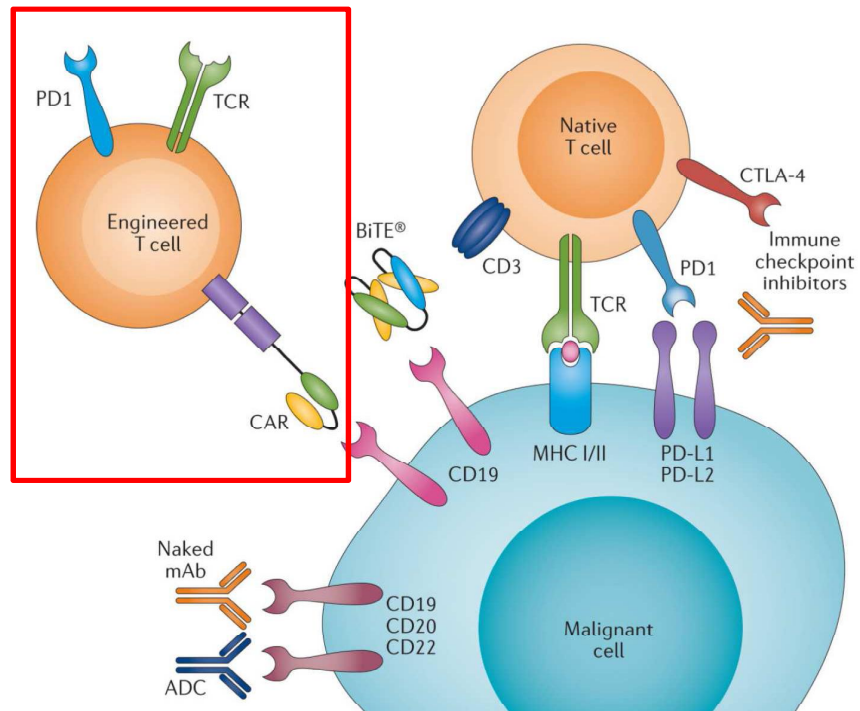
Aktuelle Immuntherapeutika:



Batlevi et al., Nat Rev Clin Oncol 2016



Aktuelle Immuntherapeutika:



Batlevi et al., Nat Rev Clin Oncol 2016



Aktuelle Immuntherapeutika:

- bispecific engager antibodies:

- BiTE®: CD19 x CD3 (blinatumomab, BLINCYTO®), CD33 x CD3
- DART®: CD123 x CD3
- Biclomics®: CLEC12A x CD3

- chimeric antigen receptor (CAR) T-cells:

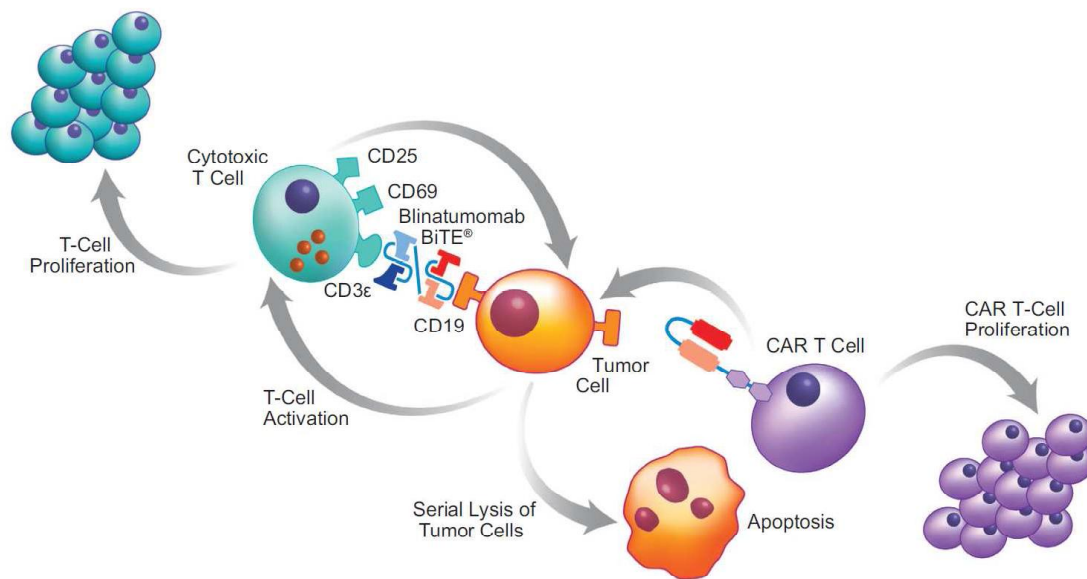
- CD19-directed CAR T cells
- CD123-directed CAR T cells

- immune checkpoint blocking antibodies:

- PD-1: nivolumab (OPDIVO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), PDR001
- PD-L1: durvalumab, atezolizumab
- CTLA-4: ipilimumab (YERVOY®)
- TIM-3: MBG453



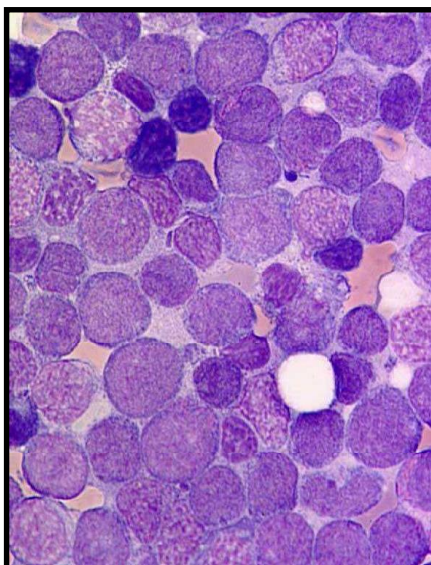
CAR and BiTE: mechanism of action



Aldoss et al., Leukemia 2017



Akute lymphatische Leukemie (ALL):



Hämatologie: Kl. BB

| | |
|---------|---------|
| Leuko | 1.34/-- |
| Ery | 3.19/-- |
| Hb | 10.3/- |
| Hkt | 29.9/- |
| MCV | 93.7 |
| MCH | 32.3 |
| MCHC | 34.4 |
| Thrombo | 69/-- |
| MPV | 9.7 |

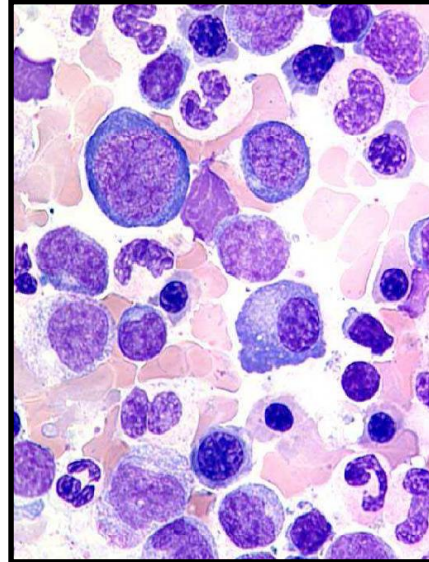
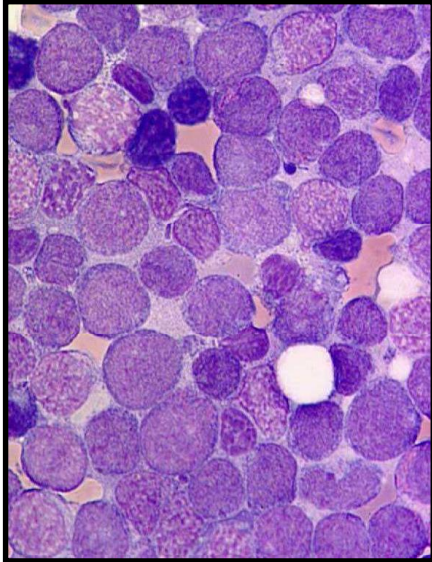
Hämatologie: Diff. BB, mikro

| | |
|----------|------|
| Stab % | 0 |
| Segm % | 21/- |
| Eo m % | 5 |
| Baso m % | 0 |
| Mono m % | 2 |
| Ly m % | 72/+ |



ALL: Behandlung mit Blinatumomab

nach Blinatumomab-Therapie:

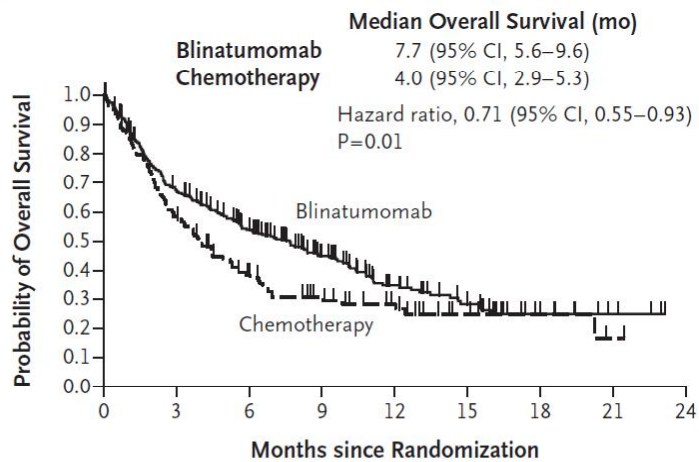


MRD negativ ($<10^{-5}$)



Blinatumumab in r/r B-precursor ALL:

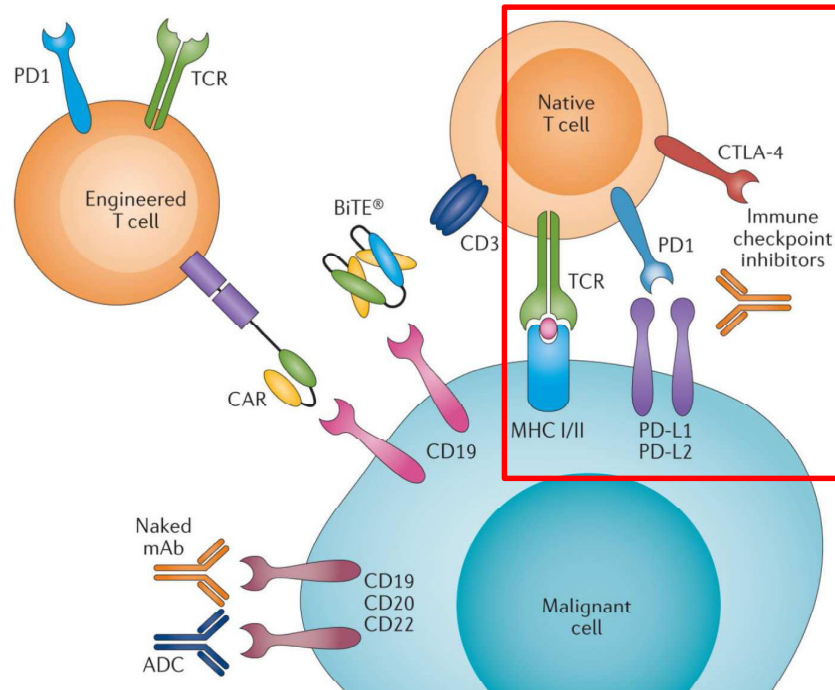
Overall Survival



| No. at Risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Blinatumomab | 271 | 176 | 124 | 79 | 45 | 27 | 9 | 4 | 0 |
| Chemotherapy | 134 | 71 | 41 | 27 | 17 | 7 | 4 | 1 | 0 |



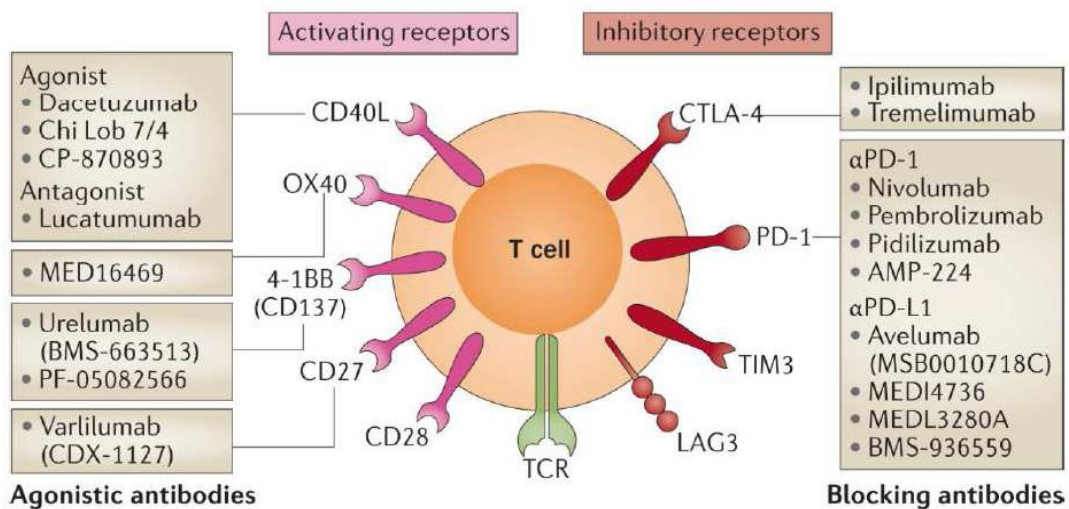
Current immunotherapeutics:



Batlevi et al., Nat Rev Clin Oncol 2016



Immune checkpoint molecules:

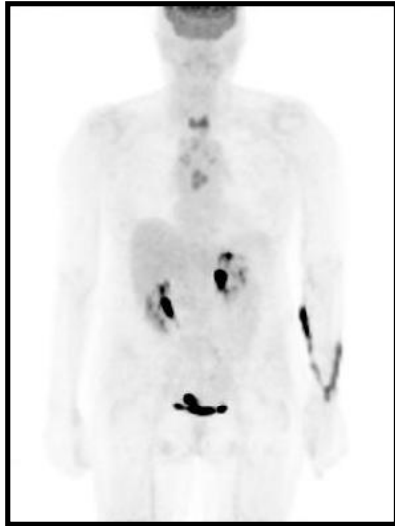


Batlevi et al., Nat Rev Clin Oncol 2016



Morbus Hodgkin:

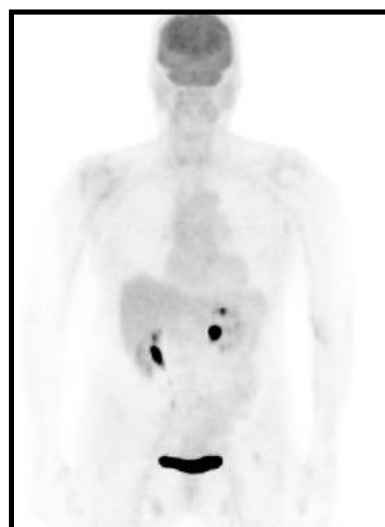
74-jährige Patientin, Rezidiv nach Chemotherapie (ABVD), Brentuximab und Bestrahlung



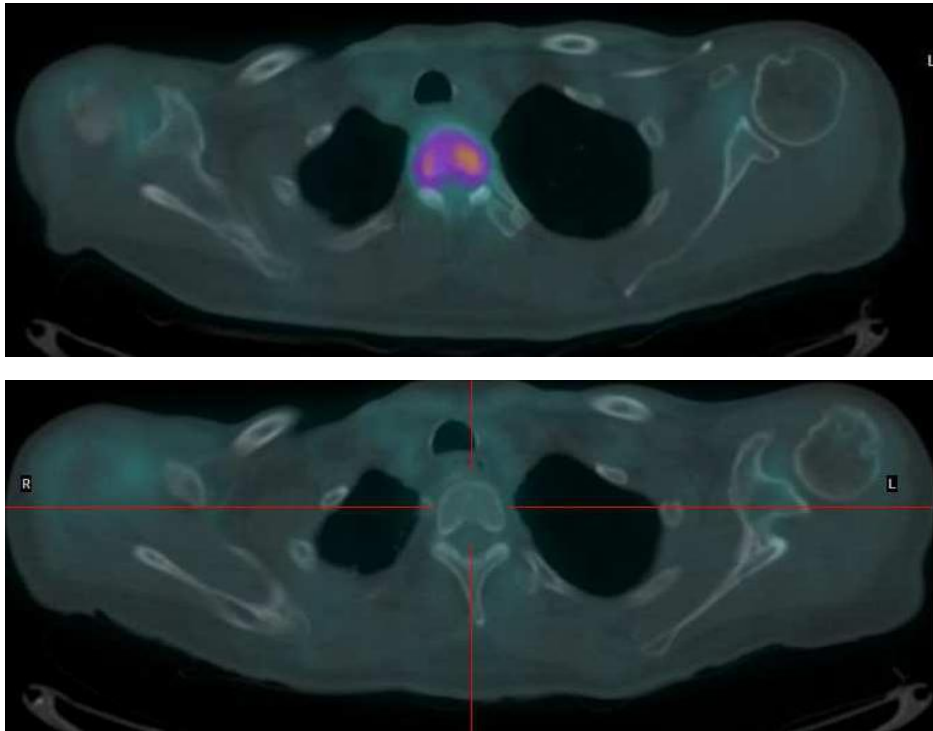
Morbus Hodgkin:

74-jährige Patientin, Rezidiv nach Chemotherapie (ABVD), Brentuximab und Bestrahlung

nach 8 Zyklen Nivolumab



Morbus Hodgkin:



Zusammenfassung:

- Das Knochenmark gilt als prototypisches Organ, das eine lebenslange Bildung von Effektorzellen (Blutzellen) aus wenigen Stammzellen ermöglicht.
- Wesentliche Mechanismen der Leukämogenese konnten in den letzten Jahren aufgeklärt werden.
- Zielgerichtete Therapeutika (Tyrosinkinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper) haben die Prognose von bestimmten hämatologischen Erkrankungen deutlich verbessert (CML, CLL, Lymphome, ALL).
- Immuntherapeutika (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren) werden die Prognose und Heilungschancen hämatologischer Erkrankungen weiter verbessern.
- Umfassende Datenbanken mit einer großen Anzahl an patienten- und krankheitsspezifischen Informationen werden in Zukunft eine personalisierte Therapie bei hämatologischen Erkrankungen ermöglichen

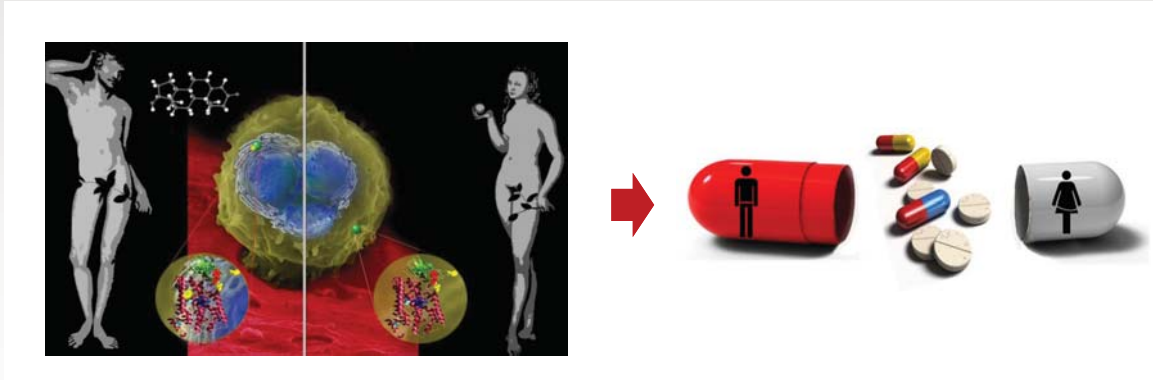
Vortrag 3: 12. Oktober 2019 um 17.45 Uhr

Geschlechtsspezifische Regulation von Entzündungsprozessen

Univ. Prof. Dr. Oliver Werz
Institut für Pharmazeutische Chemie,
Universität Jena



Geschlechtsspezifische Regulation von Entzündungsprozessen



Prof. Dr. Oliver Werz
Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie
Institut für Pharmazie

23. Seggauer Fortbildungstage, 12. Oktober 2019



2012

Bild.de Suchbegriff FINDER
 BILD MOBIL BILD-SHOP WETTER THEMEN COMMUNITY
 Testen für 0,99€

2014

NEUE STUDIE BEWEIST
Frauen empfinden mehr Schmerz als Männer



Foto: Robert Kneschke - Fotolia

Männer klagen ja gerne und oft über die eigenen Wehwechen – ein s
 da schon mal als ernsthafte Grippe deklariert. Dabei beweist jetzt eine
 Stanford Universität: Frauen sind offenbar viel schmerzempfindlicher

ÄrzteZeitung

Home Politik & Gesellschaft Medizin Praxis & Wirtschaft Panorama Kongre
 Krankheiten Fachbereiche Specials

Sie befinden sich hier: Home » Medizin » Krankheiten » Schmerzen » Rückenschmerzen

Ärzte Zeitung, 22.01.2014
 Kommentieren (0) 2

EFIC-Kongress
Gender-Unterschiede auch bei Schmerz

Schmerz und Geschlecht: Männer und Frauen empfinden und bewältigen Schmerzen unterschiedlich, wurde auf dem Kongress der Europäischen Schmerzfüderation EFIC in Florenz berichtet.

FLORENZ. Nicht nur, was die Empfindung, Bewältigung und verschiedene Begleiterscheinungen von Schmerzen betrifft, unterscheiden sich Frauen und Männer zum Teil deutlich.

Auch manche Therapien wirken bei den beiden Geschlechtern unterschiedlich. Auf dem Kongress der Europäischen Schmerzfüderation EFIC in Florenz zeigten eine Reihe von Studien Gender-Unterschiede in Sachen Schmerz auf.

Frauen mit Rückenschmerzen leiden häufiger an Depressionen als männliche Rückenschmerzpatienten, zeigt eine Studie aus Bochum, die bei dem Kongress der Europäischen Schmerzfüderation EFIC in Florenz präsentiert wurde (EFIC Abstract).

Ein Grund dafür, vermuten die Forscher, könnte bei den Strategien zur Verarbeitung von

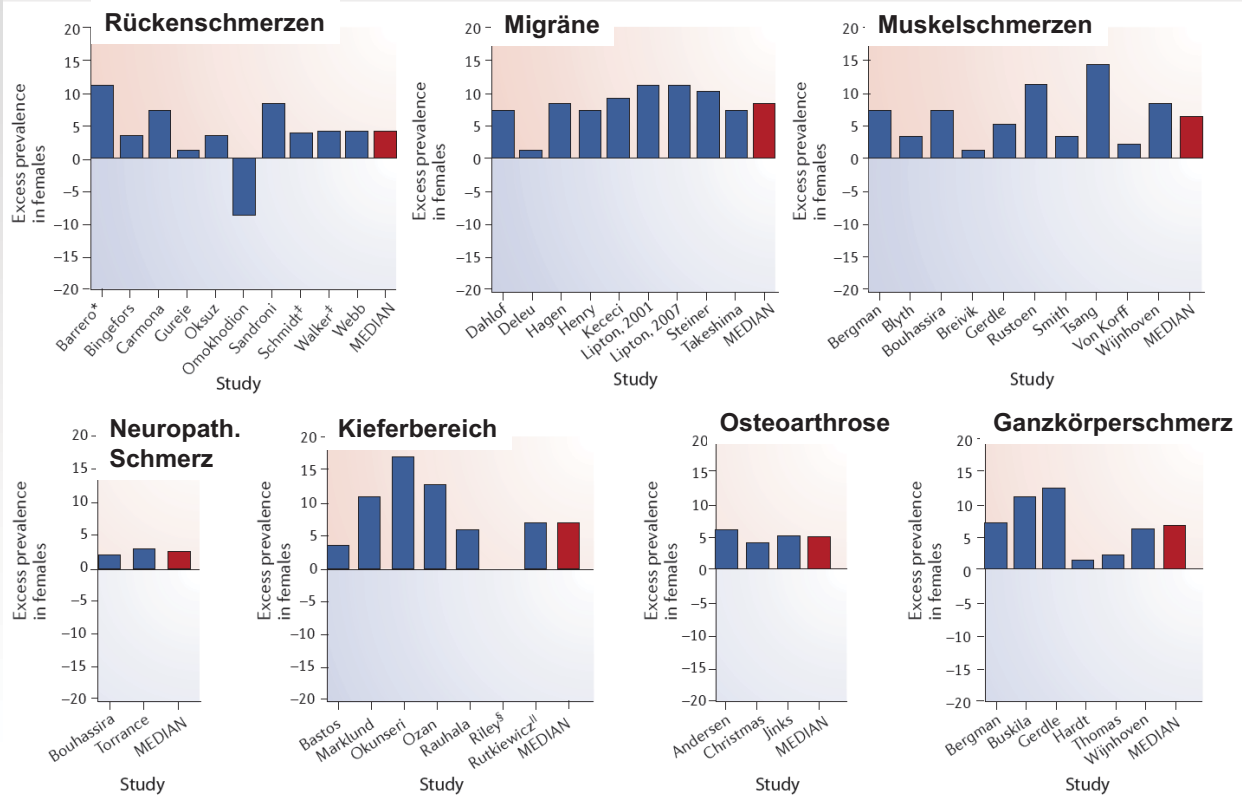


Beim Phänomen Schmerz unterscheiden sich Frauen und Männer oft deutlich.
 © Christophe Fouquin und Adam Gregor/fotolia.com

Inzidenz von Schmerzsyndromen bei Männern und Frauen

| Schmerzsyndrom | Frau : Mann |
|-----------------------------|-------------|
| Chron. Spannungskopfschmerz | 10,0 : 1 |
| Rheumatoide Arthritis | 6,0 : 1 |
| Reizdarmsyndrom | 4,0 : 1 |
| Gallensteine | 3,4 : 1 |
| Fibromyalgie | 3,2 : 1 |
| Spannungskopfschmerz | 3,0 : 1 |
| Migräne | 2,5 : 1 |
| Clusterkopfschmerz | 1 : 3,5 |
| Gesichtsschmerz | 1,9 : 1 |
| TMD | 1,5 : 1 |

Prävalenz chronischer Schmerzsyndrome bei Mann und Frau



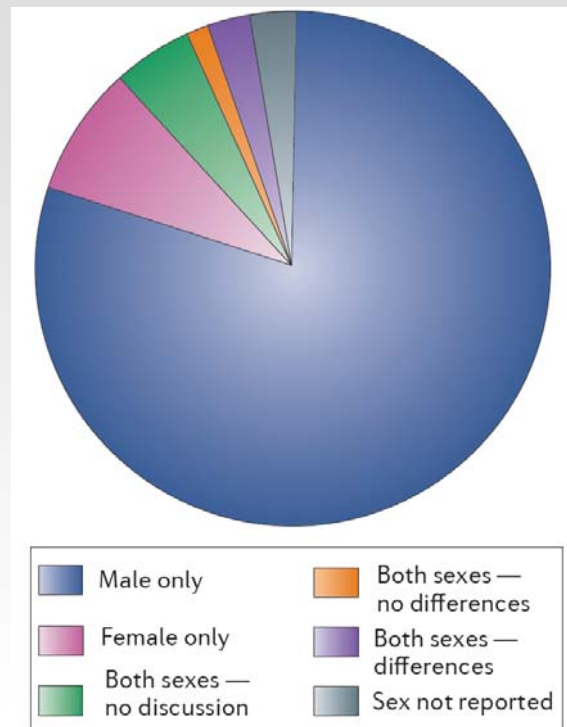
Mogil JS, *Nature Reviews Neurosciences*, 2012

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Biomedizin

Bisherige HYPOTHESE: "Der MANN erfüllt in der Klinischen Forschung die Funktion als zuverlässiger Repräsentant der menschlichen Spezies"

⇒ Für **Tierexperimente** (pathophysiologische und pharmakologische Studien) wurden grundsätzlich **MÄNNLICHE** Tiere verwendet.

Verwendung männlicher und weiblicher Mäuse für Tierexperimente in der Schmerzforschung



Mogil JS, *Nat. Rev. Neurosci.* 2012, 13: 859

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Biomedizin

HYPOTHESE: "Der MANN erfüllt in der Klinischen Forschung die Funktion als zuverlässiger Repräsentant der menschlichen Spezies"

- ⇒ Für **Tierexperimente** (pathophysiologische und pharmakologische Studien) werden grundsätzlich **MÄNNLICHE** Tiere verwendet.
- ⇒ **FRAUEN** nehmen **seltener an Klinischen Studien** teil als Männer (Frauen waren von 1977 - 1993 aus klinischen Studien ausgeschlossen).
- ⇒ Die **Pharmakotherapie** verfolgt für Männer und Frauen einen **einheitlichen Ansatz**, obwohl insbesondere **Nebenwirkungen** bei **FRAUEN** häufiger sind!

Geschlechtsspezifische Medizin



„Die Medizin lässt sich nicht auf beide Geschöpfe gleich anwenden. Mit dem Mund kann man das vielleicht, aber nicht mit der Tat. Es gibt ja nur deshalb **männliche** und **weibliche Kräuter** in der Welt, weil es auch **weibliche** und **männliche Krankheiten** gibt. Man **verschreibe also den Männern männliche Arzneien, den Frauen Arzneien**, die ihrer Anatomie nach **weiblich** sind.“

Philippus Theophrastus Paracelsus, (1493 - 1541), deutscher Arzt und Reformator der Medizin



Gendermedizin (Geschlechtsspezifische Medizin, seit 2004)

Gendermedizin...

„... untersucht die **biologischen (sex)** und **soziokulturellen (gender)** **Unterschiede** zwischen den Geschlechtern und wie dies wiederum **Erkrankungen** und deren **pharmakologische Therapie** beeinflusst“

Tatsache: Männer und Frauen sind unterschiedlich

- **Phänotyp:** unterschiedliche Geschlechtsmerkmale etc.
- **Kognitive Eigenschaften** (unterschiedliche Gehirne!)
- **Lebenserwartung:** Frauen leben länger als Männer (5-6 Jahre)
- **Sexualhormone:** **Estradiol/Progesteron** versus **Testosteron**
- **Genetische Ebene:** Geschlechtsfestlegung und –funktion sind chromosomal determiniert:

Frau **XX** Chromosomen

Mann **XY** Chromosomen

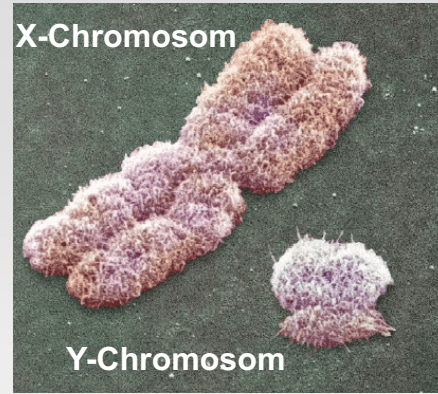
Biologische Ursachen für den Phänotyp MANN / FRAU: Gene

X-Chromosom:

- 1093 Gene
- auch Herz-, Hirn-, Immunfunktion
- Erbkrankheiten

Y-Chromosom:

- „Restversion“ eines X-Chromosoms
- 78 funktionelle Gene
- auch Stoffwechsel



???
 ≠



Häufigkeit und Schwere bestimmter Erkrankungen unterscheiden sich bei den Geschlechtern

| Frauen | Männer |
|----------------------------------|-----------------------|
| Osteoporose | Morbus Bechterew |
| M. Alzheimer | Nierenkrebs |
| Diabetes | chron. Hepatitis C |
| Asthma | Schizophrenie |
| Migräne | Kardiovaskuläre Erkr. |
| Depression | |
| Reizdarmsyndrom | |
| Rheum. Arthritis | |
| viele Autoimmun- erkrankungen | |

Unterschiede in der Qualität der Symptomatik bei Mann und Frau

Herzinfarkt

Typische Symptome:

- akut und stark auftretende **Schmerzen** und **Enge** in der **linken Brustseite**, evtl. mit Ausstrahlung in **Arme, Rücken, Oberbauch** oder **Kiefer**
- **Angst, Blässe** und **kalter Schweiß**
- **Bewusstlosigkeit, Schwächeanfall**



Typische (zusätzliche) Symptome bei Frauen:

- plötzliche **Übelkeit**, häufig mit **Erbrechen**
- **Atemnot**
- **Nacken-** und **Halsschmerzen**
- ungewöhnliche **Müdigkeit** und **Schwindel**



→ **Frauen werden ca. 40 min später ins Krankenhaus eingeliefert!**



© 2001 Nature Publishing Group <http://immunol.nature.com>

COMMENTARY

Autoimmune diseases are more prevalent in women than men. A new interest in understanding the biology of this difference as well as funding opportunities have focused attention on research priorities in sex differences.

Sex differences in autoimmune disease

Caroline C. Whitacre

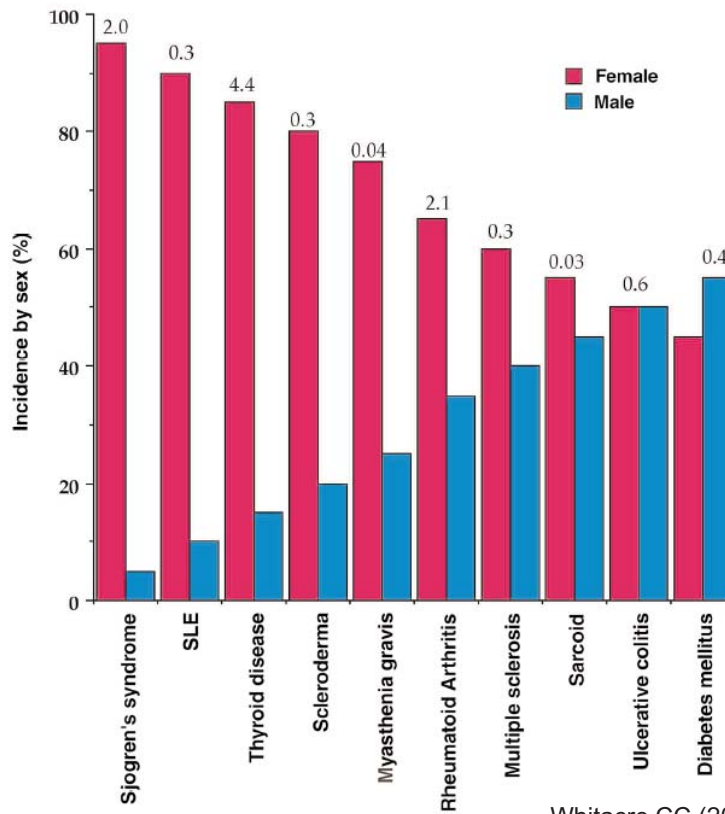
Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, The Ohio State University College of Medicine and Public Health, Columbus, OH 43210-1239, USA
(Whitacre.3@osu.edu)

The autoimmune diseases include more than 70 chronic disorders that affect ~5% of the US population, a population in which these diseases have been intensively tracked and studied. Well over 100 years ago, when the earliest descriptions of systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS) were recorded, it was noted that women are affected more often than men. A compilation of some of the more common autoimmune disorders with their sex distribution and incidence figures is shown (Fig. 1). The most striking sex differences are observed in Sjogren's syndrome, SLE, autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis and well as Graves' disease) and scleroderma, which represent a spectrum of diseases in which the patient population is >80% women¹. There is a middle tier of relatively common diseases that includes rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS) and myasthenia gravis, in which the sex distribution is 60–75% women. A final group, which includes sarcoid, the more common inflammatory bowel diseases and immune-mediated (type 1) diabetes (also known as

led to such increased interest in this topic? A shift in philosophy and a series of events occurred that had an impact on the study of sex differences as they relate to autoimmune disease.

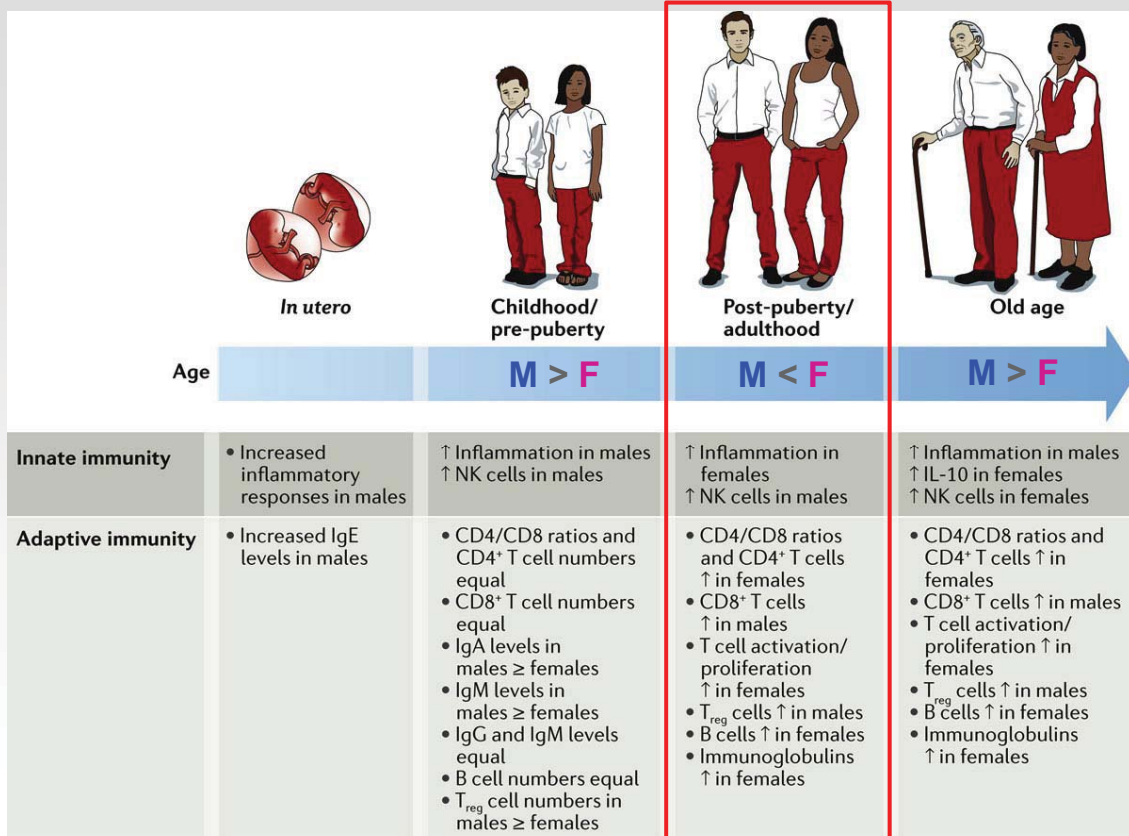
First, the way in which autoimmune diseases are viewed has subtly changed. In the past, each autoimmune disease was considered individually and had separate medical specialties and funding organizations (for example, the National Multiple Sclerosis Society (NMMS), Arthritis Foundation and Lupus Foundation). Researchers working on one autoimmune disease tended to focus on research questions pertaining only to that disease and target organ (with some notable exceptions). Because any single autoimmune disease is relatively rare, this approach resulted in isolated pockets of research activity, with some diseases intensively studied, whereas others were relatively neglected. During the 1990s it was realized that similar immune mechanisms were operative in more than one autoimmune disease. For example, activation of the CD4⁺ type 1 helper T (T_H1) cells was shown to be important

Geschlechtsspezifische Verteilung von Autoimmunerkrankungen



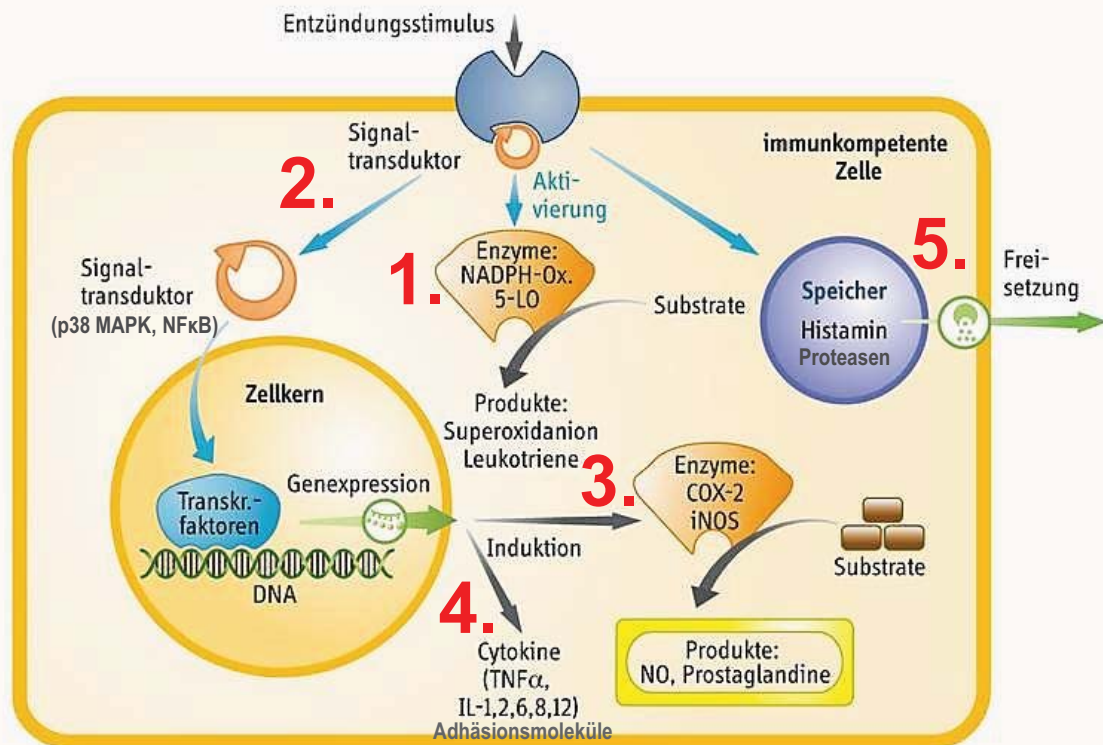
Whitacre CC (2001) *Nat. Immunol.* 2, 777

Einfluss von Geschlecht und Alter auf das Immunsystem



Klein & Flanagan (2016) *Nat Rev Immunol.*

Zelluläre Schlüsselprozesse der Entzündung



© Steinhilber/Schubert-Zsilavec/Roth – Medizinische Chemie
 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010

Entzündungsreaktionen: bei Frauen häufiger als bei Männern

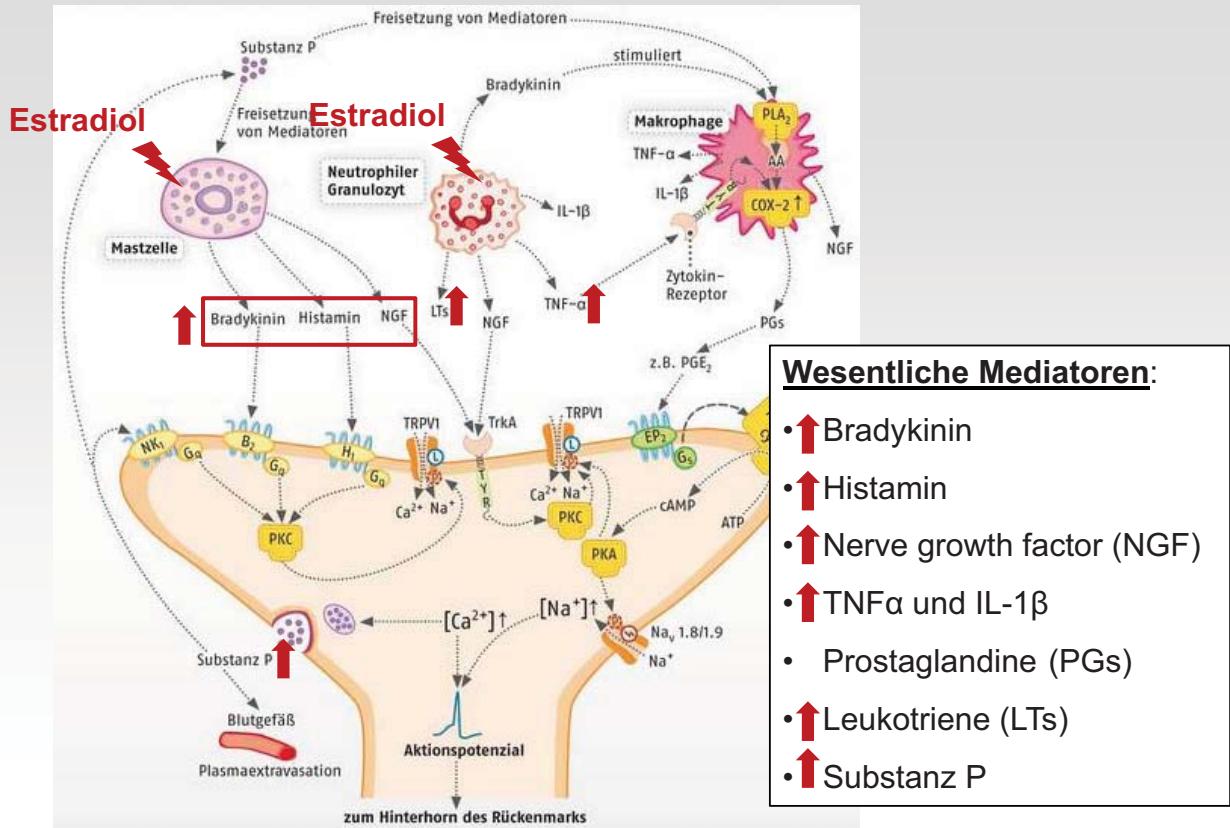
Reaktivität von Lymphozyten und Monozyten von **Frauen** ist ausgeprägter als die von **Männern**

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| Interferon- γ in T-Lymphozyten | F > M |
| NF κ B in T-Lymphozyten | F > M |
| Proteoglykane (ab 50 J.) | F > M |
| Interleukin-6 und TNF α | F > M |
| C-reaktives Protein | F > M |
| Leukotriene | F > M |

Allgemein: **Testosteron** eher entzündungshemmend

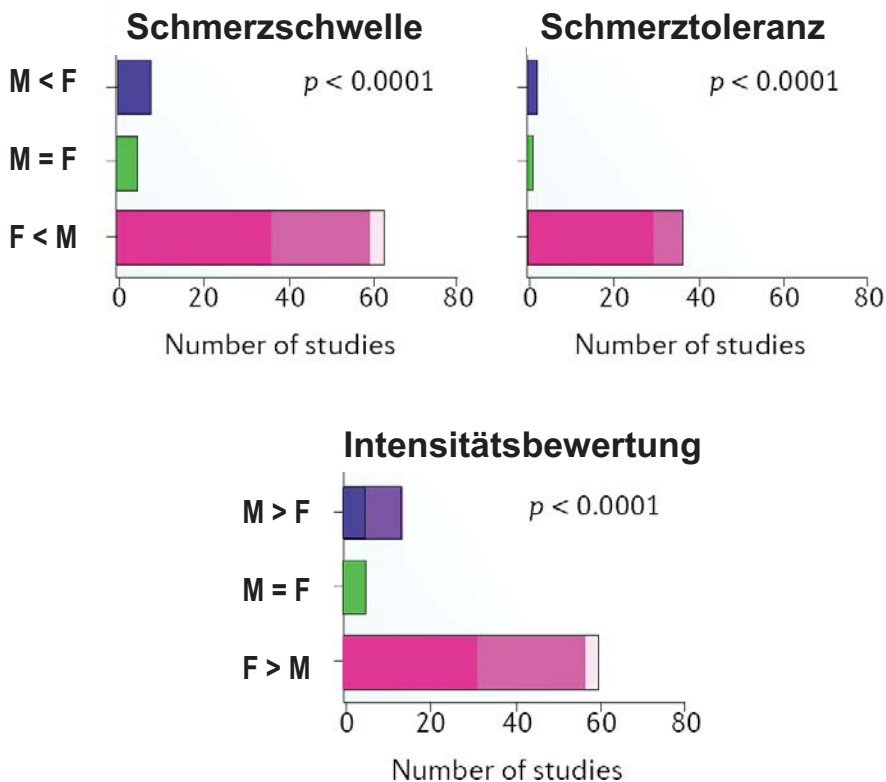
Estradiol eher entzündungsfördernd

Entzündungsschmerz und beteiligte Schmerzmediatoren



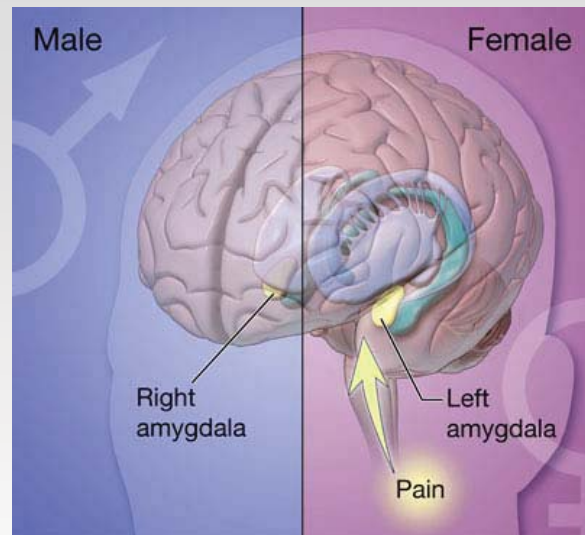
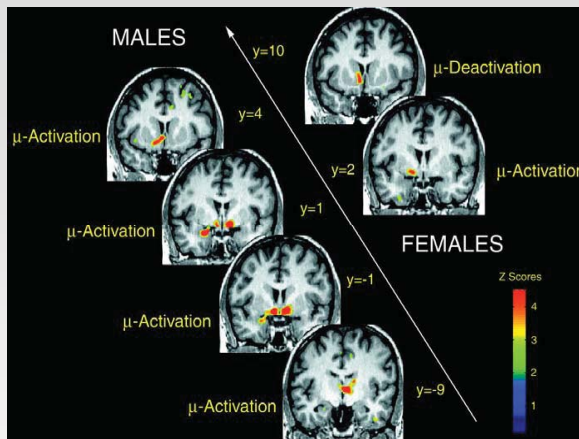
Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wiss. Verlagsgesellschaft, 2013

Schmerzempfindlichkeit in experimentellen Studien



Mogil JS, *Nat. Rev. Neurosci.* 2012, 13: 859

Verarbeitung von Schmerz im Gehirn von Männern u. Frauen



Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Schmerz wird in unterschiedlichen Arealen der Gehirne von Männern und Frauen verarbeitet (evolutionär, soziokulturell)

⇒ **FRAUEN**: linke Amygdala ⇒ emotionale Areale

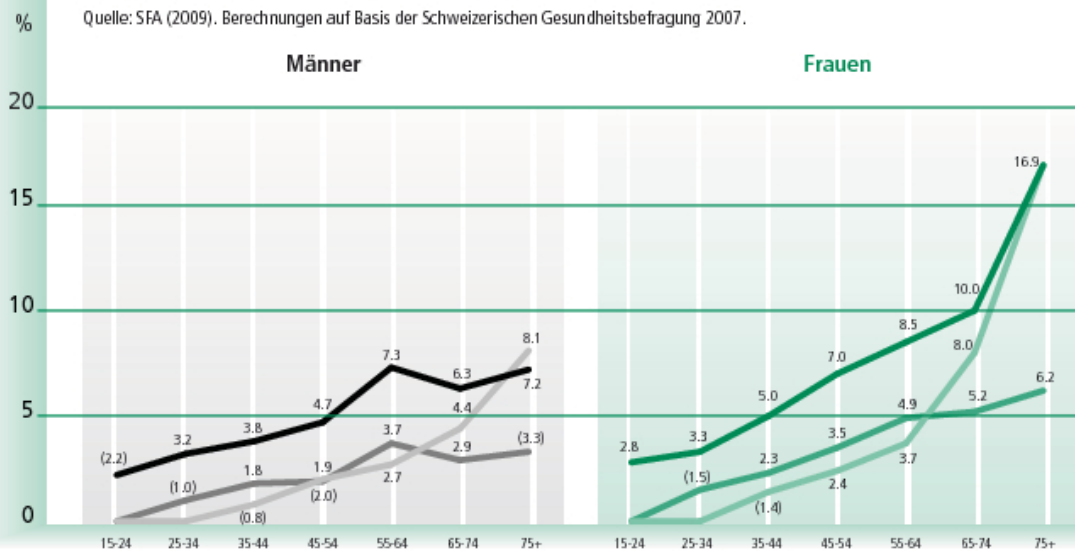
⇒ **MÄNNER**: rechte Amygdala ⇒ kognitive, analytische Areale

Zubieta et al., *J Neurosci*, 2002, 22:5100-5107

**Klinisch relevante geschlechtsspezifische
Unterschiede in der Arzneistoffwirkung**

Schmerzmittelgebrauch bei Männern und Frauen

Täglicher Gebrauch von Schmerz- Schlaf- und Beruhigungsmitteln während der **7 letzten Tage** bei Männern und Frauen, nach Alter (2007)



*(keine Angabe -: Wert entspricht weniger als 10 Personen / in Klammern: Wert entspricht zwischen 10 und 29 Personen)



Pharmakotherapie mit mittelstarken Schmerzmitteln

- Ca. **120 Millionen Packungen Schmerzmittel** abgegeben (Deutschland 2011), davon **80%** von **Frauen** eingenommen.
- Jede zweite Frau gibt an, regelmäßig **wegen Kopf- oder Regelschmerzen** zu Schmerzmitteln zu greifen.
- **85% der Coxib-Anwender** (COX-2-selektive NSAR) sind **Frauen**.



Aber:

1. In **klinischen Coxib-Studien** sind **Frauen unterrepräsentiert**:
→ nur 20% der Rofecoxib-Studien gehen überhaupt auf Geschlecht ein.
→ nur 8% der Rofecoxib-Studien berücksichtigen Hormonstatus.
2. **Nebenwirkungen** (z.B. Thrombose-Risiko) von **Coxiben** bei **Frauen häufiger**.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Analgetika/Antiphlogistika

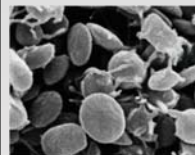
| Wirkstoff | Klasse / Target | Wirk-samkeit | Ursache/ Mechanismus |
|---|---|--|---|
| Morphin Fentanyl | Starkes Analgetikum (μ -Opioid-Rezeptor) | F > M | - Lokalisation, Dichte, Affinität von Opioid- Rezeptoren - GIRK2, MC1R, NMDA-Rezeptor |
| Pentazocin Nalbuphin | Starkes Analgetikum (κ -Opioid-Rezeptor) | F > M | |
| Ibuprofen | NSAR (Cyclooxygenase-1/2) | unklar (?) (M > F) | psychologische (Placebo) Faktoren? |
| ASS | NSAR (Cyclooxygenase-1) | unklar (?) BV: F > M | - Hydrolyse bei M \uparrow - Clearance bei M \uparrow |
| Paracetamol | Mittelstarkes Analgetikum (divers: TRPV1, COX-2,...) | M = F | - Clearance bei M \uparrow |
| Lidocain | Lokalanästhetikum (Na-Kanal) | unklar (?) (M > F) | - Verteilung bei F \uparrow - Elimination bei M \uparrow |
| Infliximab, Adalimumab | TNFα-Antikörper | M > F | - längere HWZ bei M |

Wertz O., Deutsche Apotheker Zeitung, Nr. 36, 2013

Aspirin zur Prophylaxe des Herzinfarkts

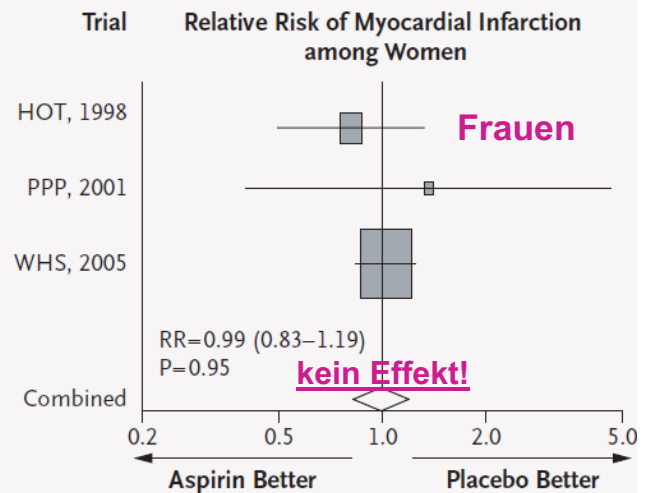
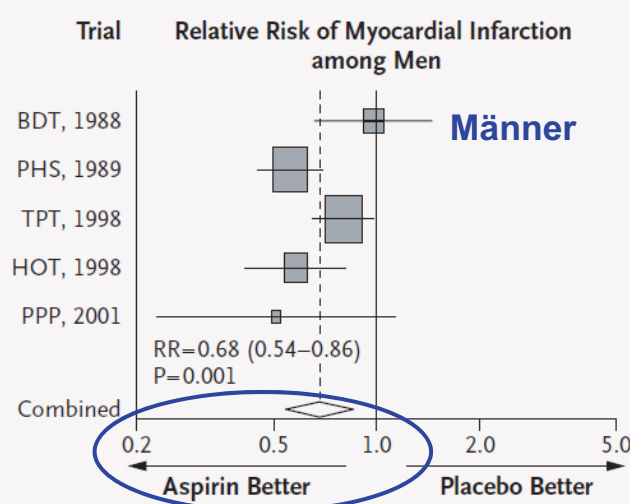
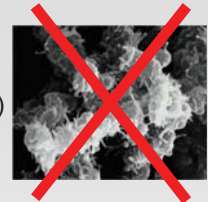
Aspirin 100 (ASS 100):

- plättchenaggregationshemmend
- Thromboseprophylaxe und Infarktprophylaxe



Thromboxan
(von COX-1 gebildet)

T
Aspirin 100



Ridker et al., NEJM 2005

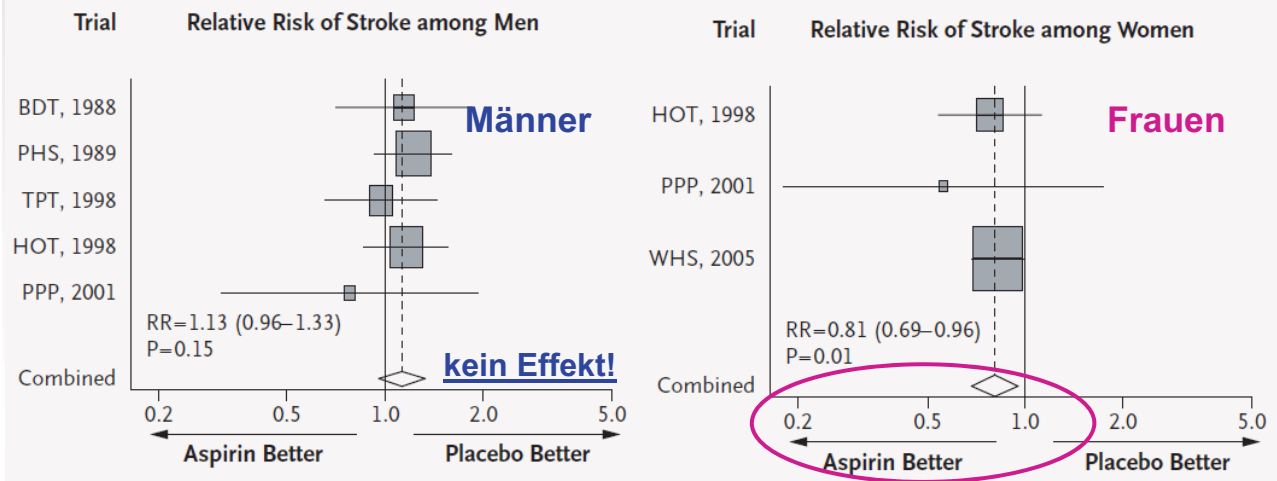
Aspirin zur Prophylaxe des Schlaganfalls

Schlaganfall:

Häufigkeit: Männer > Frauen

Schwere: Frauen > Männer

Sterblichkeit: Frauen > Männer

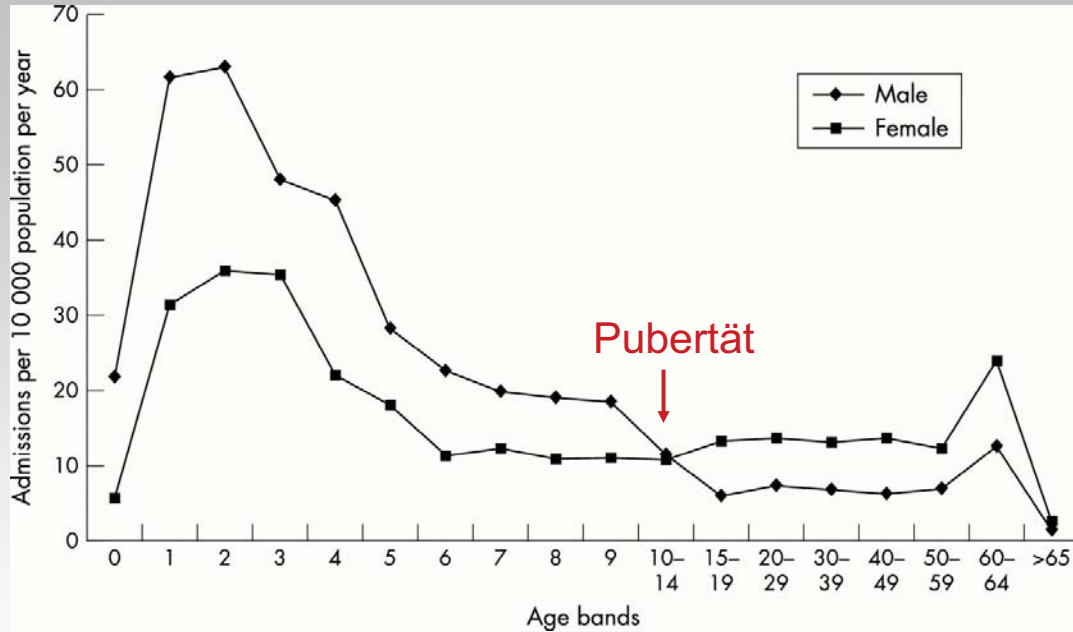


Ridker et al., NEJM 2005

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Leukotriensynthese und Rolle des Testosterons

Ein weiteres Beispiel...

Häufigkeit von Asthma bei Männern und Frauen

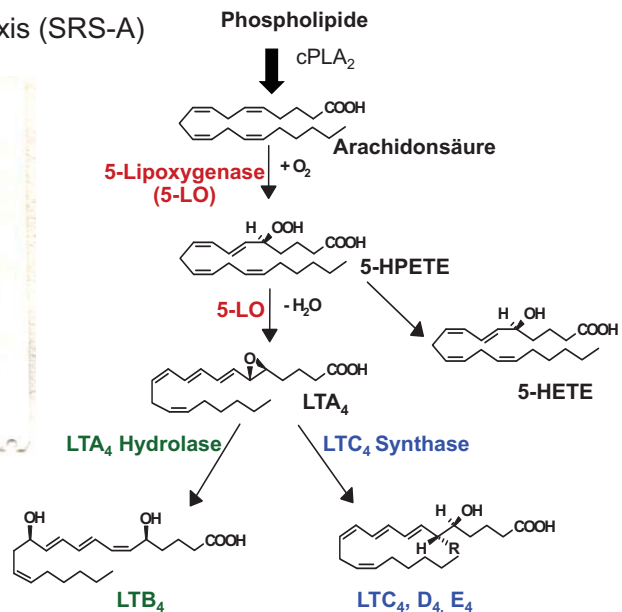


Asthma admissions (ICD J45) for all hospitals in Scotland from April 2000 to April 2001, by selected age groups and sex (Source: Scottish Morbidity Data Information and Statistics Division, Common Services Agency, NHS Scotland), show more boys admitted before puberty and an evident gender reversal post-puberty.

Osman, M. *Archives of Disease in Childhood* 2003;**88**:587-590

Leukotriene (LTs)




- 1938 Slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A)



- Leukotriene sind wichtige Mediatoren der Entzündung (LTB_4) und des Asthmas (LTD_4)
- Leukotrienrezeptorantagonisten (z.B. Montelukast) in der Asthmatherapie angewandt
- 5-Lipoxygenase (5-LO) ist das Schlüsselenzym der Leukotriensynthese
- 24.000 Publikationen zu Leukotrienen und/oder 5-LO wurden seit 1979 veröffentlicht

Inzidenz Leukotrien-vermittelter Erkrankungen

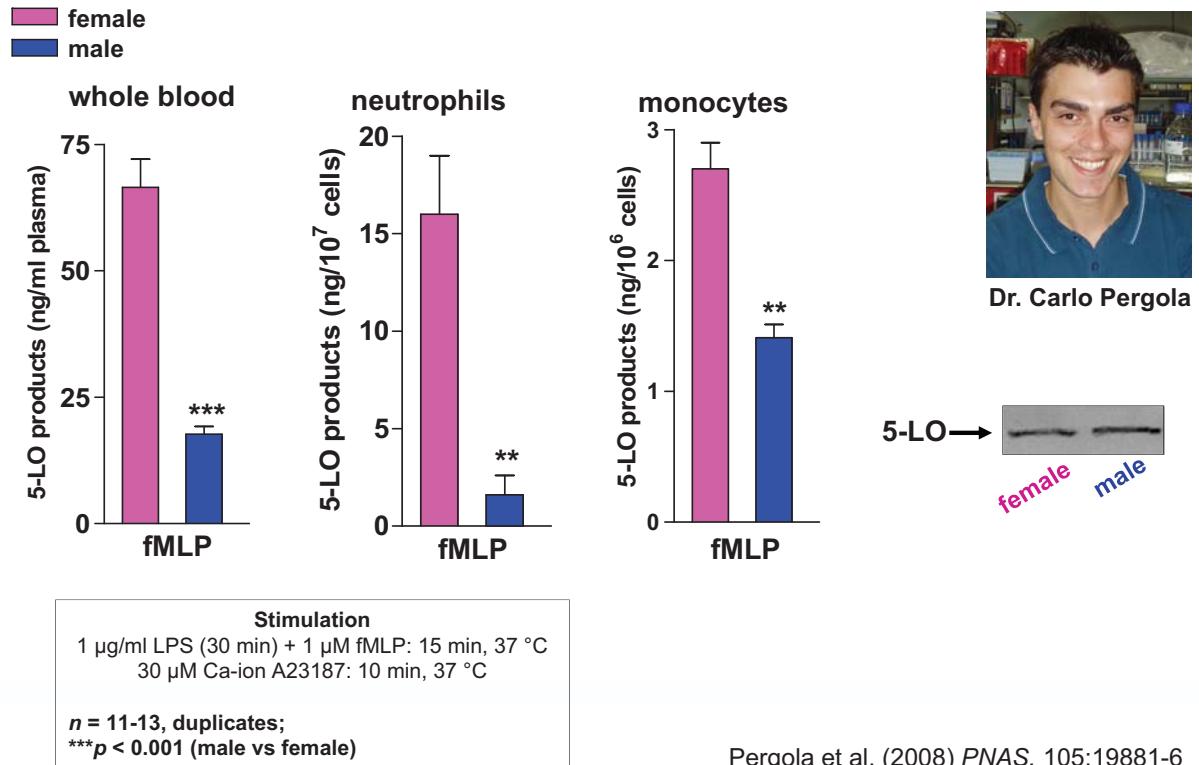
Frauen Männer

| | | |
|-----------------------|---|-------|
| Asthma |  | 2 : 1 |
| Allergische Rhinitis |  | 3 : 1 |
| Rheumatoide Arthritis |  | 3 : 1 |
| Lupus erythematosus |  | 9 : 1 |
| Multiple Sklerose |  | 2 : 1 |

Trotz des offensichtlichen Unterschieds in der Inzidenz Leukotrien-vermittelter Erkrankungen wurde der "Geschlechts-Aspekt" bislang (24.000 Papers in PubMed) nicht berücksichtigt!

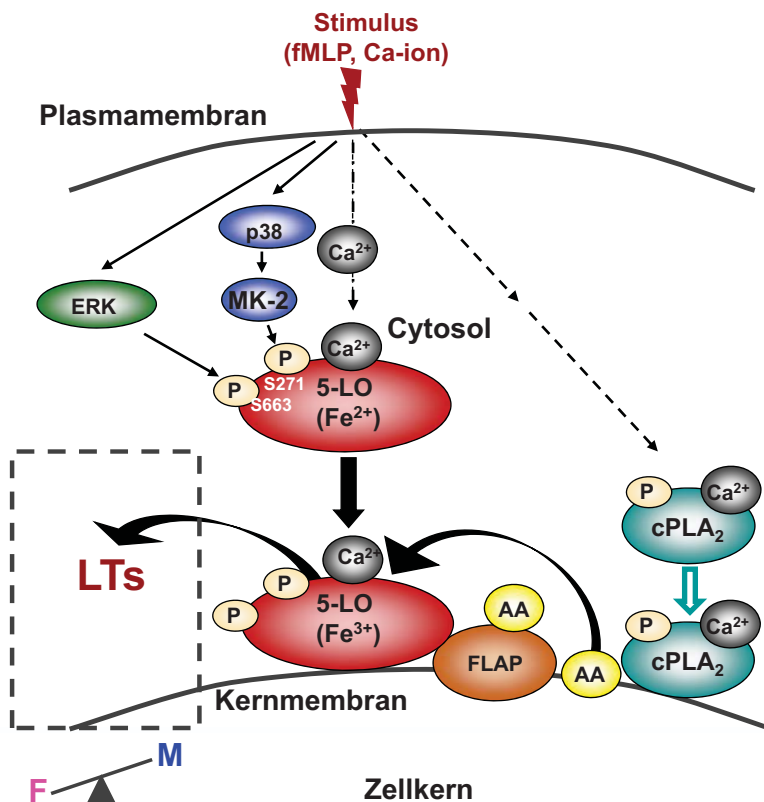
Produzieren Frauen mehr Leukotriene als Männer?

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Leukotrienbiosynthese im Vollblut und Leukozyten



Pergola et al. (2008) *PNAS*, 105:19881-6
 Pergola et al. (2011) *FASEB J.*, 10:3377-87

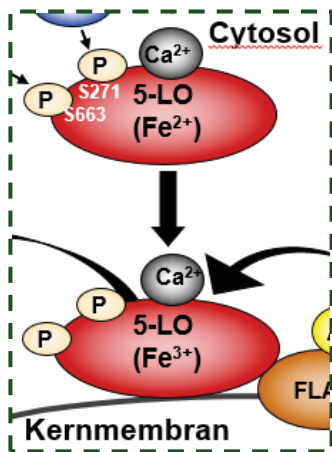
Schritte der Leukotrienbiosynthese in Neutrophilen



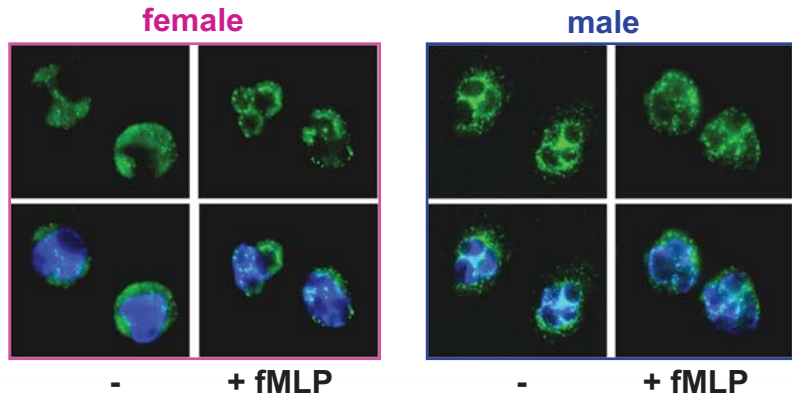
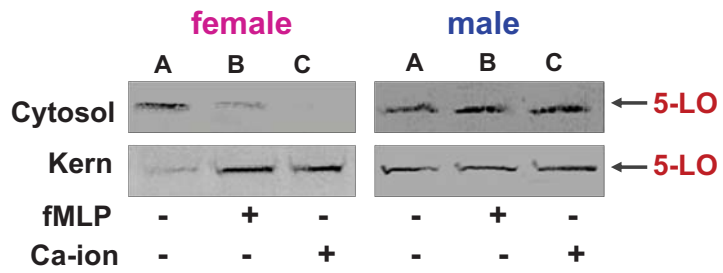
Schritte der Leukotriensynthese:

1. Stimulus führt zur Erhöhung von Ca²⁺ und zur Phosphorylierung der 5-LO.
2. Rekrutierung der cytosol. Phospholipase c(PL)A₂ und 5-LO: **Translokation** zur Kernmembran.
3. Freisetzung von **Arachidonsäure (AA)** durch cPLA₂
4. Transfer freier AA via **FLAP** zur 5-LO
5. **Umsetzung** von AA zu LTA₄

Analyse der subzellulären Lokalisation der 5-LO in weiblichen und männlichen Neutrophilen

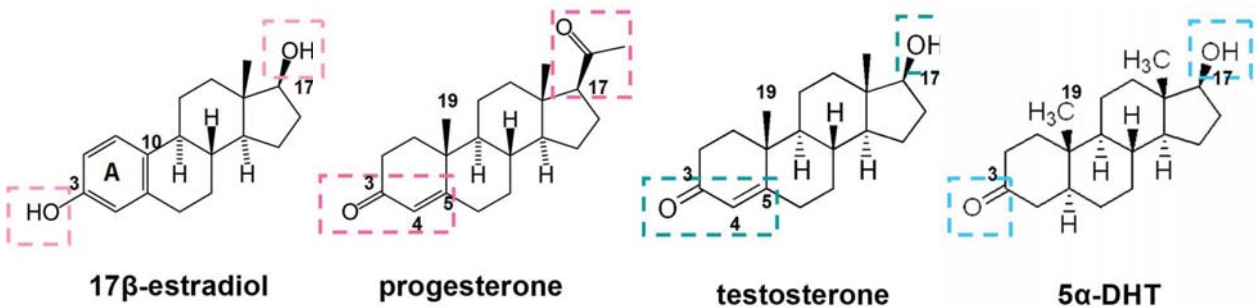


green = 5-LO
 blue = DNA



Pergola et al. (2008) *PNAS*, 105:19881-6

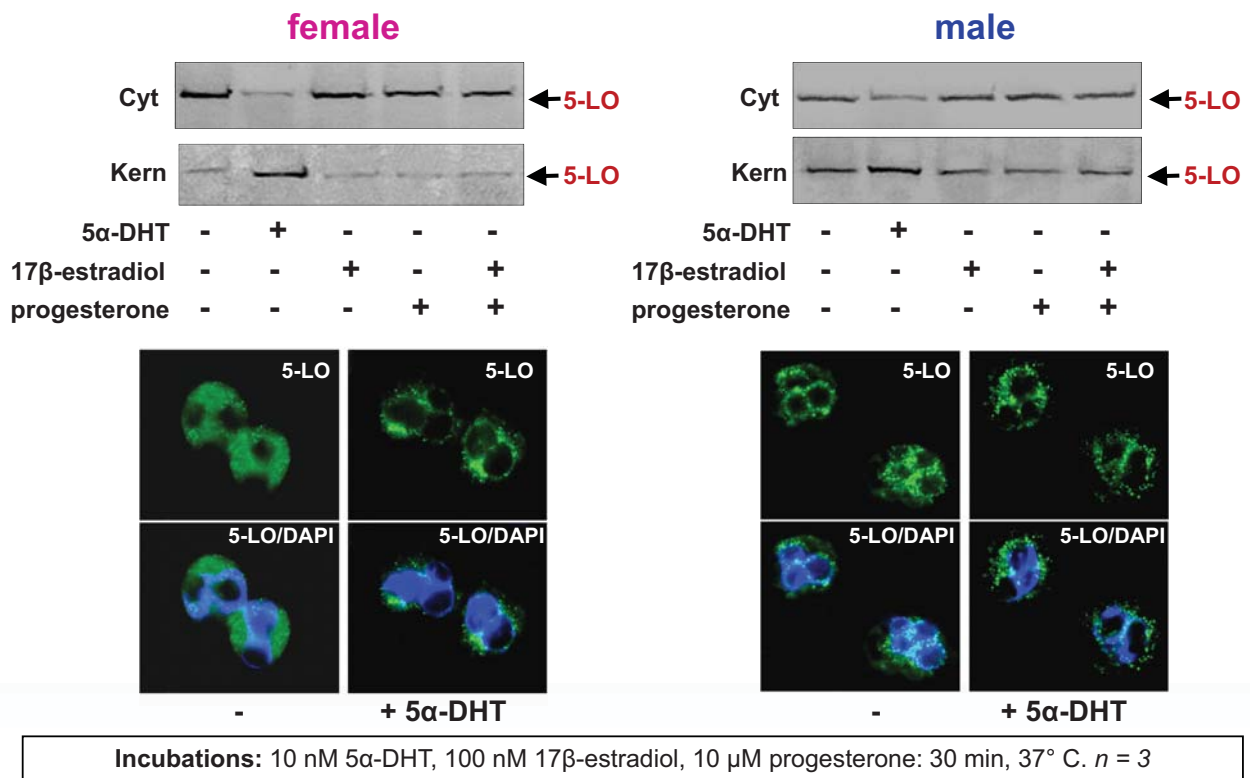
Sexualhormone



Plasmaspiegel der Sexualhormone

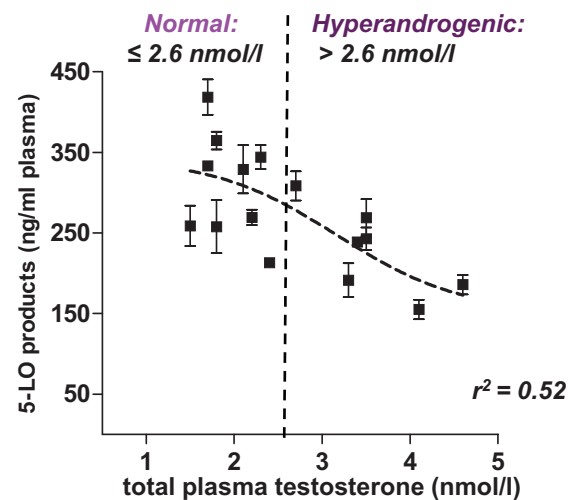
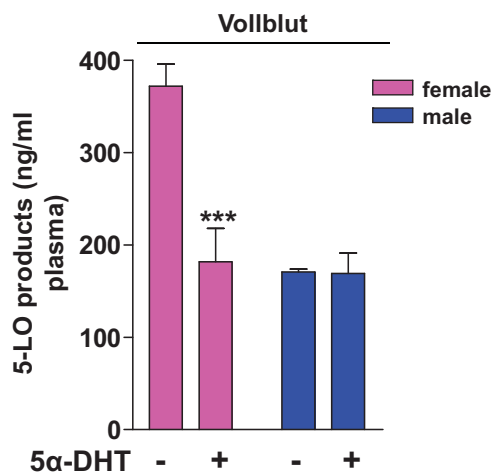
| | Mann | Frau |
|-------------|----------------|--------------------|
| Estradiol | < 200 pmol/l | 200 – 2,000 pmol/l |
| Progesteron | < 1 nmol/l | 1 - 60 nmol/l |
| Testosteron | 10 - 40 nmol/l | 1 - 3 nmol/l |
| 5α-DHT | 1 - 10 nmol/l | < 0.1 nmol/l |

Testosteron (5 α -DHT) führt zum Typus der männlichen subzellulären Lokalisation der 5-LO in weiblichen Zellen



**Wie beeinflusst Testosteron die
Leukotrienbildung?**

5 α -DHT hemmt die Leukotriensynthese im Blut von Frauen



Keine Effekte von Estradiol oder Progesteron!

Incubations: vehicle, 100 nM 5 α -DHT: 30 min, 37° C
Stimulations: 30 μ M Ca-ion A23187: 10 min, 37° C
 $n = 6$, duplicates; *** $p < 0.001$ (vs vehicle)

Pergola et al. (2008) *PNAS*, 105:19881-6

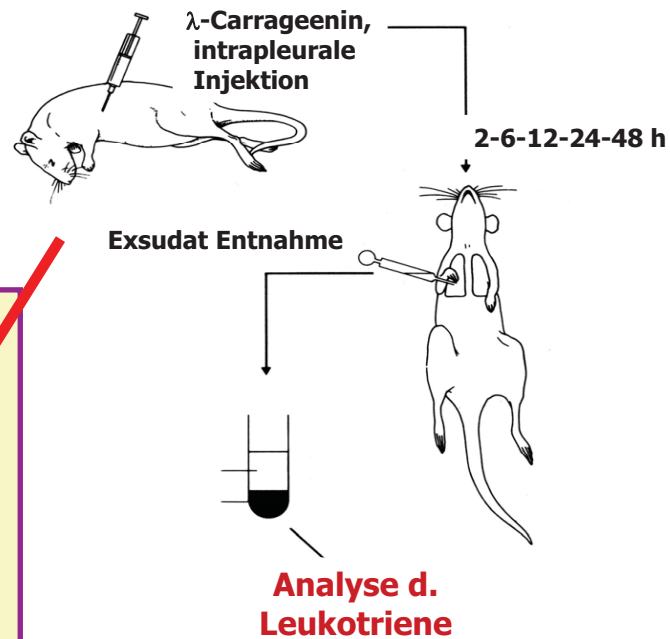
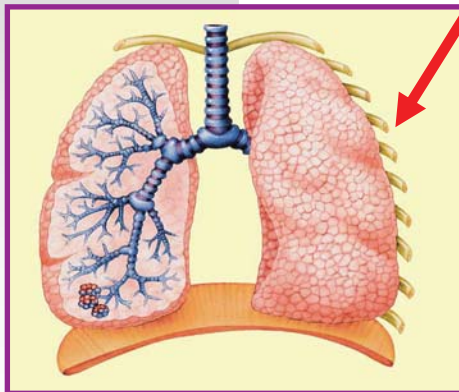
Existieren diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Leukotrienbildung auch *in vivo*?

- Carrageen-induzierte Pleuritis (Ratte)
- Zymosan-induzierte Peritonitis (Maus)
- Allergen-induziertes Asthma (Maus)

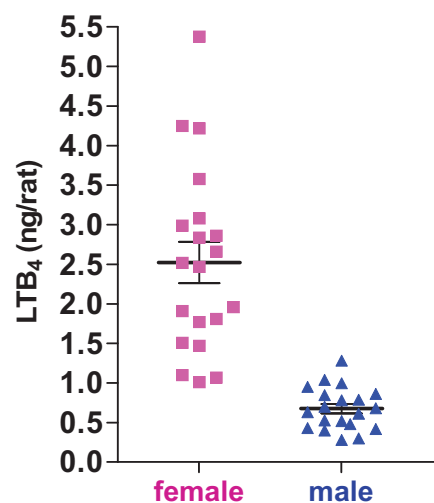
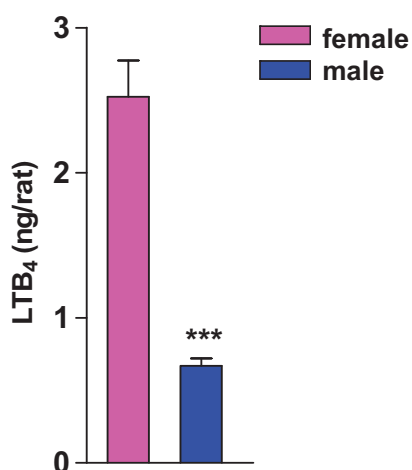
Entzündungsmodell *in vivo*: Brustfellentzündung (Pleuritis) in der Ratte



Dr. Simona Pace



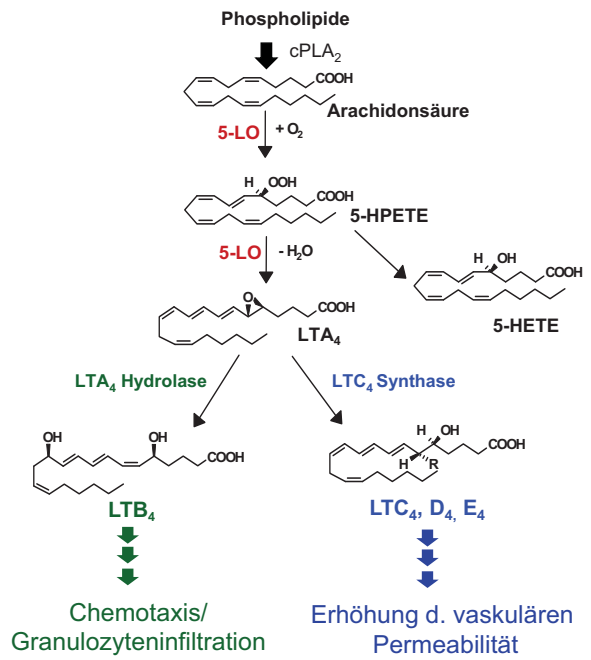
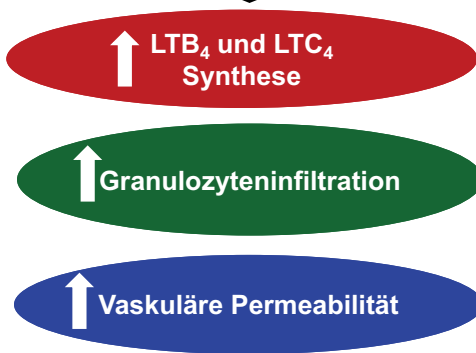
Die LTB_4 -Bildung bei der Brustfellentzündung ist bei weiblichen Ratten höher als bei männlichen Tieren



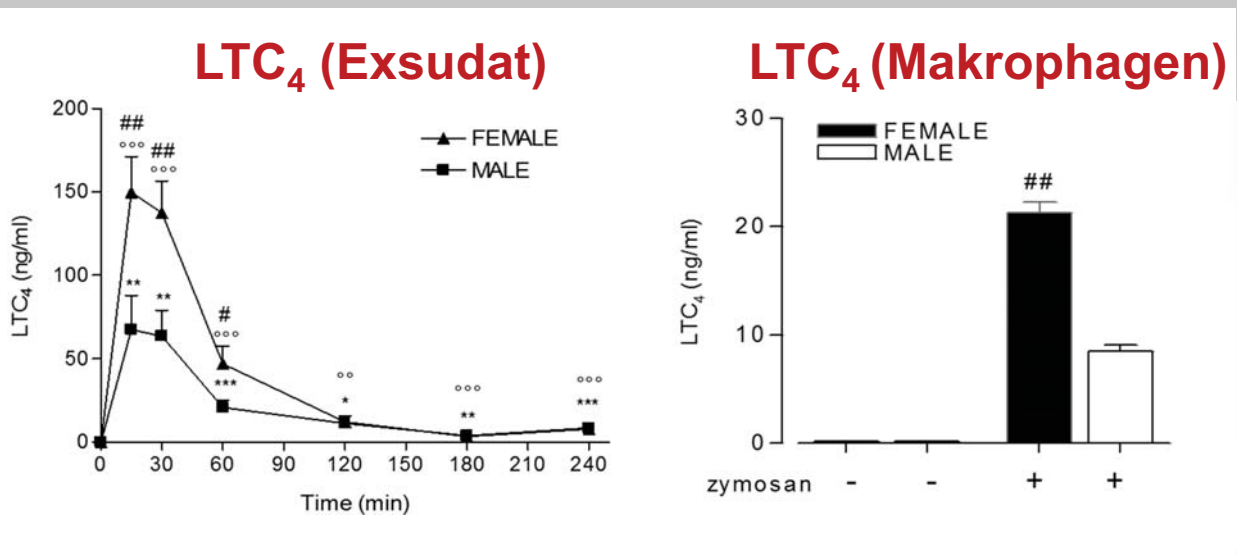
Carrageenan was injected into the pleural cavity of male and female rats (n=20 per group). LTB_4 in the exudates obtained from the pleural cavities was assessed after 2 h. Data are expressed as mean \pm SEM.

Entzündungsmodell *in vivo*: Zymosan-induzierte Peritonitis (Maus)

Intraperitoneale (i.p.) Injektion
 von Zymosan



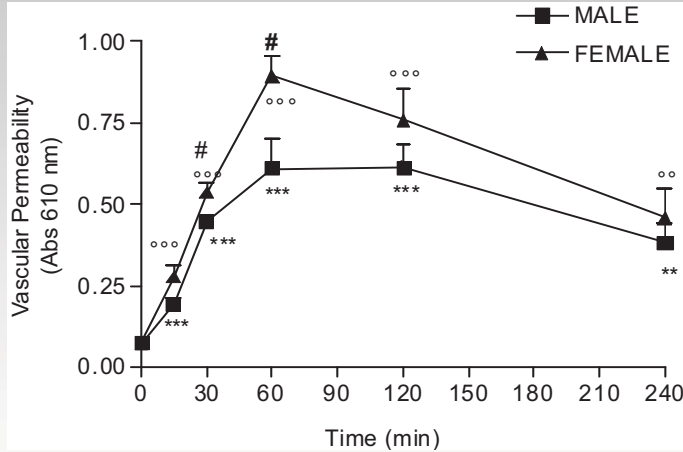
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Leukotriensynthese (LTC₄ im Exsudat und in Peritonealmakrophagen)



Methode: *Enzymatic immunoassay*
 (EIA KIT, Cayman)

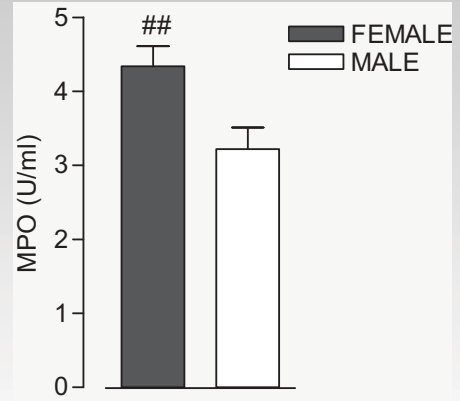
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entzündungsreaktion im Peritonitismodell

Vaskuläre Permeabilität



Methode: *Evans Blue assay*
 (Kolaczowska et al., 2002)

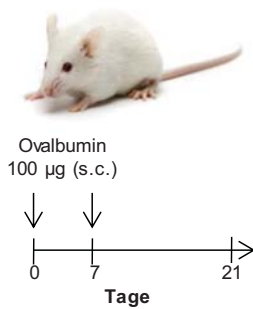
Myeloperoxidaseaktivität (Granulozyten)



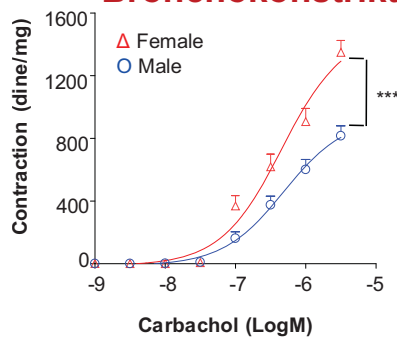
Methode: *o-Dianisidine assay*
 (Bradley et al., 1982)

Rossi et al. (2014) *Pharmacol Res*

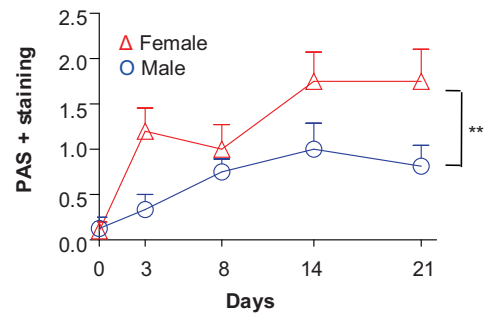
Geschlechtsspezifische Unterschiede im Asthma-Modell mit Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen



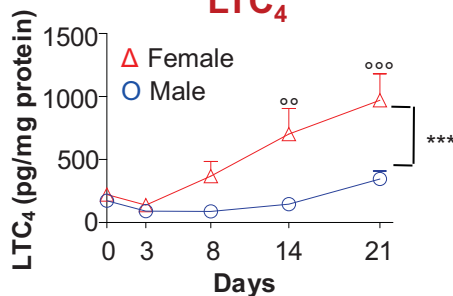
Bronchokonstriktion



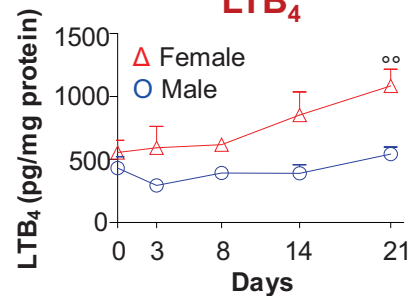
Inflammation



LTC₄



LTB₄



Rossi et al. (2018) *Pharmacol Res*

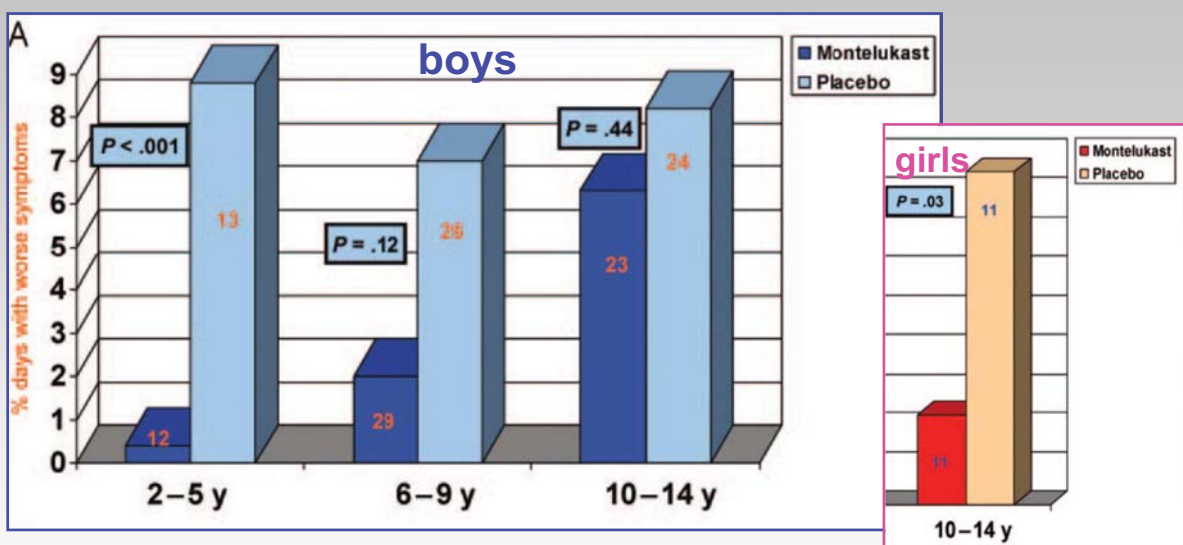
Hypothese:

**Leukotriene spielen in der Pathophysiologie des MANNES
nur eine untergeordnete Rolle!**

**5-LO Inhibitorstudien und 5-LO knock-out Experimente
wurden bislang fast immer mit
MÄNNLICHEN Tieren durchgeführt...**

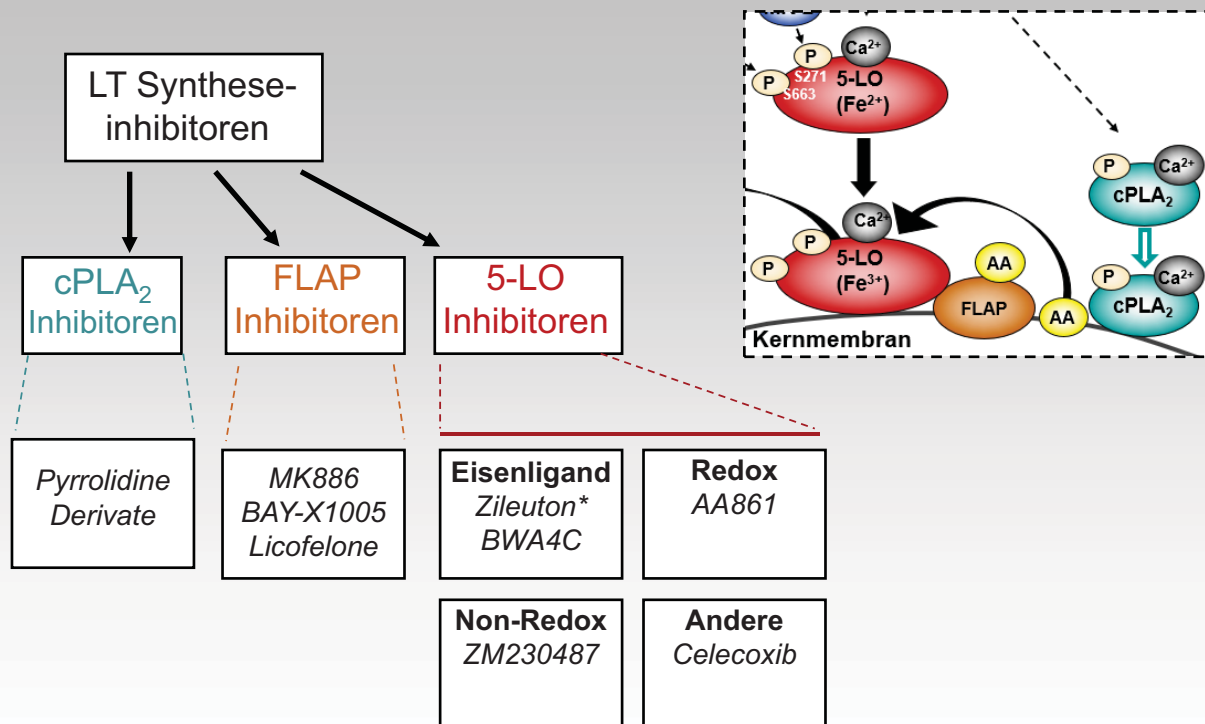
**Die meisten klinischen Studien mit anti-Leukotrienen
wurden mit MÄNNERN durchgeführt...**

Wirksamkeit des Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (gegüb. Placebo) in Knaben mit Asthma



⇒ **Keine derartigen Effekte** wurden mit anderen Antiasthmatica (z.B. Glukokortikoide) beobachtet.

Pharmakologische Strategien der Antileukotrientherapie

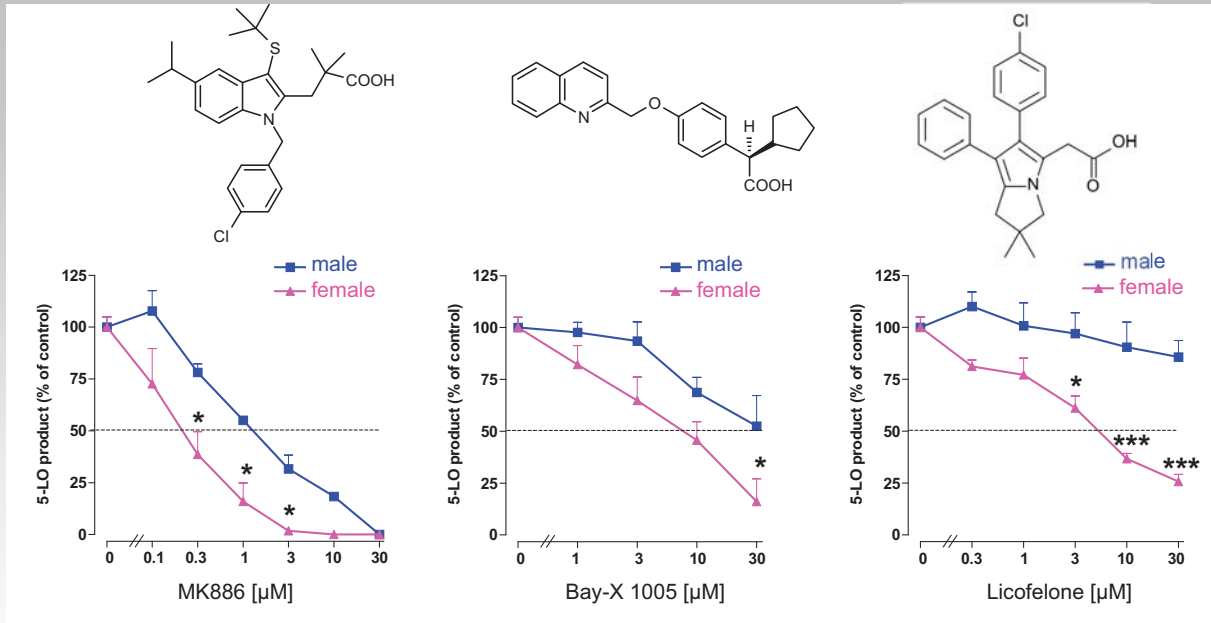


* Zileuton ist der einzige zugelassene Leukotriensyntheseinhibitor (Asthma)

Die meisten Leukotriensyntheseinhibitoren versagten in Klinischen Studien aufgrund von Toxizität oder mangelnder Wirksamkeit...

Ist die Wirksamkeit von Leukotriensyntheseinhibitoren in Männern und Frauen unterschiedlich?

Wirksamkeit von FLAP Inhibitoren in Blut von Frauen und Männern

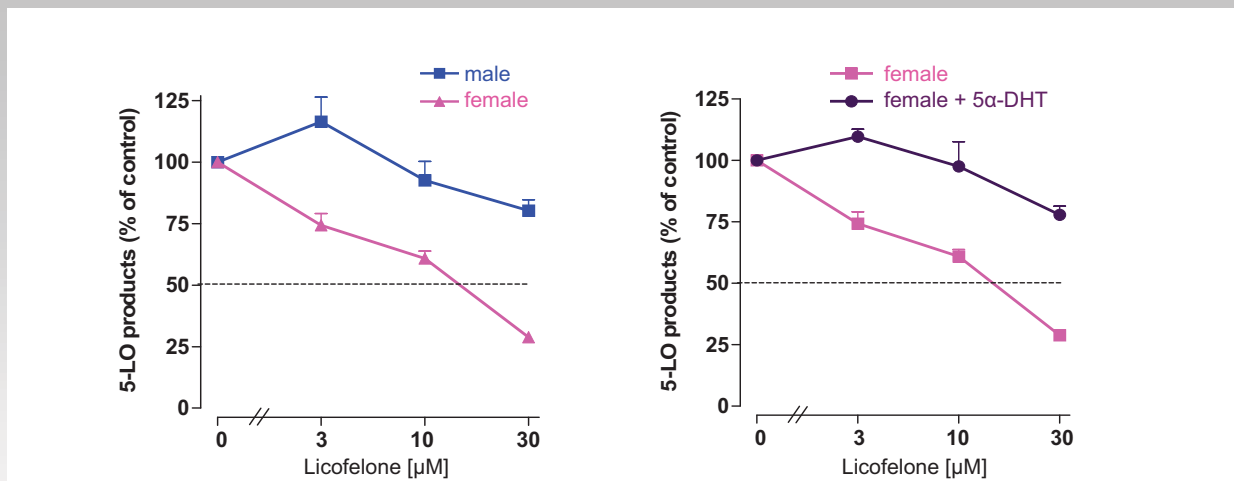


Stimulation: 1 μg/ml LPS (30 min) + 1 μM fMLP: 15 min, 37 °C; n=3-4, each.

5-LO products in 100% controls: MK886: male, 19.5 ± 2.2 ; female, 49.2 ± 10 ng/mL plasma
 Bay-X 1005: male, 9.9 ± 1 ; female, 37.8 ± 5.4 ng/mL plasma
 Licofelone: male, 11.7 ± 0.9 ; female, 27.5 ± 6 ng/mL plasma

Pace S. et al. (2017) *J. Clin. Invest.*

Androgene (5α-DHT) vermindern die Wirksamkeit des FLAP Inhibitors Licofelone im Blut von Frauen



5α-DHT: 5α-dihydrotestosterone

Preincubation: 30 nM 5α-DHT, 10 min.

Stimulation: 1 μg/ml LPS (30 min) + 1 μM fMLP: 15 min, 37 °C

5-LO products in 100 % controls (ng/ml plasma):

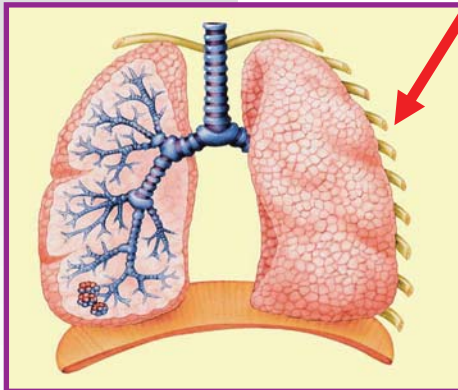
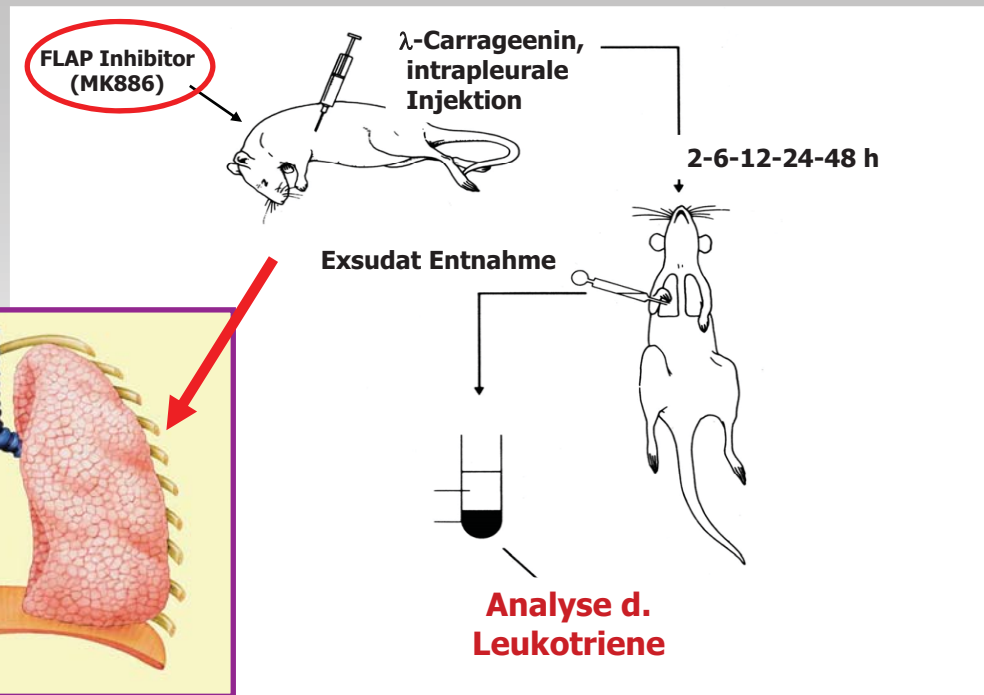
male, vehicle 19.4 ± 9; 5α-DHT 20.4 ± 7.5; female, vehicle 30.4 ± 9.9; 5α-DHT 22.6 ± 7.3

Pace S. et al. (2017) *J. Clin. Invest.*

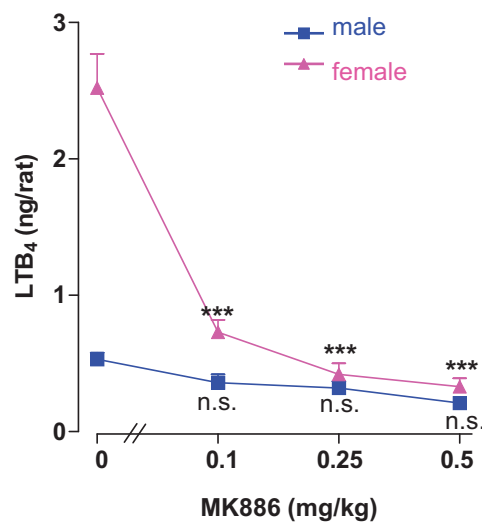
Entzündungsmodell *in vivo*: Brustfellentzündung (Pleuritis) in der Ratte



Dr. Simona Pace



Wirkung von MK886 auf die LTB₄-Bildung bei der Brustfellentzündung der Ratte



Thirty min before intrapleural injection of 0.2 ml 1% λ -carrageenan, rats ($n=10$ for each experimental group) were treated i.p. with MK886 or vehicle (DMSO 4%). LTB₄ in pleural cavity was assessed 2 h after carrageenan injection. Data are expressed as mean \pm S.E., $n = 10$.

Zusammenfassung

- Entzündliche Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen) sind bei Frauen häufiger und Frauen sind schmerzempfindlicher.
- Lymphozyten und Monozyten sind bei Frauen reaktiver, einhergehend mit höherer Expression/Aktivität von Schlüsselmolekülen der Entzündung.
- Die Wirksamkeit entzündungshemmender/analgetischer Arzneistoffe kann sich bei Mann und Frau unterscheiden
- Die Leukotrienbildung im Blut und in Leukozyten ist bei Frauen höher, wobei Testosteron supprimierend wirkt.
- Testosteron verändert die subzelluläre Lokalisation der 5-Lipoxygenase und hemmt die Interaktion zwischen 5-Lipoxygenase und FLAP.
- Männliche Tiere zeigen in Entzündungsmodellen *in vivo* niedrigere Leukotrienspiegel und schwächer ausgeprägte Entzündungs-Symptomatik.
- Leukotriensynthese-Hemmstoffe sind im Blut von Frauen und bei weiblichen Tieren gut wirksam, nicht aber beim männlichen Geschlecht.

Danksagung

Univ. Neaples

Prof. Dr. Lidia Sautebin
Dr. Antonietta Rossi



FSU und Uniklinikum Jena

Dr. Silke Rummler
Dr. Christina Weinigel
Dr. Jana Gerstmeier
PD Dr. Andreas Koeberle



Karolinska Institut, Stockholm

Prof. Dr. Olof Rådmark
Prof. Dr. Bengt Samuelsson



Univ. Tuebingen

Prof. Dr. Gabriele Dodt
Prof. Dr. Hinnak Northoff
Dr. Barbara Lawrence
Dr. Eva Neunhoeffer



Deutsche Forschungsgemeinschaft
EU (EICOSANOX)

Vortrag 4: 12. Oktober 2019 um 18.40 Uhr

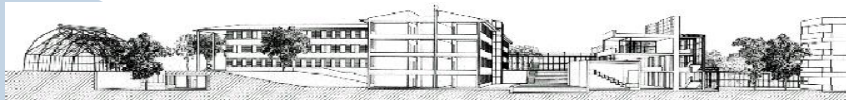
Cholesterolsenker: Welche sind für wen geeignet?

Univ. Prof. Dr. Dieter Steinhilber
Geschäftsführender Direktor des Institutes für
Pharmazeutische Chemie
Biozentrum, Universität Frankfurt

Cholesterolsenker – Welche sind für wen geeignet?

Dieter Steinhilber

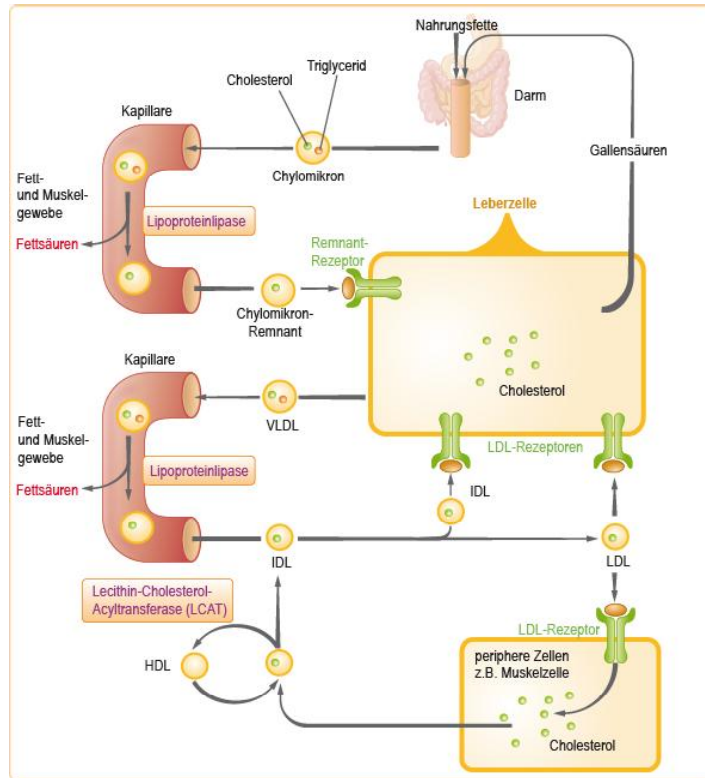
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
Frankfurt



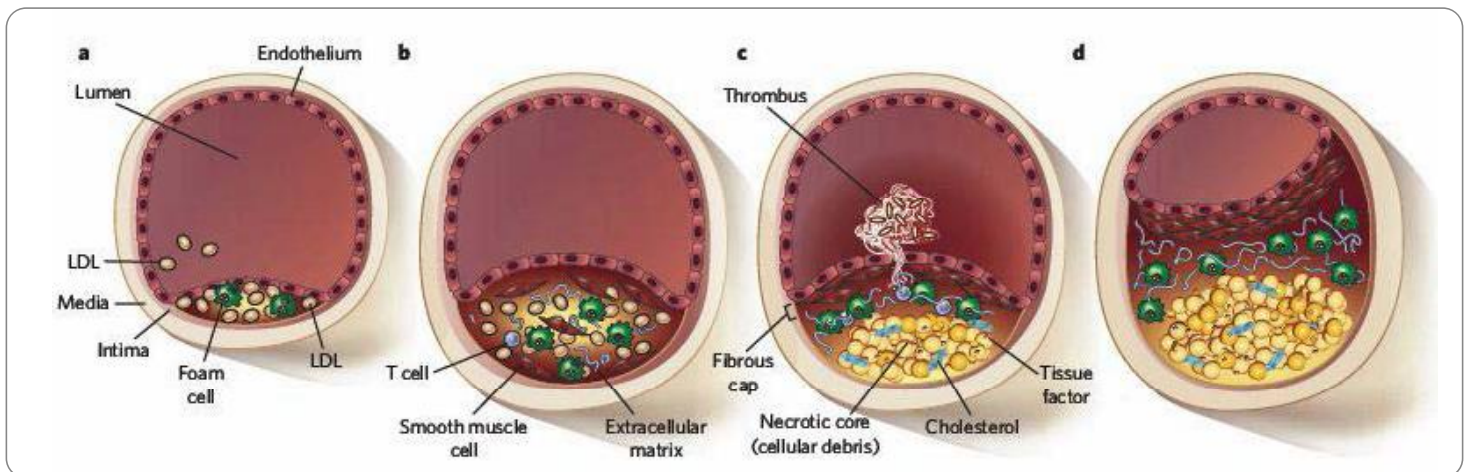
Sterbefälle insgesamt nach den 10 häufigsten Todesursachen

| Todesursache | Gestorbene | |
|--|------------|-------------|
| | Anzahl | Anteil in % |
| Chronische ischämische Herzkrankheit | 76 915 | 9,3 |
| Akuter Myokardinfarkt | 57 788 | 7,0 |
| Herzinsuffizienz | 49 970 | 6,0 |
| Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge | 41 495 | 5,0 |
| Schlaganfall | 26 911 | 3,3 |
| Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit | 21 716 | 2,6 |
| Pneumonie | 21 079 | 2,5 |
| Hypertensive Herzkrankheit | 18 553 | 2,2 |
| Bösartige Neubildung des Dickdarmes | 18 072 | 2,2 |
| Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma) | 17 029 | 2,1 |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt | | 43,3 |

Der Lipoprotein-Stoffwechsel



Atherosklerose



Hyperlipidämien
LDL Ablagerungen

LDL-Oxidation

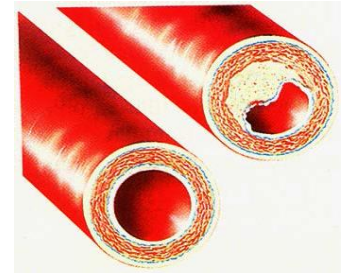
Schaumzellen-
bildung

Atherosklerose

Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

Zusammensetzung von Lipoproteinen

| Lipoprotein | Triglyceride (%) | Cholesterol und Cholesterolester (%) | Phospholipide (%) | Proteine (%) |
|---------------|------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------|
| Chylomikronen | 84 | 7 | 7 | 2 |
| VLDL | 50 | 24 | 18 | 8 |
| LDL | 11 | 46 | 22 | 21 |
| HDL | 8 | 20 | 22 | 50 |



- **Hypercholesterolämie**
- Hypertriglyceridämie
- gemischte Formen

4

Hyperlipidämien und das kardiovaskuläre Risiko

- Es besteht eine klare Beziehung zwischen dem kardiovaskulären Risiko und den LDL- und HDL-Cholesterolspiegeln
- hohe LDL-Cholesterolspiegel und niedrige HDL-Cholesterolspiegel sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft.
- Familiäre Formen der Hypercholesterolämie (LDL-Rezeptor-Defekt) führen zu frühzeitiger Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen
- Prävalenz: 1:500



homozygote Form

5

Checkliste für Diagnostik und Therapie

- Typ der Hyperlipidämie ?
Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, gemischte Hyperlipidämie
- Ausprägung der Hyperlipidämie ?
Abweichung vom Normalwert
- Genese der Fettstoffwechselstörung ?
Genetischer Hintergrund
- Individuelles Risiko ?
Diabetes, Hypertonie, Rauchen, Alter, Geschlecht etc.
- Familienanamnese ?
Intrafamiliärer Vergleich der Lipidwerte, familiäres Atheroskleroserisiko

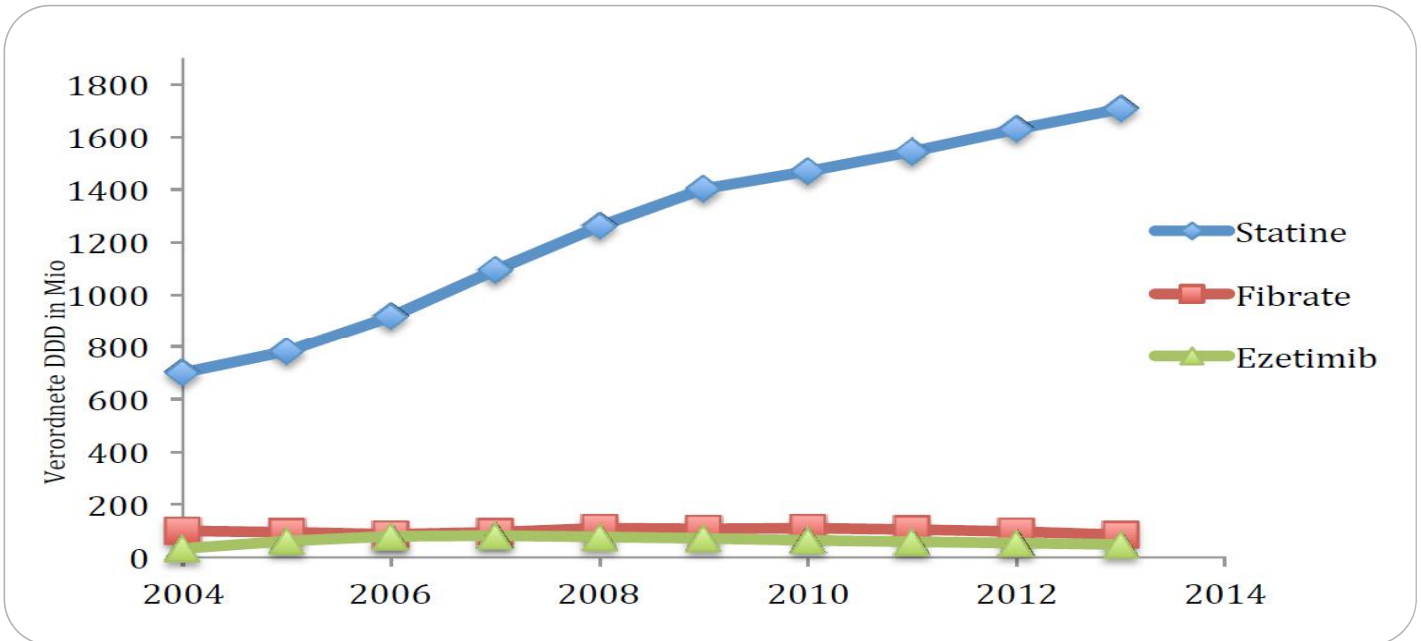
6

Therapie der Hypercholesterolämie

- Hemmstoffe der Cholesterol-Biosynthese (CSE- bzw. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder „Statine“)
- Cholesterol-Resorptionshemmer
- Ionenaustauscher-Harze als Gallensäure-Binder

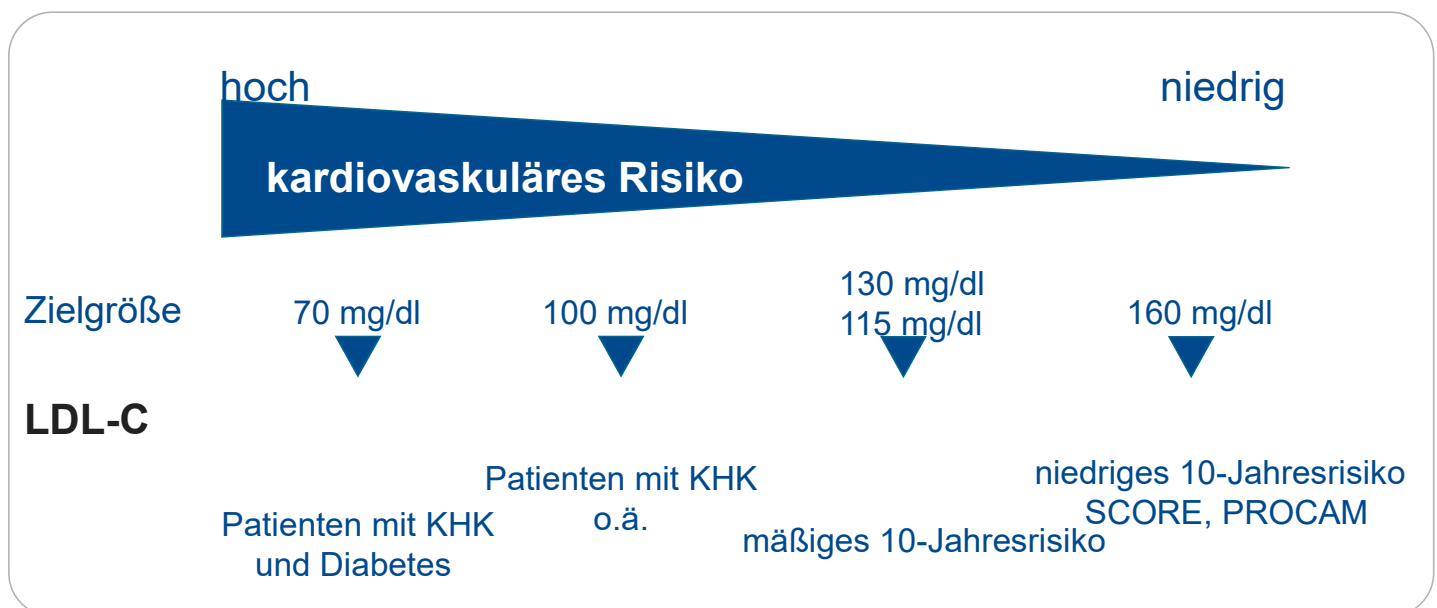
7

Verordnungshäufigkeit der Lipidsenker



8

Therapieziele hängen vom kardiovaskulären Risiko des Patienten ab



9

Neue Leitlinie der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (2013)

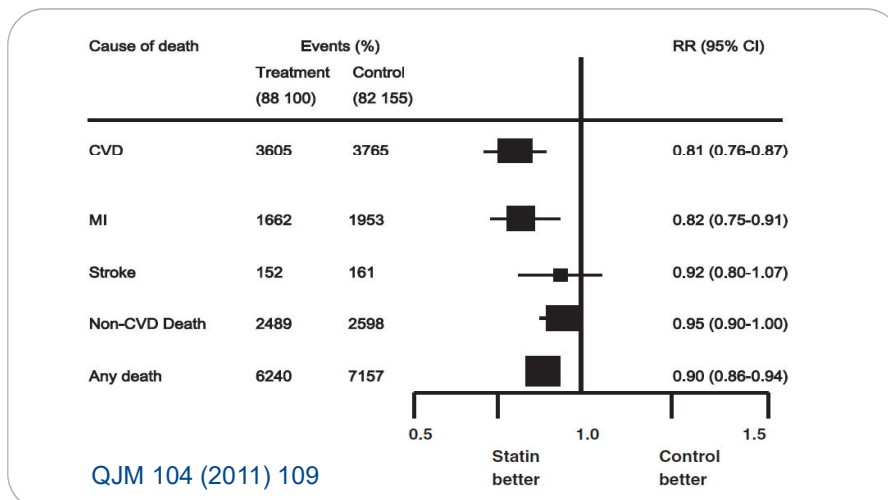
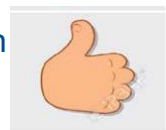
Statintherapie sollte durchgeführt werden bei:

- Klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung
- Primär erhöhten LDL-C-Werten von über 190 mg/dl
- Typ1- oder Typ2-Diabetes und LDL-Cholesterin-Werten ≥ 70 mg/dl
- Einem 10-Jahresrisiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen von wenigstens 7,5% nach einem neuen Scoringsystem und bei einem LDL-C > 70 mg/dl

Keine Zielwerte für LDL-C mehr!

Ist die Statin-Therapie sinnvoll?

- "Wenn 1000 Personen fünf Jahre lang ein Statin einnehmen, werden 18 einen Herzinfarkt vermeiden."



Welches Statin?

- AKDAE: keine Empfehlung
- DGK/ESC (2011): keine Empfehlung
- AHA/ACC (2013): Empfehlung

| intensive Statintherapie | moderate Statintherapie | niedrige Statintherapie |
|--|---|--|
| LDL-C-Erniedrigung \geq 50% | LDL-C-Erniedrigung 30–50% | LDL-C-Erniedrigung < 30% |
| Atorvastatin (40)-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg | Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2-4 mg | Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg |

12

Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Statinen

Nebenwirkungen

- Myalgien
- Myopathien (selten)
- Rhabdomyolyse (sehr selten)

Kontraindikationen

- Schwangerschaft

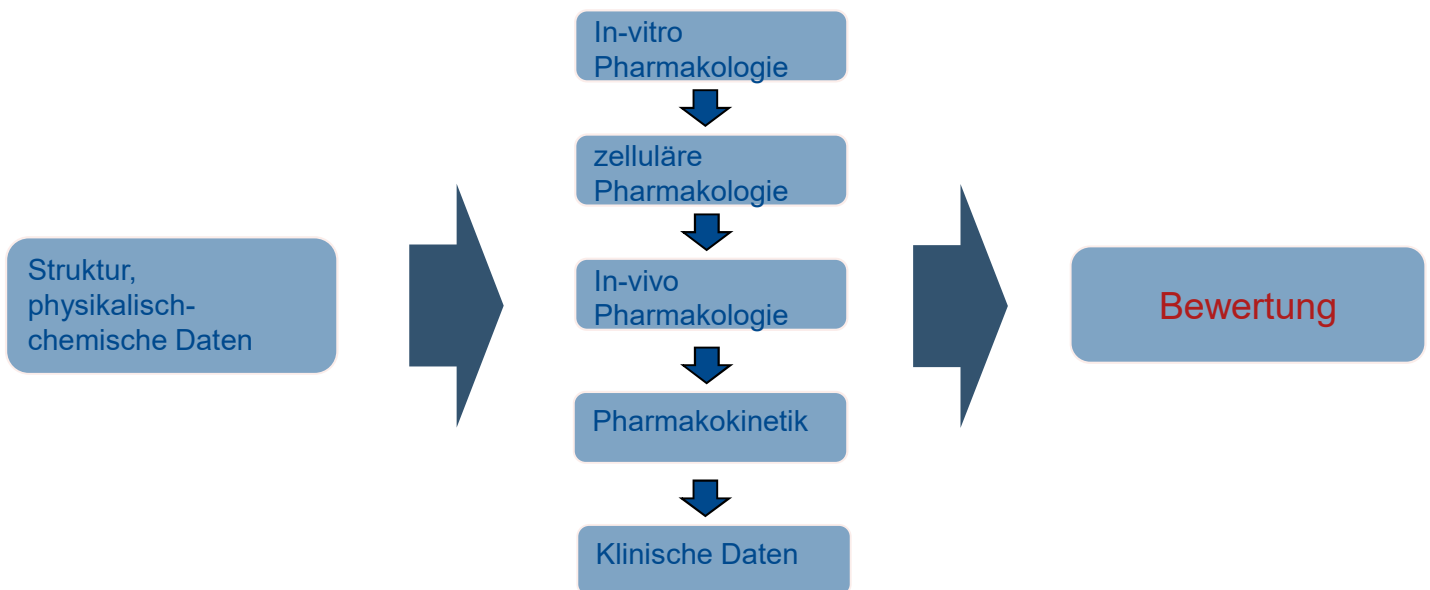
13

Statine

- Sind die verschiedenen Statine unter pharmakologischen Gesichtspunkten und der AMTS vergleichbar?

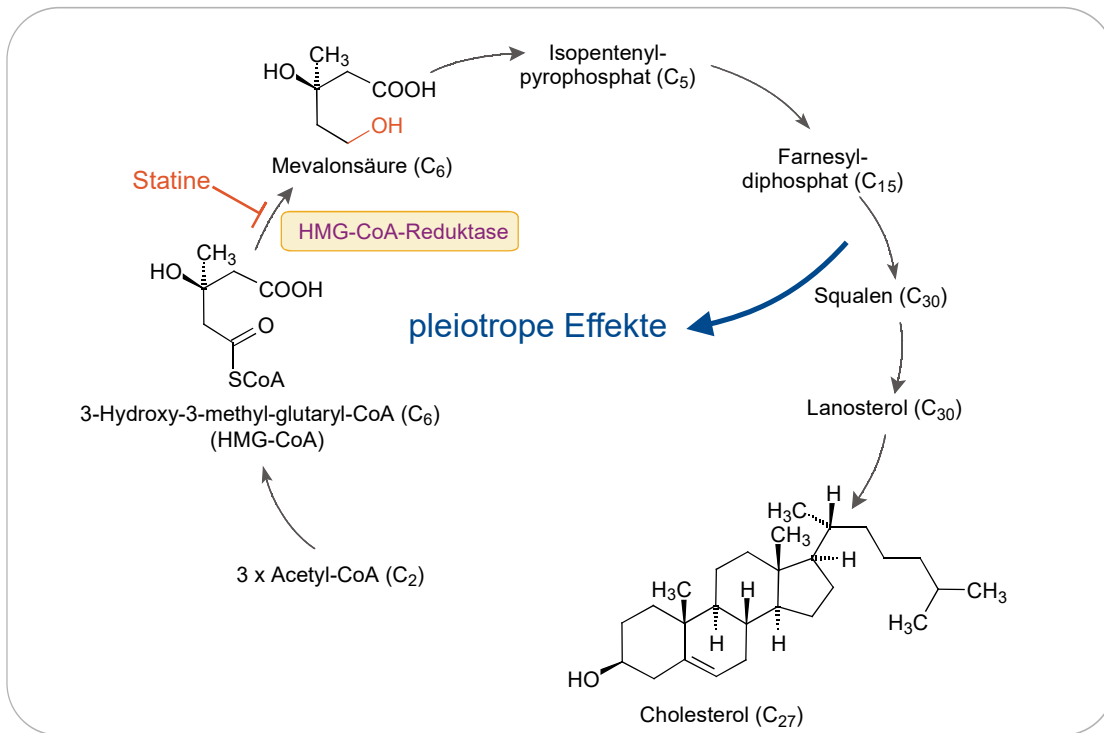
14

Sind die Statine alle gleich?

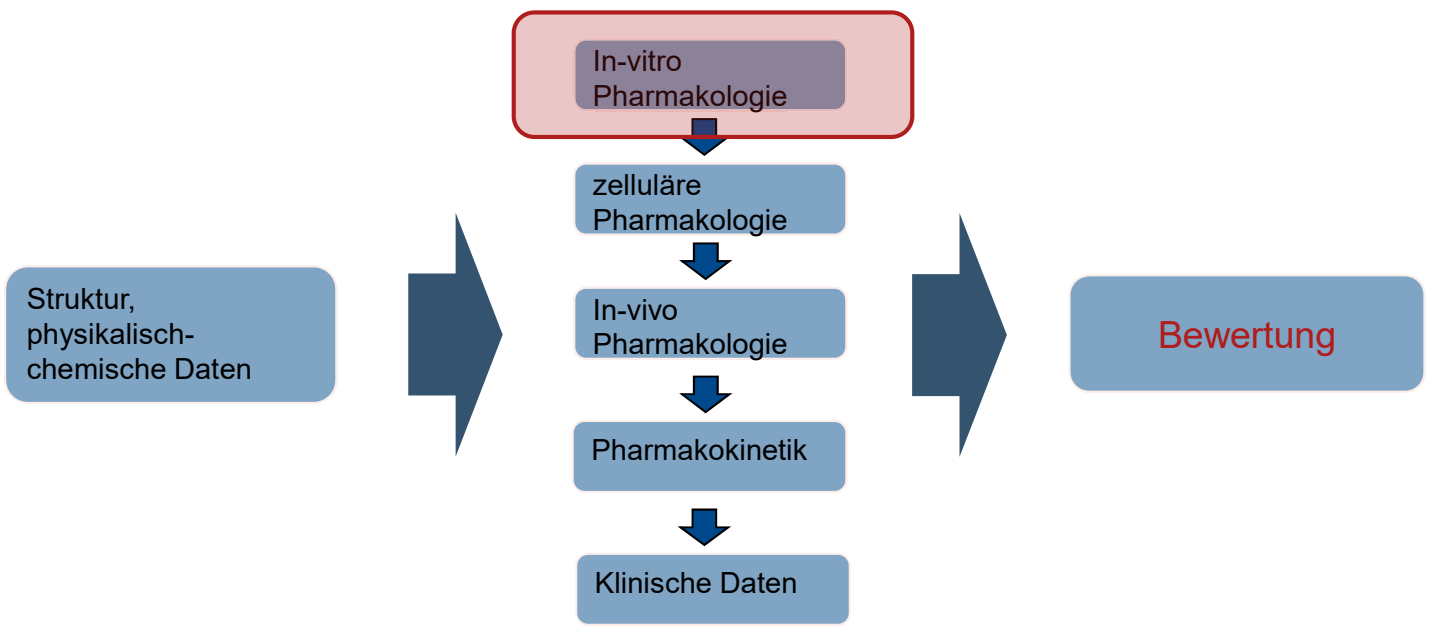


15

Cholesterol-Biosynthese



Sind die Statine alle gleich?



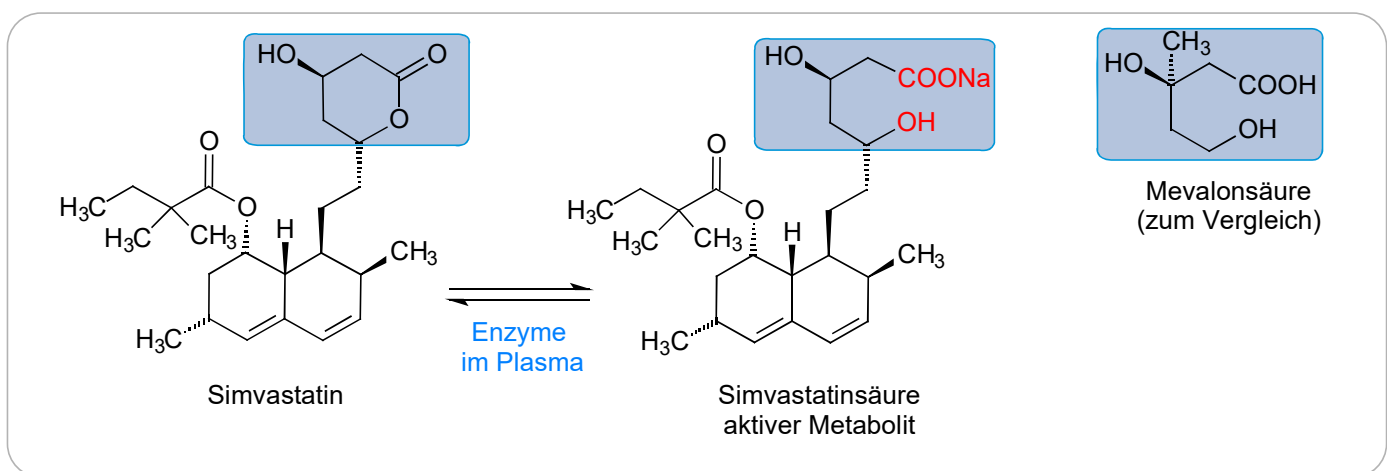
In-vitro Pharmakologie von Statinen

| Wirkstoff | IC ₅₀ (nM) (Enzym) |
|--------------|----------------------------------|
| Lovastatin | 11,1 |
| Simvastatin | 11,2 |
| Pravastatin | 44,1 |
| Fluvastatin | 27,6 |
| Atorvastatin | 8,2 |
| Rosuvastatin | 5,4 |
| Cerivastatin | 10 |

(a.H.)

18

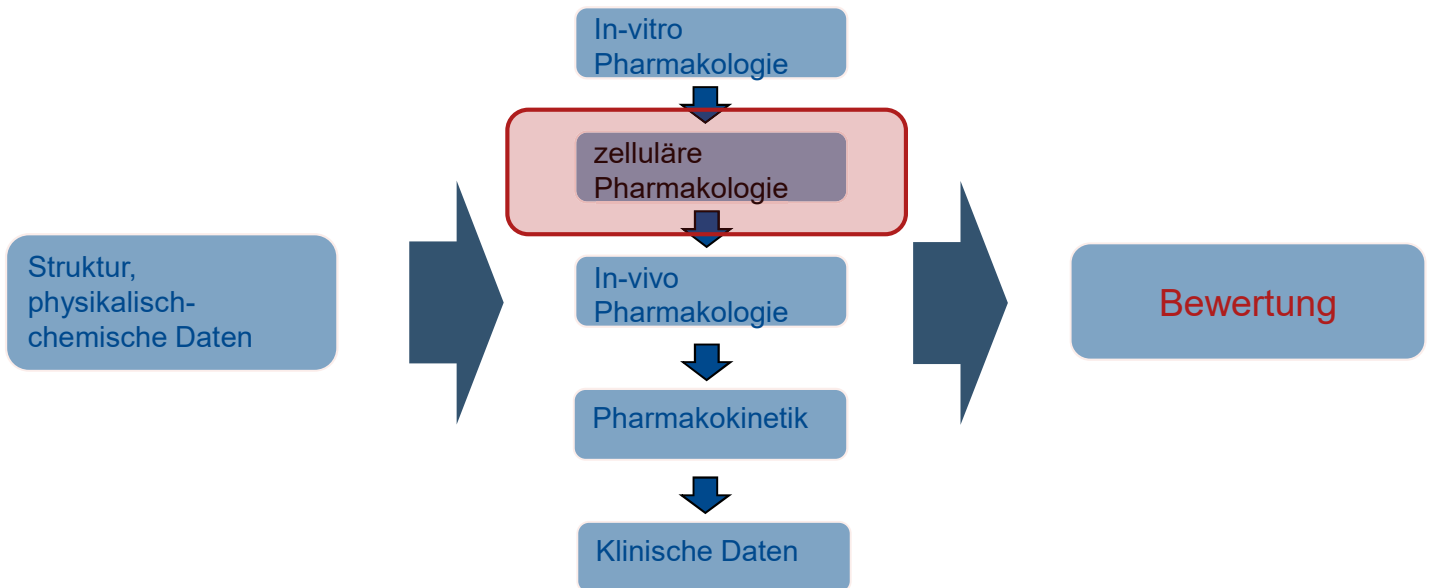
Statine – Simvastatin



Prodrug

19

Sind die Statine alle gleich?



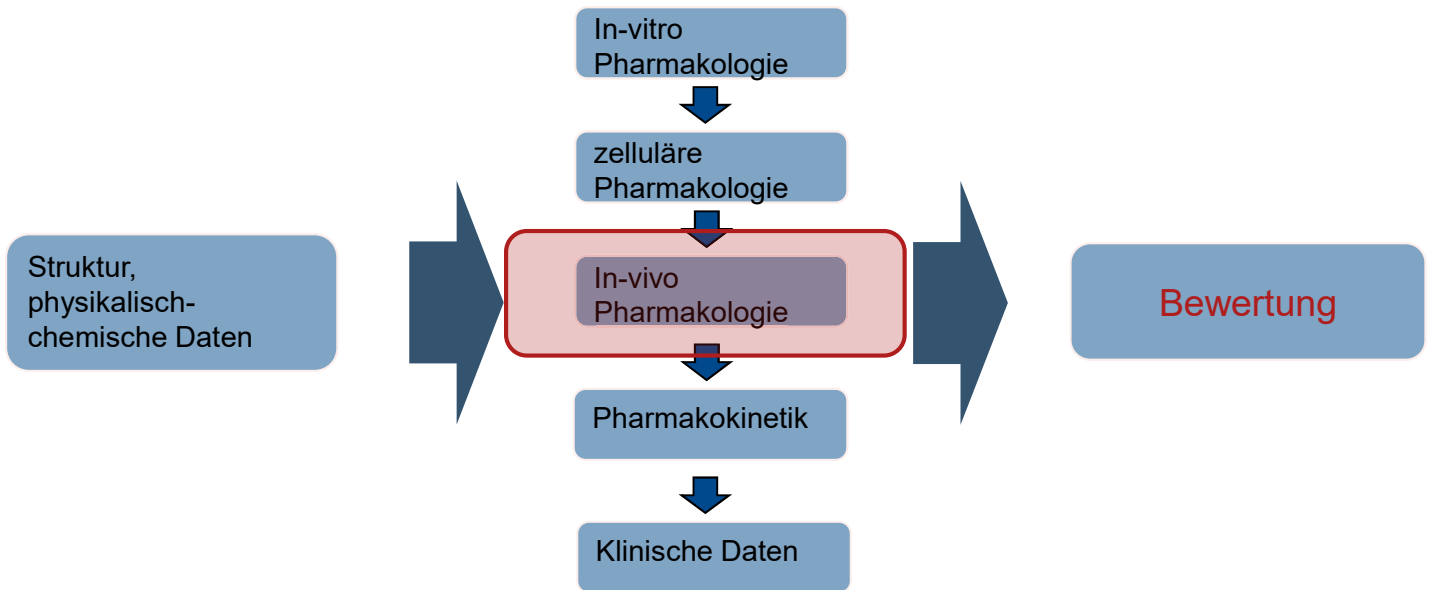
20

Pharmakodynamische und physikochemische Eigenschaften von Statinen

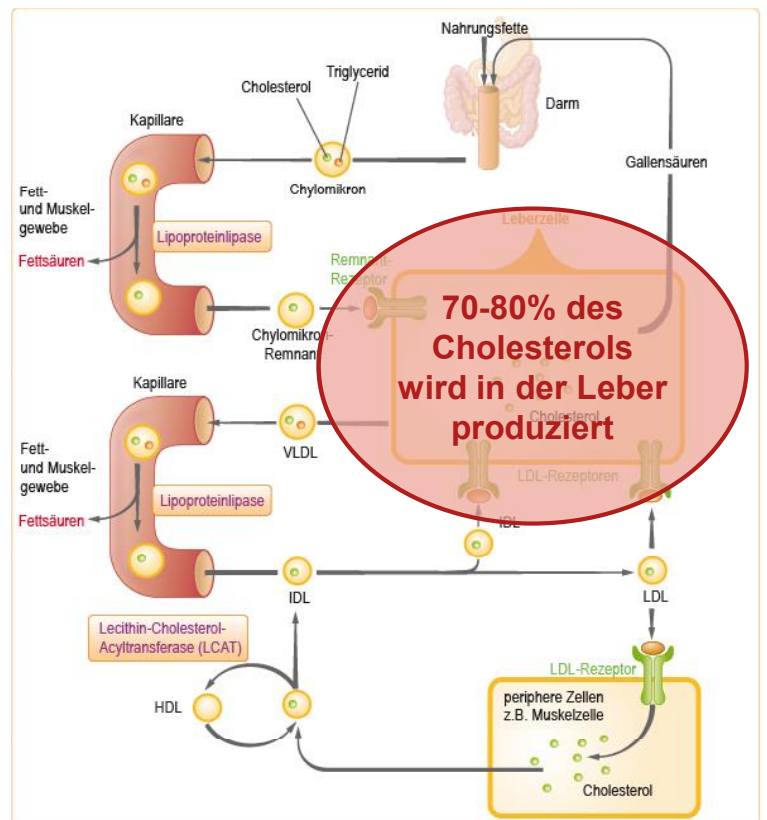
| Wirkstoff | IC ₅₀ (nM) (Enzym) | IC ₅₀ (nM) (Hepatocyten) |
|------------------------|----------------------------------|--|
| Lovastatin | 11,1 | k.A. |
| Simvastatin | 11,2 | 5,2 |
| Pravastatin | 44,1 | 5,0 |
| Fluvastatin | 27,6 | 4,8 |
| Atorvastatin | 8,2 | 0,82 |
| Rosuvastatin | 5,4 | 0,3 |
| Cerivastatin (a.H.) | 10 | 2,5 |

21

Sind die Statine alle gleich?



Der Lipoprotein-Stoffwechsel

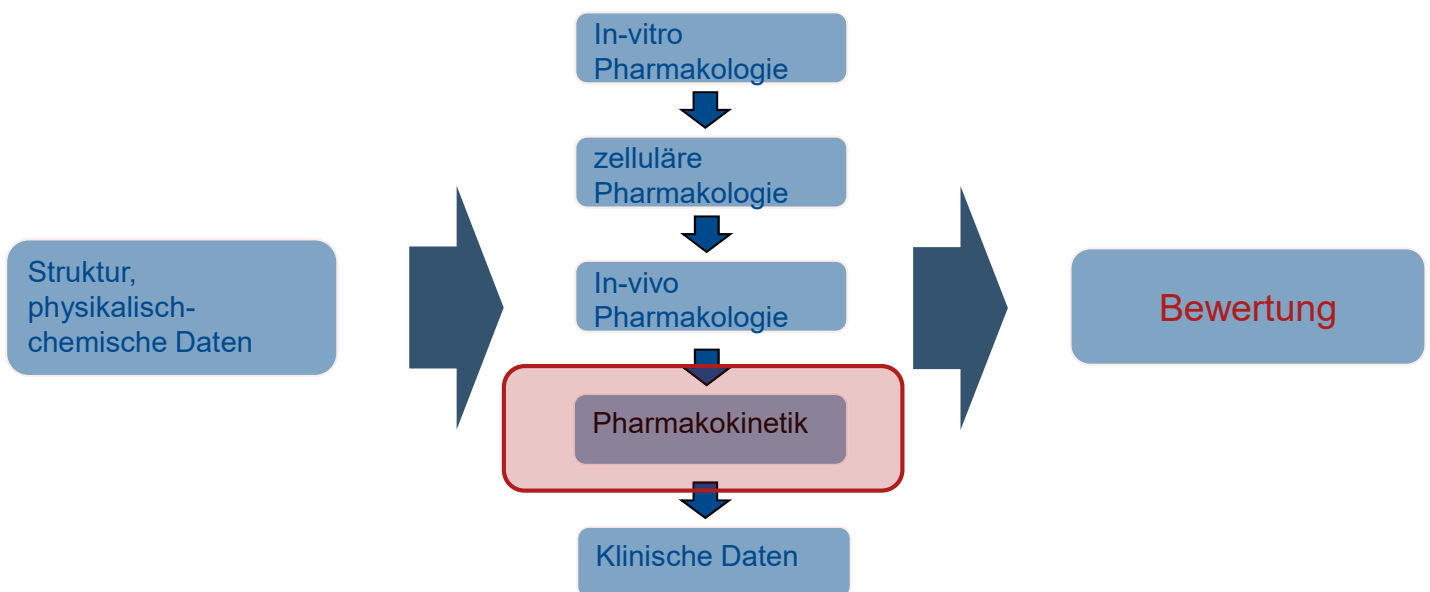


Cholesterolsynthese

- **hepatische Cholesterolsynthese**
Hemmung: → Senkung von LDL-C
- **periphere Cholesterolsynthese**
Hemmung: → pleiotrope Effekte: Entzündungshemmung, verbesserte Endothelfunktion?
Hemmung: → Myalgien, Risiko der Rhabdomyolyse

24

Sind die Statine alle gleich?



25

Verteilung der Statine im Organismus

- anionische Verbindungen
pKs=4,2 (Pravastatin)

$$\text{pH} = \text{pKs} + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{Säure}]}$$

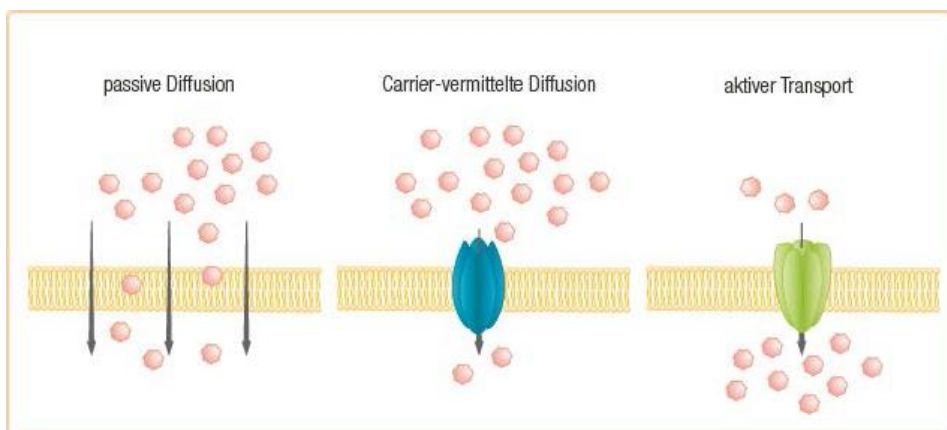
- hepatische Aufnahme der Statinsäuren durch das Organische Anionen-Transport-Protein OATP-C (SLCO1B1)
Expression in der Leber und im Dünndarm

26

Lipophilie von Wirkstoffen

Verteilungskoeffizient P

$$P = \frac{[\text{Arzneistoff}]_{\text{Octanol}}}{[\text{Arzneistoff}]_{\text{Wasser}} (1 - \alpha)}$$



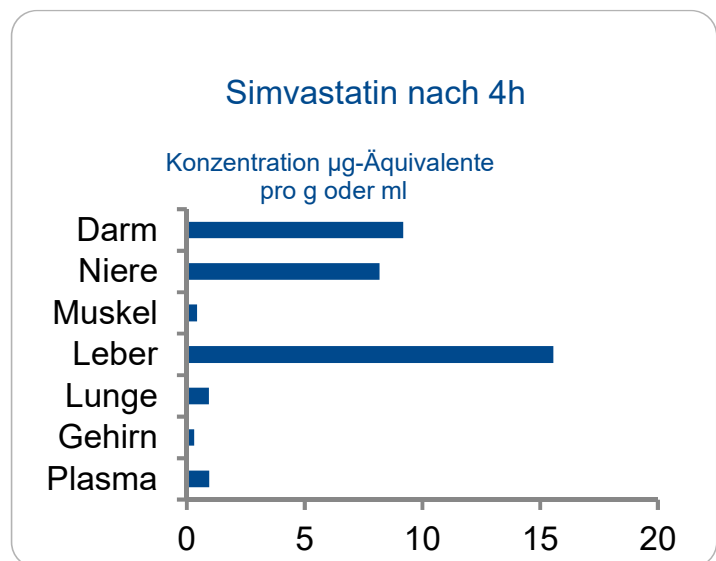
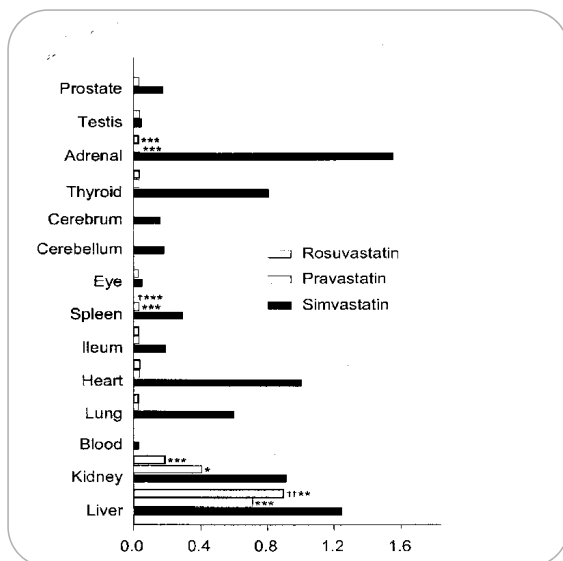
27

Pharmakodynamische und physikochemische Eigenschaften von Statinen

| Wirkstoff | IC ₅₀ (nM) (Enzym) | IC ₅₀ (nM) (Hepatocyten) | Hepatosелеktivität log (Verhältnis) | Lipophilie (C log P) | Triglycerid- senkung |
|--------------|----------------------------------|--|--|-------------------------|-------------------------|
| Lovastatin | 11,1 | k.A. | k.A. | 4,3 | ++ |
| Simvastatin | 11,2 | 5,2 | 0,54 | 4,7 | ++ |
| Pravastatin | 44,1 | 5,0 | 3,3 | -0,2 | +++ |
| Fluvastatin | 27,6 | 4,8 | -0,04 | 3,2 | + |
| Atorvastatin | 8,2 | 0,82 | 2,2 | 4,1 | +++ |
| Rosuvastatin | 5,4 | 0,3 | 3,3 | -0,3 | +++ |
| Cerivastatin | 10 | 2,5 | -0,14 | 1,5 | + |

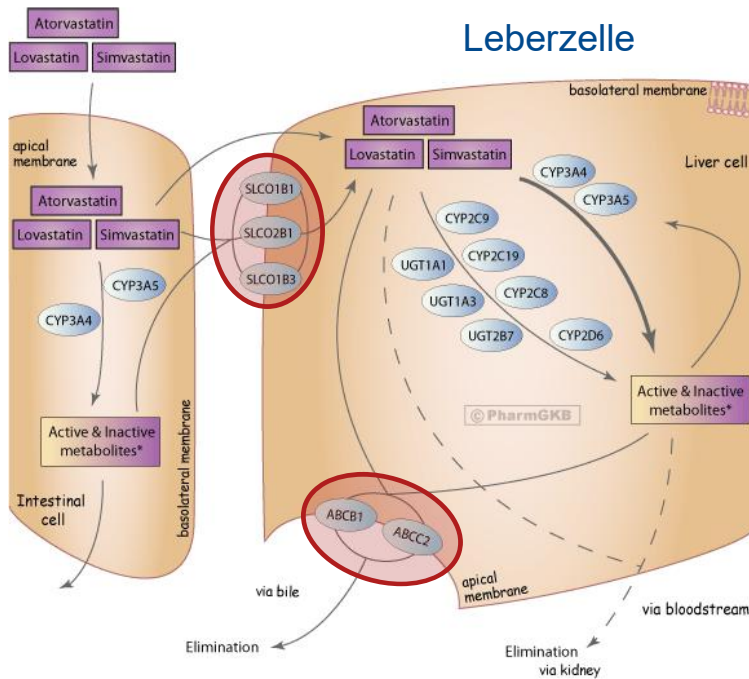
(a.H.)

Gewebeverteilung der Statine



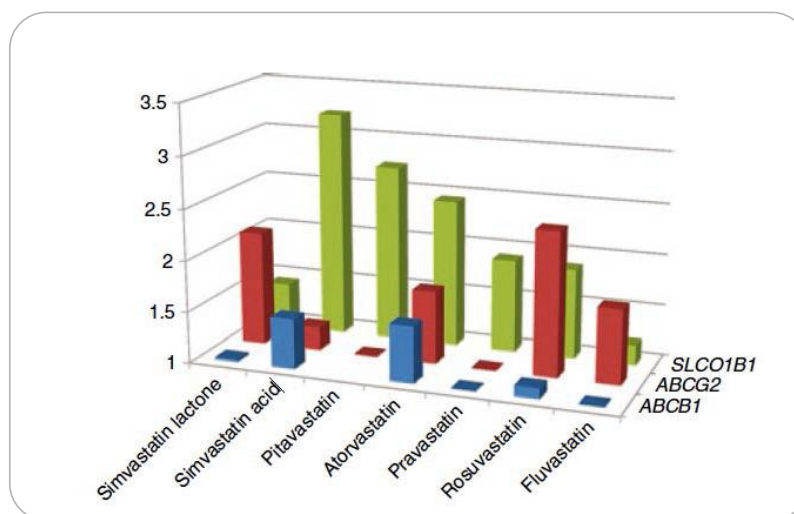
Significantly different from pravastatin ([†] p < 0.05; ^{††} p < 0.001)
 Significantly different from simvastatin (* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001)

Zelluläre Aufnahme von Statinen



30

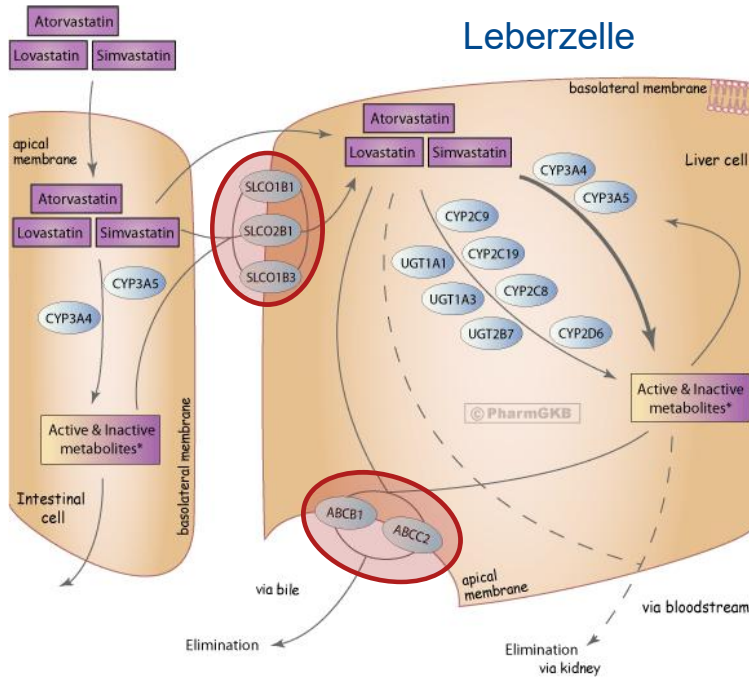
Genetische Polymorphismen mit Effekt auf die Pharmakokinetik



SLCO1B1 = leberspezifischer Anionentransporter
 ABCG2 = ABC-Transporter G2
 ABCB1 = ABC-Transporter; P-Glykoprotein

31

Zelluläre Aufnahme von Statinen



Org. Anionentransporter (SLCO1B1)

Gen-Ebene: 521T>C



SLCO1B1-Protein: V174A

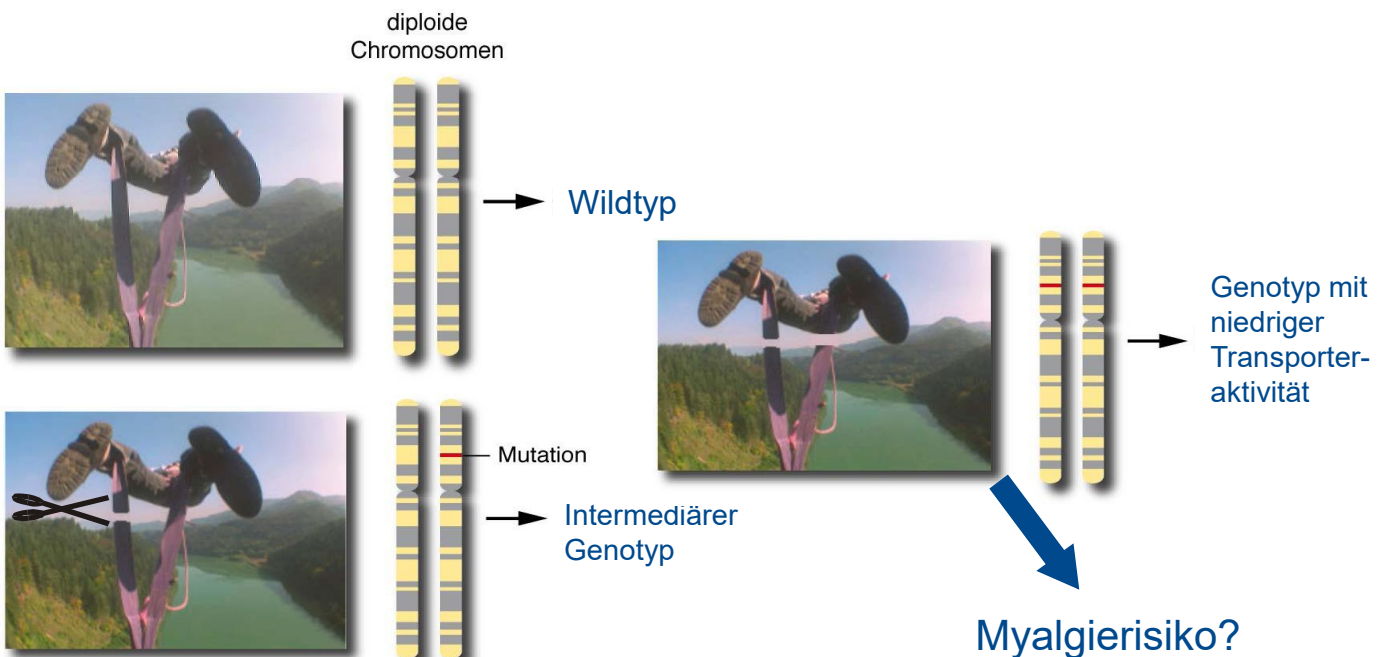


geringere Aktivität beim C-Genotyp



geringere Hepatoselektivität?

Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



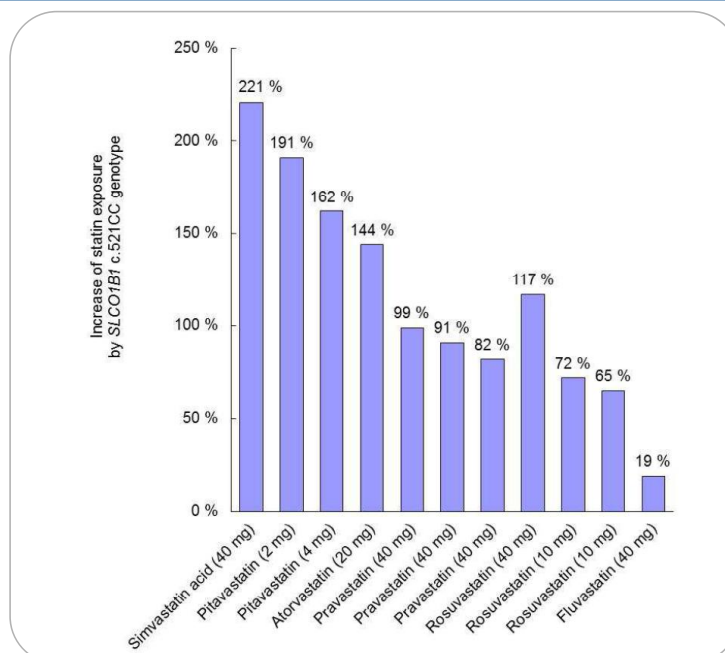
Häufigkeit von SLCO1B1-Polymorphismen

| Phänotyp | Genotyp-Definition | Genotyp an rs4149056 |
|--|--|----------------------|
| normale Funktion | 2 normale Allele | TT |
| intermediäre Funktion (11-36% der Patienten) | 1 Allel mit normaler Funktion und eines mit niedriger Funktion | TC |
| niedrige Funktion (0-6% der Patienten) | 2 Allele mit niedriger Funktion | CC |

Clin. Pharmacol Ther 96 (2014) 423

34

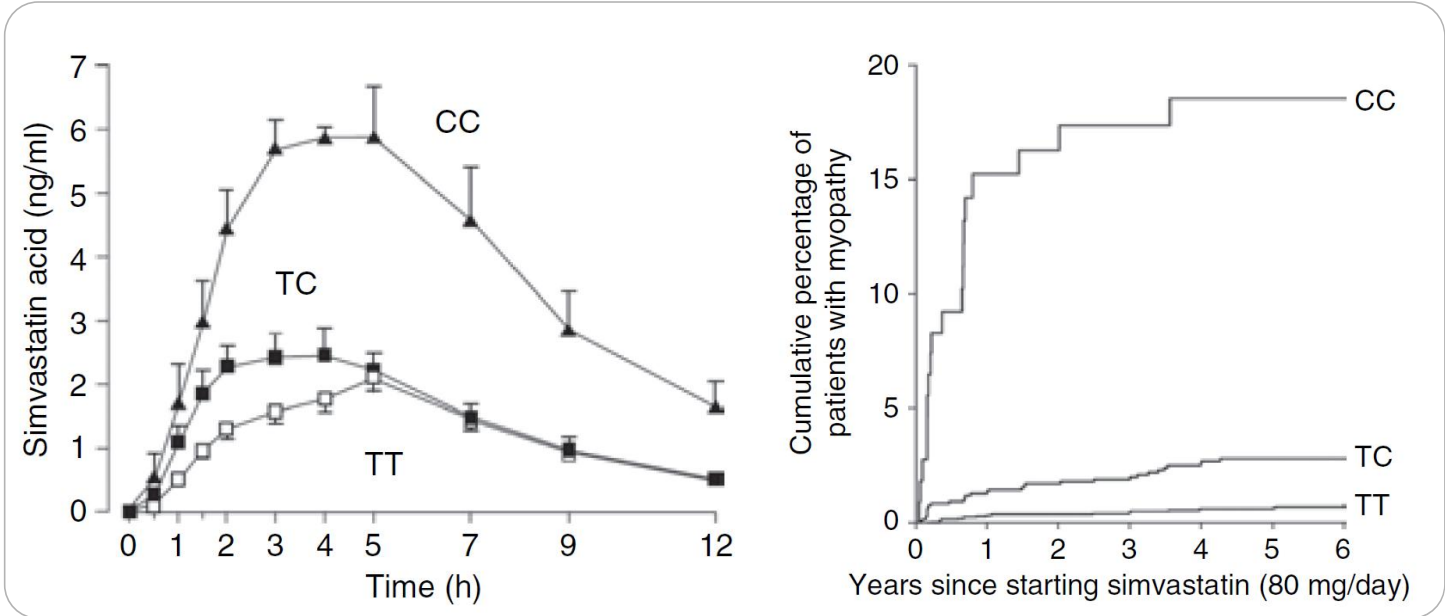
Prozentuale Erhöhung der Statin-Plasmakonzentration beim CC-Genotyp



Clin. Pharmacol Ther 96 (2014) 423

35

Genotyp-abhängiges Myopathie-Risiko bei Simvastatin



Clin. Pharmacol Ther 96 (2014) 423

N Engl J Med. 359 (2008) 789-99

36

Genetische Polymorphismen im Organischen Anionentransporter (SLCO1B1, OATP)

SLCO1B1-Gen Chromosom 12p12

Allgemeine Informationen

Der membrangebundene organische Anionen-Transporter 1B1 ist ein Carrierprotein und Mitglied der SLC-Transporterfamilie. Er ist für den Transport zahlreicher endogener Stoffe verantwortlich.

Durch Variationen im SLCO1B1-Gen, das für den Transporter kodiert, verändert sich die Transportaktivität. Dies hat z.B. Auswirkungen auf die Wirkspiegel von Statinen, die über diesen Weg zu ihrem Wirkort transportiert werden.

Details zu den getesteten Genorten

| Annotation | AS-Austausch | Pos.-Info | Genotyp | | |
|------------|--------------|-----------------------|---------|-----|-----|
| rs4149056 | V174A | NM_006446.4:c.521T>C | T/T | T/C | C/C |
| rs11045819 | P155T | NM_006446.4:c.463C>A | C/C | C/A | A/A |
| rs2306283 | N130D | NM_006446.4:c.388A>G | A/A | A/G | G/G |
| rs4149015 | - | NG_011745.1:g.4195G>A | G/G | G/A | A/A |

Therapieempfehlungen

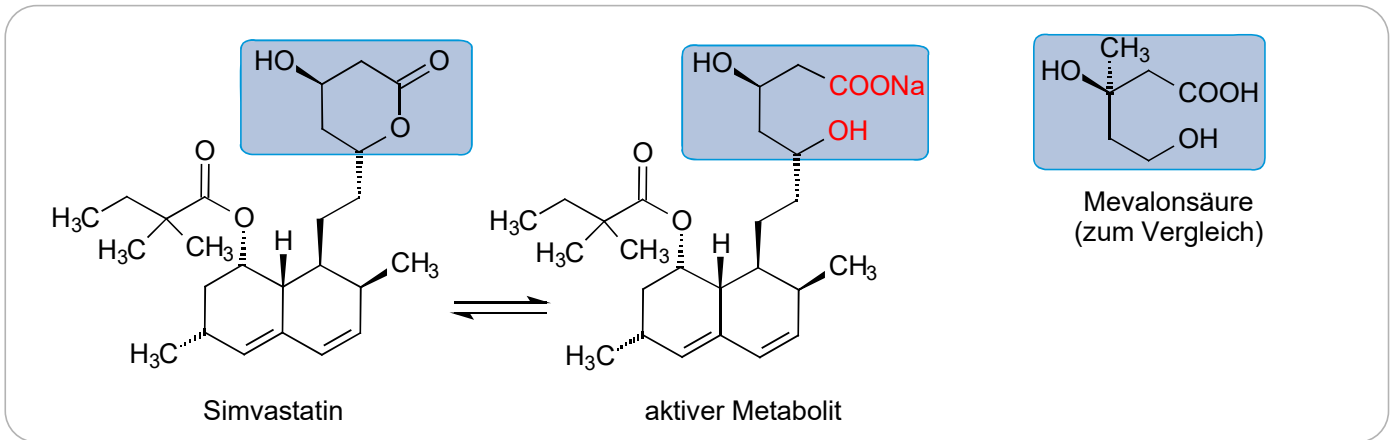
| | TT | TC | CC | Dosierungsbereich |
|--------------|-------|-------|-------|-------------------|
| Simvastatin | 80 mg | 40 mg | 20 mg | 5–80 mg/day |
| Pitavastatin | 4 mg | 2 mg | 1 mg | 1–4 mg/day |
| Atorvastatin | 80 mg | 40 mg | 20 mg | 10–80 mg/day |
| Pravastatin | 80 mg | 40 mg | 40 mg | 10–80 mg/day |
| Rosuvastatin | 40 mg | 20 mg | 20 mg | 5–40 mg/day |
| Fluvastatin | 80 mg | 80 mg | 80 mg | 20–80 mg/day |

Niemi et al. *Clin. Pharmacol Ther* 87 (2010) 130 38

Bioverfügbarkeit

- Dosierung
- Interaktionspotenzial

Statine - Simvastatin



Bioverf: <5%
HWZ: 2-3h
First-Pass-Effekt

40

Pharmakokinetische Daten der Statine

| Wirkstoff | Absorption (%) | Bioverfügbarkeit (%) | Metab. durch (Interaktionspotenzial) ¹ |
|--------------|----------------|----------------------|---|
| Lovastatin | 31 | <5 | CYP3A4 (+++) |
| Simvastatin | 60-85 | <5 | CYP3A4 (+++) |
| Pravastatin | 35 | 10-37 | <1% |
| Fluvastatin | 98 | 20-30 | CYP2C9 |
| Atorvastatin | 30 | 10-15 | CYP3A4 (+) |
| Rosuvastatin | 75 | 20 | CYP2C9 |
| Pitavastatin | - | 80 | CYP2C8 |

¹Interaktionspotenzial mit CYP3A4-Inhibitoren, (+)=gering, (+++)=stark

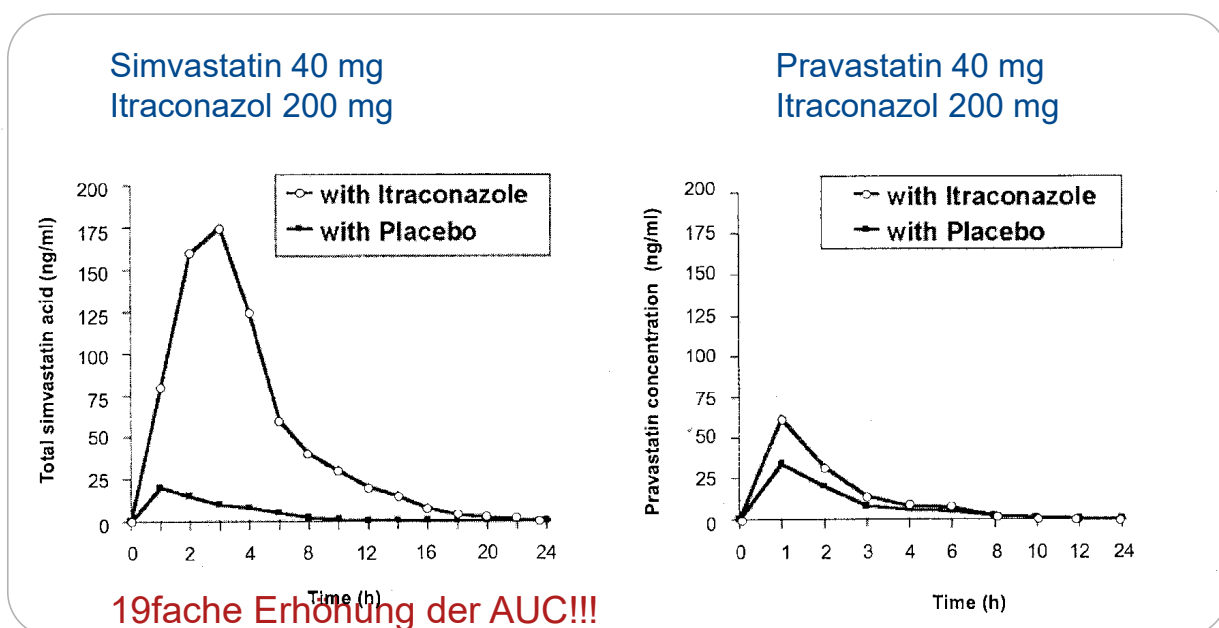
41

CYP3A4-Inhibitoren

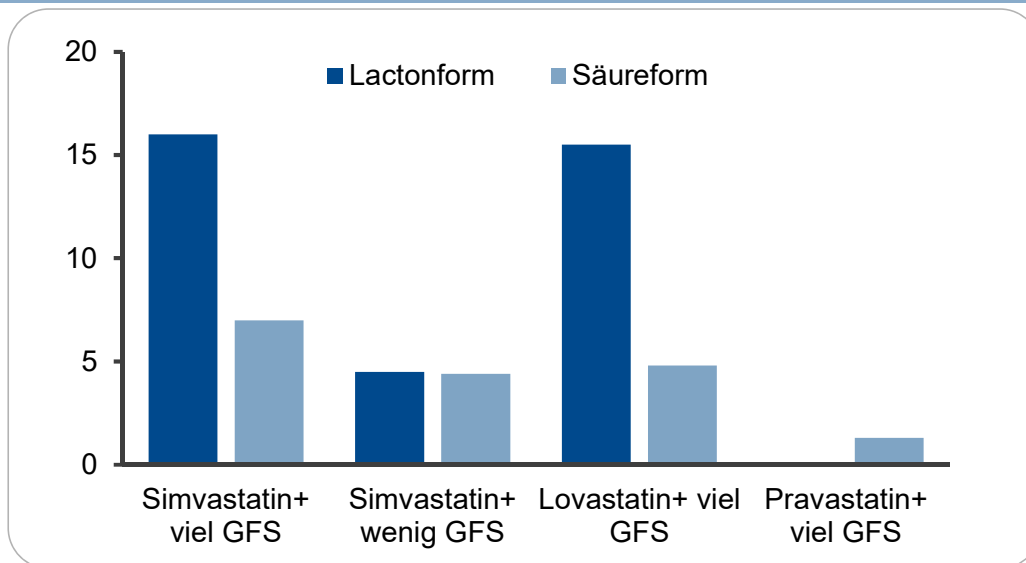
- Grapefruitsaft (Bergamottin und Naringin)
- Baldrian
- Gelbwurzel
- Ginseng
- viele Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
- Metronidazol
- Antimykotika (Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol)
- Proteasehemmer aus der HIV-Therapie (Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir)
- Aprepitant (Antiemetikum)
- Verapamil (Calciumkanal-Blocker)
- Diltiazem (Calciumkanal-Blocker)
- Nefazodon (Antidepressivum)
-

42

Interaktion von Simvastatin und Pravastatin mit dem CYP-Inhibitor Itraconazol



Effekte von Grapefruitsaft auf die Simvastatin-Bioverfügbarkeit



- viel Grapefruitsaft (GFS): 3-4 mal 200 ml täglich
- wenig Grapefruitsaft (GFS): 1 mal täglich 200 ml

Neuvonen et al. *Clin Pharmacokinet* 47 (2008) 463 44

Interaktionen

Beispiel:

Das Makrolidantibiotikum Clarithromycin steigert die AUC von:

- Simvastatinsäure: 10fach !!!
- Atorvastatin: ca. 4fach !!
- Pravastatin: ca. 2fach !

Jacobson et al. *Am J Cardiology* 94 (2004) 1140

45

Einteilung der Statine nach dem CYP-Interaktionspotenzial

hoch

- Lovastatin (CYP3A4, CYP2C8)
- Simvastatin (CYP3A4)

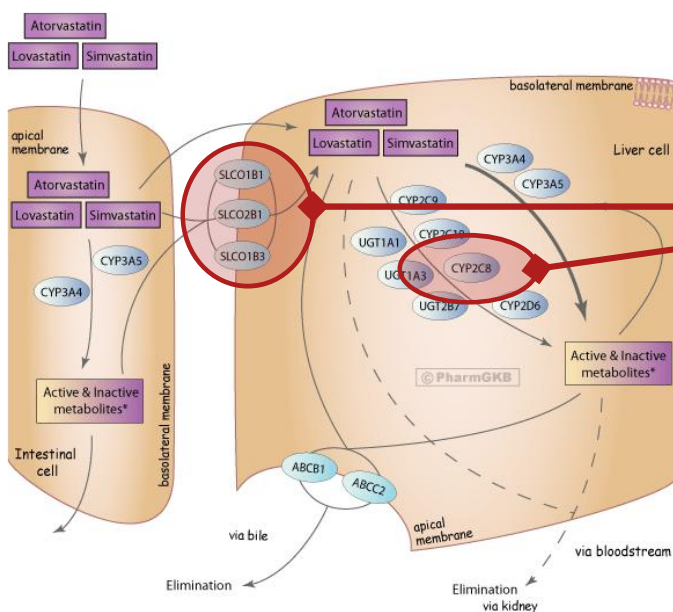
niedrig

- Fluvastatin (CYP2C9)
- Atorvastatin (CYP3A4)

ohne wesentliche CYP-Beteiligung

- Pravastatin
- Rosuvastatin

Interaktion mit dem Triglyceridsenker Gemfibrozil



Gemfibrozil



erhöht die periphere Statinkonzentration



Myopathierisiko steigt!!

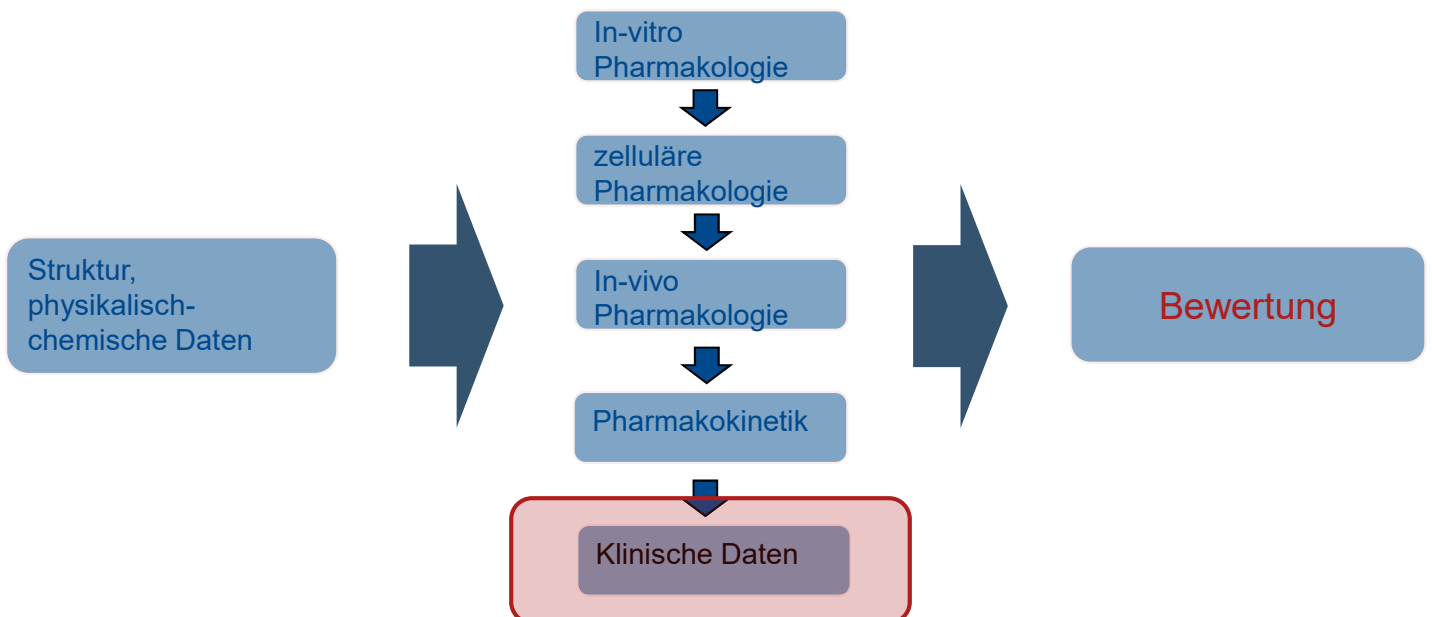
Triglyceridsenker wie Fibrate und Nicotinsäure erhöhen per se das Myalgierisiko

Einnahmezeitpunkt

| Wirkstoff | HWZ (h) | |
|--------------|----------------------------------|--------|
| Lovastatin | 1-3 (aktiver Metabolit) | abends |
| Simvastatin | 2-3 | abends |
| Pravastatin | 1,5-3 | abends |
| Fluvastatin | 1,5-2 | abends |
| Atorvastatin | 14 20-30 (aktive Metaboliten) | egal |
| Rosuvastatin | 20 | egal |
| Pitavastatin | 11-13 | egal |



Sind die Statine alle gleich?



Klinische Daten

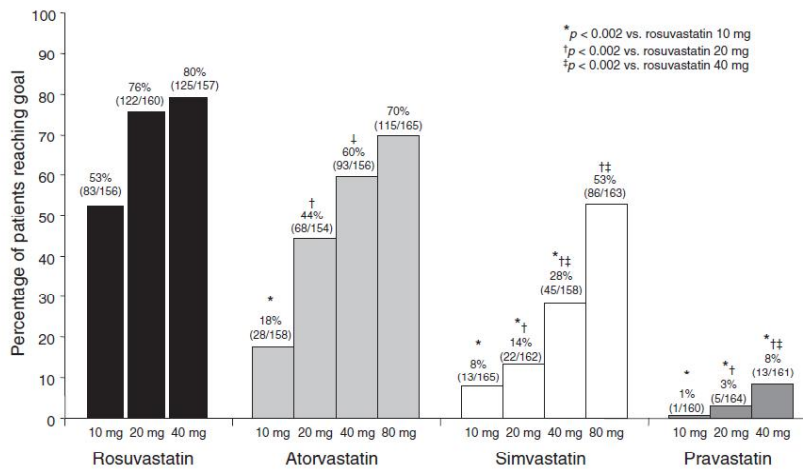


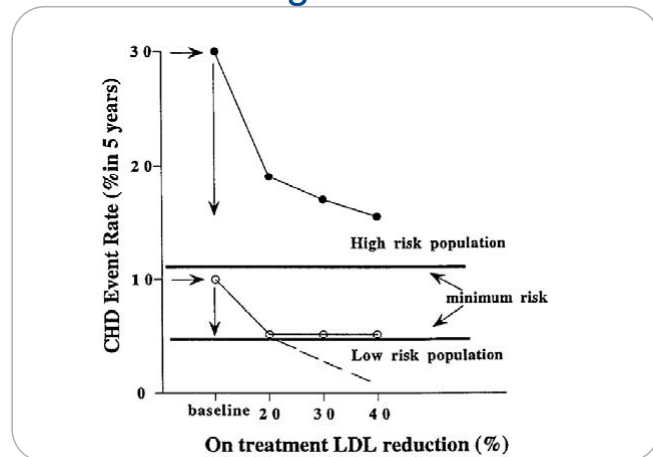
Figure 1. Proportions of all patients who had LDL-C levels < 100 mg/dl (< 2.6 mmol/l) at 6 weeks. Results of 22 pair-wise statistical comparisons between rosuvastatin doses and equivalent or higher doses of comparators are shown. (The significance level was adjusted to < 0.002 to account for multiple comparisons.)

Äquivalentdosen

| Statin (mg/day) | | | | | | Lipid Change (%) | | |
|-----------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------------|-------|--------|
| Rosuvastatin* | Atorvastatin | Simvastatin | Lovastatin | Pravastatin | Fluvastatin | LDL-C† | HDL-C | TG |
| | | 10 | 20 | 20 | 40 | -22 | 4-8 | -10-15 |
| | 10 | 20 | 40 | 40 | 80 | -27 | 4-8 | -10-20 |
| 5 | 20 | 40 | 80 | | | -32 | 4-8 | -15-25 |
| 10 | 40 | 80 | | | | -37 | 4-8 | -20-30 |
| 20 | 80 | | | | | -42 | 4-8 | -25-35 |
| 40 | | | | | | -56 | 7 | -25 |

Unterschiedliches Nutzen/Risiko-Verhältnis?

Schwierig zu beurteilen, da die Studien kaum vergleichbar sind



insbesondere Hochrisikopatienten scheinen von der intensiven Statintherapie zu profitieren

52

Sicherheit und Wirksamkeit der intensiven Statintherapie?

Metaanalyse aus 26 klinischen Studien mit 170.000 Patienten

- pro LDL-C-Senkung um 40 mg/dl sinkt die Gesamtmortalität um 10%
- pro LDL-C-Senkung um 40 mg/dl sinkt die Inzidenz von okklusiven vaskulären Ereignissen (Herzinfarkte etc.) um 20%
- kein erhöhtes Krebsrisiko

Unterschiedliches Nutzen/Risiko-Verhältnis?

Schwierig zu beurteilen, da die Studien kaum vergleichbar sind

- unterschiedliche Endpunkte unterschiedliche Dosierung
- unterschiedliche Zeitdauer
- unterschiedliches Patientenkollektiv
- meistens kein direkter Vergleich
- Studien mit kardiovaskulären Endpunkten sind aufwändig

keine signifikanten Unterschiede im Nutzen-Risiko-Verhältnis der verschiedenen Statine

Zhou et al. Am. Heart J. 151 (2006) 273; Mills et al. Q. J. Med 104 (2011) 109

insbesondere Hochrisikopatienten scheinen von der intensiven Statintherapie zu profitieren

54

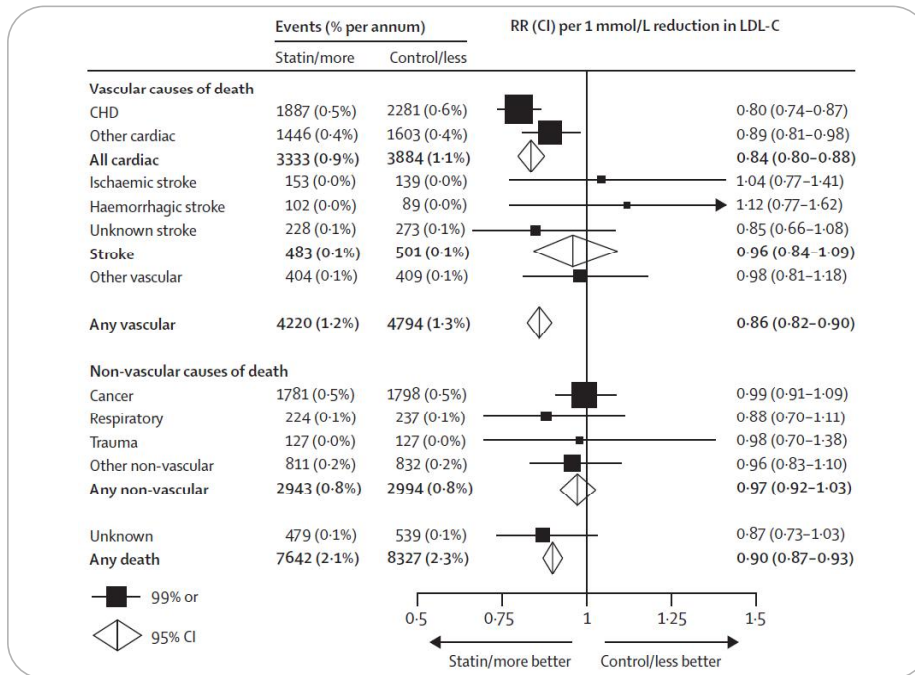
Sicherheit und Wirksamkeit der intensiven Statintherapie?

Metaanalyse aus 26 klinischen Studien mit 170.000 Patienten

- pro LDL-C-Senkung um 40 mg/dl sinkt die Gesamtmortalität um 10%
- pro LDL-C-Senkung um 40 mg/dl sinkt die Inzidenz von okklusiven vaskulären Ereignissen (Herzinfarkte etc.) um 20%
- kein erhöhtes Krebsrisiko

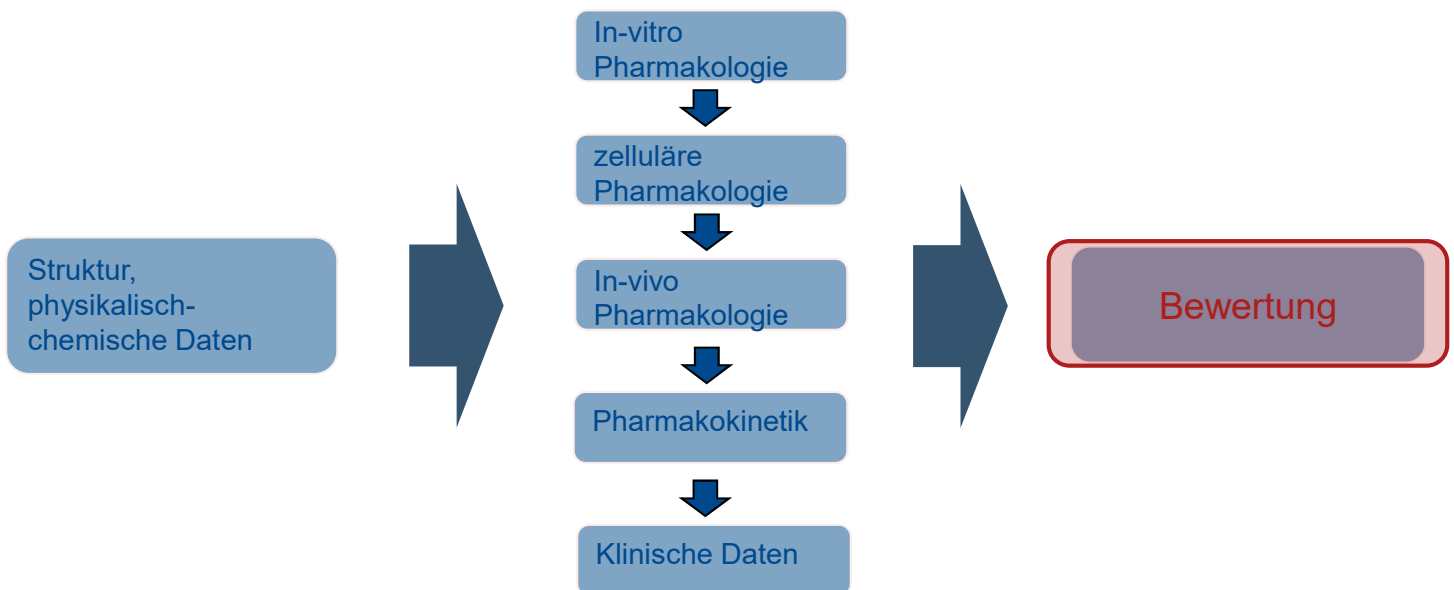
Lancet 376 (2010) 1670 55

Risikoreduktion in Abhängigkeit der Reduktion des LDL-C um 40 mg/dl



Lancet 376 (2010) 1670 56

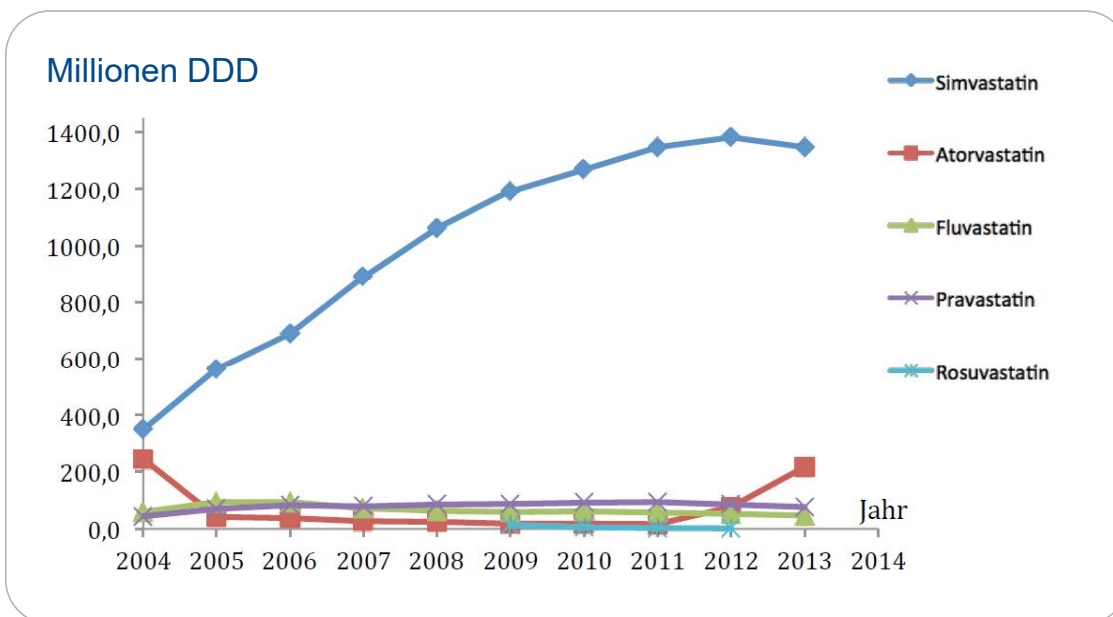
Sind die Statine alle gleich?



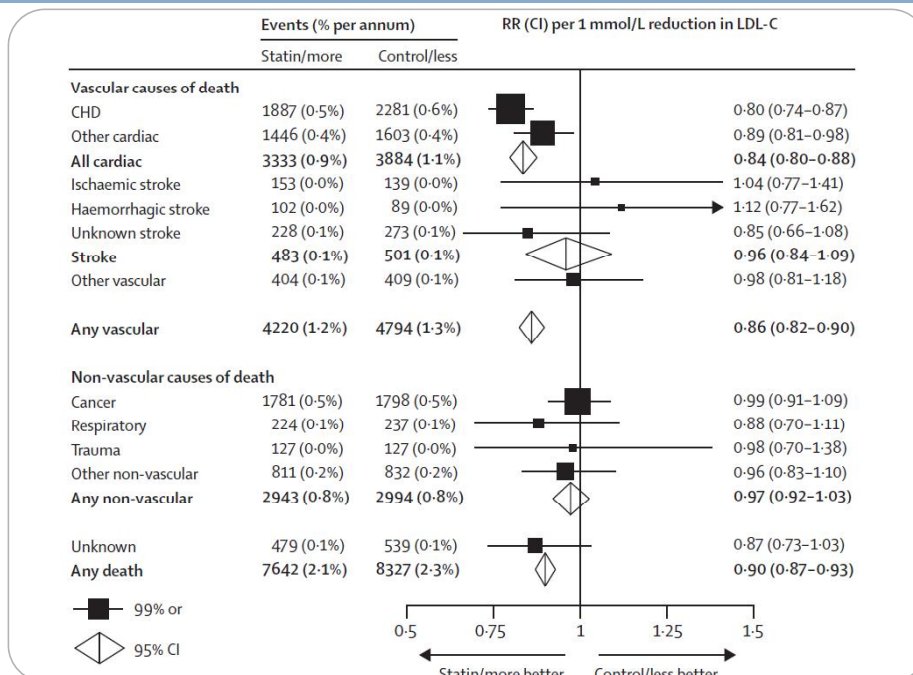
Statin-Vergleich

| | Fluva- statin | Lova- statin | Prava- statin | Simva- statin | Atorva- statin | Rosuva- statin |
|---------------------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| intensivierte Therapie | Red | Red | Red | Red | Green | Green |
| intensivierte Therapie + Ez. | Red | Red | Red | Green | Green | Green |
| CYP3A4-Inh. | Green | Red | Green | Red | Yellow | Green |
| CYP2C8-Inh. | Green | Red | Green | Red | Green | Green |
| MDR-Inh. | Green | Red | Green | Red | Red | Green |
| OATP-Polym. CC | Green | Grey | Yellow | Red | Red | Yellow |
| ABCG2-Polym. | Yellow | Grey | Green | Red | Yellow | Red |

Verordnungshäufigkeit der Statine



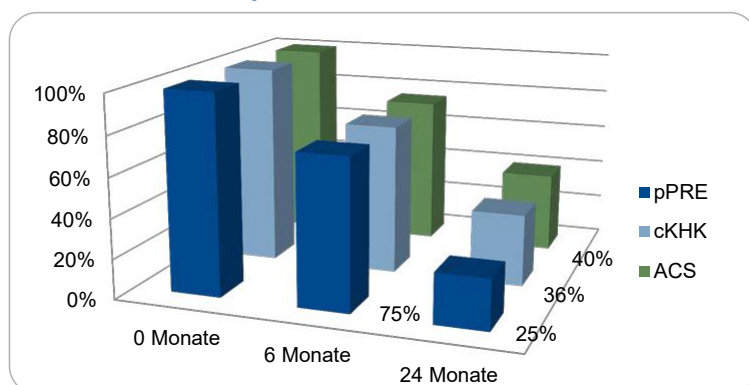
Risikoreduktion in Abhängigkeit der Reduktion des LDL-C um 40 mg/dl



Lancet 376 (2010) 1670 60

Pharmazeutische Betreuung

Adhärenzproblem



zum Vergleich:
in Interventionsstudien: 80-90%

- Bis zu 10% der Patienten berichten von Muskelschmerzen (Rosenbaum et al. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 23 (2013) 871)

DPhG

Deutsche
Pharmazeutische
Gesellschaft e.V.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Conflict of Interest Statement:

- Kein finanzieller Support durch Statin-vermarktende Unternehmen
- Mitglied des wiss. Beirats von Stratipharm

www.goethe-universitaet.de

Literatur

- Steinhilber, Schubert-Zsilavec, Roth. Medizinische Chemie, 2. Auflage. Deutscher Apothekerverlag.
- Stark H. Mechanism of action of HMG-CoA reductase inhibitors. Medical-chemical aspects of statins. *Pharm Unserer Zeit* 32 (2003) 464-71.
- Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*. 451(2008) 904-13.
- Taylor F1, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. (2013) (1):CD004816.
- Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 87(2010)130-3.
- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, Maxwell WD, McLeod HL, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-DeHoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 96 (2014) 423-8.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med*. 359(2008)789-99
- STRATIPHARM - Ihr Code für optimierte Therapien. <https://www.stratipharm.de/>
- Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 63(1998):332-41.
- Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 64 (1998) 477-83.

Literatur

- Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* 47 (2008) 463-74.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 94 (2004) 1140-6.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 19 (2003) 689-98.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 101 (2000) 207-13.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration., Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 376 (2010)1670-81.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 288 (2002) 462-7.
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 23 (2013) 871-5.
- Green JB, Ross JS, Jackevicius CA, Shah ND, Krumholz HM. When choosing statin therapy: the case for generics. *JAMA Intern Med.* 173 (2013) 229-32

Vortrag 5: 13. Oktober 2019 um 08.30 Uhr

Gerinnungshemmer

PD. Dr. Herwig Schuchlenz

Department für Kardiologie und Intensivmedizin,
LKH Graz West

Antithrombotische Therapie

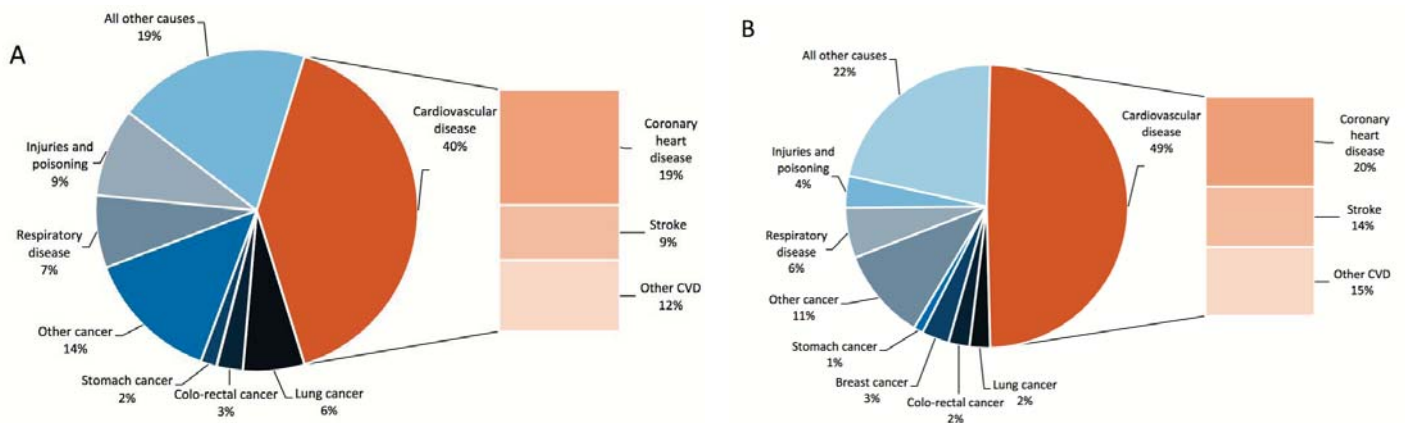
PD.Dr. H. Schuchlenz

Dep. für Kardiologie und Intensivmedizin

LKG Graz II

Standort West

Deaths due to major causes in (A) men and (B) women in Europe



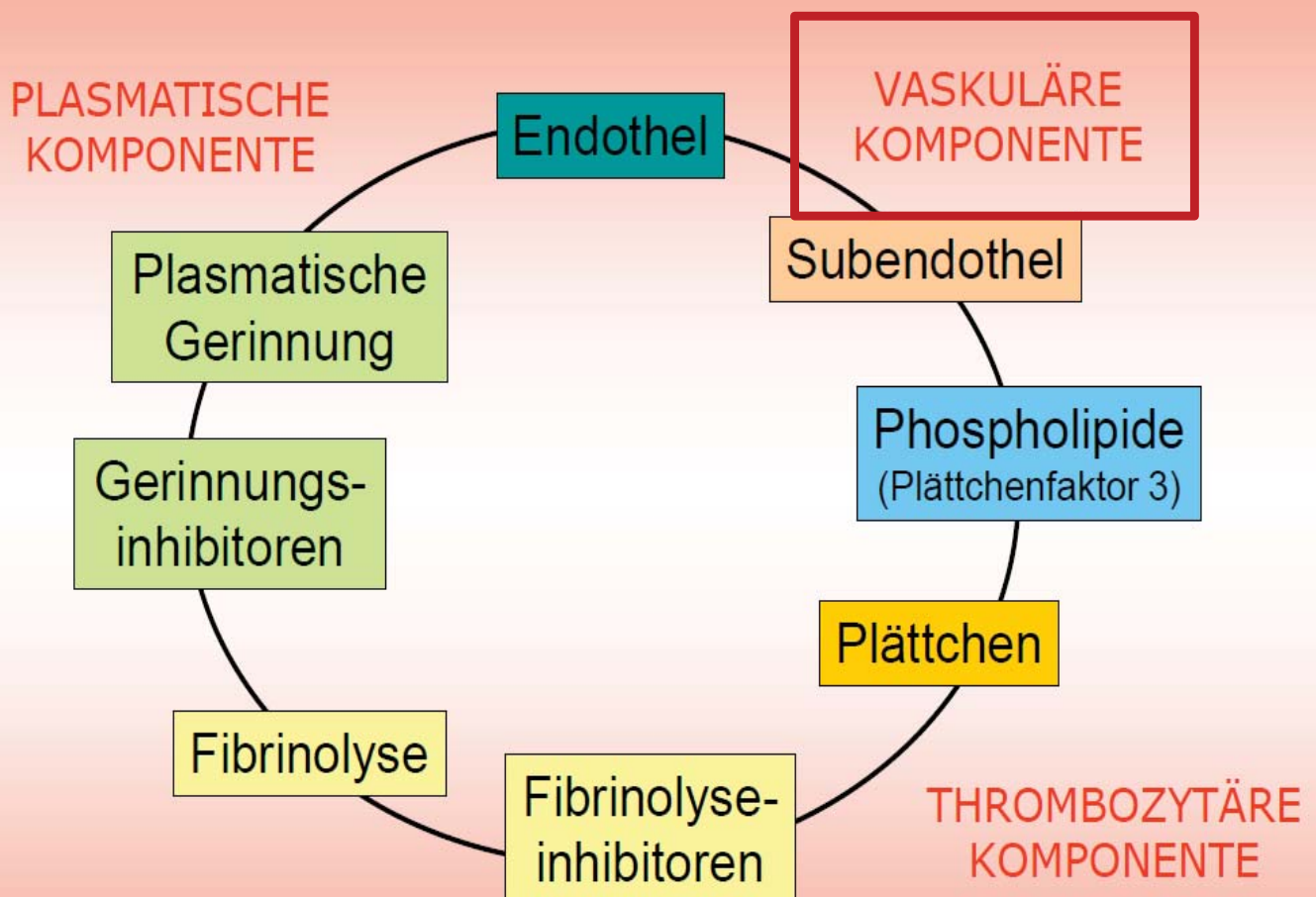


- Grundlagen der Gerinnung
- Primäre Hämostase
 - Plättchenhemmer
- Sekundäre Hämostase
 - Orale Antikoagulation
- Kombinationen/Interaktionen/Nebenwirkungen

Grundlagen

(Patho)physiologie der Blutgerinnung

Komponenten des Hämostasesystems



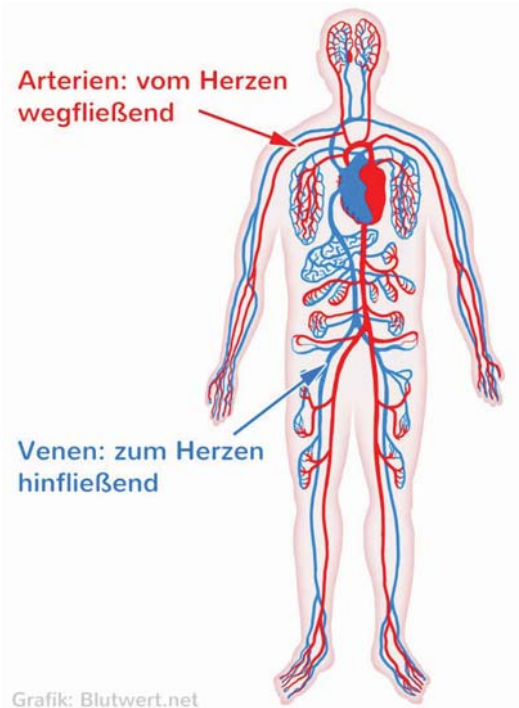
Gefäße/Adern

Arteriell System

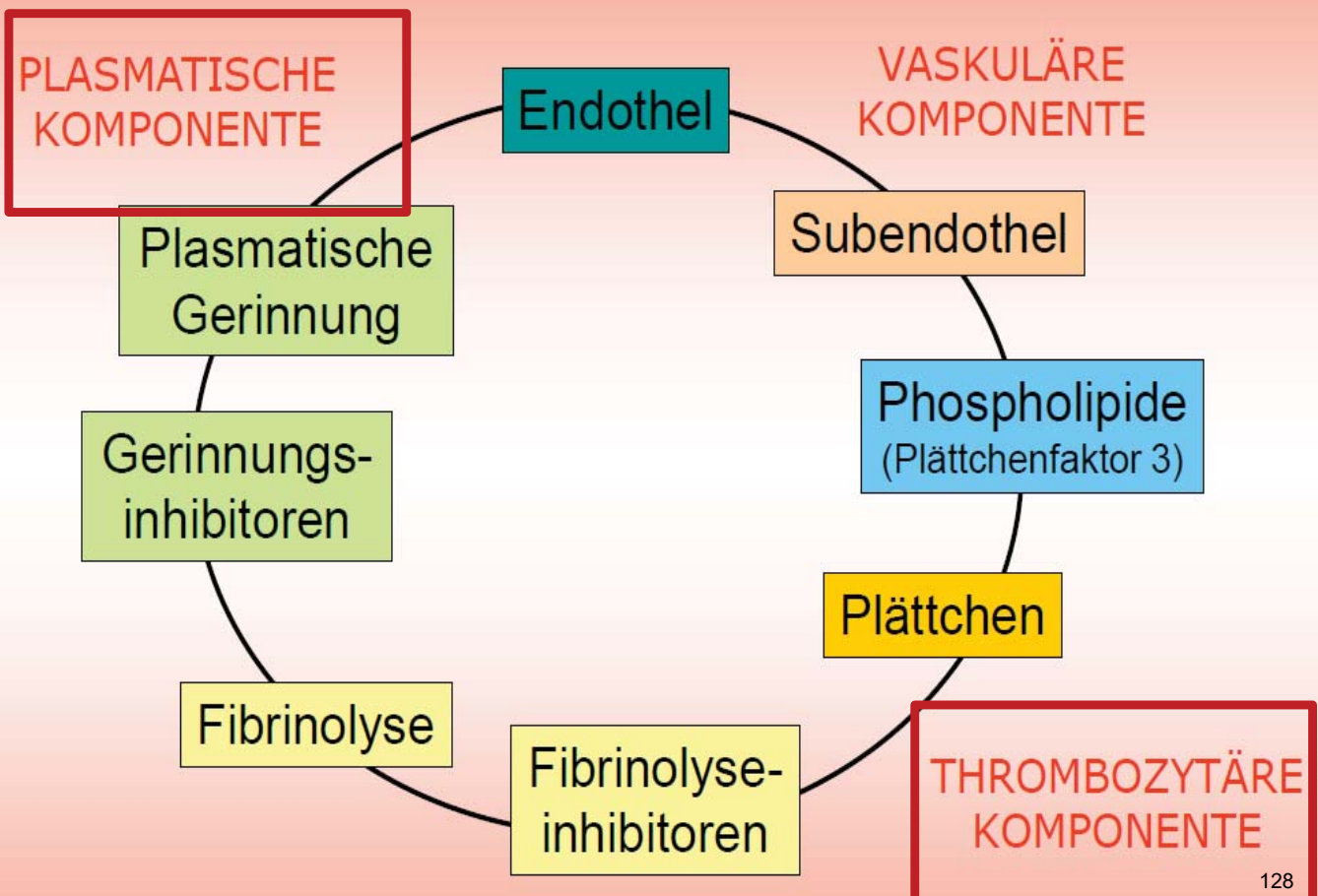
Thrombozyten

Venöses System

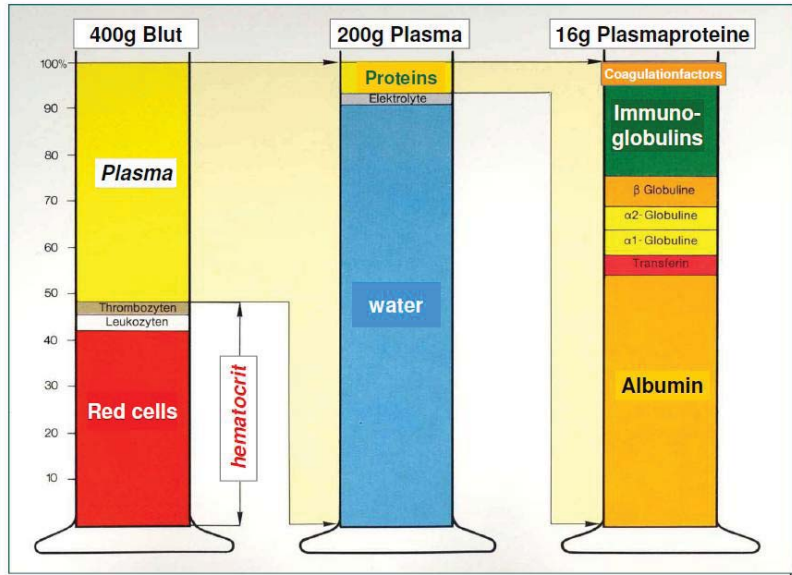
plasmatische Gerinnung



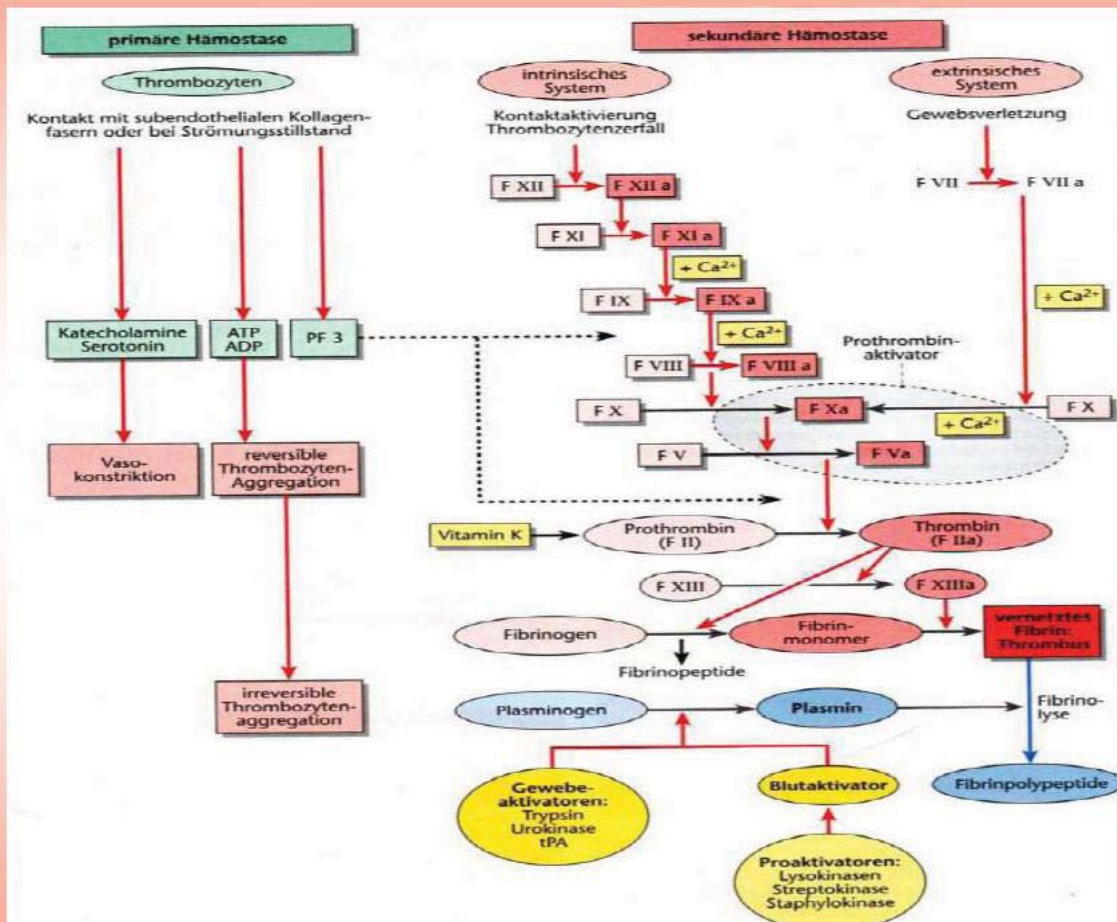
Komponenten des Hämostasesystems



Patho/physiologie der Thrombose



Blutgerinnung

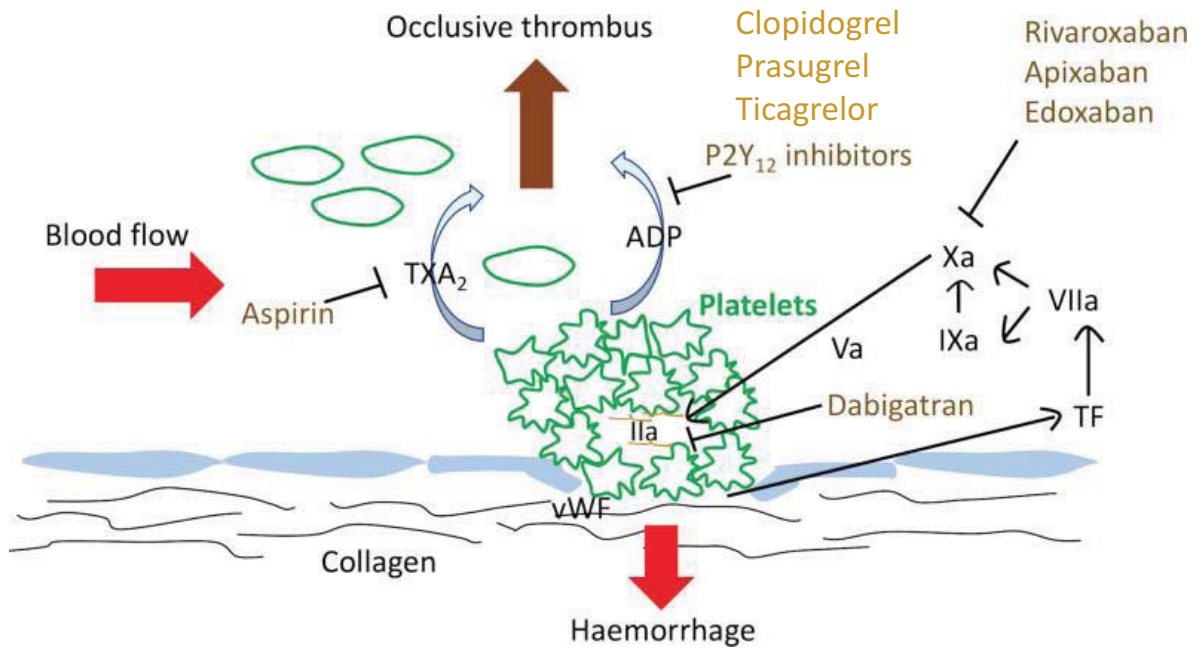


-Primäre Hämostase

-Sekundäre Hämostase

Intrinsisches System
 Extrinsisches System

Fibrinolyse



- Grundlagen der Gerinnung
- **Primäre Hämostase**
 - Plättchenhemmer
- Sekundäre Hämostase
 - Orale Antikoagulation
- Kombinationen/Interaktionen/Nebenwirkungen

Pathophysiologie

-Arteriell System

Thrombozyten

-Zerebrovaskuläres System; Artherosklerose, Embolie

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

Arteriell System; Thrombozyten

-Kardiovaskuläres System; Artherosklerose

Arteriell System Thrombozyten

- Kardiovaskuläres System; Herzklappen (bio/mech)

Arteriell System / Venöses System

- Kardiovaskuläres System; Rhythmusstörungen (VHFA)

Venöses System ; Plasmatische Gerinnung

-Venöses Gefäßgebiet (Beinvenen) TVT

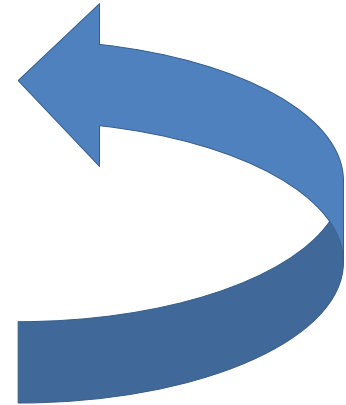
Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Pulmonaler Kreislauf; Lungeninfarkt (PAE)

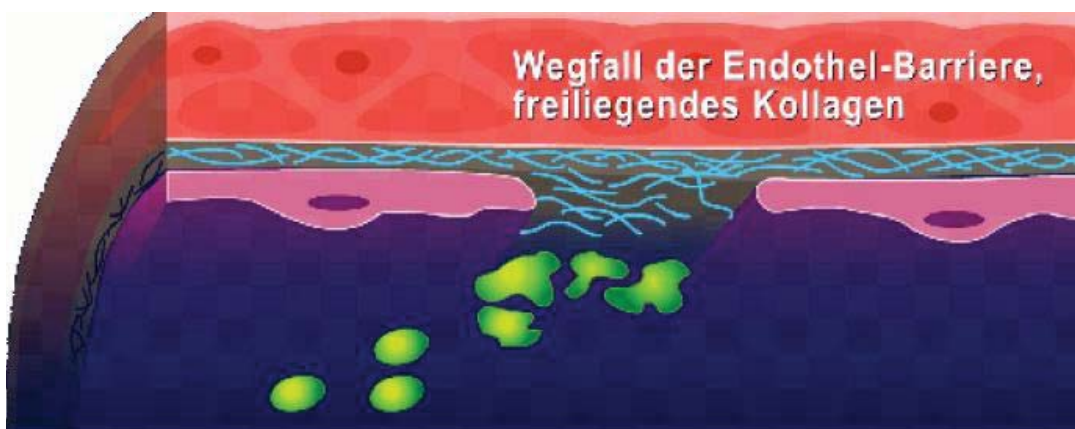
Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Venöses System

plasmatische Gerinnung

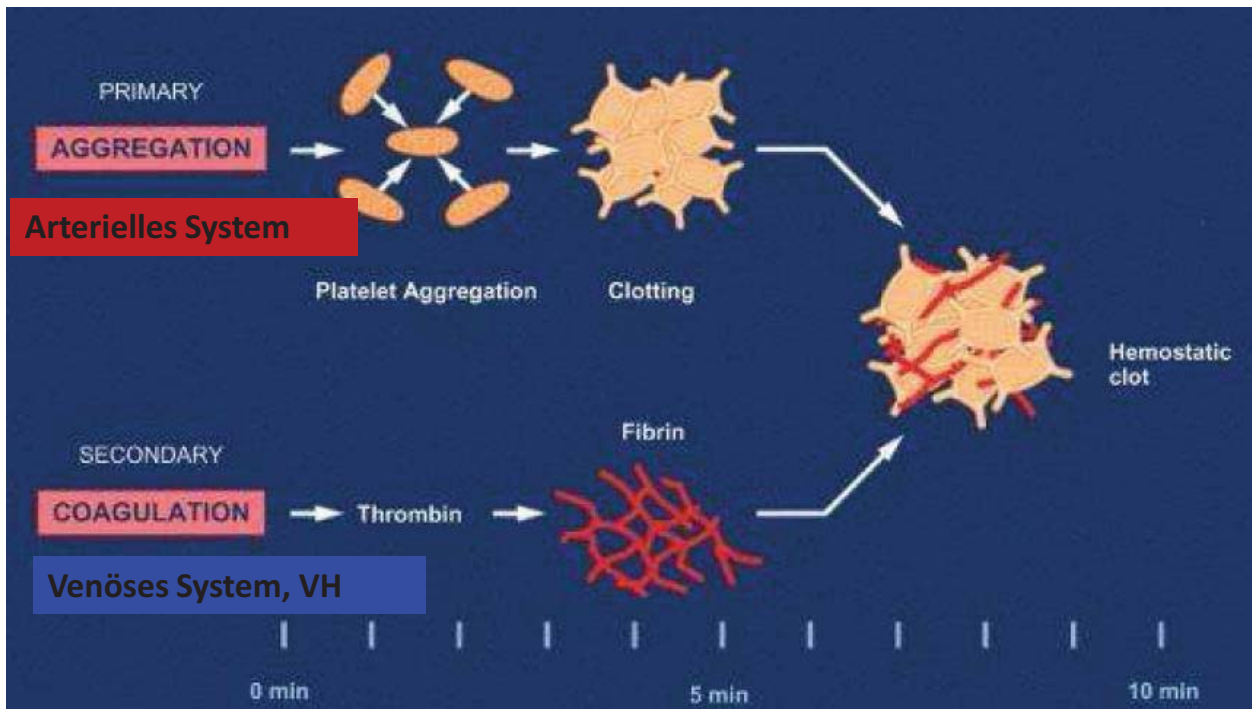


Primäre Hämostase

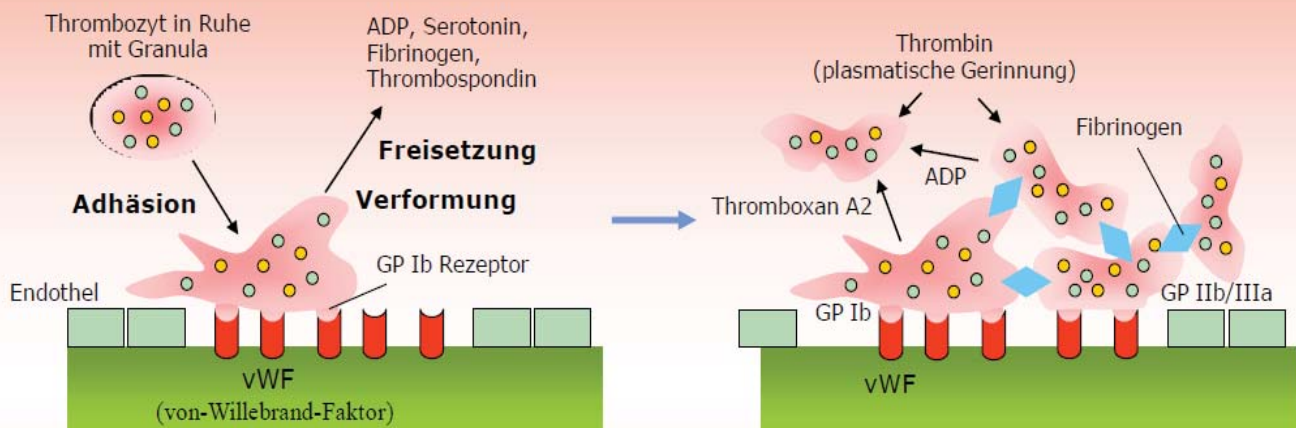


- Reflektorische Vasokonstriktion
- Plättchenadhäsion

Zelluläre und plasmatische Gerinnung



Primäre Hämostase – thrombozytäre Komponente



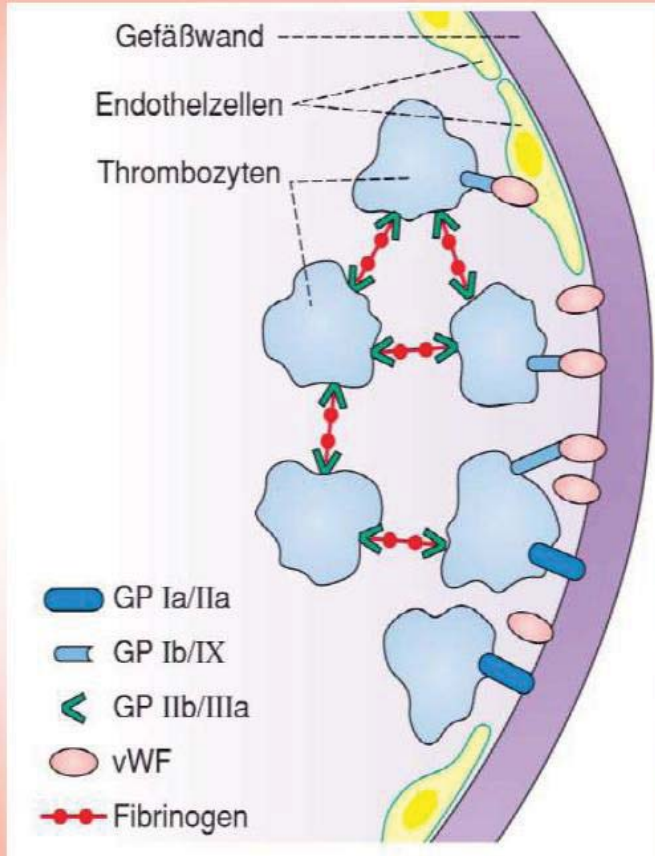
Thrombozytenadhäsion

Bei der Adhäsion an die subendotheliale Strukturen formen die Plättchen sich um. Sie werden kugelig und bilden stachelartige Fortsätze. Verformte und aktivierte Thrombozyten präsentieren Glykoproteinrezeptoren (GP) und entleeren ihre Granula. Der an subendotheliale Strukturen bindende von-Willebrand-Faktor (vWF) heftet die Plättchen (über Rezeptor GPIb) an die Gefäßwand. vWF wird in den Endothelzellen und in den alpha-Granula der Thrombozyten gespeichert. vWF wird sowohl luminal als auch abluminal in die subendotheliale Matrix von Endothelzellen konstitutiv sowie nach Stimulus sezerniert. von Willebrand Syndrom ist die häufigste kongenitale hämorrhagische Diathese (Blutungsneigung) und eine der häufigsten angeborenen Erkrankungen überhaupt (1:100-1:1000).

Thrombozytenaggregation

An andere Rezeptoren (GPIIb und GPIIIa) binden Fibrinogen, Fibronektin und Thrombospondin, die die Thrombozyten untereinander verknüpfen. Die wichtigsten Stimulatoren der Aggregation sind ADP, Thrombin und Thromboxan A₂. ADP aus verletzten Zellen verursacht die Aggregation der Thrombozyten. Diese wird durch Kollagen, Thrombin, Serotonin, Thromboxan A₂ und PAF verstärkt. Acetylsalicylsäure (Aspirin) hemmt das Enzym Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan A₂.

Thrombozytenaggregation

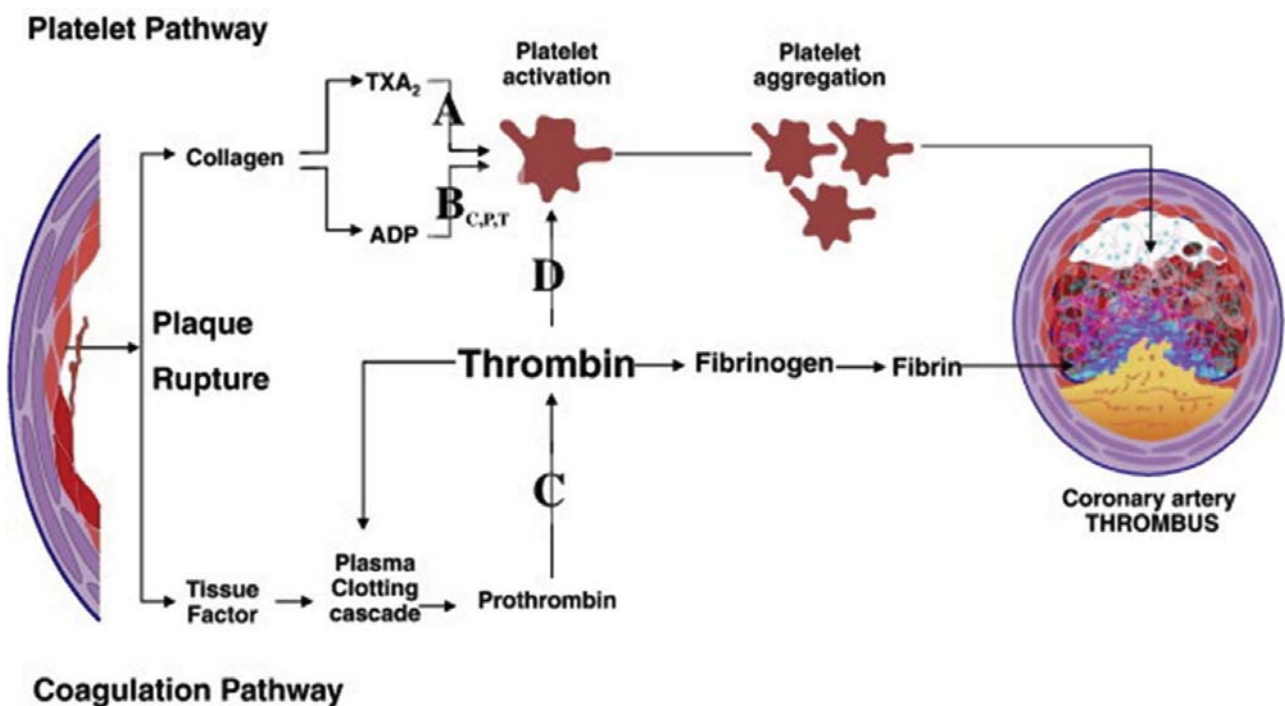


1 Thrombozytenadhäsion über GP Ia/IIa-Rezeptoren an freies Kollagen

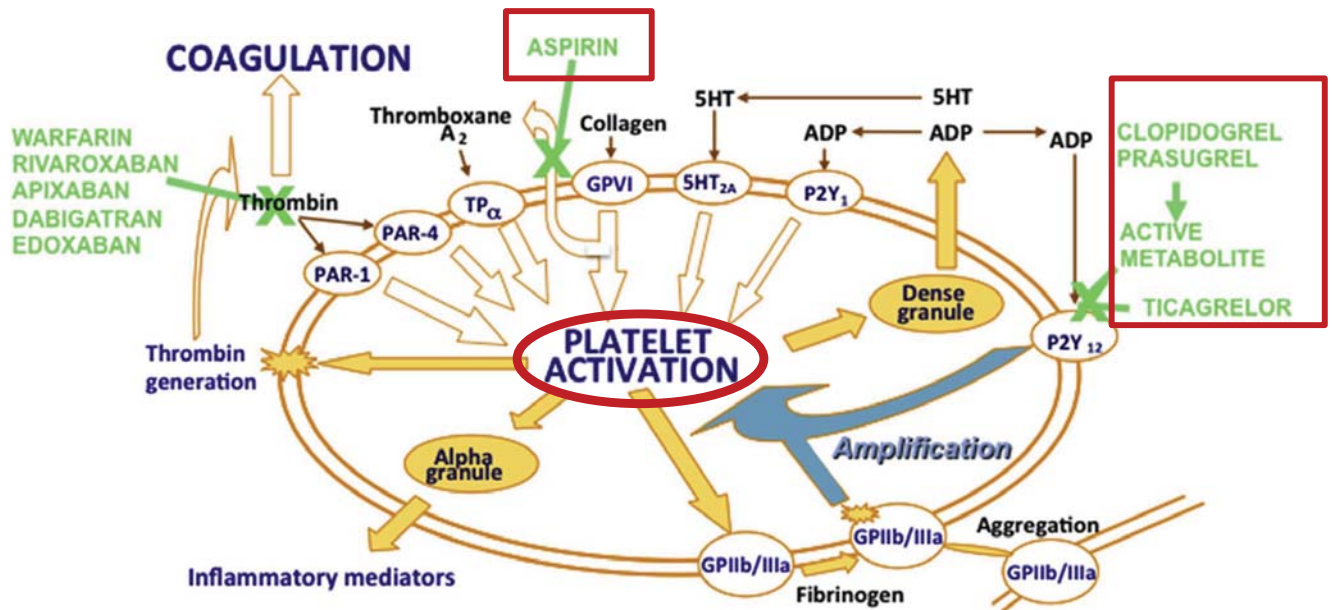
2 Thrombozytenadhäsion über GP Ib/IX-Rezeptoren und von-Willebrand-Faktor an Kollagen

vWF - Vorkommen:
subendothelial,
in Thrombozyten,
im Plasma
(an Faktor VIII gebunden)

3 Thrombozytenaktivierung
Freisetzung von
Wirkstoffen aus
1 α -Granula



Thrombozyten aggregationshemmer



- Grundlagen der Gerinnung
- Primäre Hämostase
 - Plättchenhemmer
- **Sekundäre Hämostase**
 - Orale Antikoagulation
- Kombinationen/Interaktionen/Nebenwirkungen

Pathophysiologie

-Arteriell System

Thrombozyten

-Zerebrovaskuläres System; Artherosklerose, Embolie,INSULT

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

Arteriell System; Thrombozyten

-Kardiovaskuläres System; Artherosklerose

Arteriell System Thrombozyten

- Kardiovaskuläres System; Herzklappen (bio/mech)

Arteriell System /**Venöses System**

- Kardiovaskuläres System; Rhythmusstörungen (VHFA)

Venöses System ; Plasmatische Gerinnung

-Venöses Gefäßgebiet (Beinvenen) TVT

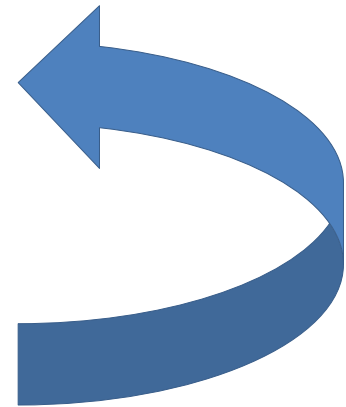
Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Pulmonaler Kreislauf; Lungeninfarkt (PAE)

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Venöses System

plasmatische Gerinnung



Pathophysiologie der Thrombose

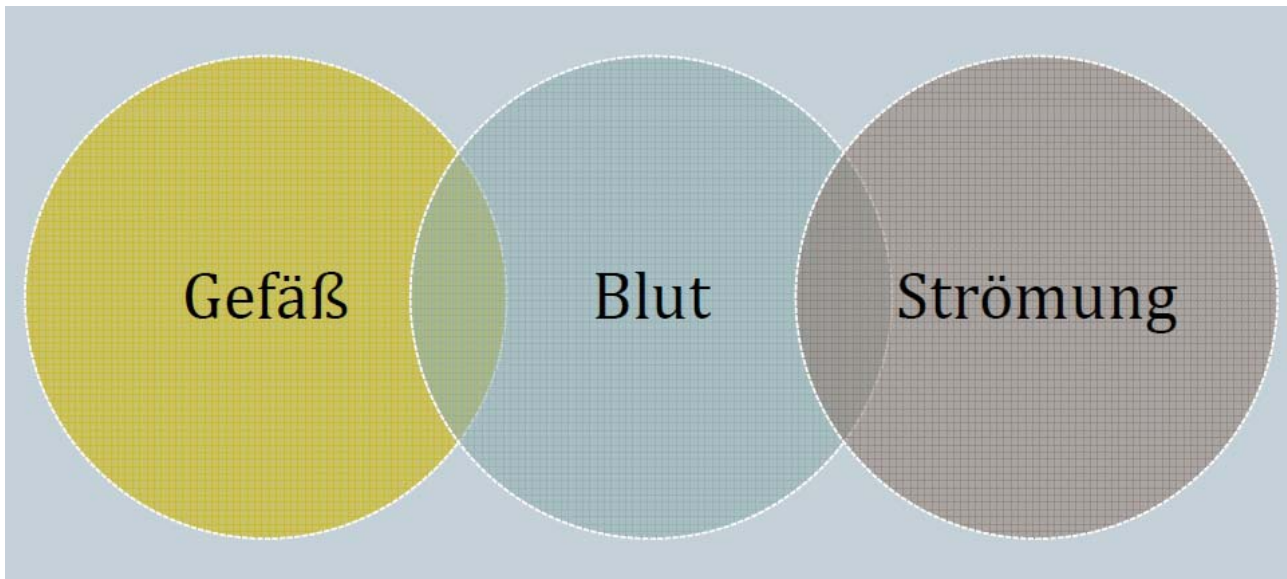
Virchow-Trias:

1. Schädigung der Gefäßwand
2. Hyperkoagulabilität
3. Verlangsamung des Blutstromes

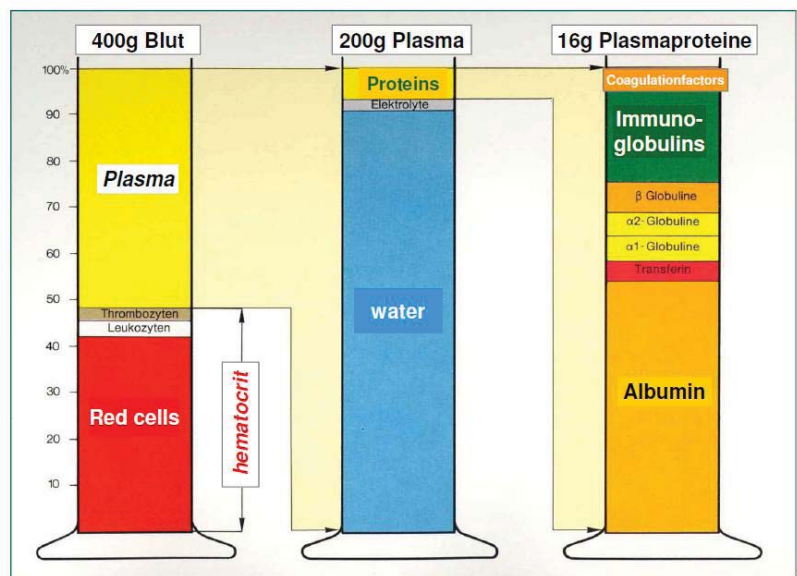


Rudolf Virchow 1859

Pathophysiologie der Thrombose



Patho/physiologie der Thrombose

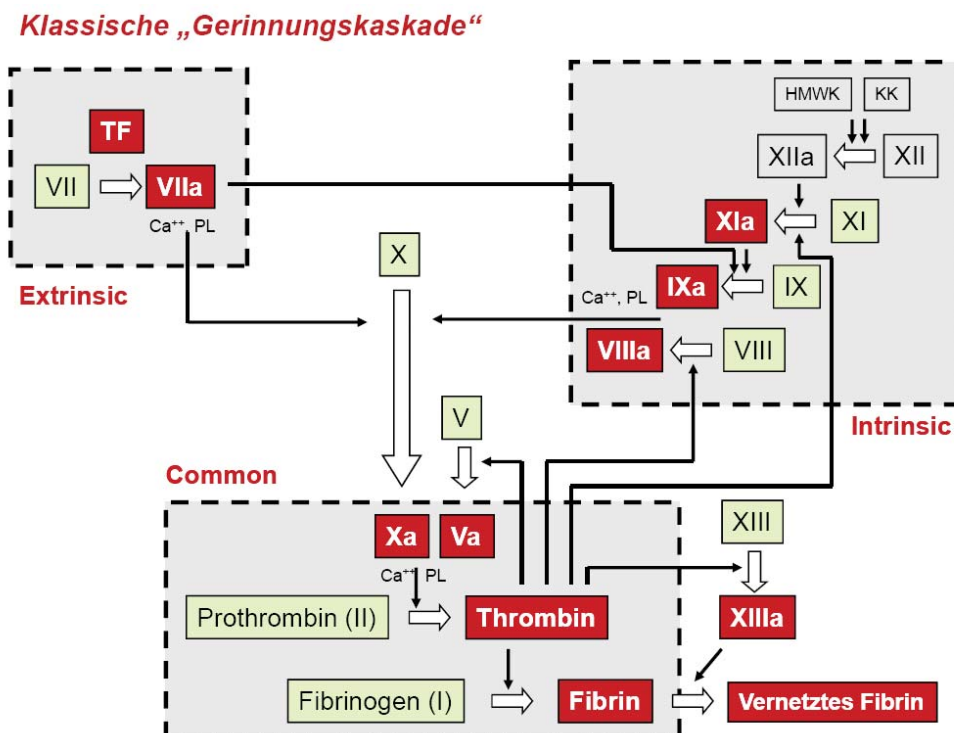


Sekundäre Hämostase

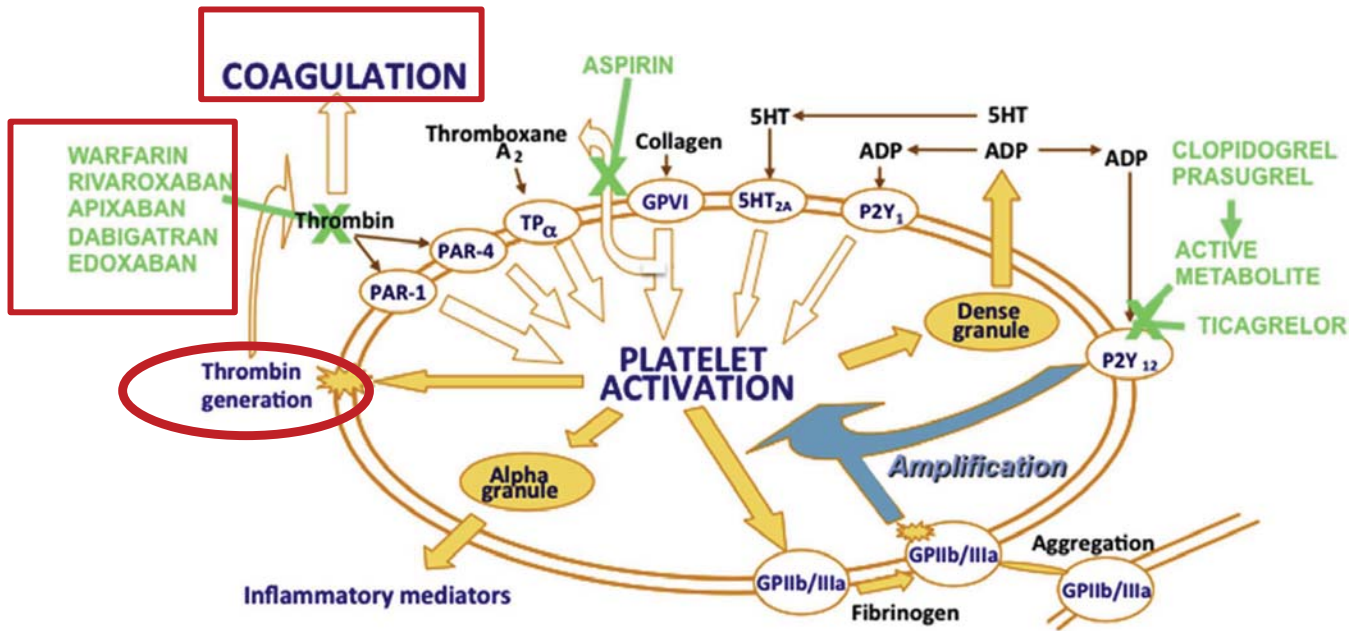
- Plasmatische Gerinnung
 - eine Abfolge von proteolytischen Prozessen, an deren Ende die Umwandlung von Fibrinogen zu vernetztem Fibrin steht
 - beteiligt sind: ~13 Proteine, Ca^{2+} , Phospholipide
 - Enzyme werden stufenweise aktiviert (limitierte Proteolyse)



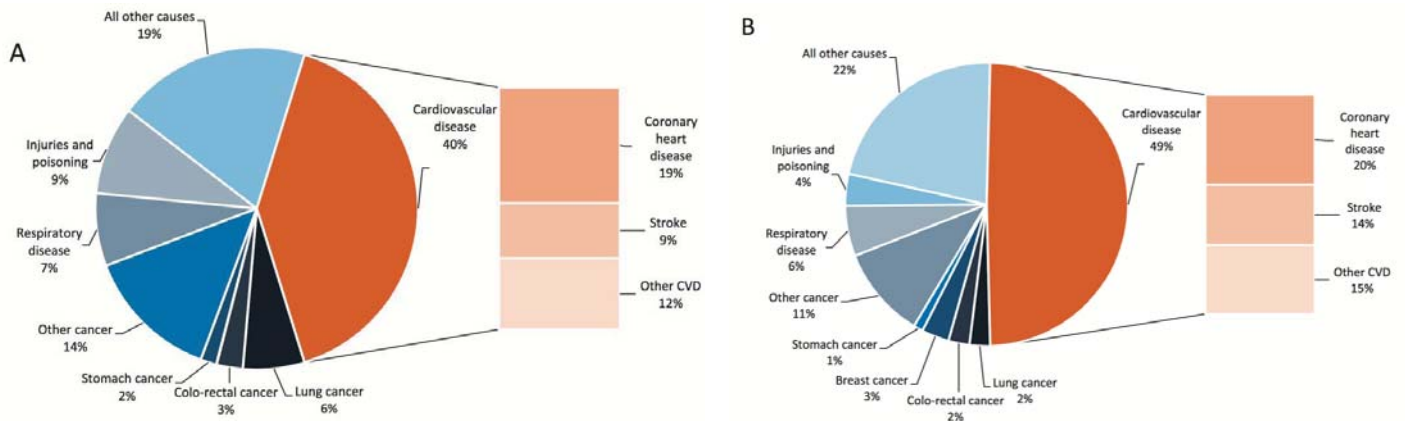
Plasmatische Gerinnung: "Gerinnungskaskade"



Antikoagulantien



Deaths due to major causes in (A) men and (B) women in Europe



- Grundlagen der Gerinnung
- **Primäre Hämostase**
 - **Plättchenhemmer**
- Sekundäre Hämostase
 - Orale Antikoagulation
- Kombinationen/Interaktionen/Nebenwirkungen

Pathophysiologie

-Arteriell System

Thrombozyten

-Zerebrovaskuläres System; Artherosklerose, Embolie

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

Arteriell System; Thrombozyten

-Kardiovaskuläres System; Artherosklerose, **Herzinfarkt**

Arteriell System Thrombozyten

- Kardiovaskuläres System; Herzklappen (bio/mech)

Arteriell System / Venöses System

- Kardiovaskuläres System; Rhythmusstörungen (VHFA)

Venöses System ; Plasmatische Gerinnung

-Venöses Gefäßgebiet (Beinvenen) TVT

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

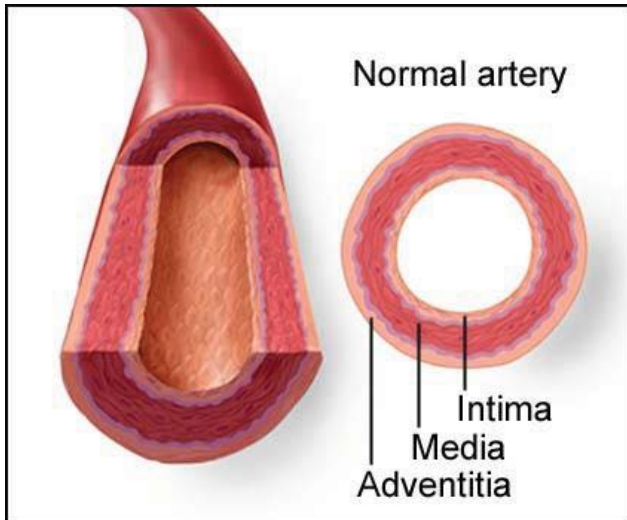
-Pulmonaler Kreislauf; Lungeninfarkt (PAE)

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Venöses System

plasmatische Gerinnung

Normales Gefäß / Arterie



H Schuchlenz

Pathophysiologie

-Arteriell System

Thrombozyten

-Zerebrovaskuläres System; Artherosklerose, Embolie

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

Arteriell System; Thrombozyten

-Kardiovaskuläres System; Artherosklerose, KHK; ACS,

Arteriell System Thrombozyten

- Kardiovaskuläres System; Herzklappen (bio/mech)

Arteriell System /Venöses System

- Kardiovaskuläres System; Rhythmusstörungen (VHFA)

Venöses System ; Plasmatische Gerinnung

-Venöses Gefäßgebiet (Beinvenen) TVT

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

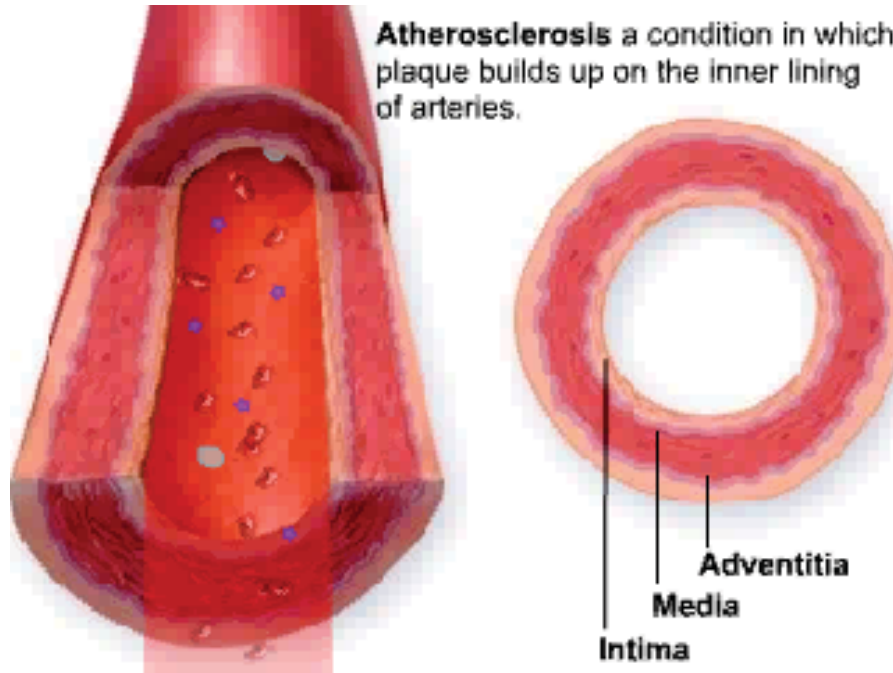
-Pulmonaler Kreislauf; Lungeninfarkt (PAE)

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Venöses System

plasmatische Gerinnung

Atherosklerose / „Gefäßverkalkung“



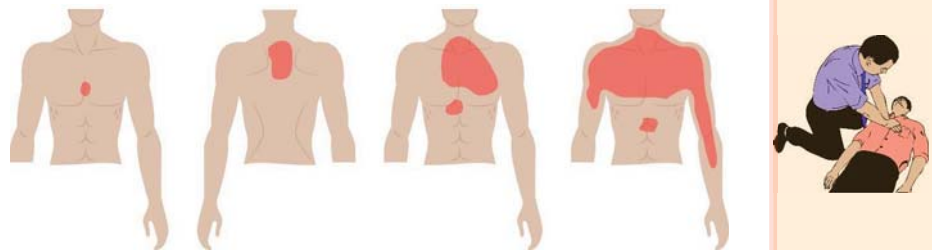
H Schuchlenz

Diagnoseschema ACS

Geringe Wahrscheinlichkeit

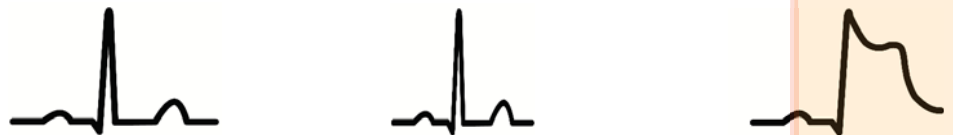
Hohe Wahrscheinlichkeit

Präsentation



EKG

<10'



Troponin

<60'

- + + +

Diagnose

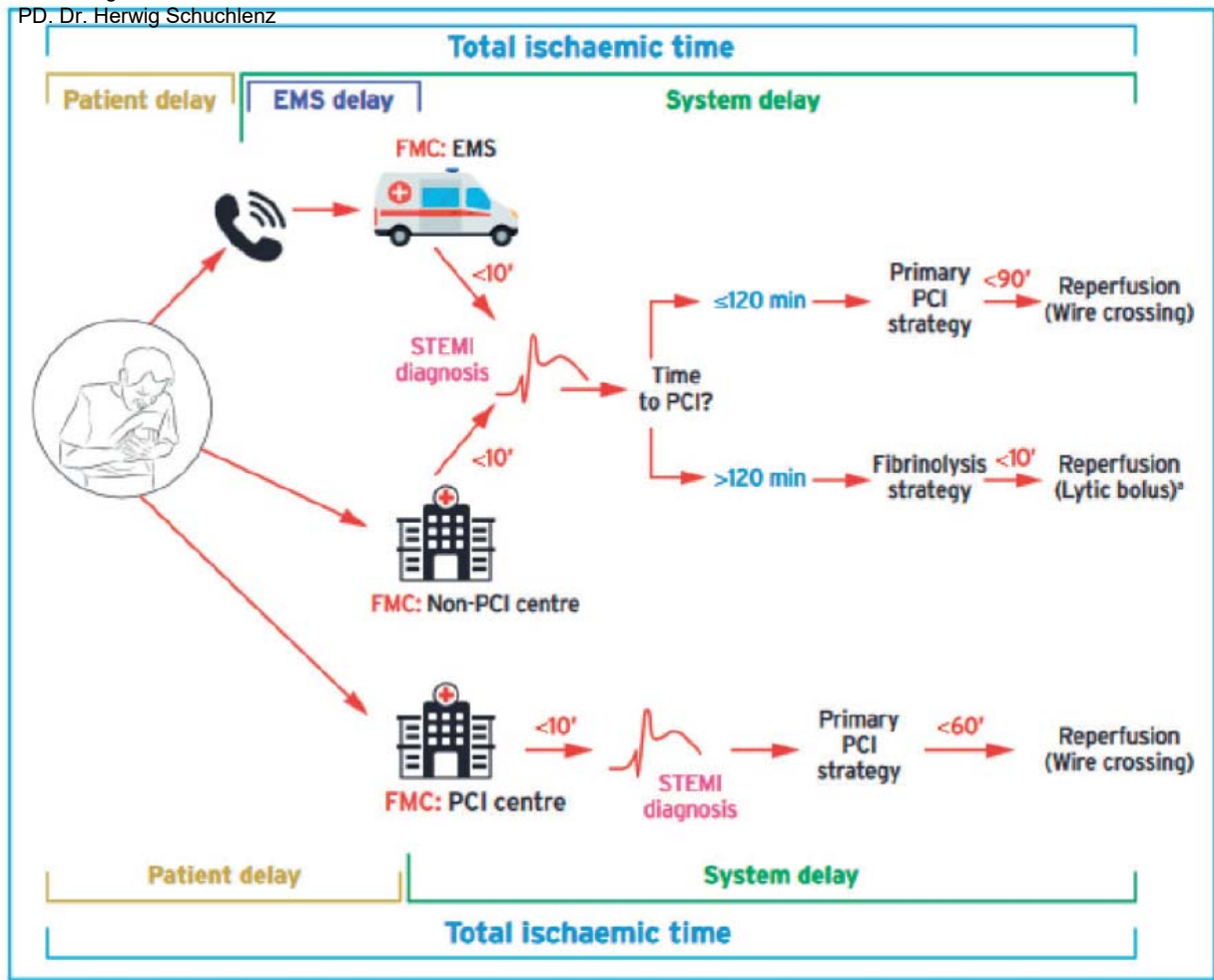
Nicht Kardial

UA

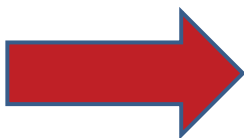
Andere Kardial

NSTE MI

STEMI



Recommendations for invasive evaluation and revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome



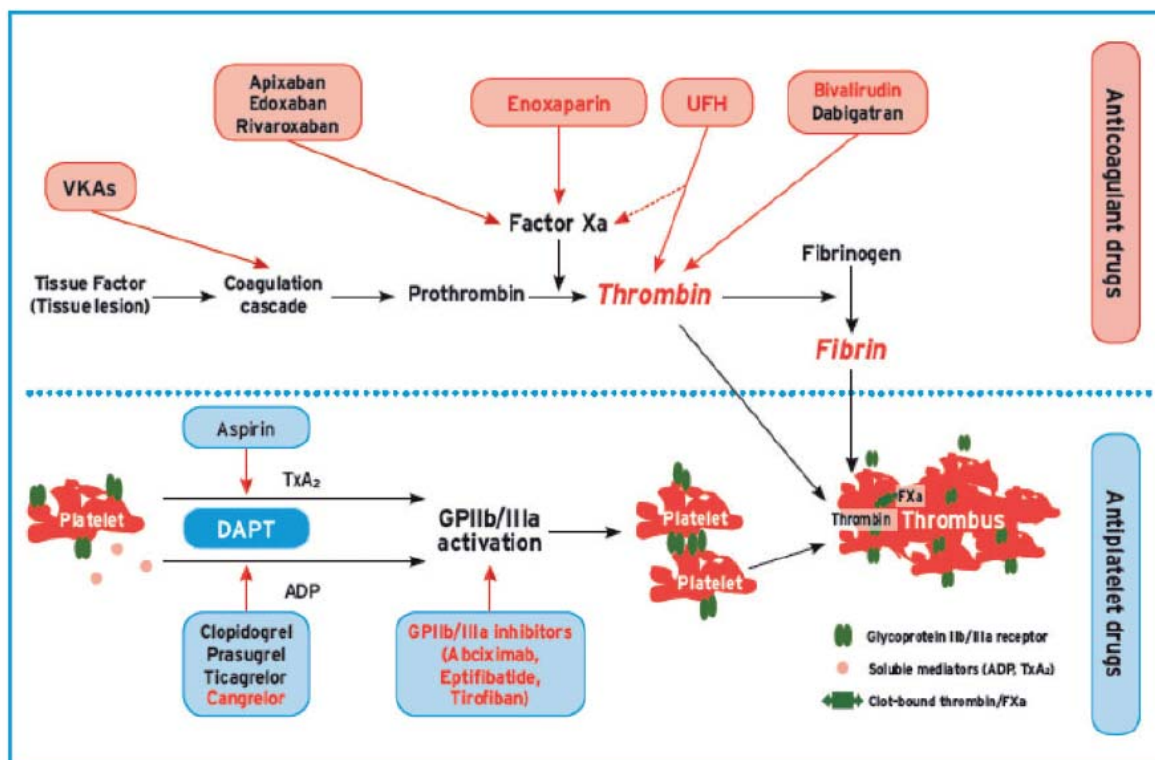
| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| Urgent coronary angiography (<math><2 \text{ h}</math>) is recommended in patients at very high ischaemic risk (Figure 4). ¹⁹⁷ | I | C |
| An early invasive strategy (<math><24 \text{ h}</math>) is recommended in patients with at least one high-risk criterion (Figure 4). ^{164,174,176} | I | A |
| An invasive strategy (<math><72 \text{ h}</math> after first presentation) is indicated in patients with at least one intermediate-risk criterion (Figure 4) or recurrent symptoms. ^{170,171} | I | A |
| It is recommended to base the revascularization strategy (<i>ad hoc</i> culprit lesion PCI/multivessel PCI/CABG) on the clinical status and comorbidities, as well as the disease severity [i.e. the distribution and angiographic lesion characteristics (e.g. SYNTAX score)], according to the principles for SCAD. ^{c 194} | I | B |

Recommendations for antithrombotic treatment in STElevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention



| Pre-treatment and antiplatelet therapy | | |
|--|---|---|
| Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 75–250 mg i.v.), and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy. ^{681,683,721} | I | A |
| A potent P2Y ₁₂ inhibitor (prasugrel or ticagrelor), or clopidogrel if these are not available or are contraindicated, is recommended before (or at latest at the time of) PCI and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. ^{701,702,724,743} | I | A |

Antithrombotic treatment for myocardial revascularization and its pharmacological targets



The figure illustrates anticoagulant and antiplatelet drugs being used during and after myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting). Drugs with oral administration are shown in black letters and drugs with preferred parenteral administration in red. ADP = adenosine diphosphate; DAPT = dual antiplatelet therapy; FXa = factor Xa; GP = glycoprotein; TxA₂ = thromboxane A₂; UFH = unfractionated heparin; VKAs = vitamin K antagonists.

©ESC 2018

Antiplatelet Drugs

| Antiplatelet drugs | |
|--------------------|--|
| Aspirin | Loading dose of 150–300 mg orally or 75–150 mg i.v. if oral ingestion is not possible, followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day. |
| Clopidogrel | Loading dose of 600 mg orally, followed by a maintenance dose of 75 mg/day. |
| Prasugrel | Loading dose of 60 mg orally, followed by a maintenance dose of 10 mg/day. In patients with body weight <60 kg, a maintenance dose of 5 mg is recommended. In patients aged >75 years, prasugrel is generally not recommended, but a dose of 5 mg should be used if treatment is deemed necessary. |
| Ticagrelor | Loading dose of 180 mg orally, followed by a maintenance dose of 90 mg b.i.d. |

Acetylsalicylsäure

| | |
|--------------------------|--|
| Applikation | <ul style="list-style-type: none"> • p.o. • i.v. |
| Standarddosierung | • Acetylsalicylsäure 100mg p.o 1–0–0 i.d.R. lebenslang |
| Indikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Indikationen <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarktprophylaxe • Akuter Myokardinfarkt • Thromboseprävention (Reokklusionsprophylaxe) nach aortokoronarem Bypass, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und arteriovenösem Shunt bei Dialysepatienten • Antithrombozytäre Therapie bei KHK • Instabile Angina pectoris • Zerebrovaskuläre Indikationen: Prophylaxe von Schlaganfällen • Periphere Gefäße <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe von arteriellen Thrombosen nach gefäßchirurgischen Eingriffen • Prävention von Gefäßverschlüssen bei arterieller Verschlusskrankheit • Leichte bis mäßig starke, akute Schmerzen |
| Zu beachten | <ul style="list-style-type: none"> • ASS muss ggf. vor größeren invasiven Eingriffen pausiert werden, i.d.R. ist hierbei ein Pausieren 5–7 Tage vor dem Eingriff ausreichend • Nach einem Eingriff ist der Zeitpunkt des Wiederbeginns einer ASS-Therapie dem Blutungsrisiko anzupassen • Bei Patienten mit intraarteriellen Stents (insb. bei KHK und PTCA) wird die ASS-Therapie i.d.R. fortgeführt → ein größeres Blutungsrisiko ist dabei gegenüber dem Nutzen des geplanten Eingriffes abzuwägen • Eine Vielzahl von Eingriffen mit niedrigem bis moderatem Blutungsrisiko erfordern kein Absetzen von ASS, eine Abstimmung mit dem Operateur bzw. Endoskopeur ist im Einzelfall zu empfehlen • Siehe auch <ul style="list-style-type: none"> • → Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom • → Algorithmus bei akutem Koronarsyndrom • → Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt • Bei Kindern unter 15 Jahren darf wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms im Rahmen eines fieberhaften Infekts kein ASS gegeben werden! |

Copidogrel

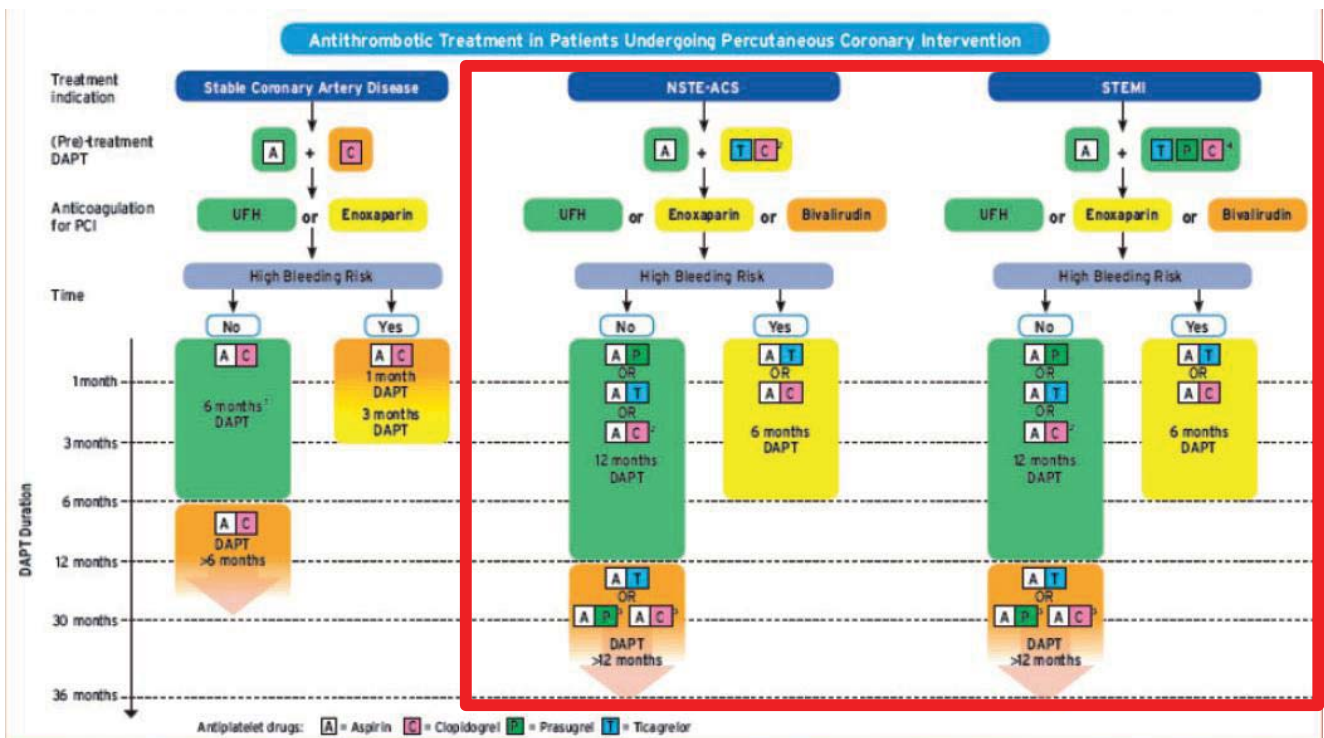
| | |
|---------------------------|--|
| Applikation | <ul style="list-style-type: none"> • p.o. |
| Standarddosierung | <ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel 75mg p.o. 1-0-0 |
| Indikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Prävention atherothrombotischer Ereignisse (Alternative zu ASS bei ASS-Unverträglichkeit) <ul style="list-style-type: none"> • Manifeste periphere arterielle Verschlusskrankheit • Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt • Antithrombozytäre Therapie bei KHK • Schlaganfall • Myokardinfarkt • Duale Thrombozytenaggregationshemmung <ul style="list-style-type: none"> • Antithrombozytäre Therapie bei KHK • Akutes Koronarsyndrom – Thrombozytenaggregationshemmung |
| Zu beachten | <ul style="list-style-type: none"> • Siehe auch <ul style="list-style-type: none"> • → Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom • → Algorithmus bei akutem Koronarsyndrom • → Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt • CYP2C19-Metabolismus <ul style="list-style-type: none"> • Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel z.B. durch Omeprazol • Unterschiedlich ausgeprägte Wirkstärke je nach vorhandenem Genotyp |
| Kontraindikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe • Organläsionen mit Blutungsneigung: Bspw. aktive Magen-Darm-Geschwüre, akuter hämorrhagischer Schlaganfall • Schwere Leberinsuffizienz • Hämorrhagische Diathesen |
| DANI | <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Nierenfunktion: Mit Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle anzuwenden |
| DALI | <ul style="list-style-type: none"> • Leichte bis mittlere Leberinsuffizienz: Mit Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle anzuwenden • Schwere Leberinsuffizienz: Kontraindikation |

Prasugrel

| | |
|------------------------------|--|
| Applikation | <ul style="list-style-type: none"> • p.o. |
| Standarddosierung | <ul style="list-style-type: none"> • Einmalige Aufsättigungsdosis: Prasugrel 60mg p.o., anschließend Prasugrel 10mg p.o./Tag, Behandlungsdauer 12 Monate, i.d.R. in Kombination mit Acetylsalicylsäure |
| Indikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Antithrombozytäre Therapie bei KHK • Akutes Koronarsyndrom – Thrombozytenaggregationshemmung |
| Zu beachten | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nicht empfohlen • Patienten mit einem Körpergewicht < 60kg: Einmalige Aufsättigungsdosis von 60mg Prasugrel und anschließend reduzierte Dosis von 5mg Prasugrel/Tag ☹ • Siehe auch <ul style="list-style-type: none"> • → Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom • → Algorithmus bei akutem Koronarsyndrom • → Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt |
| Kontraindikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe • Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese • Schwere Leberfunktionsinsuffizienz (Child C) |
| DANI | <ul style="list-style-type: none"> • Bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung: Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht anzuwenden |
| DALI | <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Leberinsuffizienz (Child C): Kontraindikation |
| Graavidität/Stillzeit | <ul style="list-style-type: none"> • Graavidität: Nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingeschränkt verwendbar • Stillzeit: Die Substanz sollte in der Stillzeit nicht verwendet werden |

Ticagrelor

| | |
|-----------------------------|--|
| Applikation | • p.o. |
| Standarddosierung | • Initialdosis: Ticagrelor 180mg p.o., anschließend Ticagrelor 90mg 1-0-1, Behandlungsdauer mindestens 12 Monate, i.d.R. in Kombination mit Acetylsalicylsäure |
| Indikationen | • Antithrombozytäre Therapie bei KHK • Akutes Koronarsyndrom – Thrombozytenaggregationshemmung |
| Zu beachten | <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich • CYP3A4-Metabolismus <ul style="list-style-type: none"> • Abschwächung der Wirkung von Ticagrelor bspw. durch Dexamethason • Verstärkung der Wirkung von Ticagrelor bspw. durch Clarithromycin • Siehe auch <ul style="list-style-type: none"> • → Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom • → Algorithmus bei akutem Koronarsyndrom • → Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt <p style="text-align: right;">Cave: ASA > 100mg, NW Dyspnoe, Bradycardie</p> |
| Kontraindikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe • Hohes Blutungsrisiko <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere bis schwere Leberinsuffizienz • Aktive pathologische Blutung • Intrakranielle Blutung in der Anamnese • Gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketokonazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir, Atazanavir) |
| DANI | • Keine Dosisanpassung erforderlich |
| DALI | • Mittlere bis schwere Leberinsuffizienz: Kontraindikation |
| Gravidität/Stillzeit | <ul style="list-style-type: none"> • Gravidität: Nicht empfohlene Substanz während der Schwangerschaft • Stillzeit: Die Substanz sollte in der Stillzeit nicht verwendet werden |



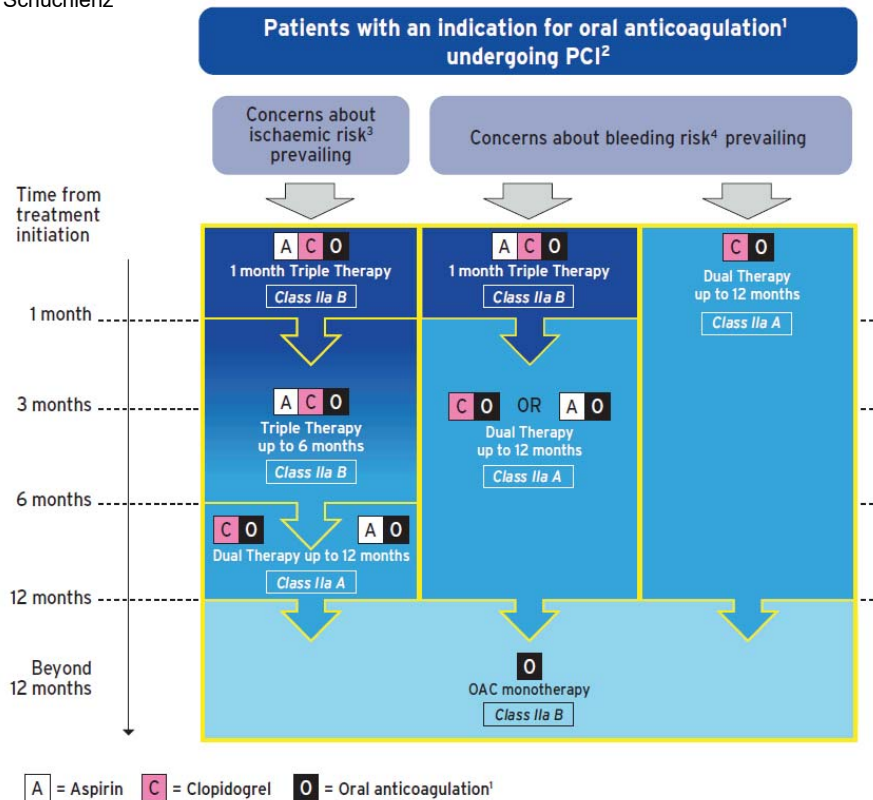
DAPT = dual antiplatelet therapy; DCB = drug-coated balloon; NSTE-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = Predicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Antiplatelet Therapy; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; UFH = unfractionated heparin.
 Colour-coding refers to the ESC classes of recommendations (green = Class I; yellow = Class IIa; orange = Class IIb).
 After PCI with DCB 6 months DAPT should be considered (class IIa).² Clopidogrel if patient is not eligible for a treatment with prasugrel or ticagrelor; or in a setting of DAPT de-escalation (Class IIb).
³ Clopidogrel or prasugrel if patient is not eligible for a treatment with ticagrelor. ⁴ Pretreatment before PCI (or at the latest at the time of PCI); clopidogrel if potent P2Y12 inhibitors are contraindicated or not available.
 (For scores see Supplementary Table 4.)
 High bleeding risk is considered as an increased risk of spontaneous bleeding during DAPT (e.g. PRECISE-DAPT score ≥25)

Recommendations for antithrombotic treatment in patients with **non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention**

| Pre-treatment and antiplatelet therapy | | |
|--|-----|---|
| Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 75–250 mg i.v.), and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term. ^{681,683,721} | I | A |
| A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to aspirin, maintained over 12 months unless there are contraindications such as an excessive risk of bleeding. ^{701,702,722,723} Options are: | I | A |
| <ul style="list-style-type: none"> • Prasugrel in P2Y₁₂-inhibitor naïve patients who proceed to PCI (60 mg loading dose, 10 mg daily dose).⁷⁰¹ • Ticagrelor irrespective of the preceding P2Y₁₂ inhibitor regimen (180 mg loading dose, 90 mg b.i.d.).⁷⁰² • Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.^{722–724} | I | B |
| | I | B |
| | I | B |
| GP IIb/IIIa antagonists should be considered for bail-out if there is evidence of no-reflow or a thrombotic complication. | IIa | C |
| For pre-treatment in patients with NSTEMI-ACS undergoing invasive management, ticagrelor administration (180 mg loading dose, 90 mg b.i.d.), or clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) if ticagrelor is not an option, should be considered as soon as the diagnosis is established. | IIa | C |
| Cangrelor may be considered in P2Y ₁₂ -inhibitor naïve patients undergoing PCI. ⁶⁷³ | IIb | A |
| GP IIb/IIIa antagonists may be considered in P2Y ₁₂ -inhibitor naïve patients undergoing PCI. | IIb | C |
| Pre-treatment with GP IIb/IIIa antagonists in patients in whom coronary anatomy is not known is not recommended. ^{713,714,725} | III | A |
| Administration of prasugrel in patients in whom coronary anatomy is not known is not recommended. ¹⁶⁵ | III | B |

Recommendations for **post-interventional and maintenance treatment** in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

| | | |
|--|-----|---|
| In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y ₁₂ inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as an excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25). ^{701,702,722,723} | I | A |
| In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25), discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{729,730} | IIa | B |
| In patients with ACS treated with BRS, DAPT should be considered for at least 12 months and up to the presumed full absorption of the BRS, based on an individual assessment of bleeding and ischaemic risk. | IIa | C |
| De-escalation of P2Y ₁₂ inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) guided by platelet function testing may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for 12-month potent platelet inhibition. ⁷¹⁷ | IIb | B |
| In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. ^{700,731} | IIb | A |
| In patients with MI and high ischaemic risk ^c who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60 mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. ^{732–734} | IIb | B |
| In ACS patients with no prior stroke/TIA, and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk, receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d. for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. ⁷²⁰ | IIb | B |



Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) preferred over VKA in patients with non-valvular AF. (Class IIaA)

High ischaemic risk is considered as an acute clinical presentation or anatomical/procedural features which might increase the risk for myocardial infarction

- Grundlagen der Gerinnung
- Primäre Hämostase
 - Plättchenhemmer
- **Sekundäre Hämostase**
 - **Orale Antikoagulation**
- Kombinationen/Interaktionen/Nebenwirkungen

Pathophysiologie

-Arteriell System

Thrombozyten

-Zerebrovaskuläres System; Artherosklerose, Embolie

Venöses System; Plasmatische Gerinnung

Arteriell System; Thrombozyten

-Kardiovaskuläres System; Artherosklerose

Arteriell System Thrombozyten

- Kardiovaskuläres System; Herzklappen (bio/mech)

Arteriell System / Venöses System

- Kardiovaskuläres System; Rhythmustörungen (VHFA)

Venöses System ; Plasmatische Gerinnung

-Venöses Gefäßgebiet (Beinvenen) TVT

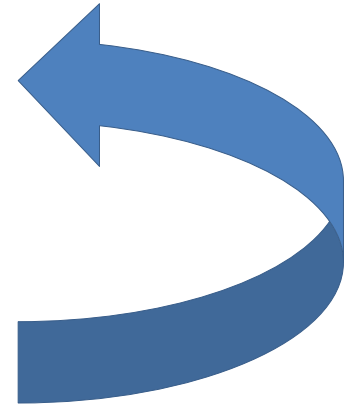
Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Pulmonaler Kreislauf; Lungeninfarkt (PAE)

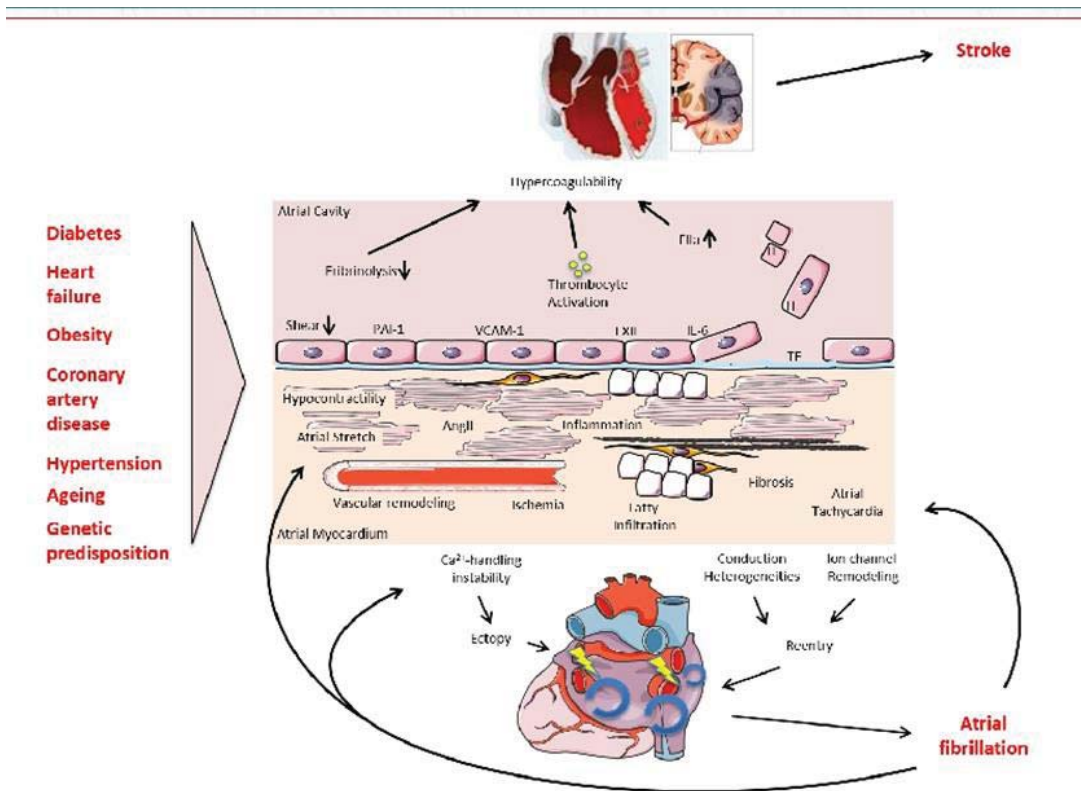
Venöses System; Plasmatische Gerinnung

-Venöses System

plasmatische Gerinnung



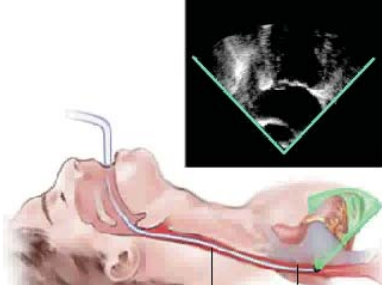
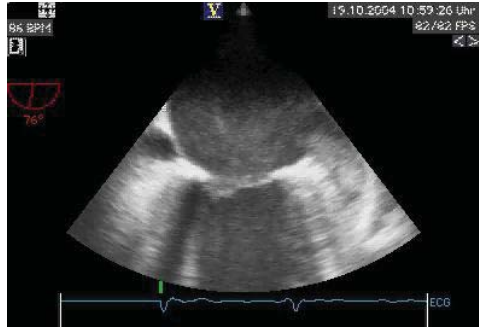
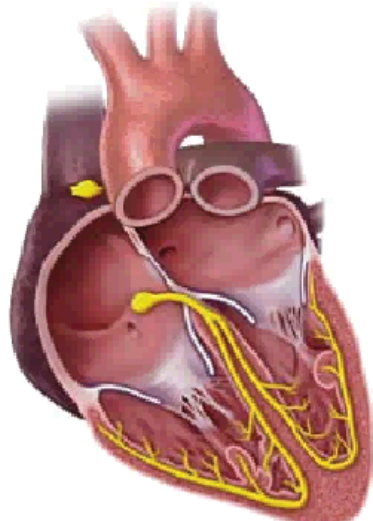
Vorhofflimmern



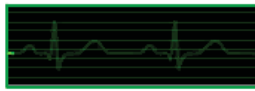
Risk factors for ischemic Stroke/TIA

| | Multivariate hazard ratios (95% CI) |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Age (years) | |
| <65 | 1.0 (Reference) |
| 65–74 | 2.97 (2.54–3.48) |
| ≥75 | 5.28 (4.57–6.09) |
| Female sex | 1.17 (1.11–1.22) |
| Previous ischaemic stroke | 2.81 (2.68–2.95) |
| Intracranial bleeding | 1.49 (1.33–1.67) |
| Vascular disease (any) | 1.14 (1.06–1.23) |
| • Myocardial infarction | 1.09 (1.03–1.15) |
| • Previous CABG | 1.19 (1.06–1.33) |
| • Peripheral artery disease | 1.22 (1.12–1.32) |
| Hypertension | 1.17 (1.11–1.22) |
| Heart failure (history) | 0.98 (0.93–1.03) |
| Diabetes mellitus | 1.19 (1.13–1.26) |
| Thyroid disease | 1.00 (0.92–1.09) |
| Thyrotoxicosis | 1.03 (0.83–1.28) |

Schlaganfall

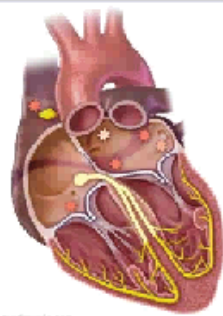




Normal ECG




The electrical system of the heart is made up of several parts that communicate with one another to signal the heart muscle fibers to contract.


Arrhythmias



Atrial Fibrillation



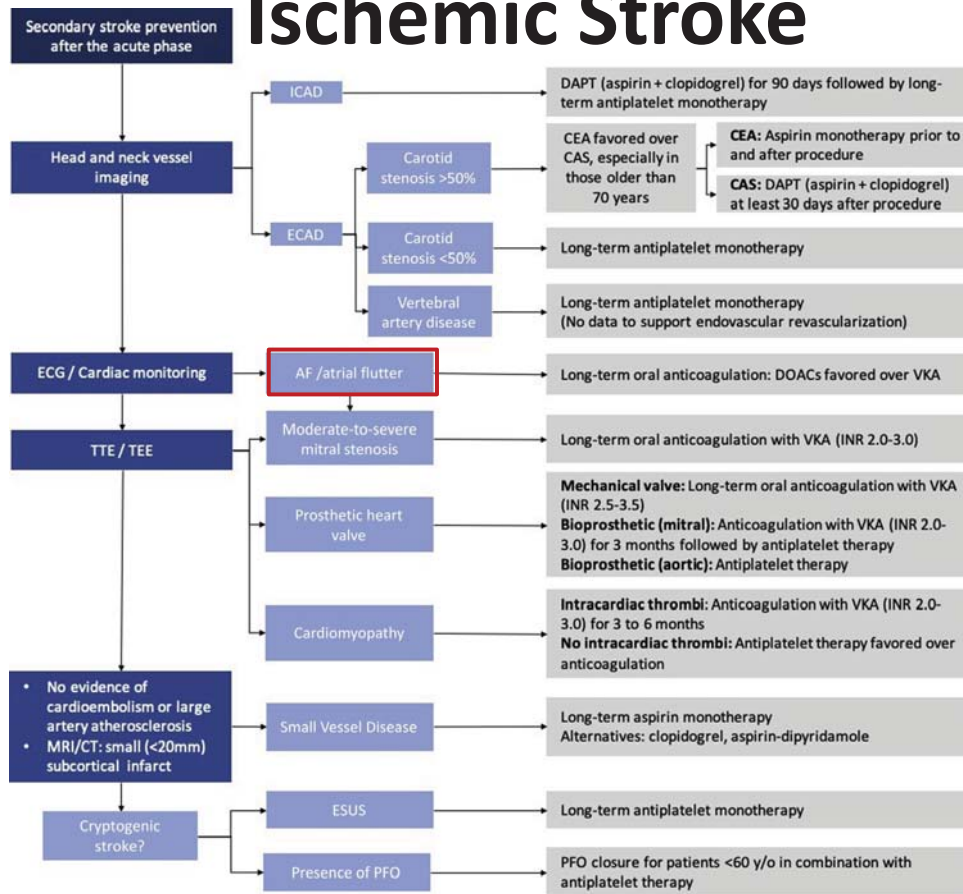
Normal ECG



Disorganized electrical pulses in the heart's upper chambers (atria) cause the rhythm of the lower chambers to be fast and irregular.

Arrhythmia origin = *

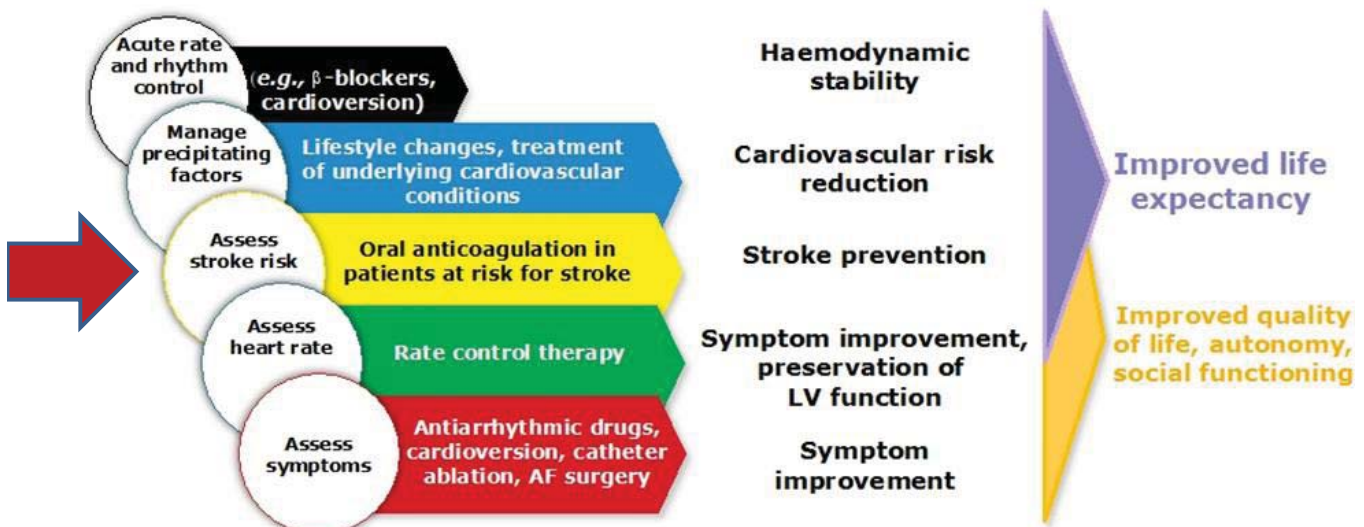
Ischemic Stroke



Treatment

Desired outcome

Patient benefit



Stroke prevention in patients with atrial fibrillation (1)

| Recommendations | Class | Level |
|--|------------|----------|
| Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more. | I | A |
| Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more. | I | A |
| Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences. | IIa | B |
| Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences. | IIa | B |
| Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves. | I | B |
| When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist. | I | A |

Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe – allgemein

| Empfehlungen | Empf.-grad | Evidenz-grad |
|---|------------|--------------|
| Antithrombotische Therapie zur Thrombembolieprophylaxe wird bei allen Patienten mit AF empfohlen, mit Ausnahme der Patienten (männlich und weiblich) mit niedrigem Risiko („lone atrial fibrillation“, Alter < 65 Jahre) oder mit Kontraindikationen zur OAK. | I | A |
| Die Wahl der antithrombotischen Therapie sollte auf den absoluten Risiken für Schlaganfall/Thrombembolie und Blutungen und dem tatsächlichen klinischen Nutzen für den individuellen Patienten basieren. | I | A |
| Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen und AF wird eine OAK mit VKA empfohlen, wobei die Intensität der OAK von Klappentyp und -position abhängig ist. Für mechanische Prothesen in Mitralposition soll die INR mindestens 3,0 und in Aortenposition mindestens 2,5 betragen. | I | B |
| Die antithrombotische Therapie bei Vorhofflattern soll vergleichbar der bei AF durchgeführt werden. | I | C |
| Der CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score wird zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos bei nicht-valvulärem AF empfohlen. | I | A |
| Für Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score = 0 (d.h. Alter < 65 Jahre mit lone atrial fibrillation), die ein niedriges Risiko und keine Risikofaktoren haben, wird keine antithrombotische Therapie empfohlen. | I | B |

Antithrombotic Drugs

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| Antiplatelet drugs | Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors | Abciximab · Eptifibatide · Tirofiban |
| | ADP receptor/P2Y ₁₂ inhibitors | <i>thienopyridines</i> (Clopidogrel · Prasugrel · Ticlopidine) · <i>nucleotide/nucleoside analogs</i> (Cangrelor · Elinogrel · Ticagrelor) |
| | Prostaglandin analogue (PGI ₂) | Beraprost · Iloprost · Prostacyclin · Treprostinil |
| | COX inhibitors | Acetylsalicylic acid/Aspirin [±] · Aloxiprin · Carbasalate calcium · Indobufen · Triflusal |
| | Thromboxane inhibitors | <i>thromboxane synthase inhibitors</i> (Dipyridamole · Picotamide) · <i>receptor antagonist</i> (Terutroban [†]) |
| | Phosphodiesterase inhibitors | Cilostazol · Dipyridamole · Triflusal |
| Anticoagulants | Other | Cloricromen · Diltazole |
| | Vitamin K antagonists (inhibit II, VII, IX, X) | <i>coumarins</i> : Acenocoumarol · Coumatetralyl · Dicoumarol · Ethyl biscoumacetate · Phenprocoumon · Warfarin [±] · <i>1,3-Indandiones</i> : Clorindione · Diphenadione · Phenindione · <i>other</i> : Ticloamarol |
| | Factor Xa inhibitors (with some II inhibition) | Heparin group/ glycosaminoglycans/ (bind antithrombin) <i>low molecular weight heparin</i> (Bemiparin · Certoparin · Dalteparin · Enoxaparin · Nadroparin · Parnaparin · Reviparin · Tinzaparin) · <i>oligosaccharides</i> (Fondaparinux · Idraparinux) · <i>heparinoid</i> (Danaparoid · Dermatan sulfate · Sulodexide) |
| | Direct thrombin (II) inhibitors | Direct Xa inhibitors <i>xabans</i> (Apixaban · Betrixaban · Edoxaban · Otamixaban · Rivaroxaban) |
| | Other | <i>bivalent</i> : Hirudin (Bivalirudin · Desirudin · Lepirudin) · <i>univalent</i> : Argatroban · Dabigatran · Melagatran [†] · Ximelagatran [‡] Antithrombin III · Defibrotide · Protein C (Drotrecogin alfa) · Ramatroban · REG1 |
| Thrombolytic drugs/ fibrinolytics | <i>plasminogen activators</i> : <i>r-tPA</i> (Alteplase · Reteplase · Tenecteplase) · <i>UPA</i> (Saruplase · Urokinase) · Anistreplase · Monteplase · Streptokinase [±] · <i>other serine endopeptidases</i> : Ancrod · Brinase · Fibrinolytin | |

Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism

| CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor | Points |
|--|--------|
| Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction | 1 |
| Hypertension Resting blood pressure > 140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment | 1 |
| Age 75 years or older | 2 |
| Diabetes mellitus Fasting glucose > 125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin | 1 |
| Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism | 2 |
| Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque | 1 |
| Age 65–74 years | 1 |
| Sex category (female) | 1 |





HAS-BLED

| Letter | Clinical Characteristic | Points |
|----------------------|----------------------------------|----------|
| H | Hypertension | 1 |
| A | Abnormal Liver or Renal Function | 1 or 2 |
| S | Stroke | 1 |
| B | Bleeding | 1 |
| L | Labile INR | 1 |
| E | Elderly (age > 65) | 1 |
| D | Drugs or Alcohol | 1 or 2 |
| Maximum Score | | 9 |

HEMORR₂HAGES

| Letter | Clinical Characteristic | Points |
|----------------------|------------------------------------|-----------|
| H | Hepatic or Renal Disease | 1 |
| E | Ethanol Abuse | 1 |
| H | Hemoglobin | 1 |
| O | Older Age | 1 |
| R | Reduced Platelet Count or Function | 1 |
| R | Rebleeding Risk | 2 |
| H | Hypertension | 1 |
| A | Anemia | 1 |
| G | Genetic Factors | 1 |
| E | Excessive Fall Risk | 1 |
| S | Stroke | 1 |
| Maximum Score | | 12 |

NOAKs

| NOAKs (Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen) | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | Dabigatran Pradaxa® | Rivaroxaban Xarelto® | Apixaban Eliquis® | Edoxaban Lixiana® |
| Pharma-Fa. | Boehringer Ingelheim | Bayer | Pfizer Bristol-Myers Squibb | Daiichi Sankyo |
| Logo |  |  |  |  |
| Ziel | Thrombin = FII | Faktor Xa | Faktor Xa | Faktor Xa |
| Prophylaxe | 1x110-220mg | 1x10mg | 2x2,5mg | 1x60mg (JPN) |
| VHF | 2x150mg | 1x20mg | 2x5mg | 1x60mg |
| VTE-Therapie | 2x150mg nach 5d NMH | 2x15mg f 3Wo dann 1x20mg | 2x10mg f 7d dann 2x5mg f 6Mo dann 2x2,5mg | 1x60mg nach 5d NMH |
| Wirk-Max | 2h | 2-4h | 3h | 1-2h |
| HWZ | 14-17h | 9-13h | 9-14h | 9-11h |
| Elimination | 80% renal | 33% renal | 25% renal | 50% renal |
| KI bei Krea-Cl | < 30 ml/min | < 15 ml/min | < 15 ml/min | < 15 ml/min |

Anticoagulant therapies for deep vein thrombosis and pulmonary embolism

| | Route of administration | Renal clearance | Half-life | Initial treatment dosing | Maintenance treatment dosing | Extended treatment dosing |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|--|--|------------------------------|---------------------------|
| Unfractionated heparin | Intravenous | ~30% | ~1-5 h | Maintain aPTT 1.5-times upper limit of normal | .. | .. |
| Low-molecular-weight heparin | Subcutaneous | ~80% | 3-4 h | Weight-based dosing | Weight-based dosing* | .. |
| Fondaparinux | Subcutaneous | 100% | 17-21 h | Weight-based dosing | Weight-based dosing | .. |
| Vitamin K antagonists | Oral | Negligible | Acenocoumarol 8-11 h; warfarin 36 h; phenprocoumon 160 h | Target at INR at 2.0-3.0 and give parallel heparin treatment for at least 5 days | Maintain INR at 2.0-3.0 | Maintain INR at 2.0-3.0 |
| Dabigatran | Oral | ~80%† | 14-17 h | Requires at least 5 days heparin lead-in | 150 mg twice a day | 150 mg twice a day |
| Rivaroxaban | Oral | ~33%‡ | 7-11 h | 15 mg twice a day for 3 weeks | 20 mg once a day | 20 mg once a day |
| Apixaban | Oral | ~25%‡ | 8-12 h | 10 mg twice a day for 1 week | 5 mg twice a day | 2.5 mg twice a day |
| Edoxaban | Oral | ~35%‡ | 6-11 h | Requires at least 5 days heparin lead-in | 60 mg once a day§ | 60 mg once a day§ |
| Aspirin | Oral | ~10% | 15 min | .. | .. | 80-100 mg once a day |

aPTT=activated partial thromboplastin time. INR=international normalised ratio. *Treatment with low-molecular-weight heparin is recommended for patients with active cancer and pregnant women. †Dabigatran is contraindicated in patients with a creatinine clearance below 30 mL per min. ‡Apixaban, edoxaban, and rivaroxaban are contraindicated in patients with a creatinine clearance below 15 mL per min. §The recommended edoxaban dose is 30 mg once a day for patients with a creatinine clearance of 30-50 mL per min, a bodyweight less than or equal to 60 kg, or for those on certain strong P-glycoprotein inhibitors.

nOAKs

| | Dabigatran (RE-LY) ^{70,71} | Rivaroxaban (ROCKET-AF) ³ | Apixaban (ARISTOTLE) ⁴ |
|------------------------------|---|---|---|
| Drug characteristics | | | |
| Mechanism | Oral direct thrombin inhibitor | Oral direct factor Xa inhibitor | Oral direct factor Xa inhibitor |
| Bioavailability, % | 6 | 60-80 | 50 |
| Time to peak levels, h | 3 | 3 | 3 |
| Half-life, h | 12-17 | 5-13 | 9-14 |
| Excretion | 80% renal | 2/3 liver, 1/3 renal | 25% renal, 75% faecal |
| Dose | 150 mg b.i.d. | 20 mg o.d. | 5 mg b.i.d. |
| Dose in renal impairment | 110 mg b.i.d. | 15 mg o.d. (if CrCl 30-49 mL/min) | 2.5 mg b.i.d. |
| Special considerations | Intestinal absorption is pH-dependent and is reduced in patients taking proton pump inhibitors Increased risk of bleeding in patients taking verapamil/amiodarone/quinidine/ketoconazole | Higher levels expected in patients with renal or hepatic failure Activity lower in fasted patients so should be taken after food | |
| Study characteristics | | | |
| Study design | Randomized, open-label | Randomized, double-blind | Randomized, double-blind |
| Number of patients | 18 111 | 14 264 | 18 201 |
| Follow-up period, years | 2 | 1.9 | 1.8 |
| Randomized groups | Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg b.i.d., 110 mg b.i.d.) | Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg o.d. | Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg b.i.d. |

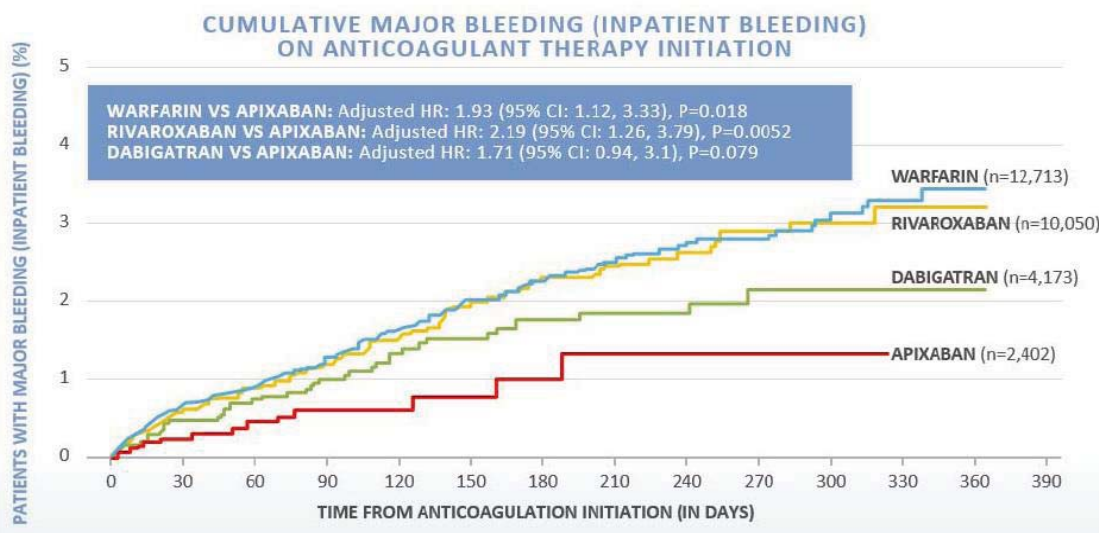
Langzeitdaten von > 200.000 Patienten

| Relatives Risiko Pradaxa® vs Warfarin | FDA Medicare Studie ¹ >134 000 Patienten | Zwei US Krankenversicherungen ² >38 000 Patienten | US Verteidigungsministerium ³ >25 000 Patienten | Dänisches Register ^{4, 5} >20 000 Patienten |
|---------------------------------------|--|---|---|---|
| Schlaganfall | ▼ | ● | ▼ | — |
| Intrakranielle Blutung | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| Schwere Blutung | ● | ▼ | ● | ▼ |
| GI Blutung | ▲ | ● | ● | ● |
| Myokardinfarkt | ● | ● | ▼ | ● |
| Mortalität | ▼ | — | ▼ | — |

▼ geringer ● gleich ▲ höher — nicht untersucht

6
3

NOAK - Inzidenz einer ersten schweren Blutung in der Praxis



Sensitivity Analysis full dose:

Warfarin vs Apixaban 5mg (n=2057; 85,6%): Adjusted HR: 1.62, 95% CI: 1.20 – 2.18, P=0.0015
Rivaroxaban vs Apixaban 20mg (n=8066; 80,3%) Adjusted HR: 2.06, 95% CI: 1.11 – 3.84, P=0.0226
Dabigatran vs Apixaban 150mg (n=3768; 90,3%) Adjusted HR: 1.56, 95% CI: 0.79 – 3.04, P=0.1977

Clinical use of rivaroxaban, apixaban and edoxaban*: relevant pharmacological interactions.

| Drugs to be avoided | Drugs to be used with caution | Drugs of free use | Drugs that enhance the effect | Drugs that impair the effect |
|--|--|---|--|---|
| Amiodarone ^c Chloramphenicol ^a Clarithromycin ^{a,c} Cyclosporine ^c Dronedarone ^c Itraconazole ^a Ketoconazole ^a Quinidine ^c Quinine Ritonavir ^a Verapamil ^c | Carbamazepine ^b Hypericum perforatum ^{d,b} Phenytoin ^{d,b} Rifampicin ^d | Atorvastatin Clarithromycin Digoxin Erythromycin Fluconazole Midazolam | Azithromycin Clarithromycin Cyclosporine Diltiazem Dronedarone ^c Erythromycin Itraconazole Ketoconazole Naproxen Quinidine Ritonavir Systemic Antifungals Verapamil | Carbamazepine Hypericum Perforatum Phenobarbital Phenytoin Rifampicin Co-administration of apixaban with rifampicin causes a significant decrease in mean AUC and Cmax of apixaban. |
| <p>Concomitant treatment with edoxaban is also contraindicated in subjects receiving erythromycin and azithromycin.</p> | | | <p>The dose of edoxaban should be halved when the drug is co-administered with dronedarone, quinidine, or verapamil. No dose adjustment is required for amiodarone.</p> | |

^a Inhibitors of Cytochrome P450 iso-enzyme (CYP3A4).

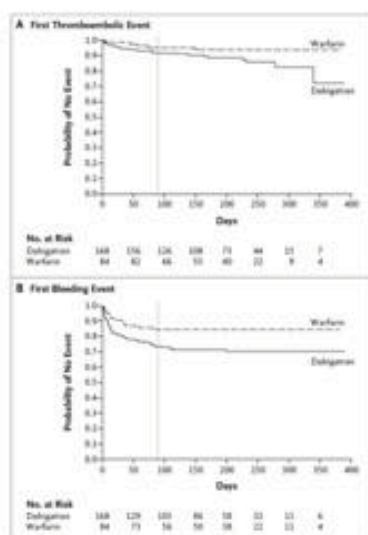
^b Inducers of Cytochrome P450 iso-enzyme (CYP3A4).

^c Inhibitors of P-glycoprotein (P-gp).

^d Inducers of P-glycoprotein (P-gp).

DOAK bei mechanischen Klappenerstaz **kontraindiziert**

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves



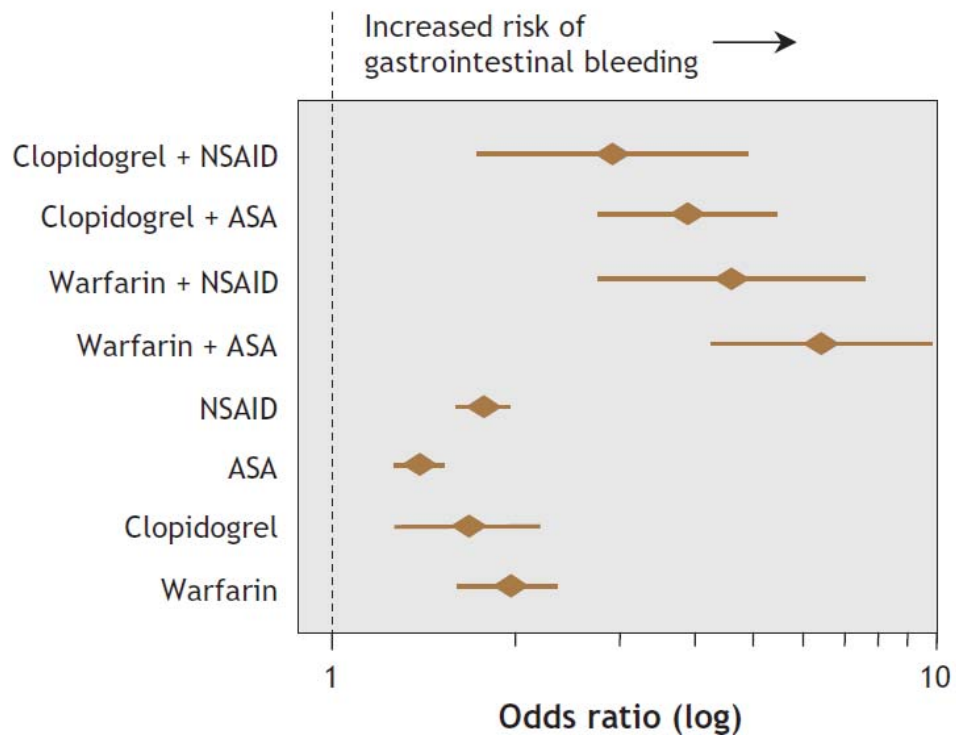
Conclusions

The use of dabigatran in patients with mechanical heart valves was associated with increased rates of thromboembolic and bleeding complications, as compared with warfarin, thus showing no benefit and an excess risk.

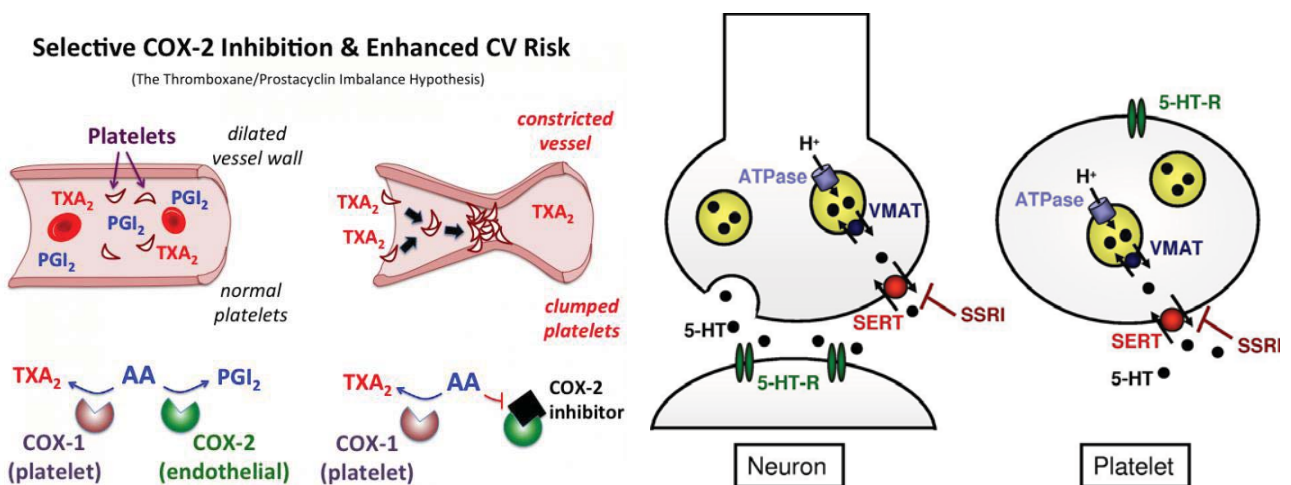


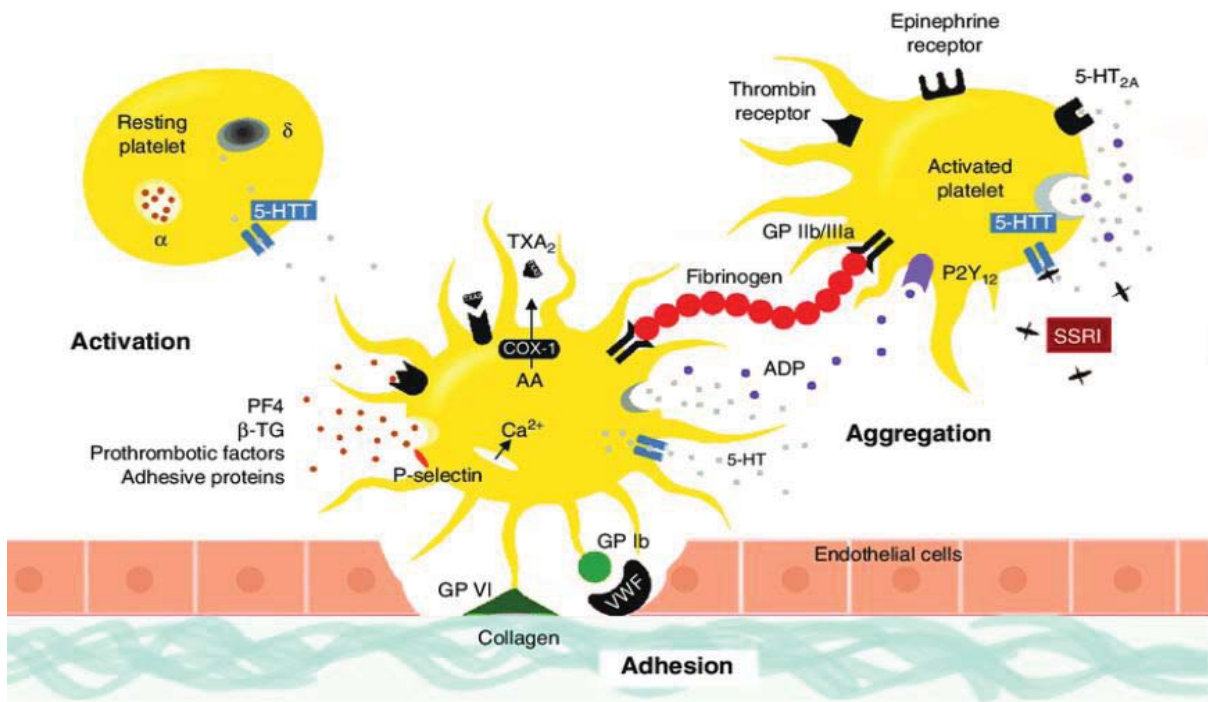
INTERAKTIONEN

Increased risk of gastrointestinal bleeding



Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer





Steps in platelet aggregation and role of serotonin. Collagen exposed after endothelium damage (among other factors) stimulates platelet activation and adhesion to the vascular wall. Upon activation a change in platelet shape is observed. The content of intraplatelet granules is released, including serotonin (5-HT) from δ granules and thromboxane A₂ (TXA₂) produced from arachidonic acid (AA). All these phenomena are calcium (Ca²⁺)-dependent and subsequently amplify platelet activation. Glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptors are then expressed in platelet membrane to bind fibrinogen, the common pathway for platelet aggregation. Serotonin acts on 5-HT_{2A} receptors located in the vascular wall and platelets, and it is then recaptured by a specific serotonin reuptake transporter (5-HTT) in the cell membrane. The density of 5-HTT depends on polymorphic genetic variants. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) block 5-HTT, leading to a depletion of the serotonin content of platelets over time, partially impairing their functionality. GP Ib is the platelet receptor for von Willebrand factor (VWF), GP VI is the platelet receptor for collagen, P-selectin is a cell adhesion molecule released by the endothelium and P2Y₁₂ is the platelet receptor for adenosine diphosphate (ADP). b-TG = b-thromboglobulin; COX-1 = cyclo-oxygenase-1; PF4 = platelet factor 4.

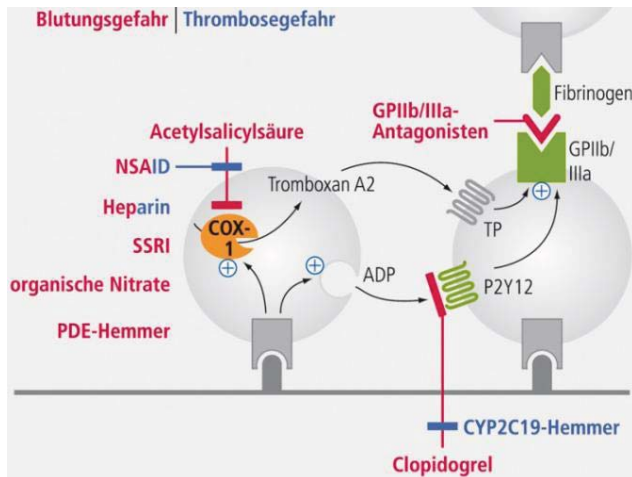


Regulatory History: NSAID-associated Cardiovascular Thrombotic Events

Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee
 and Drug Safety and Risk Communication Advisory Committee
 April 24-25, 2018

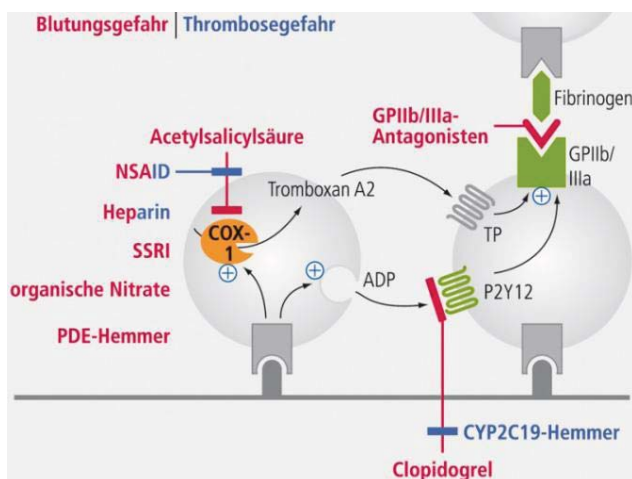
Judith A. Racoosin, MD, MPH
 Deputy Director for Safety
 Division of Anesthesia, Analgesia, and Addiction Products

COX Inhibition by Aspirin & NSAIDS



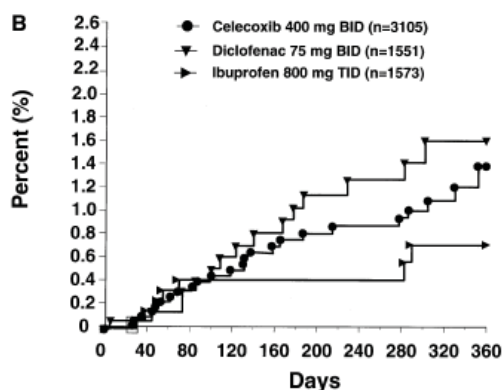
- Aspirin irreversibly acetylates and inhibits COX-1; it also acetylates COX-2, but modifies its activity
- Platelets cannot replace the inactivated COX-1 and are affected by lower doses of aspirin than other tissues
- NSAIDS have differing specificity for COX-1 vs. COX-2 NSAID binding to COX is concentration-dependent
- if an NSAID already occupies the internal COX-1 binding site, aspirin cannot access its acetylation site

COX Inhibition by Aspirin & NSAIDS



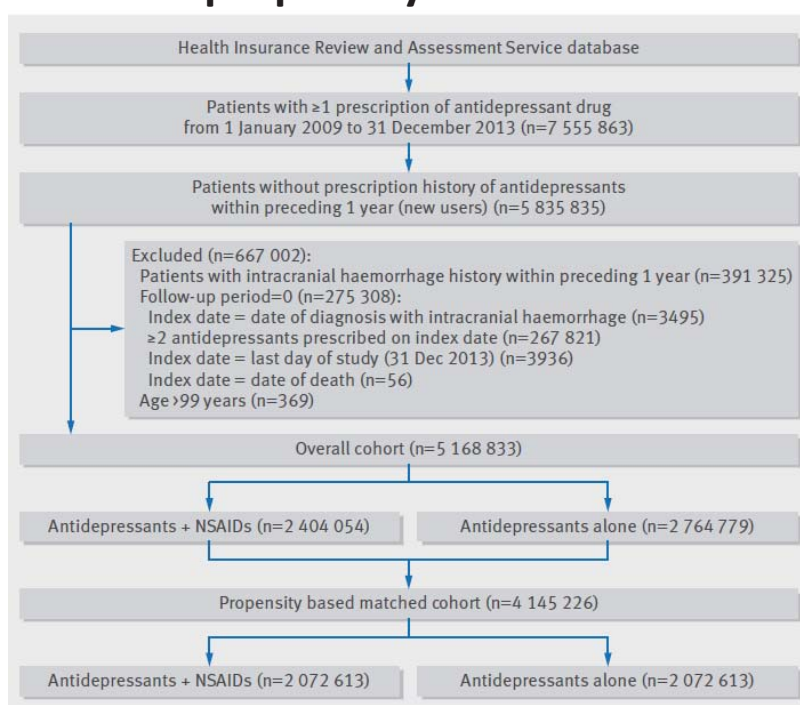
- Interaction between aspirin and naproxen is evident
- Interaction is greater when naproxen is dosed 30 min prior to aspirin
- Interaction is also evident (at trough) even when naproxen is dosed 8 hours prior to aspirin
- Interaction is minimized when aspirin is taken 30 min prior to naproxen
-

NSAIDs-associated thrombotic CV risk



- Based on FDA's review and the advisory committees' recommendations, the prescription NSAID labels were revised to reflect the following information regarding CV risk: Time to event:
- The risk of heart attack or stroke can occur as early as the first weeks of using an NSAID. The **risk may increase with longer use** of the NSAID.
- Dose-response: The **risk appears greater at higher doses**.
- Product-specific risk: The accrued evidence suggests that CV risk is not the same for all NSAIDs; however, there is not adequate information to determine whether the risk of any particular NSAID is definitely higher or lower than that of any other particular NSAID.

Risk of **intracranial haemorrhage** in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study



Risk of 30 day intracranial haemorrhage with combined use of antidepressants and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), compared with antidepressant use without NSAIDs, in propensity based matched cohort

| Subgroup | Antidepressants only | | | Antidepressants + NSAIDs | | | Hazard ratio (95% CI) | | P value |
|--------------------------------|----------------------|--------------|--|--------------------------|--------------|--|-----------------------|--------------------|---------|
| | Sum of person years | No of events | Incidence rate per 1000 person years* (95% CI) | Sum of person years | No of events | Incidence rate per 1000 person years* (95% CI) | Unadjusted | Adjusted† | |
| Overall | 106 858 | 169 | 1.6 (1.36 to 1.84) | 99 978 | 573 | 5.7 (5.28 to 6.22) | 1.9 (1.69 to 2.24) | 1.6 (1.32 to 1.85) | <0.001 |
| Antidepressant exposure | | | | | | | | | |
| TCA | 37 803 | 57 | 1.5 (1.16 to 1.95) | 53 017 | 307 | 5.8 (5.18 to 6.48) | 2.2 (1.75 to 2.66) | 1.7 (1.33 to 2.13) | 0.770‡ |
| The rest | 69 055 | 112 | 1.6 (1.35 to 1.95) | 46 961 | 266 | 5.7 (5.02 to 6.39) | 2.3 (1.86 to 2.83) | 1.6 (1.27 to 2.03) | |
| SSRI | 27 165 | 35 | 1.3 (0.93 to 1.79) | 12 002 | 82 | 6.8 (5.50 to 8.48) | 3.4 (2.86 to 3.98) | 1.4 (1.17 to 1.72) | 0.678‡ |
| The rest | 79 693 | 134 | 1.7 (1.42 to 1.99) | 87 977 | 491 | 5.6 (5.11 to 6.10) | 2.5 (2.14 to 2.98) | 1.5 (1.27 to 1.86) | |
| SNRI | 3255 | 14 | 4.3 (2.55 to 7.26) | 2715 | 12 | 4.4 (2.51 to 7.78) | 0.5 (0.43 to 0.58) | 0.4 (0.32 to 0.46) | 0.190‡ |
| The rest | 103 603 | 155 | 1.5 (1.28 to 1.75) | 97 264 | 561 | 5.8 (5.31 to 6.27) | 2.3 (2.02 to 2.70) | 1.5 (1.31 to 1.83) | |

SNRI=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (including duloxetine, milnacipran, and venlafaxine); SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors (including citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline); TCA=tricyclic antidepressants (including amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dothiepin (dosulepin), imipramine, nortriptyline, and quinupramine).

*Incidence rate=(No of events/sum of person years)×1000; 95% CI calculated assuming Poisson distribution.

†Adjusted for dementia, warfarin, heparin group, and steroids as time varying covariates, using matched Cox regression models; death was treated as competing risk.

| History of comorbidities in previous year | | | | | | | |
|--|---|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|--------|
| Diabetes | | 317 803 (11.5) | 328 821 (13.7) | 0.066 | 259 458 (12.5) | 262 238 (12.7) | 0.004 |
| Chronic obstructive pulmonary disease | | 365 336 (13.2) | 389 601 (16.2) | 0.085 | 309 763 (14.9) | 311 016 (15.0) | 0.002 |
| Hypertension | | 639 433 (23.1) | 722 923 (30.1) | 0.158 | 550 910 (26.6) | 556 677 (26.9) | 0.006 |
| Dyslipidaemia | | 93 395 (3.4) | 96 412 (4.0) | 0.034 | 77 404 (3.7) | 77 529 (3.7) | 0.000 |
| Osteoarthritis | | 426 466 (15.4) | 734 486 (30.6) | 0.365 | 422 387 (20.4) | 426 940 (20.6) | 0.005 |
| Rheumatoid arthritis | | 40 484 (1.5) | 90 765 (3.8) | 0.145 | 40 156 (1.9) | 41 115 (2.0) | 0.003 |
| Osteoporosis | | 167 656 (6.1) | 256 709 (10.7) | 0.167 | 159 519 (7.7) | 162 192 (7.8) | 0.005 |
| Alcohol related disorder | ★ | 63 306 (2.3) | 40 934 (1.7) | -0.042 | 36 575 (1.8) | 38 482 (1.9) | 0.007 |
| Ischaemic heart disease | | 139 364 (5.0) | 138 095 (5.7) | 0.031 | 110 828 (5.3) | 112 211 (5.4) | 0.003 |
| Chronic kidney disease | | 43 487 (1.6) | 31 496 (1.3) | -0.022 | 27 789 (1.3) | 28 242 (1.4) | 0.002 |
| Peptic ulcer | | 477 039 (17.3) | 475 766 (19.8) | 0.065 | 384 642 (18.6) | 388 098 (18.7) | 0.004 |
| Dementia | | 39 397 (1.4) | 24 019 (1.0) | -0.039 | 21 360 (1.0) | 22 918 (1.1) | 0.007 |
| Non-alcoholic liver disease | | 237 558 (8.6) | 215 575 (9.0) | 0.013 | 182 140 (8.8) | 182 549 (8.8) | 0.001 |
| Schizophrenia | | 40 604 (1.5) | 11 454 (0.5) | -0.101 | 10 559 (0.5) | 11 432 (0.6) | 0.006 |
| Neoplasm | | 390 653 (14.1) | 352 173 (14.6) | 0.015 | 306 991 (14.8) | 304 632 (14.7) | -0.003 |
| HIV infection | | 160 (0.0) | 92 (0.0) | -0.003 | 81 (0.0) | 87 (0.0) | 0.000 |
| Transplantation | | 2406 (0.1) | 1012 (0.0) | -0.018 | 1094 (0.1) | 1010 (0.0) | -0.002 |
| Atrial fibrillation | ★ | 2383 (0.1) | 2168 (0.1) | 0.001 | 1786 (0.1) | 1820 (0.1) | 0.001 |
| Heart failure | | 27 399 (1.0) | 29 118 (1.2) | 0.021 | 22 068 (1.1) | 22 548 (1.1) | 0.002 |
| Disease of arteries | | 144 540 (5.2) | 181 391 (7.5) | 0.095 | 130 172 (6.3) | 131 913 (6.4) | 0.003 |
| Disease of veins | | 125 143 (4.5) | 130 618 (5.4) | 0.042 | 105 024 (5.1) | 105 291 (5.1) | 0.001 |
| Drug use in previous year | | | | | | | |
| Low dose aspirin (B01AC06) | | 307 216 (11.1) | 339 112 (14.1) | 0.090 | 259 218 (12.5) | 262 403 (12.7) | 0.005 |
| Warfarin (B01AA) | | 1 345 295 (48.7) | 1 466 106 (61.0) | 0.250 | 1 174 364 (56.7) | 1 180 344 (56.9) | 0.006 |
| Heparin group (B01AB) | | 13 362 (0.5) | 11 076 (0.5) | -0.003 | 9 507 (0.5) | 9 623 (0.5) | 0.001 |
| Platelet aggregation inhibitors (B01AC) | | 61 082 (2.2) | 56 828 (2.4) | 0.010 | 45 986 (2.2) | 46 428 (2.2) | 0.001 |
| Antithrombotic enzymes (B01AD) | | 149 681 (5.4) | 168 921 (7.0) | 0.067 | 125 779 (6.1) | 127 661 (6.2) | 0.003 |
| Direct thrombin inhibitors (B01AE) | ★ | 1 002 (0.0) | 711 (0.0) | -0.004 | 662 (0.0) | 656 (0.0) | 0.000 |
| Direct factor Xa inhibitors (B01AF) | | 72 (0.0) | 54 (0.0) | -0.001 | 50 (0.0) | 50 (0.0) | 0.000 |
| Other antithrombotic agents (B01AX) | | 1294 (0.0) | 4388 (0.2) | 0.040 | 1289 (0.1) | 1360 (0.1) | 0.001 |
| Steroids (H02AB) | | 272 (0.0) | 679 (0.0) | 0.013 | 268 (0.0) | 268 (0.0) | 0.000 |

NOAK - Inzidenz einer ersten schweren Blutung in der Praxis

| CHARACTERISTICS | APIXABAN (N=2,402) | | DABIGATRAN (N=4,173) | | RIVAROXABAN (N=10,050) | | WARFARIN (N=12,713) | | P - VALUE |
|---|-----------------------|--------|-------------------------|--------|---------------------------|--------|------------------------|--------|-----------|
| | MEAN/N | (SD) % | MEAN/N | (SD) % | MEAN/N | (SD) % | MEAN/N | (SD) % | |
| Congestive heart failure | 486 | 20.23 | 845 | 20.25 | 1,955 | 19.45 | 3,476 | 27.34 | <0.0001 |
| Diabetes | 643 | 26.77 | 1,153 | 27.63 | 2,687 | 26.47 | 4,043 | 31.8 | <0.0001 |
| Hypertension | 1,746 | 72.69 | 2,941 | 70.48 | 7,112 | 70.77 | 9,287 | 73.05 | 0.0002 |
| Renal disease | 182 | 7.58 | 306 | 7.33 | 809 | 8.05 | 1,806 | 14.63 | <0.0001 |
| Myocardial infarction | 146 | 6.08 | 213 | 5.1 | 531 | 5.28 | 805 | 6.33 | 0.0014 |
| Dyspepsia or stomach discomfort | 326 | 13.57 | 513 | 12.29 | 1,469 | 14.62 | 1,906 | 14.99 | 0.0001 |
| Peripheral vascular disease | 919 | 38.26 | 1,314 | 31.49 | 3,330 | 33.13 | 5,075 | 39.92 | <0.0001 |
| Stroke or transient ischaemic attack | 255 | 10.62 | 384 | 9.2 | 904 | 9.0 | 1,555 | 12.23 | <0.0001 |
| Coronary artery disease | 831 | 34.6 | 1,200 | 28.76 | 2,980 | 29.65 | 4,333 | 34.08 | <0.0001 |
| Prior bleeding history | 275 | 11.45 | 457 | 10.95 | 1,285 | 12.79 | 2,046 | 16.09 | <0.0001 |
| CHADS ₂ Score, Mean (SD) | 1.78 | (1.21) | 1.66 | (1.19) | 1.66 | (1.20) | 2.05 | (1.26) | <0.0001 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, Mean SD | 2.83 | (1.64) | 2.58 | (1.65) | 2.62 | (1.65) | 3.22 | (1.65) | <0.0001 |

Lip GYP et al. Vorgestellt auf dem ESC Kongress 2015; London, UK. Poster P6217

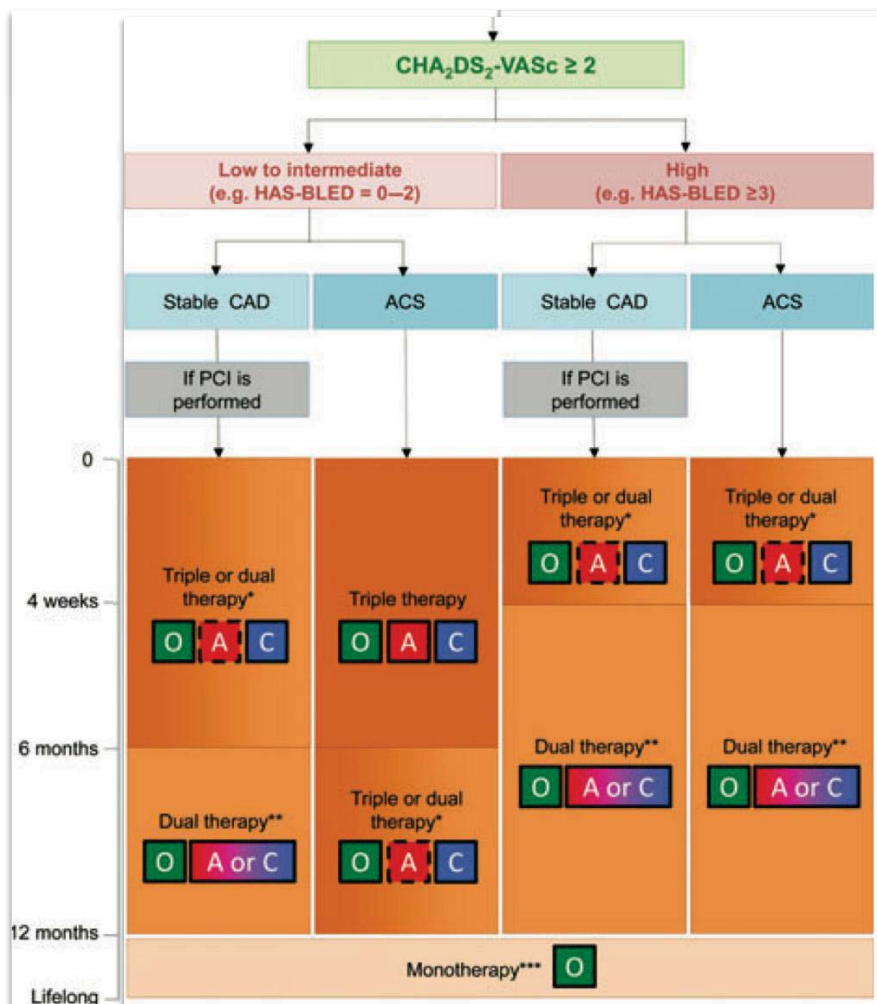
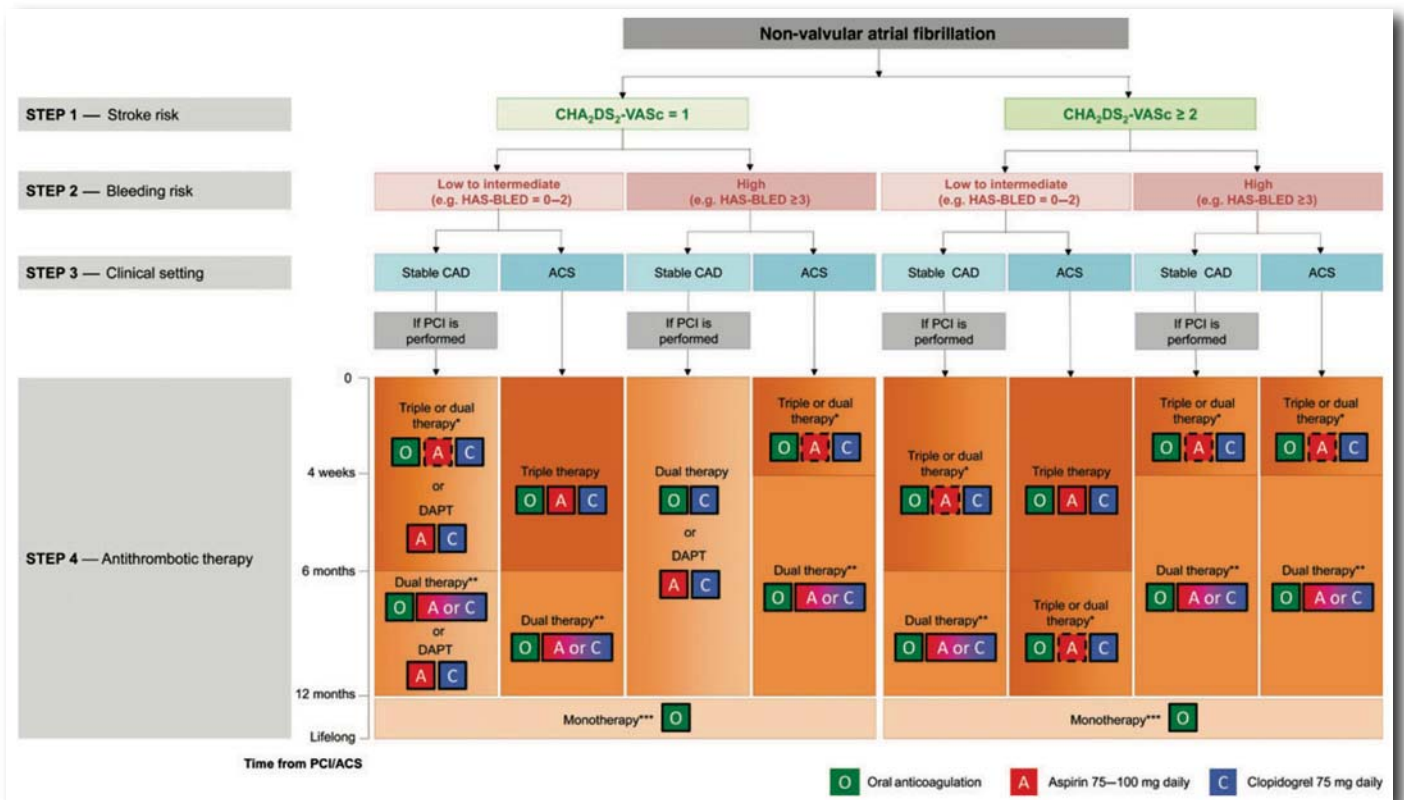
European Heart Journal Advance Access published August 25, 2014



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu298

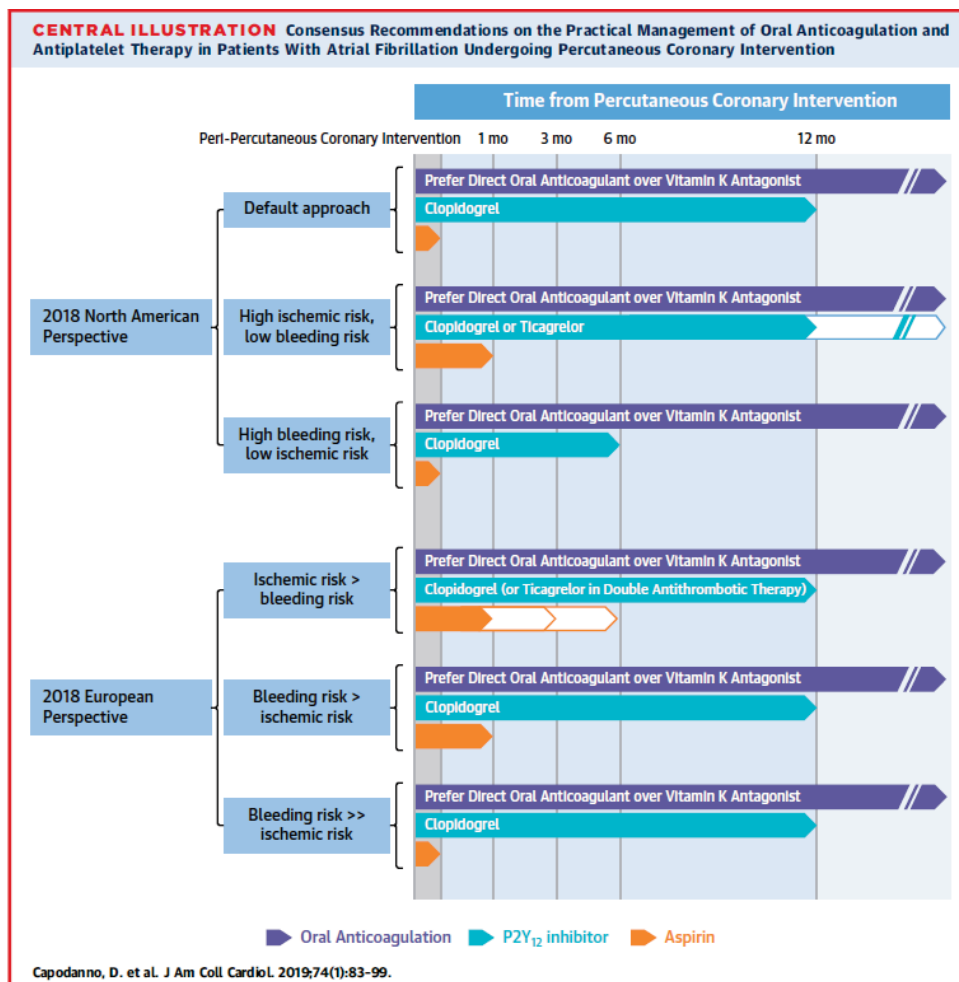
CURRENT OPINION

Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)

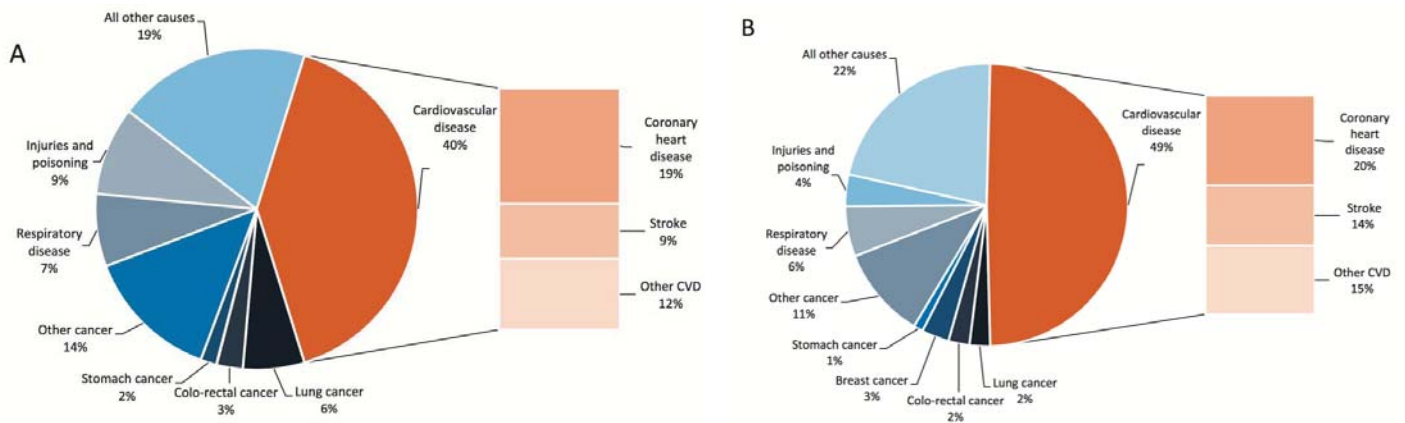


HAS-BLED Score

| Letter | Clinical characteristic ^a | Points awarded |
|----------|--|------------------|
| H | Hypertension | 1 |
| A | Abnormal renal and liver function (1 point each) | 1 or 2 |
| S | Stroke | 1 |
| B | Bleeding | 1 |
| L | Labile INRs | 1 |
| E | Elderly (e.g. age >65 years) | 1 |
| D | Drugs or alcohol (1 point each) | 1 or 2 |
| | | Maximum 9 points |



Deaths due to major causes in (A) men and (B) women in Europe



Danke für die Aufmerksamkeit



Thrombose

Blutung

PATIENT

Vortrag 6: 13. Oktober 2019 um 09.25 Uhr

Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, aktuelle Therapieansätze

Prim. Dr. Johann Mikl

Ärztlicher Leiter des Rehabilitationszentrums Felbring
für Herz-Kreislaufkrankungen der PVA

BLUTHOCHDRUCK @ HERZINSUFFIZIENZ

AKTUELLE THERAPIEANSÄTZE

Prim. Johannes Mikl, RZ - Felbring

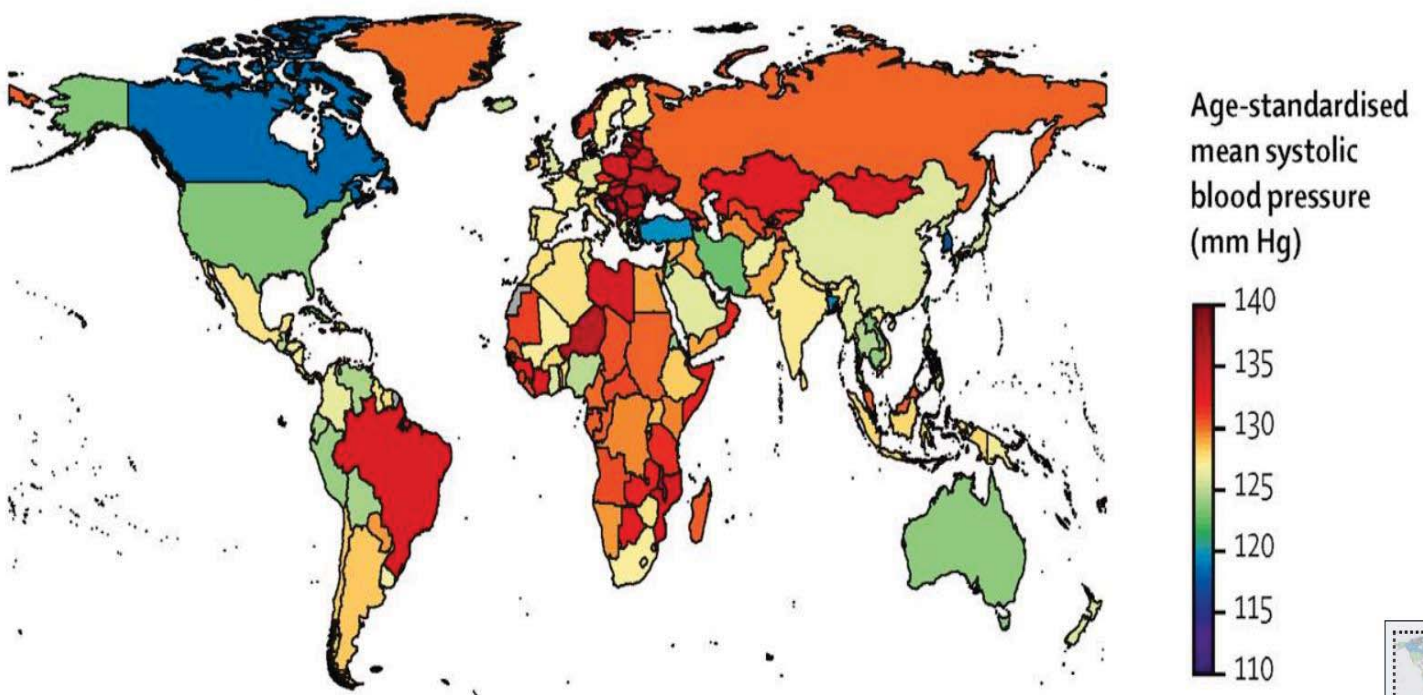


Prim. Dr. Johannes Mikl



ARTERIELLE HYPERTONIE INZIDENZ – NCD Risk Factor Collaboration

Mean systolic blood pressure, men 2015



ÖSTERREICH 2015 16.8 % der FRAUEN 25.2% der MÄNNER

ARTERIELLE HYPERTONIE

Bluthochdruck im großen Kreislauf

Table 3 Classification of office blood pressure^a and definitions of hypertension grade^b

| Category | Systolic (mmHg) | | Diastolic (mmHg) |
|---|-----------------|--------|------------------|
| Optimal | <120 | and | <80 |
| Normal | 120–129 | and/or | 80–84 |
| High normal | 130–139 | and/or | 85–89 |
| Grade 1 hypertension | 140–159 | and/or | 90–99 |
| Grade 2 hypertension | 160–179 | and/or | 100–109 |
| Grade 3 hypertension | ≥180 | and/or | ≥110 |
| Isolated systolic hypertension ^b | ≥140 | and | <90 |

HYPERTONIE

Ursachen

- 1) primär, „idiopathisch“, familiär, essentiell (keine fassbare Ursache)
- 2) Sekundäre Bluthochdruckursachen :
 Nierenarterienverengung, chronische Nierenerkrankungen
 hormonproduzierende Tumoren z.B.: Phäochromozytom (Adrenalin)
 Schilddrüsenüberfunktion

HYPERTONIE Folgen

- 1) **Arteriosklerose mit**
Herzinfarkt, Schlaganfall
- 2) chronische Niereninsuffizienz >>> Dialyse
- 3) Veränderungen an den Augen : „Fundus hypertonicus“
- 4) Herzmuskelverdickung – „Linksventrikelhypertrophie“
>>> dilatative Cardiomyopathie >>> Herzinsuffizienz

Symptome

- vielfach (zunächst) gar keine, deshalb
- Oft auch langes Zuwarten bis zum Therapiebeginn
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Tinnitus
- Druck im Kopf, in den Augen
- ev. Im Brustkorb

THERAPIE

- 1) Behandlung sek. Bluthochdruckursachen
- 2) regelmässig Bewegung / Ausdauertraining
- 3) Umstellung von Ernährungsgewohnheiten
(Kochsalz, Coffein, Thein, Cola, Red Bull ...)
- 4) Stressreduktion
- 5) Entspannungstechniken (z.B.:Autogenes Training, Chi Gong, Yoga ...)
- 6) medikamentöse Therapie

Blutdrucksenker

- ACE –HEMMER
- SARTANE
- CALCIUMANTAGONISTEN
- BETABLOCKER
- ALPHABLOCKER
- DIURETIKA
- Zentralwirksame Blutdrucksenker
- Nitrate und ähnliche Substanzen
- (Phosphodiesterasehemmer zB.: Sildenafil,Tadalafil...)

ACE –Hemmer

(Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyms,
welches inaktives Angiotensin I in aktives Angiotensin II verwandelt)

- In Österreich gängig :
- Enalapril , Lisinopril, Ramipril
- Klinisch relevante Nebenwirkungen :
Reizhusten
Quincke Ödem
Verschlechterung einer Niereninsuffizienz
mit Hyperkaliämie

AT I – Antagonisten „Sartane“

- beliebt:
- CANDESARTAN
- VALSARTAN
- LOSARTAN
- TELMISARTAN
- Eprosartan , Irbesartan
- Olmesartan (GI Probleme)

BETABLOCKER

- Senken Blutdruck und Puls
- Selektiv Beta 1
- ATENOLOL
- BISOPROLOL
- METOPROLOL
- Nicht selektiv Beta 1+Beta2 (Cave Asthma !)
- PROPANOLOL (Inderal)
- SOTALOL (Antiarrhythmikum)

Beta / Alpha -Blocker

- CARVEDILOL (6.25 – 12.5 – 25 – 50 mg)
- NEBIVOLOL (5mg)
- Einsatz auch bei Herzschwäche
- LABETALOL (Trandate 100mg)

Betablocker NW

- Zu langsamer Puls / AV-Blockierungen
- PSORIASIS
- KALTE HÄNDE, KALTE FÜSSE (bei Neigung zu Gefäßkrämpfen)
- ASTHMAANFALL

CALCIUMANTAGONISTEN

- (Nifedipin „Adalat“)
- AMLODIPIN
- LERCANIDIPIN
- (Nitrendipin „Baypress“)
- Mit gleichzeitiger Pulssenkung
- VERAPAMIL
- DILTIAZEM
- Nebenwirkung Beinödeme

DIURETIKA – „Entwässerungsmittel“

- HYDROCHLORTHIAZID
- INDAPAMID („Fludex“)
- XIPAMID („Aquaforil“)
- FUROSEMID
- TORASEMID
- SPIRONOLACTON („schmerzhaftes Gynäkomastie“)
- EPLERENON

ALPHABLOCKER und weitere ZENTRAL WIRKSAME BLUTDRUCKMITTEL

- DOXAZOSIN
- URAPIDIL („ebrantil“)
- CLONIDIN („Catapresan“)
- MOXONIDIN
- Reserpin
- METHYLDOPA („Aldomet“, Schwangerschafts-H.)
- (Tamsulosin, Alfuzosin – Prostata)

Nitrate und weitere Blutdrucksenker

- NITROLINGUAL Spray, ISMN Tbl
- MOLSIDOMIN, NICORANDIL
- Nicht kombinieren mit
- Phosphodiesterasehemmern zB.:
Sildenafil, Tadalafil...) kritische Blutdruckabfälle
- Altes, seltenes „Reservemittel“:
- MINOXIDIL („Loniten“)

CARDIALE INSUFFIZIENZ HERZMUSKELSCHWÄCHE



Prim. Dr. Johannes Mikl



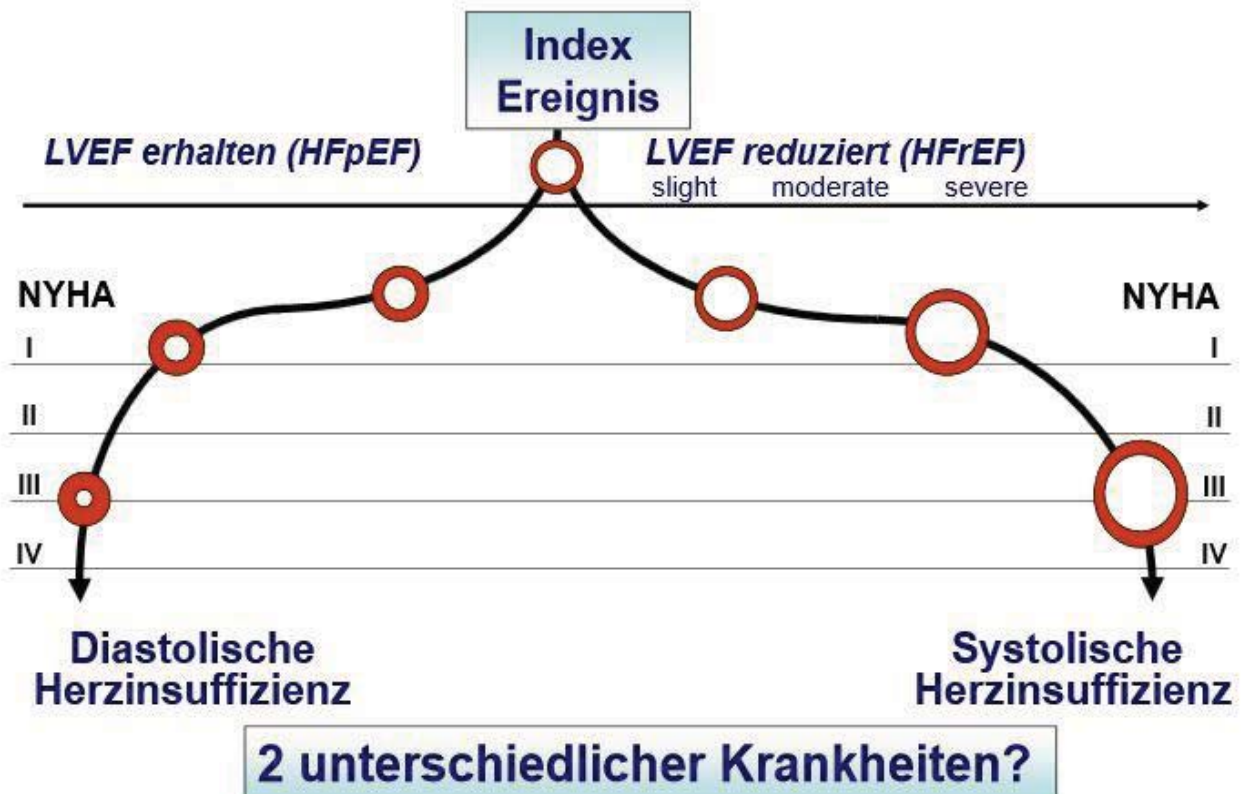
SYMPTOME DER HERZINSUFFIZIENZ

- KURZATMIGKEIT bei Belastung / Ruhe
- NYHA New York Heart Association Klasse I – IV
- Hüsteln / Husten besonders im Liegen
- Besserung in aufrechter Haltung (Orthopnoe)
- „Herzasthma“

FLÜSSIGKEITSANSAMMLUNGEN

- Rasche Gewichtszunahme
- Beinödeme, Flüssigkeit im Unterhautgewebe
- (Anasarka), Pleuraergüsse, Aszites

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz



Modified after: G. De Keulenaer, 2006

LVEF – LV-Auswurfsfraktion

- In der Vetrikulographie berechnet aus der Differenz von Diastole und Systole
- $\geq 50\%$ normal
- 40-50% geringgradig eingeschränkt
- 31-40% mittelgradig eingeschränkt
- $\leq 30\%$ hochgradig eingeschränkt
- $< 20\%$ höchstgradig eingeschränkt

Diagnostik bei Herzschwäche

- EKG, Belastungs – EKG : Infarktnarben, Hinweise auf Ischämie
- Röntgen : Herzvergrößerung, Lungenstauung
- Labor (BNP, LDH, Transaminasen, Fe-status, BB)
- ECHO: LV- Pumpfunktion, Infarktnarben, Klappenerkrankungen
- Herz – MR: LV- Pumpfunktion, Myocarditis, Amyloidose
- Herzkatheter : Ausschluss/Therapie KHK
- Spezialuntersuchungen – z.B. Myocard-Biopsie

„CARDIOMYOPATHIE“ = „Herzmuskelleiden“

1) ischämisch = durch Infarkt

2) nicht ischämisch = durch andere Ursachen

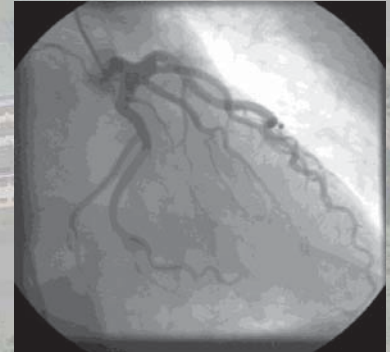
- 1 – 2 % der Bevölkerung haben eine CMP
- Ist wegen Dekompensation ein erstmaliger Spitalsaufenthalt notwendig,
- So besteht eine 50%-ige Chance, dass der Pat. innerhalb von 6 Monaten neuerlich aufgenommen werden oder stirbt
- **3 THERAPIEZIELE :**
- (- Vorbeugung)
- - Symptomverbesserung
- - Verhinderung einer Hospitalisierung
- - Mortalitätsreduktion

NICHT ISCHÄMISCHE CMP

Unauffällige Kranzgefäße

Herzmuskelschaden durch :

- 1) Entzündung (Myocarditis)
- 2) Herzklappenerkrankung
- 3) Bluthochdruck (hypertensive CMP)
- 4) Herzrasen (Tachymyopathie)
- 5) Langsamen Puls (bradycarde Herzinsuffizienz)
- 6) Toxisch (Zytostatika, Alkohol ...)
- 7) Angeboren zB.: Hypertroph obstruktive CMP
- 8) Amyloidose



MEDIKAMENTÖSE THERAPIE der HERZINSUFFIZIENZ

- 1) ACE-HEMMER / ARB >>> **ENTRESTO**
- 2) BETABLOCKER (>>> **IVABRADIN**)
- 3) **SPIRONOLACTON / EPLERENON**
- 4) Zusätzliche Entwässerung bei Bedarf

Sacubitril / Valsartan

ENTRESTO 24/26 > 49/51 > 97/103mg Tbl 1 – 0 – 1

- Neprilisin – Inhibitor
- Gegenüber dem ACE-Hemmer weiterer entscheidender Überlebensvorteil
- Neuverordnung ACE Hemmer muss 2 Tage abgesetzt werden, sonst schwere allergische Reaktion im Sinne von Angiödem
- LVEF < 35% , Niere, Kalium, Hypotonie

LEBENSSTIL - INTERVENTION SCHULUNGEN

BEWEGUNGSTHERAPIE + INTENSIVE SCHULUNG DER EIGENKOMPETENZ DER PATIENT/NNEN eine große Chance in der stationären Rehabilitation
Reduktion der Rehospitalisierungsrate (großer Zeitaufwand der sich lohnt)

| Recommendations | Class | Level |
|---|-------|-------|
| It is recommended that regular aerobic exercise is encouraged in patients with heart failure to improve functional capacity and symptoms. | I | A* |
| It is recommended that patients with heart failure are enrolled in a multidisciplinary-care management programme to reduce the risk of heart failure hospitalization. | I | A* |

* O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pin'a IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1439–1450.
Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 2011;13:347–357.

Vortrag 7: 13. Oktober 2019 um 11.25 Uhr

Ganzheitliches Schmerz- Management mit ätherischen Ölen

OA. Dr. Wolfgang Steflitsch
Ärztlicher Leiter Diversity Care, Wien

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

**GANZHEITLICHES SCHMERZMANAGEMENT
MIT ÄTHERISCHEN ÖLEN**

**EVIDENZ BASIERTE MEDIZINISCHE AROMATHERAPIE
FÜR PHARMAZIE UND INTEGRATIVE MEDIZIN**

Dr. Wolfgang Steflitsch, Facharzt für Lungenheilkunde
Ollersbach bei Neulengbach, Niederösterreich

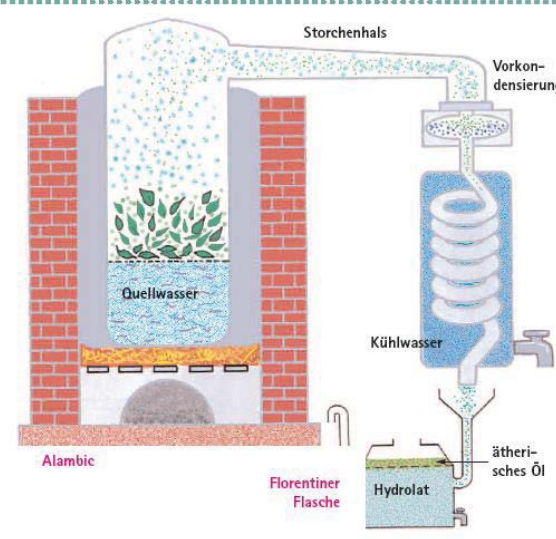
1

Inhaltsstoffe eines Phytopharmakons

- **Hauptwirkstoffe** (Effektoren),
- **Wirkstoffe oder Nebenwirkstoffe** mit Wirksamkeitsmitbestimmendem Charakter
- **Leitsubstanzen** (phytochemische Qualitätsprüfung, Identifizierung, Charakterisierung; z. B. Viridiflorol im ätherischen Pfefferminzöl)
- **Begleitstoffe** (Pharmakokinetik beeinflussende Koeffektoren; z. B. α -Bisabolol, Chamazulen im ätherischen Kamillenblütenöl)
- **Gerüststoffe** (Aufbau der Pflanzenzelle, Primärstoffwechsel) einteilen.

2

Gewinnung & Qualität · Destillation (2)



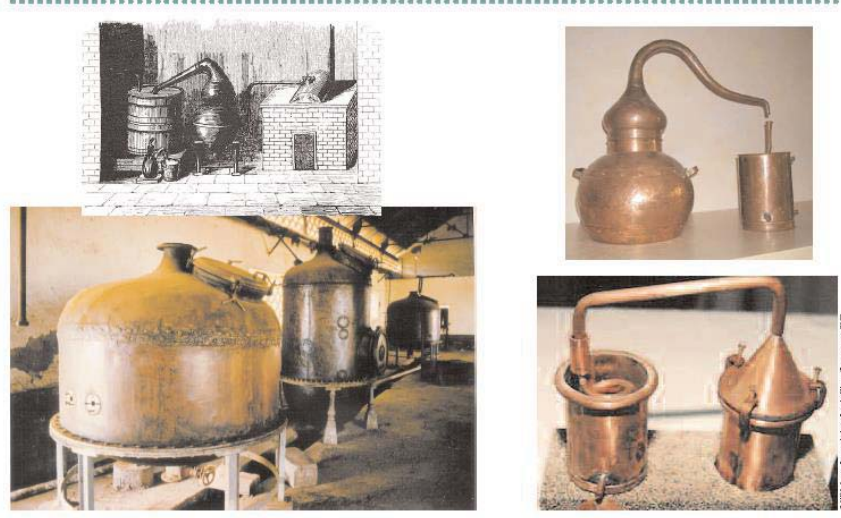
Bei der Destillation entstehen **das ätherische Öl** (fettlöslich=lipophil) und das **Hydrolat**, das ist (manchmal mehrfach) destilliertes Wasser mit wasserlöslichen (=hydrophil) Bestandteilen der Pflanze

© 2010, Aromatherapie in der Praxis, 1. Auflage, Zimmermann 2010

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 3

3

Gewinnung & Qualität · Destillation (3)



© 2010, Aromatherapie in der Praxis, 1. Auflage, Zimmermann 2010

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 4

4

Gewinnung & Qualität · Destillation (6)



Melissen- & Angelikasamen-Destillation in Bayern



© VWA, Aromatherapie in den Händen - Eliane Zimmermann 2010

5



Eliane Zimmermann

DESTILLE – Öl und Hydrolat

6

Die rationale Phytotherapie

In der Phytotherapie, einem naturwissenschaftlichen, kausalen oder symptomatischen Therapieprinzip, werden nur Wirkstoffe verwendet, die aus ganzen Pflanzen, Pflanzenteilen oder deren Zubereitungen bestehen.

Die Grundlage der Pflanzenheilkunde bilden **wissenschaftliche Erkenntnisse**. Die rationale Phytotherapie, für die es wissenschaftlich überprüfbare Unterlagen (bibliografische Belege) gibt, ist ein Teil der heutigen naturwissenschaftlichen Schulmedizin.

Kraft K., März R., Zeitschrift für Phytotherapie, 2006, 27: 279-283.

Die traditionelle Phytotherapie

„Der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird durch die praktische Erfahrung, durch Monografien und durch die Plausibilität der vorhandenen Untersuchungen und Studien zum Phytopharmakon, der Dosierung, der Art der Anwendung und der anderen Produkteigenschaften erbracht.“

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Heinz Schilcher und die weiteren Autoren des Leitfadens Phytotherapie sehen die zukunftsweisende Perspektive der Phytotherapie im Sinne von „**Salus aegroti suprema lex**“, was übersetzt bedeutet: „Das Heil des Kranken sei höchstes Gesetz.“

Heinz Schilcher (Hrsg.): Leitfaden Phytotherapie, Elsevier, Urban & Fischer, 5. Auflage, 2016.



Österreichisches
Arzneibuch
2017

Medizinische Aromatherapie



European
Pharmacopoeia
9.0
Volume 1


Auf die **Medizinische Aromatherapie**, deren Effektoren, Koeffektoren und Leitsubstanzen sich aus den Inhaltsstoffen der **ätherischen Öle**, gewonnen durch Wasserdampfdestillation oder bei Zitrusfrüchten auch durch Kaltpressung der Schalen, zusammensetzen, treffen die Bestimmungen und Grundsätze der Pflanzenheilkunde vollinhaltlich zu, da sie sowohl ein Teil der **rationalen** und der **traditionellen Phytotherapie** ist.

Im **österreichischen Arzneibuch** und in den deutschen und europäischen **Pharmakopöen** finden sich Beschreibungen von **mehr als 38 ätherischen Ölen** – Tendenz steigend!

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 20199

9

OLFAKTORISCHE WIRKUNG



Ätherische Öle besitzen einzigartige Eigenschaften, aus denen sich ihre Wirkungsweise und die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten ergeben. Durch ihre unmittelbare **Wirkung auf Zentren im Gehirn** und von dort aus auf Steuermechanismen regulieren sie psychische und physische Vorgänge.

Aus diesem Grunde wird das Aufnehmen der Düfte über Duftlampe, Aerosolgerät und Inhalation viel praktiziert.

Besonders in der **Psycho-Aromatherapie** gebraucht man diese Anwendungsart zur Behandlung von Depressionen, Schlafstörungen, Stresssymptomen und Angst.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 201910

10

BIOCHEMISCHE EFFEKTE



Die ätherischen Öle können die **Haut** durchdringen und über Bindegewebe und Lymphe in den Blutkreislauf eintreten. Von dort aus erreichen sie alle **Organsysteme**. Über Nieren und Lunge werden sie wieder ausgeschieden.

Durch ihren Kontakt mit der Haut unterstützen die ätherischen Öle diese in ihrer vielfältigen Funktion. In Form von Massagen, Raumbeduftung, Inhalationen, Bädern, Wickel und Kompressen wirken ätherische Öle gleichermaßen auf Körper, Geist und Seele.

Synergistisch und **ganzheitlich** werden Organsysteme und übergeordnete Regulationszentren optimal harmonisiert und die **Selbsteilungskräfte** gefördert.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

11

11

Möglichkeiten und Grenzen der Medizinischen Aromatherapie



Im Leitfaden Phytotherapie 2016 wird als Grundvoraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Wirksamkeit des betreffenden pflanzlichen Arzneimittels die Standardisierung der jeweiligen Arzneipflanzenzubereitung genannt. Darunter versteht man den genau einzuhaltenden Herstellungsvorgang, z. B. Wasserdampfdestillation, von der Qualität der Pflanze oder des Pflanzenteils bis zum endgültig verabreichten Extrakt oder Destillat von Charge zu Charge, z. B. bei **ätherischen Ölen**.

„Wenn dabei ein konstanter Mindestgehalt oder besser Bereich für wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe und ein Höchstgehalt an unerwünschten Begleitstoffen garantiert werden können, dann ist die Standardisierung optimal und garantiert aus phytochemischer Sicht eine reproduzierbare Wirksamkeit.“

Heinz Schilcher (Hrsg.): Leitfaden Phytotherapie, Elsevier, Urban & Fischer, 5. Auflage, 2016: 9.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

12

12

Zu den Risiken der Medizinischen Aromatherapie zählen vor allem:

Beratung der Kunden
und Abgabe der
Arzneimittel „an der
Tara“

- ungenügende Qualität
- nicht-rationale Verwendung
- Unterdosierung
- falsche Applikation bzw. Applikationsdauer
- fehlerhafte Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Überschätzung der Wirksamkeit bei Unterschätzung des Schweregrades der Krankheit
- Unkenntnis von unerwünschten Nebenwirkungen
- Unkenntnis von möglichen Interaktionen
- Verknennung von seltenen (0,5 bis 2,0%), aber möglichen allergischen Reaktionen (Typ I [Soforttyp], Typ IV [Spättyp])
- Verknennung möglicher phototoxischer Reaktionen

Heinz Schilcher (Hrsg.): Leitfaden Phytotherapie, Elsevier, Urban & Fischer, 5. Auflage, 2016: 12

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 13

13

Individuelle Risikofaktoren

„Verhaften Sie die üblichen Verdächtigen!“ befiehlt der französische Polizeichef Capitaine Louis Renault am Flughafen von Casablanca den Polizisten. Spielfilm, USA, 1942, Michael Curtiz (Regie)

| | |
|--|--|
| | Alter |
| | Geschlecht |
| | Allgemeinzustand, Ernährungszustand |
| | Besondere Lebensphasen (Schwangerschaft, Stillzeit) |
| | Psychischer Zustand (Epilepsie, Psychose, Demenz, ...) |
| | Schweregrad der aktuellen Erkrankung oder Behinderung |
| | Begleiterkrankungen (Stoffwechsel, kardiovaskulär, Tumor, ...) |
| | Allergien und Unverträglichkeiten |
| | Konventionelle Behandlungen |
| | Komplementärmedizinische oder alternative Behandlungen |
| | Interaktionen mit Medikamenten und anderen Substanzen |
| | Physische und psychische Ressourcen |

14 Seggauer Fortbildungstage 2019

14

11 Kriterien der Medizinischen Aromatherapie

(Wolfgang Steflitsch: good clinical, evidence based practice of medical aromatherapy; 2016)

- I. Erstellung und Kontrolle der **Arbeitshypothese** mit rascher und richtiger **Diagnosefindung**
- II. Abwägung der **Therapieoptionen der konventionellen Medizin** mit Ausschöpfung deren Vorteile unter Berücksichtigung von ökonomischen und ökologischen Aspekten und bevorzugten Behandlungen durch die Patienten (Compliance, Therapieadhärenz)
- III. **Auswahl** der ätherischen Öle, fetten Pflanzenöle und Hydrolate (Zertifikate, Prüfprotokolle, Expertenwissen) nach hohen Qualitätsstandards (Gewinnung, Inhaltsstoffe, Lagerung, Vertrieb)
- IV. Berücksichtigung von **ökologischem Anbau** und **fairem Handel**
- V. **Fachkundige Anwendung** der Medizinischen Aromatherapie unter Einbeziehung von seriösen wissenschaftlichen und traditionellen Erkenntnissen, persönlicher Erfahrung und Rückmeldung von Patienten und anderen Behandlern (individualisierte ganzheitliche Anwendungsmethode)

15

15

11 Kriterien der Medizinischen Aromatherapie

- VI. sorgfältige **Dokumentation, Verlaufskontrollen** und **Evaluation**
- VII. Befolgung von hohen **Hygienestandards**
- VIII. Beachtung von **wissenschaftlichen Erkenntnissen** aus der Grundlagenforschung, Klinik und Toxikologie
- IX. Einrichtung eines **Melderegisters für unerwünschte Nebenwirkungen**
- X. **Regelmäßige Fortbildung** durch den Besuch von Veranstaltungen und durch Wissensvermittlung aus diversen Medien auf hohem wissenschaftlichen und klinischen Niveau
- XI. **Vernetzung auf nationaler und internationaler Expertenebene** mit Erstellung von Richtlinien und Empfehlungen zur Verbesserung der Behandlungsqualität und Anwendungssicherheit ohne Einbuße an Individualität und Ganzheitlichkeit

16

16

Allgemeine Bemerkungen über die Aromapflege

Aromapflege bedeutet den gezielten, geschulten Einsatz naturbelassener ätherischer Öle, fetter Pflanzenöle, Hydrolate und deren Aromapflegeprodukte in der professionellen Gesundheits- und Krankenpflege.

Aromapflege zählt zu den komplementären Pflegemethoden und dient der Förderung und Erhaltung der Gesundheit und des Wohlbefindens, sowie den pflegerischen und prophylaktischen Maßnahmen.



Aromapflegehandbuch, Verlag Grasl



Aromapflegehandbuch, Verlag Grasl

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

17

17

Anwendungen in
der Aromapflege
dienen
prophylaktischen
und
pflegerischen
Maßnahmen

Förderung der physischen und psychischen Gesundheit

Unterstützung der Körperhygiene

Erhaltung bzw. Verbesserung eines gesunden Hautbildes

verbesserten Atmung

erleichterten Bewegungsabläufen (z.B. bei Verspannungen)

Unterstützung der Verdauung und Ausscheidung

Stärkung des Immunsystems

Unterstützung vom Herz-Kreislaufsystem

Verbesserung von Ruhen und Schlafen

Entspannung und Wohlbefinden

Förderung der eigenen Wahrnehmung

Verbesserung der Lebensqualität

Schaffung einer gesundheitsförderlichen Raumatmosphäre

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

18

18



Gesundheitsförderung durch Wellness und Wellbeing

In ihrer Mehrdimensionalität umfasst **Wellness** unter anderem Eigenverantwortlichkeit, Stresskontrolle, körperliche und geistige Fitness sowie Sensitivität für die Umwelt – und somit alles Eigenschaften, die durch die Aromatherapie und andere Sinneseinflüsse angesprochen werden.

Wellbeing oder „Wohlfühlwellness“ ist eine Regenerierung, welche die Persönlichkeit stärkt sowie Eigeninitiative und Lebensfreude weckt.

Klinische Einrichtung - Praktische Umsetzung

Herstellung von Aromaprodukten in/ über eine Apotheke

• Rezepturarztneimittel

- Prüfprotokoll entspr. §§ 6, 11ApBetrO für alle Ausgangsrohstoffe
 - Liefert nur Arzneimittelfirma
 - entspr. Labors können beauftragt werden, z.B. PhytoLab, Bahnhof-Apotheke
 - Kosten fallen pro Charge neu an
- Fertige Mischung
 - Individuell, ad hoc, exakte Rezeptur – hohe Dosierung möglich
 - Keine Nennung der Sensstoffe
 - Plausibilitätsprüfung
 - Kennzeichnung mit exakter Rezeptur
 - Heilaussage möglich
 - Patienten spezifiziert
 - Auslieferung über Apotheke

Herstellung von Aromaprodukten in/ über einen Kosmetikerhersteller/ Wareneinkauf

• Kosmetikprodukt

- Lohnhersteller wird beauftragt
 - Anmeldung vor Inverkehrbringen
 - Notifizierung, Sicherheitsbericht, -bewertung, Produktinformationsdaten entspr. Kosmetikverordnung (KV 2009)
 - GMP-Herstellung
 - Verträglichkeitsnachweis
 - Zertifikate der Rohsubstanzen entsprechend KV
 - Kennzeichnung entspr. KV (INCI, Sensstoffe)
 - KEINE Heilaussagen, niedere Dosierung
 - Patientenbündelpackung möglich
- Aromapflegeprodukt zur Nutzung für das eigene Haus/Stationen
 - Absprache mit Pflegedienstleitung
 - Ohne ärztliche Anordnung – aber Information
- Verkauf im Haus möglich
- Klären: wer ist Inhaber der Rezeptur, des Unternehmens „Aromapflege-Produkt xy“

© Jugeborg Stadelmann

2 Varianten der Medizinischen Aromatherapie



| Magistraliter-Rezepte | Fertigpräparate |
|---|--|
| individuelle, maßgeschneiderte, persönliche Therapie | Indikation im Mittelpunkt |
| ganzheitlicher und salutogenetischer Ansatz im Fokus | Mitbeteiligung eines ganzheitlichen Einflusses |
| hohe Qualität der Einzelprodukte | geprüfte gleichbleibende Zusammensetzung und Qualität des Handelspräparates |
| fachkundiger Therapieplan | behördliche Genehmigung |
| Hauptverantwortung beim Verordner | Anwendung nach persönlicher Beratung in der Apotheke bzw. laut „Beipacktext“ |
| persönliche Allergien bzw. Unverträglichkeiten beachten | persönliche Allergien bzw. Unverträglichkeiten beachten |

Von Firmen mit bewährter Qualität

Fachkundige Beratung in der Apotheke oder beim Arzt

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 21

21

DIE KUNST DES MISCHENS VON ÄTHERISCHEN ÖLEN

Mischen ätherischer Öle: meist werden 3 bis 5 ätherische Öle gemischt, wobei zumindest eine Kopfnote, eine Herznote und eine Basisnote dabei sein sollten.

Kopfnote: Zitrusöle, Litsea, Lemongrass, Citronella, Eisenhut

Herznote: Blütenöle, Lavendel, Ylang Ylang, Rose, Jasmin, Neroli, Mimose, Lotus, Tuberose (Nachthyazinthe), Champaca

Basisnote (Hölzer, Wurzeln, Harze, Gewürze): Zeder, Sandelholz, Linaloe, Rosenholz, Amyris, Oud (Adlerholz), Vetiver, Iris, Ingwer, Pfeffer, Narde, Benzoe, Elemi, Weihrauch, Myrrhe, Styrax, Tolu-Balsam, Nelke, Cardamom, Zimtrinde, Kreuzkümmel, Fenchel, Anis, Koriander, Tonkabohne

Zwischenspieler Kopf-Herznote: Basilikum, Myrte, Ravintsara, Nadelhölzer, Salbei

Zwischenspieler Herz-Basisnote: Angelika, Rosmarin, Estragon

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 Zusammenfassung: Dr. Wolfgang Steflitsch 22

22

Kosteneffizienz durch Medizinische Aromatherapie und Aromapflege

Qualitativ hochwertige ätherische Öle, wie sie in der europäischen und in nationalen Pharmacopoeas bzw. seriösen „hauseigenen“ Monografien beschrieben werden, können gesundheitsfördernd, vorbeugend, kurativ und rehabilitativ bei vielen ausgewählten Indikationen angewendet werden.

Durch die zielgerichtete praktische Anwendung der Medizinischen Aromatherapie wie auch der Aromapflege in diesem Sinne können pharmazeutische Arzneimittel gänzlich eingespart oder in der Dosierung oder Anwendungshäufigkeit verringert werden.

23

SCHMERZARTEN



Akute Schmerzen



Chronische Schmerzen



Somatische Schmerzen



Psychogene Schmerzen



Nozizeptive Schmerzen



Neuropathische Schmerzen

24

Analgetische, anxiolytische und antikonvulsive Aktivitäten

- Aktivierung des GABA-Rezeptors
- Hemmung des Natrium-Kanals
- Einfluss auf die TRP-Kanäle (transient receptor potential (TRP) channels)

➔ **Grundlage für antinozizeptive, anxiolytische und antikonvulsive Aktivitäten von ätherischen Ölen**

Gamma-Aminobuttersäure (**GABA**) ist ein wichtiger Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS), der eine inhibitorische Wirkung an spezifischen **GABA**-Rezeptoren entfaltet.

Wang ZJ, Heinbockel T (2018) Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*; May 2;23(5). pii: E1061. doi: 10.3390/molecules23051061.

25

Higashi Y, Kiuchi T, Furuta K.
Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: A randomized, double blind, parallel group, placebo-controlled, multi-center study. *Clin Ther.* 2010; 32 (1): 34-43.

- § Prüfung der Effizienz und Sicherheit eines Patch mit den Inhaltsstoffen 10% Methylsalicylat und 3% l-Menthol
- § erwachsene Patienten mit Muskelverspannungen
- § Applikation für 8 Stunden
- § signifikante Schmerzlinderung im Vergleich zu Placebo
- § keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen
- § FDA-Zulassung für Patienten mit leichten bis mäßig schweren Schmerzen aufgrund von Arthritis, Rückenschmerzen, Verspannungen und Prellungen

26

Dolara P, Corte B, Ghelardini C, Pugliese AM, Cerbai E, Menichetti S, Lo Nostro A. Local Anaesthetic, Antibacterial and Antifungal Properties of Sesquiterpenes from Myrrh. *Planta Medica* 2000; 66 (4): 356 - 8.

- § Prüfung der lokalanästhetischen Eigenschaften der Sesquiterpene aus Myrrhe (*Commiphora molmol*, Burseraceae)
- § Inhaltsstoffe: Furanodien-6-on, Methoxyfuranoguaia-9-en-8-on
- § lokalanästhetischer Effekt durch Blockade der in die Zelle fließenden Natriumströme bei erregbaren Säugetiermembranen

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

27

27

Sritoomma N, Moyle W, Cooke M, O'Dwyer S. The effectiveness of Swedish massage with aromatic ginger oil in treating chronic low back pain in older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2013; 22 (1): 26-33.

- § 140 Patienten über 60 Jahre mit Lumbargo
- § Schwedische Massage mit Ingweröl vs traditionelle Thai-Massage
- § randomisierte kontrollierte Studie in einer Massageklinik in Thailand
- § 2x pro Woche für 30 Minuten entweder schwedische oder Thai-Massage (2 Therapiegruppen)
- § Schwedische Massage: oberflächliche Massagetechnik mit 5 Hauptmassageaktionen im Bindegewebe zur Stimulierung der Blutzirkulation
- § Thai-Massage: tiefe Gewebsmassage mit Akupressur von 2 Energie-Meridianen am Rücken
- § Parameter: VAS, McGill Pain Questionnaire (6 bzw. 15 Wochen nach Therapiebeginn)
- § beide Massagen verringerten die Schmerzintensität signifikant, mit Vorteilen für die Applikation von Ingweröl

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

28

28

Gilligan NP.
The palliation of
nausea in hospice
and palliative care
patients with
essential oils of
Pimpinella anisum
(aniseed),
Foeniculum vulgare
var. dulce (sweet
fennel), Anthemis
nobilis (Roman
chamomile) and
Mentha x piperita
(peppermint).
*Internat J of
Aromatherapy.*
2005; 15 (4): 163-7.

- § 25 Patienten aus einem Hospiz- und Palliativbetreuungsprogramm erhielten zusätzlich zur üblichen antiemetischen Therapie eine Duftmischung aus Fenchel süß (Apiaceae), Anis (Apiaceae), römische Kamille (Asteraceae) und Pfefferminze (Lamiaceae)
- § Die meisten Patienten berichteten unter der Aromatherapie über eine deutliche Wirkung gegen Übelkeit und Erbrechen
- § Laut Autor deutliche Hinweise für eine symptomatische Verbesserung bei Anwendung ausgewählter ätherischer Öle

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

29

29

Lua PL, Salihah N,
Mazlan N.
Effects of inhaled
ginger
aromatherapy on
chemotherapy-
induced nausea
and vomiting and
health-related
quality of life in
women with
breast cancer.
*Complement
Therap in
Medicine.* 2015;
23 (3): 396 - 404.

- § einzel-verblindete, randomisierte, kontrollierte Cross-over Studie
- § 60 Brustkrebs-Patientinnen unter Chemotherapie
- § Vergleich der antiemetischen Duftwirkung des ätherischen Öls von Ingwer mit synthetischem Ingwer für 5 Tage
- § Signifikant niedrigerer VAS Nausea-Score in der Aromatherapie-Gruppe während der Akutphase, nicht jedoch über die Gesamtzeit aller Chemotherapie-Zyklen
- § Kein signifikanter Effekt auf Erbrechen
- § Positive Einflüsse auf Allgemeinzustand, Appetit und psychische Stabilität

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

30

30

Tayarani-Najaran Z,
 Talasaz-Firoozi E,
 Nasiri R, Jalali N,
 Hassanzadeh M.
 Antiemetic activity
 of volatile oil form
 Mentha spicata and
 Mentha x piperita in
 chemotherapy-
 induced nausea and
 vomiting.
*ecancermedicalsei-
 nce*. 2013 (7): 290.

- § randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie
- § je 50 Patienten in der Verum- und Placebo-Gruppe
- § Prüfung der antiemetischen Duftwirkung von Spearmint und Pfefferminze bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen
- § Kontrollgruppe mit üblicher antiemetischer Therapie
- § beide ätherischen Öle zeigten in den ersten 24 Stunden eine signifikante Abnahme von emetischen Ereignissen und deren Intensität
- § keine unerwünschten Nebenwirkungen in der Aromatherapie-Gruppe

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019
31

31

| SUBSTANZKLASSE | WIRKUNGEN | ÄTHERISCHE ÖLE |
|------------------------------|--|---|
| 1. Monoterpene | anregend, erwärmend, schmerzstillend , entzündungshemmend, Counter irritant Effekt, Cortison-ähnliche Wirkung (Pinen) | Zitrusfrüchte (Limonen), Nadelöle (Pinen) |
| 2. Sesquiterpene | mild, entzündungshemmend, leicht schmerzstillend , Mastzell stabilisierend, „Seelenführer zur eigenen Mitte“, Selbstvertrauen, Ausstrahlung, Angst lösend, GABAerg | Ingwer (Zingiberen), Kamille blau (Chamazulen, Farnesen), Manuka (Cadinen), Melisse (β-Caryophyllen), Narde (Patchoulen), Vetiver (Vetiven), Ylang komplett (Germacren), Zeder (Himalachen) |
| 3. Monoterpenole | starke Immunmodulatoren, harmonisierend auf Hormon-, Herz-Kreislauf- & Nervensystem, zellregenerierend, stark antimikrobiell, mukolytisch, adaptogene Wirkung (Stress, Stimmung) | Koriander , Lavendel fein , Linaloeholz , Rosenholz , Thymian (Linalool), Rosengeranie (Citronellol, Geraniol), Rose , Palmarosa (Geraniol), Teebaum (Terpinen-4-ol) |
| 4. Sesquiterpenole | Immunmodulation, harmonisierend auf Hormonhaushalt, Venen tonisierend, Haut regenerierend, Hypophyse regulierend, fördert neurovegetative Mittellage, seelisches und emotionales Gleichgewicht, Pheromon-ähnlich | Amyris (Eudesmol), Kamille blau (Bisabolol), Karottensamen (Carotol, Daucol), Patchouli (Patchouliol), Sandelholz (Santalol), Virginawacholder (Cedrol) |
| 5. Diterpenole | Stress lösend, Sexualhormon-Balance | Jasmin Absolue (Phytol), Muskatellersalbei (Sclareol), Weihrauch (Incensol), Zypresse (Abienol) |
| 6. Monoterpenaldehyde | instabile Verbindungen [Haut reizend], Prostaglandine, Schmerz und Entzündung hemmend , antimikrobiell, Immunmodulation, RR senkend, Verdauung fördernd, Appetit anregend, belebend, Dopamin-Ausschüttung modulierend („Kreativhormon“) | Eisenkraut (Citral), Eucalyptus citriodora (Citronellal), Lemongrass (Citral), Litsea (Citral), Melisse (Citral) |

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019
32

32

| | | |
|---|---|---|
| 7. Sesquiterpenaldehyde | Angst lösend, ausgleichend | Lemongrass (Farnesal), Narde (Valerenal), Orange (Sinensal) |
| 8. Monoterpenketone | epithelisierend, Granulation fördernd, Wundheilung fördernd, Vernarbung, mukolytisch, spasmolytisch, mildes Karminativum, Leber entlastend, psychotrop, Gehirnfunktion und „Bauchhirn“ unterstützend (Acetylcholin, Serotonin), in hohen Dosen neurotoxisch & abortiv | Kümmel (Carvon), Nanaminze (Carvon), Pfefferminze (Menthon), Rosmarin Ct. Kampfer , Salbei (Thujon), Schopflavendel (Fenchon), Ysop officinalis (Isopinocampchon) |
| 9. Sesquiterpenketone | stark Haut-, Gewebe- und Zellregenerierend, wundheilend, mukolytisch, GABAerg, Sedativum, seelisches Gleichgewicht | Iris (Iron), Narde (Valeranon), Osmanthus (Jonon), Vetiver (Vetiveron), Zeder (Atlanton) |
| 10. Di- & Triketone | stark Wund- und Haut regenerierend, Hämatome auflösend, Lymphfluss anregend, Schmerz stillend | Immortelle (Italidion), Manuka (Leptospermon) |
| 11. Monoterpenoxide | expektorierend, mukolytisch, sekretomotorisch, Surfactant ähnlich, entzündungshemmend , spasmolytisch, durchblutungsfördernd, Haut pflegend, psychische Widerstandskraft, Hirnleistung fördernd [Acetylcholin] | Cajeput , Eukalyptus , Myrte , Niaouli , Ravintsara , Lorbeer , Rosmarin Ct. Cineol , Speiklavendel (1,8-Cineol) |
| 12. Sesquiterpenoxide | hautfreundlich, entzündungshemmend , Angst lösend, ausgleichend | Kamille blau (Bisabololoxid), Myrrhe (Sesquiterpenfuran) |
| 13. Ester Monoterpenester Sesquiterpenester | stabil, hautfreundlich, antimykotisch, entzündungshemmend , entspannend, Schlaf fördernd (Serotonin), Schmerz stillend , Stresshormone, Hormon regulierend | Bergamotte (Linalylacetat), Fichtennadel sibirisch (Bornylacetat), Kamille römisch (Isobutyl- & Isoamylangelat), Kardamom (Terpinylacetat), Lavendel fein , Muskatellersalbei , Petit Grain Bitterorange (Linalylacetat) |

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

33

33

| | | |
|--|--|---|
| 14. Monoterpenphenole | stark antiinfektiös, expektorierend, Immunstärkung (γ-Globuline), Thymol > Carvacrol, Schmerz stillend , Durchblutung fördernd, seelische Abwehrkräfte stärkend, Noradrenalin in hohen Dosen: Haut- und Schleimhautreizend, hepatotoxisch | Bergbohlenkraut , Thymian Ct. Carvacrol , Thymian Ct. Thymol |
| 15. Phenylpropan (Eugenol, Zimtaldehyd) | stark antimikrobiell, RR senkend, spasmolytisch, Verdauung fördernd, Schmerz stillend , entzündungshemmend , Prostaglandine, Energie, Vitalität, Lebensfreude, Noradrenalin, Dopamin, seelische Widerstandskraft in hohen Dosen: Reizungen (topisch), hepatotoxisch (systemisch) | Anis (Anethol), Basilikum Ct. Linalool (Methylchavicol), Estragon (Methylchavicol), Fenchel (Anethol) |
| 16. Cumarine | Muskel entkrampfend, entspannend, Schmerz stillend , Schlaf fördernd, Serotonin, antidepressiv, phototoxisch | Cassia (α-Benzopyron), Tonkabohne (α-Benzopyron), Angelikawurzel (Angelicin), Bergamotte (Bergapten), Zitrusöle (Bergapten) |
| 17. Aromatische Ester & Alkohole | Schmerz stillend , Steigerung der Endorphin- und Serotonin-Ausschüttung, stark antispasmodisch, entzündungshemmend , antibakteriell, antidepressiv, euphorisierend | Ester : Benzylbenzoat Benzoe , Champaca , Jasmin , Petit Grain , Mandarine , Wintergrün , Ylang Ylang extra Alkohol : Phenylethylalkohol Champaca , Rose Absolve |
| 18. Aromatische Aldehyde, Ketone, Säuren | entzündungshemmend , antibakteriell, antimykotisch, spasmolytisch, Schmerz stillend , antidepressiv, Angst lösend, euphorisierend | Kreuzkümmel (Cuminaldehyd), Vanille (Vanillin), Benzoe , Styrax , Tolu (Benzoesäure), Anis-Samen (Anisketon) |

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

34

34

**AUSWAHL
ÄTHERISCHER
ÖLE FÜR
AKUTE UND
CHRONISCHE
SCHMERZEN**

- Nelke (*Syzygium aromaticum*)
- Ingwer (*Zingiber officinale*)
- Lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*)
- Majoran (*Origanum majorana*)
- Myrrhe (*Commiphora molmol*)
- Pfefferminze (*Mentha x piperita*)
- Rosmarin (*Rosmarinus officinalis*)
- Speiklavendel (*Lavandula latifolia*)
- Wacholder (*Juniperus communis*)

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 35

35

**AUSWAHL
ÄTHERISCHER ÖLE
GEGEN
SCHMERZEN
SOWIE ZUR
VEGETATIVEN
UND
PSYCHISCHEN
STABILISIERUNG**

Jeannie Dyer, Royal
Marsden Hospital,
London

- Atlas-Zeder (*Cedrus atlantica*)
- Bergamotte (*Citrus bergamia*)
- Geranie (*Pelargonium x asperum*)
- Grapefruit (*Citrus paradisi*)
- Ho-Blätter (*Cinnamomum camphora*)
- Lavendel fein (*Lavandula angustifolia*)
- Neroli (*Citrus aurantium subsp. aurantium flos*)
- Rose (*Rosa damascena*)
- Sandelholz (*Santalum album*)
- Weihrauch (*Boswellia carterii*)
- Ylang Ylang (*Cananga odorata*)

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 36

36

KOPFSCHMERZEN

Kopfschmerzen

Fall:

41jährige Frau, 176 cm, 64 kg, verheiratet, 1 Sohn (14 Jahre), Bürotätigkeit, viele Terminarbeiten, Spedition in wirtschaftlichen Turbulenzen, Wetterfühligkeit, beidseitig ziehender Kopfschmerz frontal und temporal, auch nach okzipital ausstrahlend, muskuläre Verspannungen der Nackenmuskulatur, manchmal „eingeschlafener Arm“ links (Parästhesien)

Frage:

Wie sieht Ihr aromatisches Konzept zur gezielten Gesundheitsförderung bzw. Behandlung aus?

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

37

37

Rezeptur für Kopfschmerzen nach Dr. Wolfgang Steflitsch

Anwendung pur: 1 bis 3 Tropfen direkt an den Triggerstellen des Schmerzes sanft einmassieren: Pfefferminze, andere Minzen, Lavendel, Melisse, Zitrone, Lorbeer, Neroli, römische Kamille

Mischung aus natürlichem Pflanzenöl und ätherischen Ölen: je nach Lebensalter 0,5% bis 5%ige Mischung (ab 6. Lebensjahr; niedrige Konzentrationen 6. bis 12. Lebensjahr & über dem 75. Lebensjahr)

Pflanzenöle: z. B. Mandelöl, Calophyllum inophyllum, Aprikosenkernöl, Aloe vera, Jojobawachs

Auswahl ätherischer Öle: Ingwer, Lemongrass, Majoran, Lorbeer, Pfefferminze, schwarzer Pfeffer, Nelke, Rosmarin, Speiklavendel

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

38

38

Anti-Schmerz-Mischung: Neuralgie

| | |
|---|--------|
| Majoran (<i>Origanum majorana</i>) | 20 Tr. |
| Schafgarbe (<i>Achillea millefolium</i>) | 25 Tr. |
| Thymian (<i>Thymus vulgaris</i> Ct. Thymol) | 15 Tr. |
| Basilikum (<i>Ocimum basilicum</i> Ct. Linalool) | 15 Tr. |
| Lavendel fein (<i>Lavandula angustifolia</i>) | 25 Tr. |



Aromapflege-Handbuch, Verlag Grasl, 2007

... in 100 ml fettes Pflanzenöl mischen,
zum Beispiel in Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl, Jojobawachs.

Rheumatoide Arthritis

BESCHWERDEBILD

Morgensteifigkeit der Gelenke
Müdigkeit
Appetitlosigkeit
Gelenkschmerzen
leichtes Fieber
Gelenkentzündung
subkutane Rheumaknoten

AROMATHERAPIE-REZEPTUR

15 Tr. Basilikum,
25 Tr. Lavendel fein,
20 Tr. Majoran,
25 Tr. Schafgarbe
15 Tr. Thymian Ct. Thymol,
100 ml Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl oder
Jojobawachs

Anwendung: 1 bis 3x täglich auf
betroffene oder gefährdete Gelenke

Anti-Schmerz-Mischung

| | |
|---|---------------|
| Ingwer (Zingiber officinalis) | 20 Tr. |
| Zimtblätter (Cinnamomum zeylanicum) | 15 Tr. |
| Römische Kamille (Chamaemelum nobile) | 20 Tr. |
| Patchouli (Pogostemon patchouli) | 15 Tr. |
| Lavendel fein (Lavandula angustifolia) | 30 Tr. |



Copyright Dr. Wolfgang Steflitsch

... in 100 ml fettes Pflanzenöl mischen,
zum Beispiel in Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl, Jojobawachs.

Aromapflege-Handbuch, Verlag Grasl, 2007

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

41

41

Analgesie und Entzündungshemmung

| | |
|---|---------------|
| Ingwer (Zingiber officinalis) | 20 Tr. |
| Pfefferminze (Mentha x piperita) | 10 Tr. |
| Gewürznelke (Syzygium aromaticum) | 10 Tr. |
| Lavendel fein (Lavandula angustifolia) | 50 Tr. |
| Damaszener-Rose 10% | 10 Tr. |



Copyright Dr. Wolfgang Steflitsch

... in 100 ml fettes Pflanzenöl mischen,
zum Beispiel in Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl, Jojobawachs.

Aromapflege-Handbuch, Verlag Grasl, 2007

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

42

42

**SPEZIELLE
ÄTHERISCHE ÖLE
FÜR DIE
SCHMERZTHERAPIE
BEI KINDERN**

-  **Römische Kamille (*Anthemis nobile*)**
-  **Rosengeranie (*Pelargonium graveolens*)**
-  **Mandarine (*Citrus reticulata*)**
-  **Neroli (*Citrus aurantium* subsp. *aurantium flos*)**
-  **Palmarosa (*Cymbopogon martinii* var. *motia*)**
-  **Sandelholz (*Santalum album*)**

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 43

43

Juvenile idiopathische Arthritis

| BESCHWERDEBILD | AROMATHERAPIE-REZEPTUR |
|---|---|
| <p>Müdigkeit, Weinerlichkeit, Leistungsknick</p> <p>Schmerzhafte Gelenkentzündung</p> | <p>4 Tr. Kamille römisch, 3 Tr. Neroli, 8 Tr. Rosengeranie, 5 Tr. Sandelholz oder Palmarosa, 100 ml Johanniskraut-Mazerat, <i>Calophyllum inophyllum</i>, Sesamöl, Mandelöl, Aprikosenkernöl oder Jojobawachs</p> <p>Anwendung: 1 bis 3x täglich auf betroffene oder gefährdete Gelenke</p> <p>Alter: 5. bis 15. Lebensjahr</p> |

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 44

44

Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)

Es handelt sich um eine *chronische* (nicht nur vorübergehende) *rheumatische* (vor allem das Bewegungssystem betreffende) Krankheit, die über entzündliche Prozesse zu einer knöchernen Einsteifung der Wirbelsäule führen kann (ankylosans = versteifend). Sie kann aber auch die übrigen Gelenke oder andere Organe des Körpers befallen. Sie gilt bis heute als unheilbar, lässt sich aber in ihrem Verlauf ganz entscheidend beeinflussen.

Zwischen rechts und links wechselnde Gesäßschmerzen verbunden mit einer Bewegungseinschränkung in der Lendenwirbelsäule und Ausstrahlung in die Oberschenkel

Besserung bei Bewegung und Verschlimmerung bei Ruhe (bei den viel häufigeren nicht entzündlichen Rückenleiden ist es umgekehrt)

Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten

Andauern der Beschwerden über mehr als 3 Monate

Beginn der Krankheit vor dem 40. Lebensjahr

Auftreten der Steifigkeit und der Schmerzen vor allem in den frühen Morgenstunden

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

45

45

Morbus Bechterew

BESCHWERDEBILD

Kreuzschmerzen
Muskelverhärtung
Bewegungseinschränkung



Aromapflege-Handbuch, Verlag Grasl, 2007

AROMATHERAPIE-REZEPTUR

20 Tr. Ingwer oder Wintergrün,

20 Tr. Kamille römisch,

30 Tr. Lavendel fein,

15 Tr. Patchouli,

15 Tr. Zimtblätter,

100 ml Johanniskraut-Mazerat

Anwendung: 1 bis 3x täglich auf betroffene und gefährdete Bereiche der Wirbelsäule

Copyright Dr. Wolfgang Steflitsch

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

46

46

Muskulo-ossäre Schmerzsyndrome

| | |
|---|---------------|
| Ingwer (Zingiber officinalis) | 20 Tr. |
| Lorbeer (Laurus nobilis) | 30 Tr. |
| Schwarzer Pfeffer (Piper nigrum) | 15 Tr. |
| Majoran (Origanum majorana) | 15 Tr. |
| Lavendel fein (Lavandula angustifolia) | 20 Tr. |

Copyright Dr. Wolfgang Steflitsch



Aromapflege-Handbuch, Verlag Grasl, 2007

... in 100 ml fettes Pflanzenöl mischen,
zum Beispiel in Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl, Jojobawachs.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

47

47

Muskulo-ossäre Schmerzsyndrome

| | |
|---|---------------|
| Lemongrass (Cymbopogon flexuosus) | 10 Tr. |
| Wintergrün (Gaultheria fragrantissima) | 30 Tr. |
| Gewürznelke (Syzygium aromaticum) | 10 Tr. |
| Lavendel fein (Lavandula angustifolia) | 50 Tr. |

Copyright Dr. Wolfgang Steflitsch



Evilyn Deutsch

... in 100 ml fettes Pflanzenöl mischen,
zum Beispiel in Johanniskraut-Mazerat,
Calophyllum inophyllum, Sesamöl,
Mandelöl, Aprikosenkernöl, Jojobawachs.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

48

48

ZAHNHEILKUNDE

Entzündungs- und Schmerz-Management


Rezepturen gelten ab 16. Lebensjahr
ab 6. Lebensjahr ¼ Dosierung

| | |
|---|--|
| <h4>MUNDSPÜLUNG</h4> <p>Basis (gurgeln):</p> <p>250 ml stilles Wasser oder Hydrolat (Lavendel, Rose, Teebaum, Melisse)</p> <p>Auswahl ätherischer Öle (2 bis 4 Tropfen):</p> <p>Majoran (<i>Origanum majorana</i>), Nelkenknospe (<i>Eugenia caryophyllata</i>, <i>Syzygium aromaticum</i>), Ingwer (<i>Zingiber officinale</i>), Eucalyptus globulus, Zitroneneukalyptus (<i>Eucalyptus citriodora</i>), Kamille deutsch (<i>Matricaria recutita</i>), Lemongrass (<i>Cymbopogon flexuosus</i>), Myrrhe (<i>Commiphora molmol</i>), Myrte (<i>Myrtus communis</i>), Schafgarbe (<i>Achillea millefolium</i>)</p> | <h4>ÄTHERISCHÖLMISCHUNG</h4> <p>Basis (Stieltupfer, Wattestäbchen):</p> <p>30 ml fettes Pflanzenöl oder Mazerat: Sesamöl, Mandelöl, Aprikosenkernöl, Johanniskrautmazerat</p> <p>Auswahl ätherischer Öle (ca. 5%ig: 40 Tropfen):</p> <p>Öle wie bei Mundspülung, 2 bis 3 Öle mischen</p> |
|---|--|

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 49

49

Zahnarztphobie



Dr. Manfred Zimmermann

Angst ist in der Regel auf die Erwartung einer Gefahr, ein Gefühl des "Ausgeliefertseins" und eine hochgradigen Desorientierung, zurückzuführen. Diese Zustände lösen körperliche Erscheinungen wie Schwitzen, Zittern, Herzrasen, Mundtrockenheit oder Harndrang aus.

Die DGZP (Deutsche Gesellschaft für Zahnbehandlungsphobie) nennt zusätzlich noch folgende Symptome: Körperverkrampfung, Brechreiz, Übelkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Erstickungsgefühl und Angst vor einem Verlust der Kontrolle. Nicht selten ist diese so stark, dass die Angstpatient/innen gar nicht erst in die Zahnarztpraxis gehen.

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019 50

50

Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office

Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jöhren P, Deecke L.
Physiol Behav. 2005 Sep 15;86(1-2):92-5.

- Untersuchung der Wirkung der ätherischen Öle von Orange und Lavendel auf Angstzustand, Stimmung, Aufmerksamkeit und Stresszustand bei Zahnarzt-Patient/innen
- 200 Patienten im Alter zwischen 18 und 77 Jahren, etwa die Hälfte Frauen, wurden auf 4 Gruppen aufgeteilt.
- Vergleich mit „Musik-Therapie“ und Kontrollgruppe ohne Duft und ohne Musik
- Deutlich erkennbare positive Effekte auf alle Prüfparameter durch Orange und Lavendel sowie auch durch die Entspannungsmusik im Vergleich zur Kontrollgruppe

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

51

51

Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: A randomized controlled clinical trial

Jafarzadeh M, Arman S, Pour FF.
Adv Biomed Res. 2013 Mar 6;2:10. doi: 10.4103/2277-9175.107968. Print 2013.

- Crossover-Interventionsstudie 2011
- 20 Mädchen und 10 Buben im Alter zwischen 6 und 9 Jahren
- Dental School, University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
- 2 zahnärztliche Interventionen pro Kind (Prophylaxe, Kariesbehandlung)
- Angst- und Stress-Level wurden durch Kortisol-Spiegel im Speichel und durch die Herzfrequenz beurteilt.
- Analyse durch t-test (SPSS software version 18)
- Messungen vor und nach der zahnärztlichen Behandlung
- Signifikante positive Effekte in der Verumgruppe: Kortisol-Spiegel-Differenz (1,047 +/- 2,198 nmol/l; p = 0,014); Herzfrequenz-Differenz (6,73 +/- 12,3; p = 0,005)

SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2019

52

52

Schlüsselbotschaften

Nachweisbare **Effektivität** inklusive Wirkmechanismen ätherischer Öle mit Verbesserung von Prognose und Lebensqualität

Senkung der **Therapiekosten** durch Einsparen von Pharmazeutika

Reduzierung von unerwünschten **Interaktionen** und **Nebenwirkungen** sowie bei antimikrobieller Anwendung von Resistenzen

Förderung von **Therapieadhärenz** und **Compliance** mit Verbesserung der persönlichen Gesundheit der „Public Health“ und gesundheitsökonomischer Aspekte



Aromapflegehandbuch, Verlag Grasl

Lehrgang Medizinische Aromatherapie

Eine Ausbildung für Ärztinnen und Ärzte

- Ausbildung auf internationalem Top-Niveau
- Schirmherrschaft der ÖGwA und ÖGPhyt
- International anerkannte Vortragende
- Praxisorientierte Themenauswahl und Themenvielfalt
- 5 Module, jeweils Freitag und Samstag
- Mehr als 60 Fortbildungsstunden
- Ausbildung auf der Basis des Standardwerkes „Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis“ (W. Steflitsch, D. Woltz, G. Buchbauer)
- Diplom-Fortbildungspunkte
- Update-Seminare im 2-Jahres-Rhythmus
- Aktuelle Termine und Teilnahmegebühren:
www.medizinischearomatherapie.at



Vortrag 8: 13. Oktober 2019 um 12.20 Uhr

Schmerz

Univ. Prof. Dr. Eckhard Beubler
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie,
Medizinische Universität Graz

Schmerz

Eckhard Beubler
Otto Loewi Forschungszentrum
Lehrstuhl für Pharmakologie
Medizinische Universität Graz

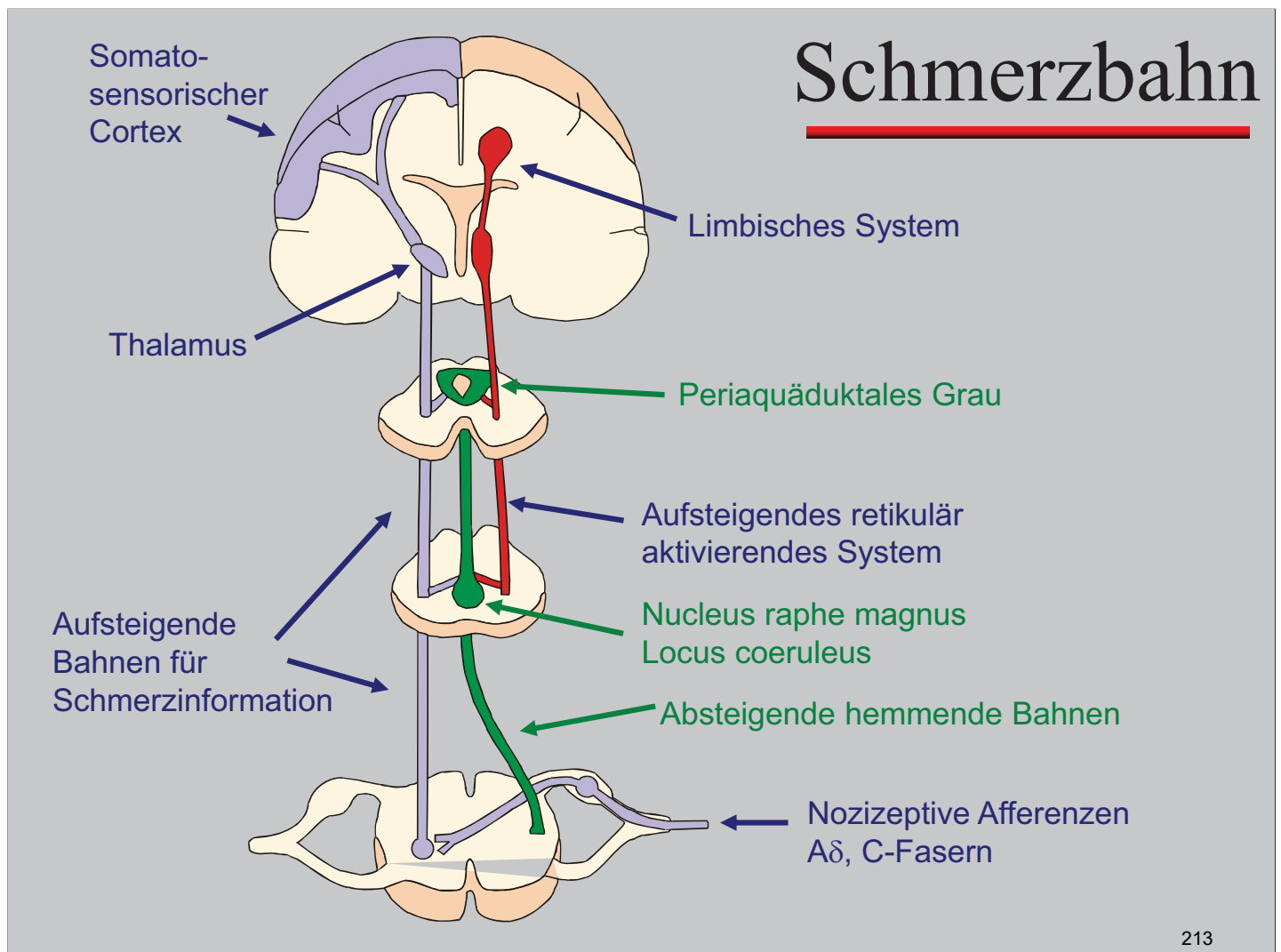
eckhard.beubler@medunigraz.at

- 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.

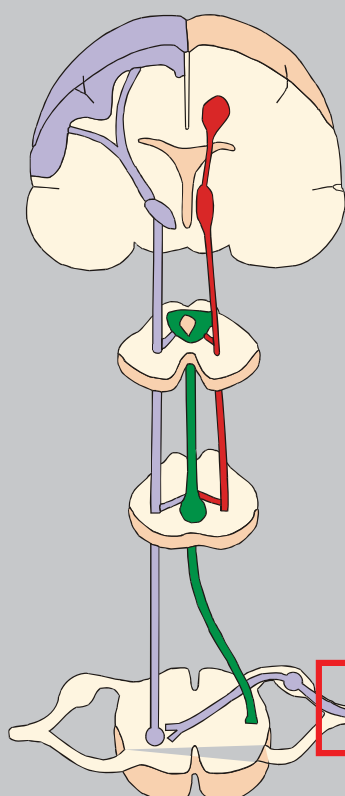
Pain 6:246-252; 1979



Schmerz — Einteilungen

- Somatisch
 - Oberflächen-schmerz
 - Tiefenschmerz
- Viszeral
- Akut
- Chronisch
- Nozizeptorschmerz
- Neuropathischer Schmerz
- Sonderform: Sympathisch unterhaltener Schmerz (CRPS — Complex regional pain syndrome)

Pharmakotherapie (1)



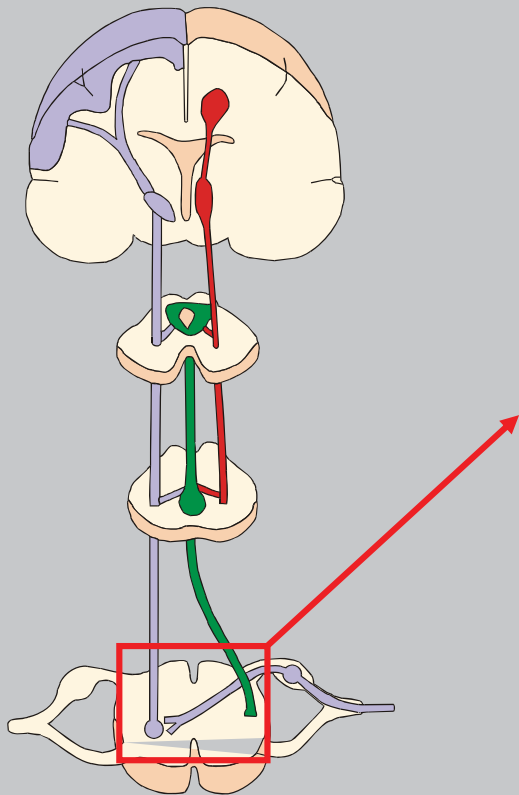
Nicht-Opioid-Analgetika
(Cyclooxygenasehemmer)

Lokalanästhetika

Opioid-Analgetika (unter
bestimmten Bedingungen)

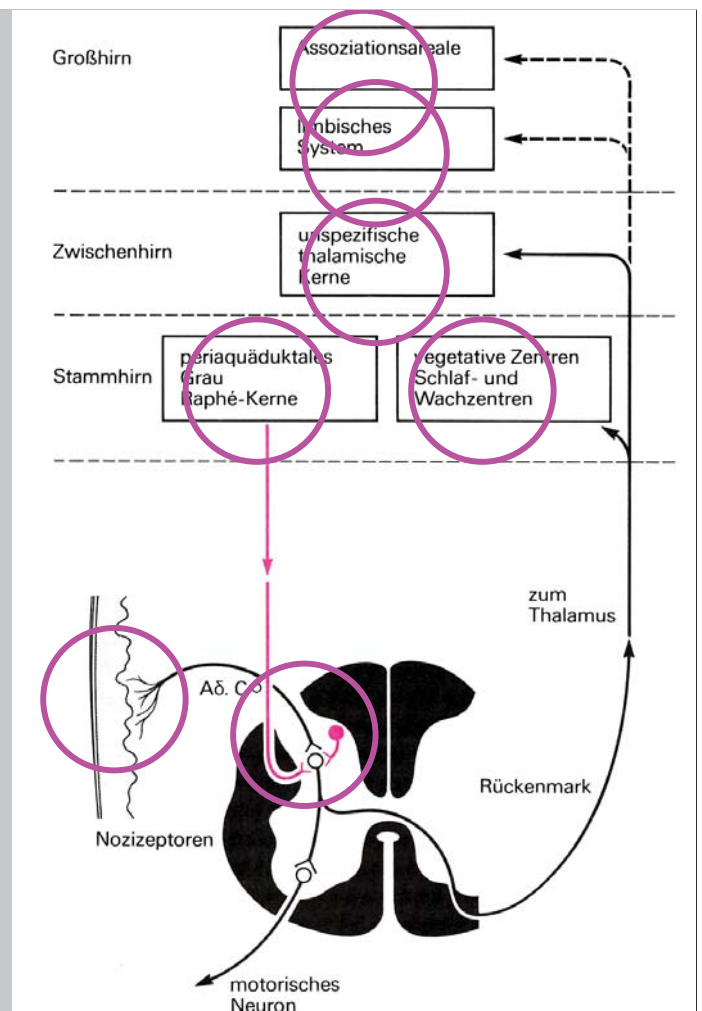
einige Antiepileptika

Pharmakotherapie (2)



- Opioid-Analgetika
- Lokalanästhetika
- NMDA-Antagonisten
- α_2 -Adrenozeptor-Agonisten
- Tricyclische Antidepressiva
- Ziconotid

Opiatrezeptoren



Andere Therapiemöglichkeiten

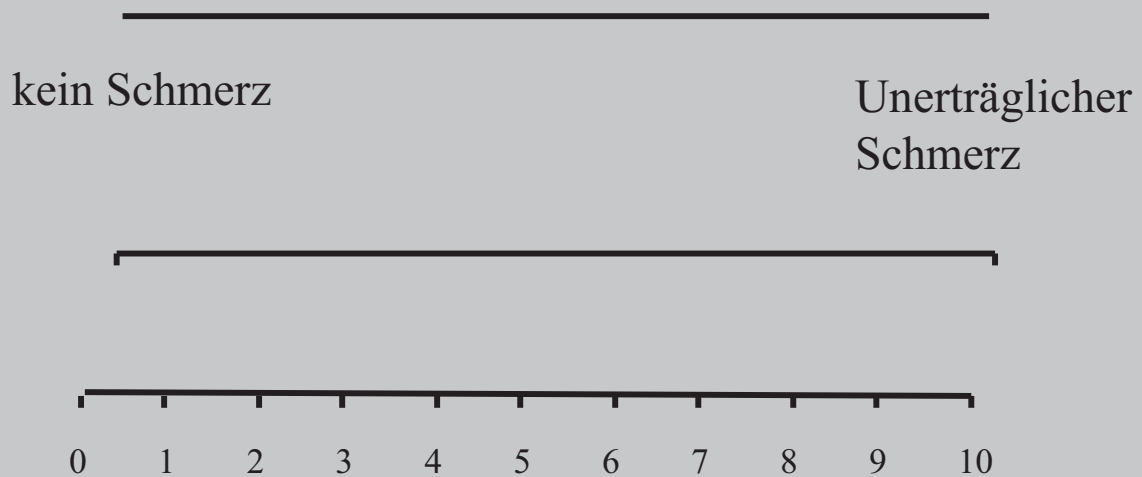
- Physikalisch-medizinische Methoden
- Physiotherapie
- Neurochirurgische Methoden
- Akupunktur
- TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation)
- Psychologische Methoden
- Spezielle Medikamente zur Behandlung der Migraine

WHO-Stufenschema

(Who:CancerPainRelief, Genf 1986)



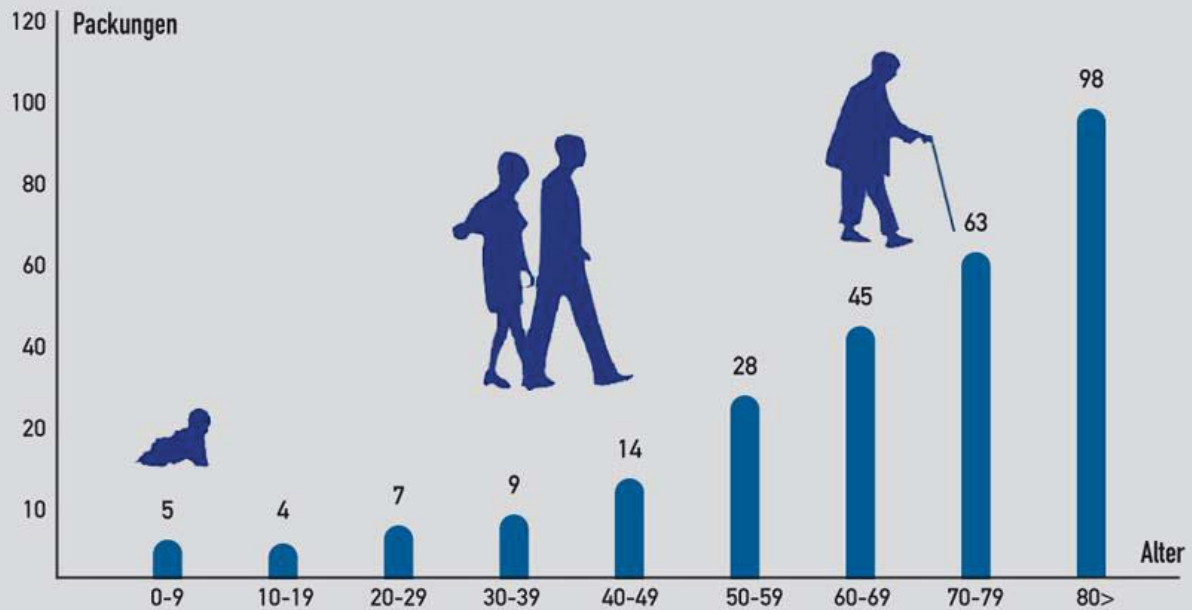
Schmerzmessung mit Visual Analog Scale (VAS)



Arzneimittelkonsum Pro – Kopf Verbrauch (pro Jahr)

| | |
|------------|------|
| Frankreich | 1640 |
| Italien | 1157 |
| Schweiz | 1138 |
| BRD | 997 |
| Österreich | 853 |

DEUTLICHE STEIGERUNG DES ARZNEIMITTELBEDARFS AB 50



OEGV-facts

Quelle: OAK: Die Österreichische Apotheke in Zahlen 2010

Österreichischer Generikaverband 2012

Algetische Substanzen

H⁺-Ionen

K⁺-Ionen

Histamin

Acetylcholin

Serotonin

Bradykinin

Prostaglandine

Prostaglandine sind Modulatoren

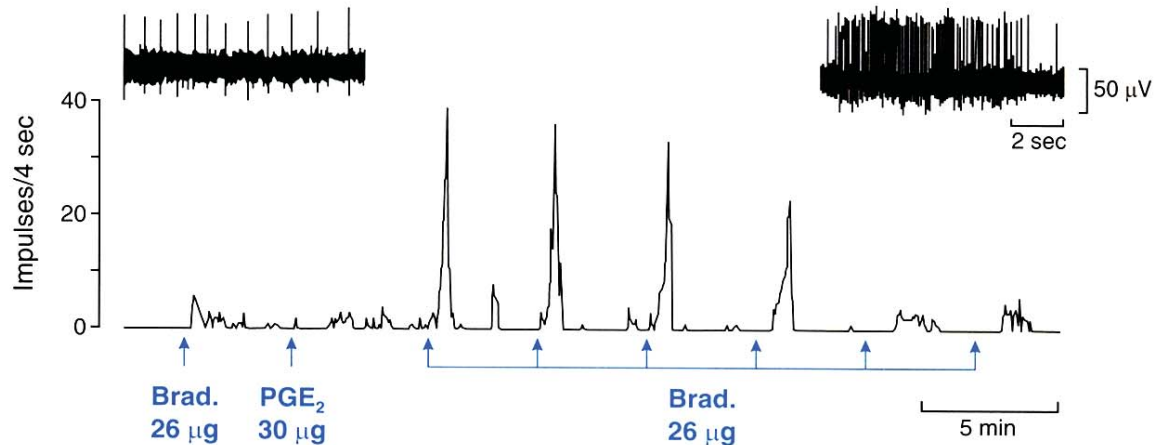
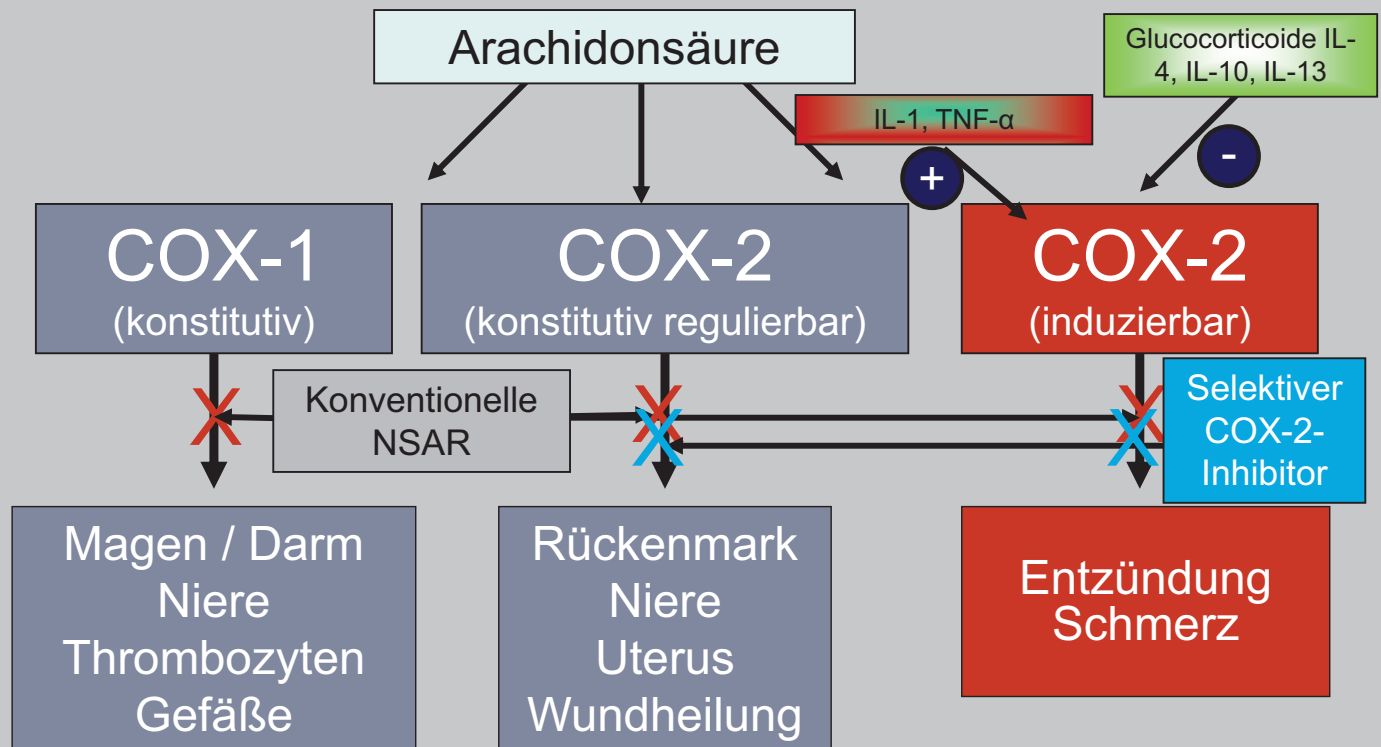


Fig 37.6 Response of a nociceptive afferent neuron to bradykinin and prostaglandin. Recordings were made from a nociceptive afferent fibre supplying a muscle, and drugs were injected into the arterial supply. *Upper records:* single fibre recordings showing discharge caused by bradykinin alone (left), 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

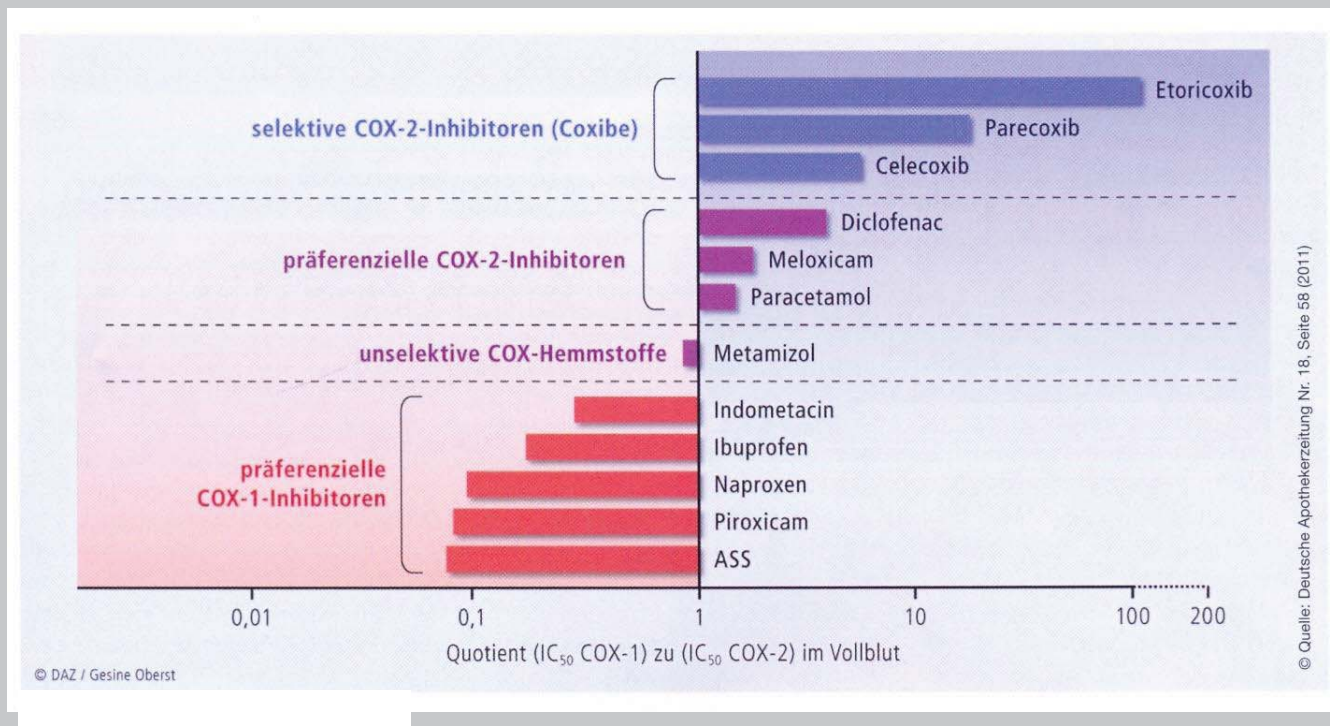
- Sensibilisierung von Nozizeptoren ↑
- Fieber ↑
- Thrombocytenaggregation (TXA₂) ↑
- Na⁺-Ausscheidung in der Niere ↑
- Schleimhautprotektion im GI-Trakt ↑
- Darmmotilität ↓
- Darmsekretion ↑

Funktion der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2



Entzündungshemmer

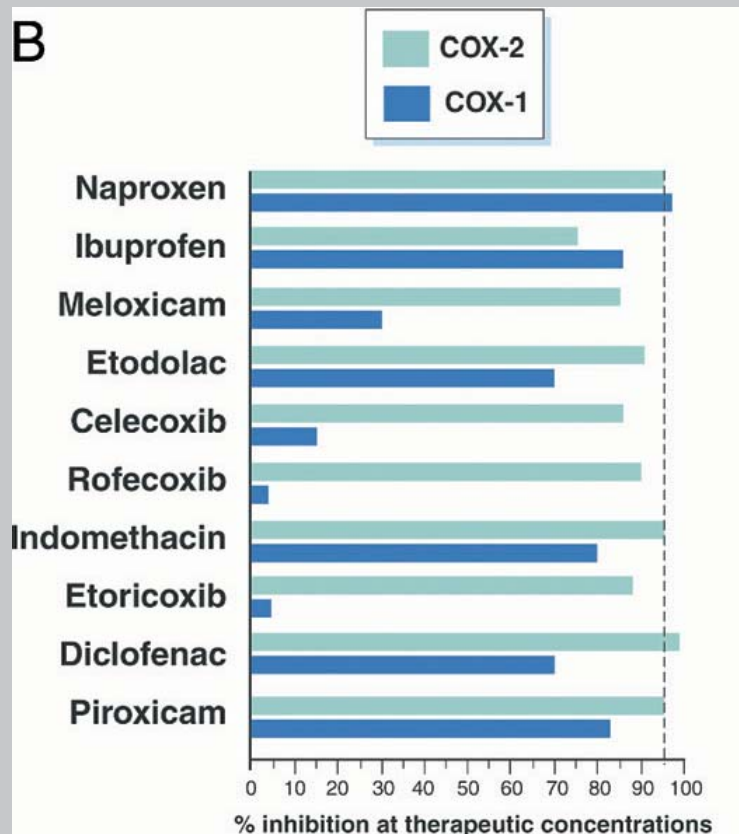
- Acetylsalicylsäure
- Dexibuprofen
- Ibuprofen
- Diclofenac
- Naproxen
- Meloxicam
- Celecoxib
- Etoricoxib
- Parecoxib



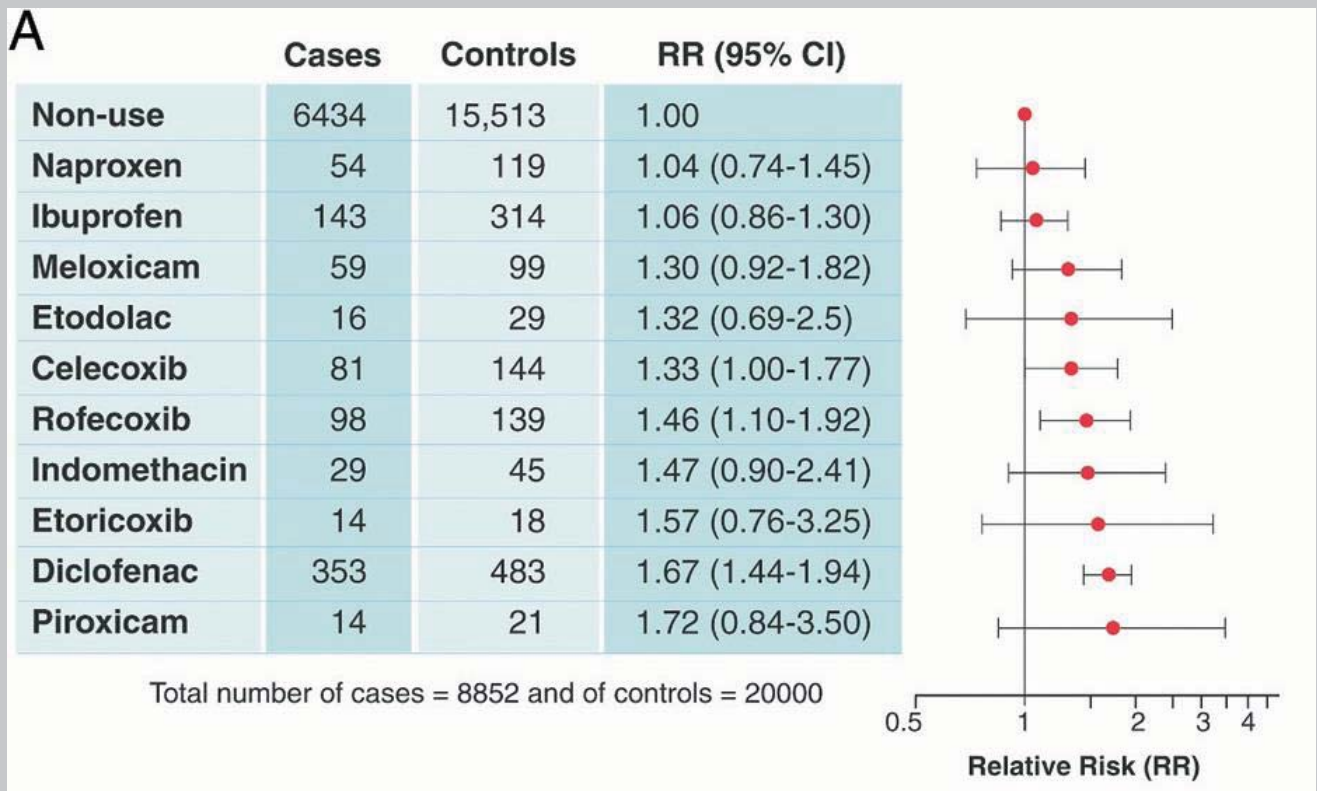
Absolute COX-Hemmung

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



Rodriguez et al., JACC 2008;52:1628

NSAR

Wirkungsqualitäten

- antiphlogistisch
- analgetisch
- antipyretisch

Nicht-Opiate

Paracetamol

Metamizol

Paracetamol

Bis 2 Gramm pro Tag harmlos

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.

Wechselwirkung zw. Paracetamol und Tropisetron/Granisetron

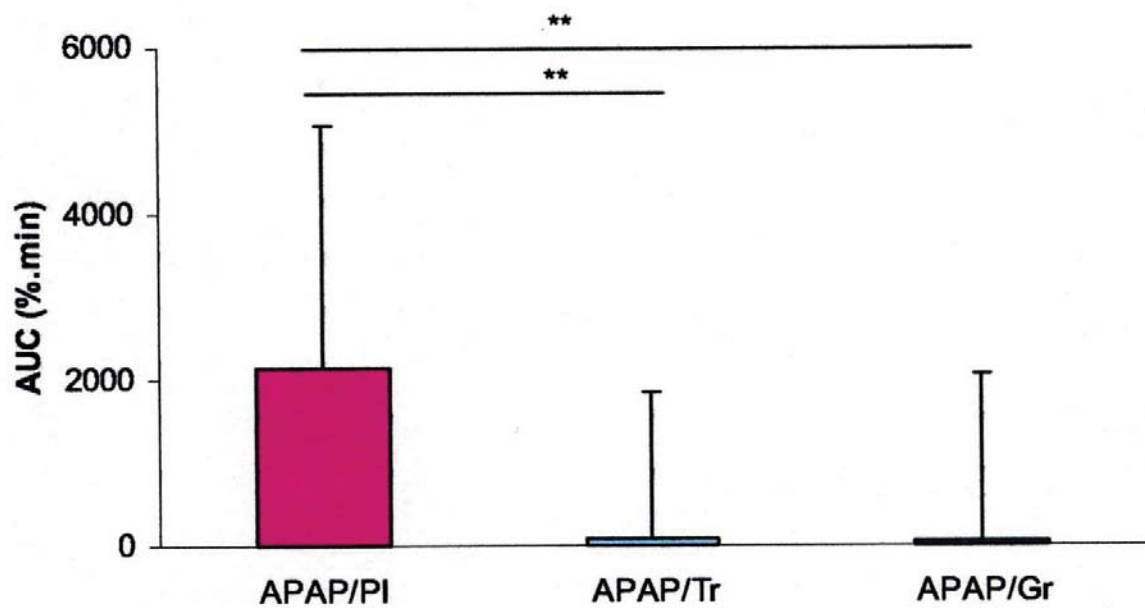


Fig 3. Comparison of area under curve (AUC) of pain scores for APAP/Tr ($P = .007$) and APAP/Gr ($P = .002$) to APAP/PI.

Metamizol

Display Settings: Abstract

Rev. Clin Esp, 2009 Apr;209(4):176-9.

[Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population].

[Article in Spanish]

Mérida Rodrigo L, Faus Felipe V, Poveda Gómez F, García Alegría J.

Unidad de Medicina Interna. Area de Medicina. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España. luismr@hcs.es

Display Settings: Abstract

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

Agranulocytosis associated with dipyrrone (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

Metamizol

Schock nach rascher i.v. Gabe
Hemmung der Diaminoxidase

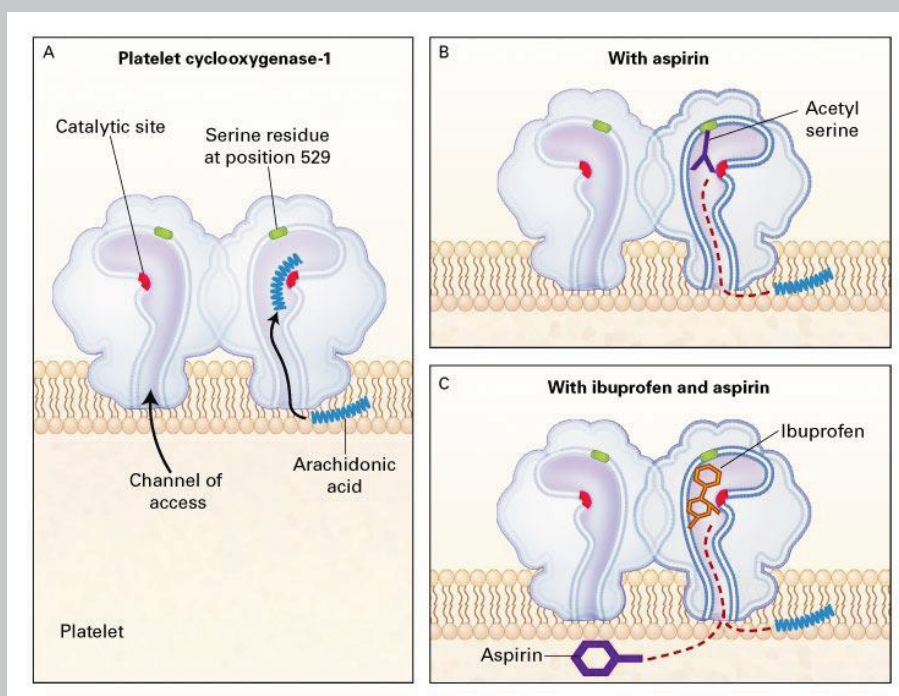
Acetylsalicylsäure

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



Wechselwirkungen mit NSAR (+ASS)

Ibuprofen + ASS:

Wirkung von ASS auf Thrombozytenaggregation

aufgehoben

Daher: nicht zugleich – ASS 2 Stunden vorher

Andere NSAR nicht betroffen

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 anzeigenfrei

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.

Wechselwirkungen

**„Ein weggelassenes Medikament
verhindert möglicherweise
viele Arzneimittelinteraktionen“**

Der Arzneimittelbrief Jg. 34, Nr. 3, 2000

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)**

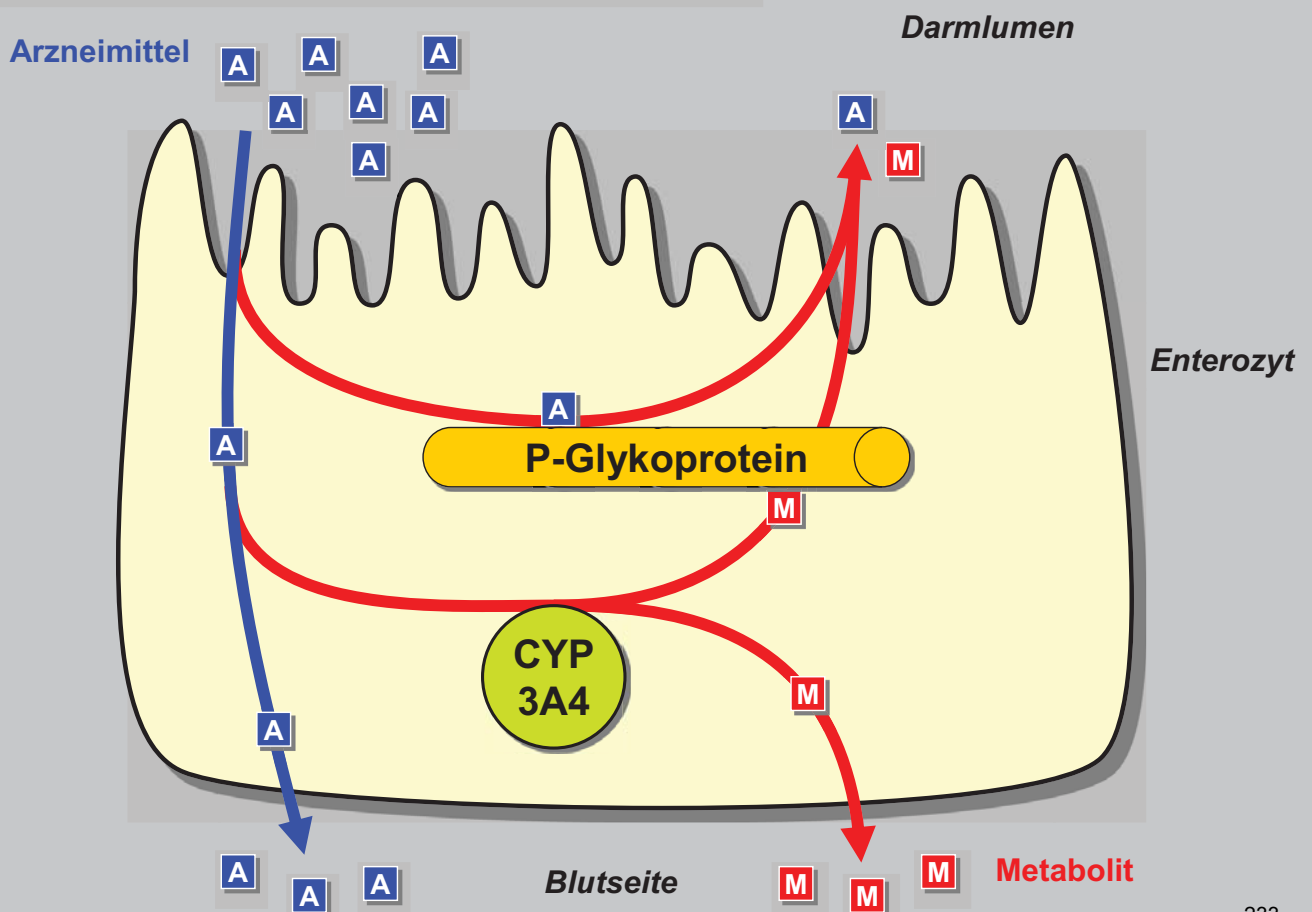
ABC-Transportproteine

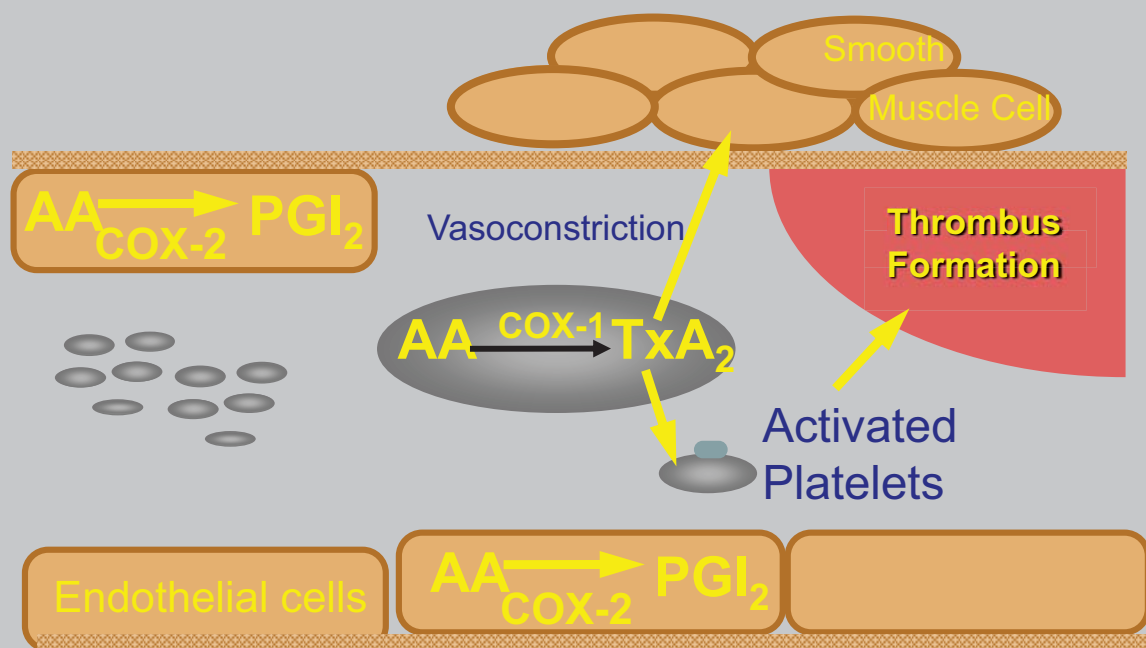
Darmepithel: **Lumen/Blut**
Leberzellmembran: **Leberzelle/Gallengang**
Bluthirnschranke: **Blut/Hirngewebe**
Nierengewebe: **Blut/Harn**
Placenta: **Blut/Fetalblut**

P-Glycoprotein Hemmer

Ciclosporin
Clarithromycin
Itraconazol
Quinidine
Ranolazin
Verapamil
Amiodaron/Dronedaron
Grapefruit Saft

enterale Resorption: CYP3A4 und P-Glykoprotein





Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln in Richtung Blutung

▮ 1: [Br J Clin Pharmacol](#). 2008 Apr;65(4):573-9. Epub 2007 Dec 7.

Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study.

[Wester K](#), [Jönsson AK](#), [Spigset O](#), [Druid H](#), [Hägg S](#).

Eine schwedische Studie

11.000

1.574

49

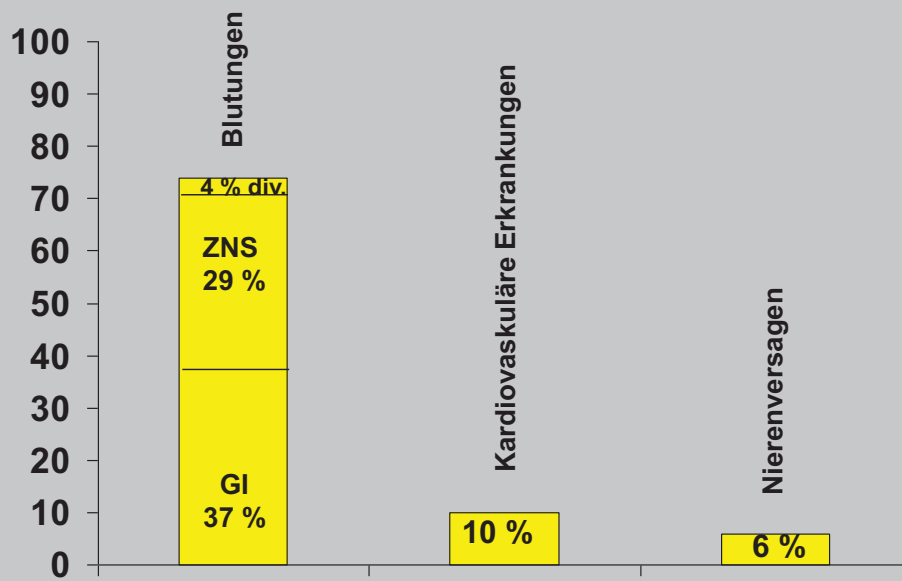
Todesfälle

randomisiert ausgewählt

tödliche UAWs (= 3.1%)

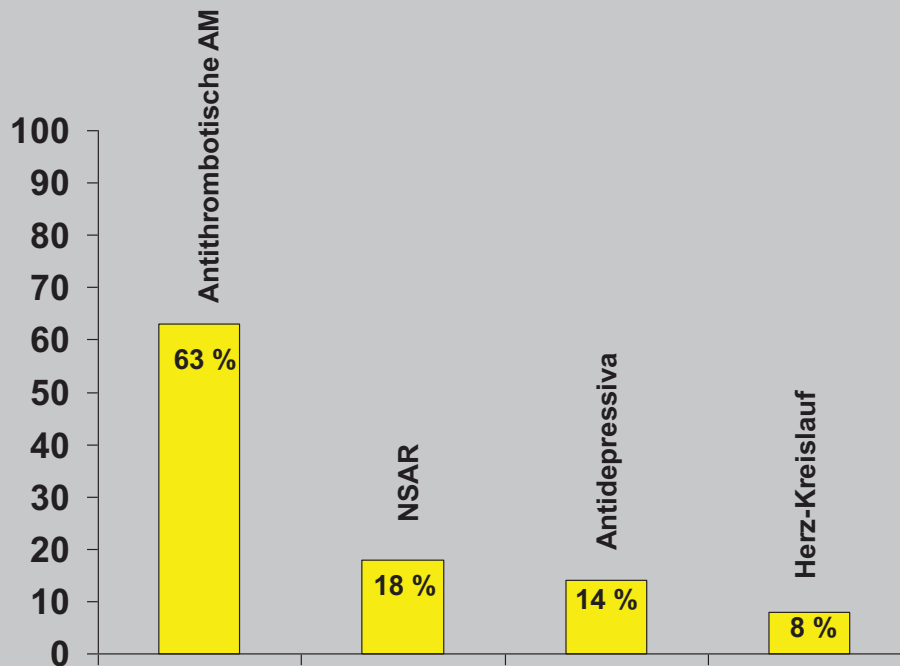
BJCP 65, 2007; 573

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

Wechselwirkungen

| | | |
|------|------------|---------|
| NSAR | SSRI | Blutung |
| NSAR | Glucocort. | Blutung |
| NSAR | Coumarine | Blutung |
| NSAR | Heparin | Blutung |

Wechselwirkungen mit NSAR + Cumarine

| Gruppe | RR (Blutung) |
|------------------------|--------------|
| ASS | 1.9 |
| Cumarin | 1.9 |
| Orale Steroide | 1.4 |
| Orale Steroide + ASS | 3.0 |
| Cumarin + ASS | 4.8 |
| Cumarin + COX-2 Hemmer | 2.0 |
| Cumarin + NSAR | 13.5 |

SSRI und NSAIDs

| | <u>RR (95% CI), n=10.000</u> |
|---------------------------|----------------------------------|
| Non-use | 1.0 |
| NSAIDS | 3.7 (3.2 to 4.4) |
| SSRI | 2.6 (1.7 to 3.8) |
| <u>NSAIDS+SSRI</u> | <u>15.6 (6.6 to 36.6)</u> |

BMJ 1999;319:1106-1109

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

Cardioprotective effect of naproxen?

Epidemiological evidence of cardioprotection suggests about a 10% reduction in myocardial infarction by naproxen, compared to 20% to 25% with low-dose aspirin

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)

Monoklonale Calcitonin-Gen- related Peptide (CGRP)- Antikörper

Erezumab (Aimovig®)

Galcanezumab (Emgality®)

Framanezumab (Ajovi®)

Eptinezumab

Kleinmolekulare CGRP Rezeptor Antagonisten(Gepants)

Rimegepant

Ubrogapant

Atogepant

Serotonin Rezeptor 5-HT₁ Agonisten (Ditane)

Lasmiditan



Opioidwirkungen über Rezeptoren

| <i>Rezeptor</i> | μ | κ | δ |
|-----------------|-------|----------|----------|
|-----------------|-------|----------|----------|

| | | | |
|--|------------------|--|--|
| | <u>Analgesie</u> | | |
|--|------------------|--|--|

| | | | |
|--|------------------|--|--|
| | <u>Sedierung</u> | | |
|--|------------------|--|--|

| | | | |
|--|-----------------------|--|--|
| | <u>Atemdepression</u> | | |
|--|-----------------------|--|--|

| | | | |
|--|--------------|--|--|
| | <u>Sucht</u> | | |
|--|--------------|--|--|

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

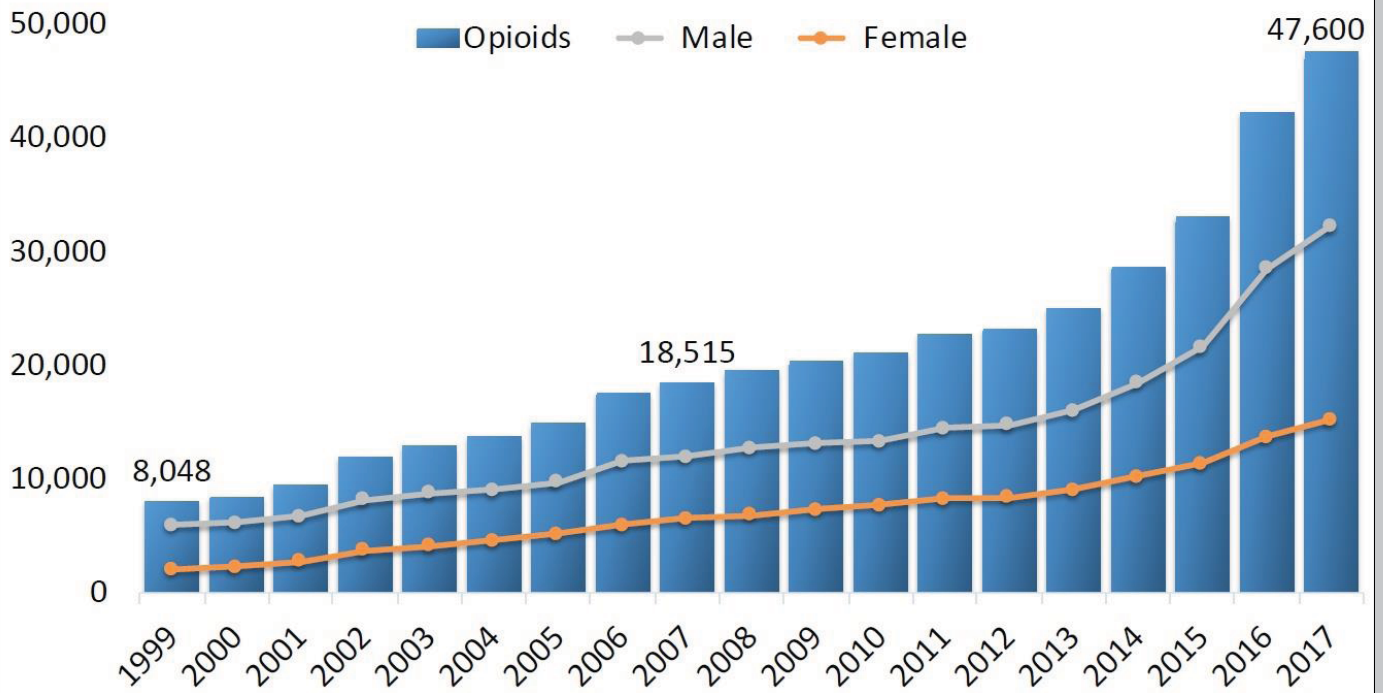
Atemdepression
Kreislaufdepression
Übelkeit
Sedierung
Spasmen
Juckreiz

Unerwünschte Wirkungen der Opiate bei chronischer Gabe

Obstipation
Sehstörungen
Hypogonadismus
Osteoporose
Frakturen

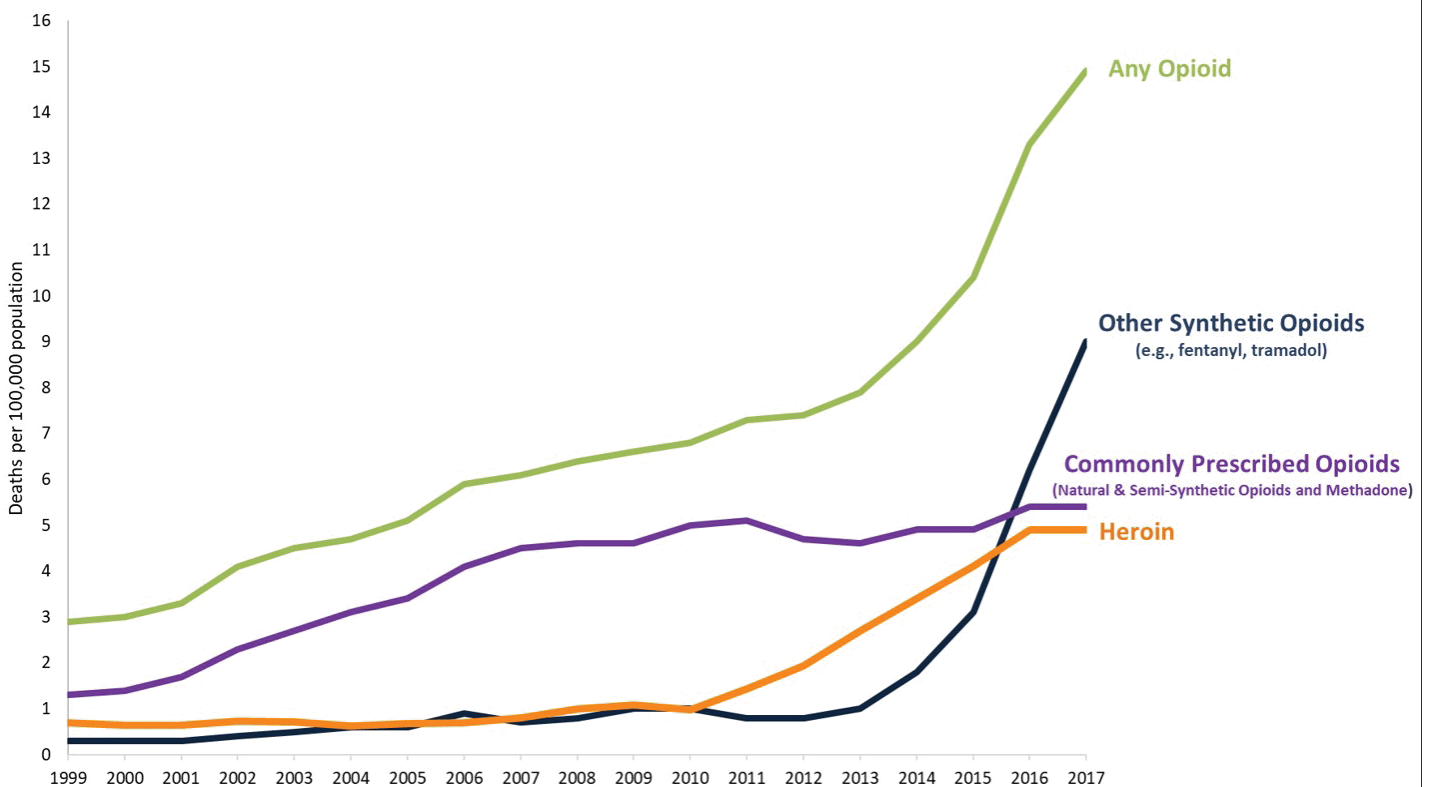
National Drug Overdose Deaths Involving Any Opioid. Number Among All Ages, by Gender, 1999-2017

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

Overdose Death Rates Involving Opioids, by Type, United States, 2000-2017



WWW.SEGGAUERFORTBILDUNGSTAGE.AT

mit freundlicher Unterstützung von

Kwizda

Pharmahandel



SEGGAUER FORTBILDUNGSTAGE 2020

Samstag, 10. Oktober & Sonntag, 11. Oktober 2020

Wirkung und Resistenz