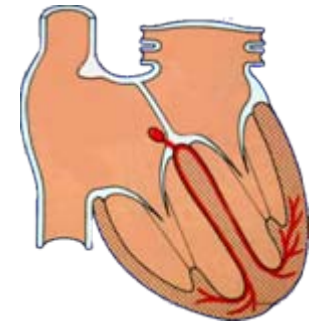




Sind die neuen Medikamente bei Vorhofflimmern ausreichend?

Corinna Lenz



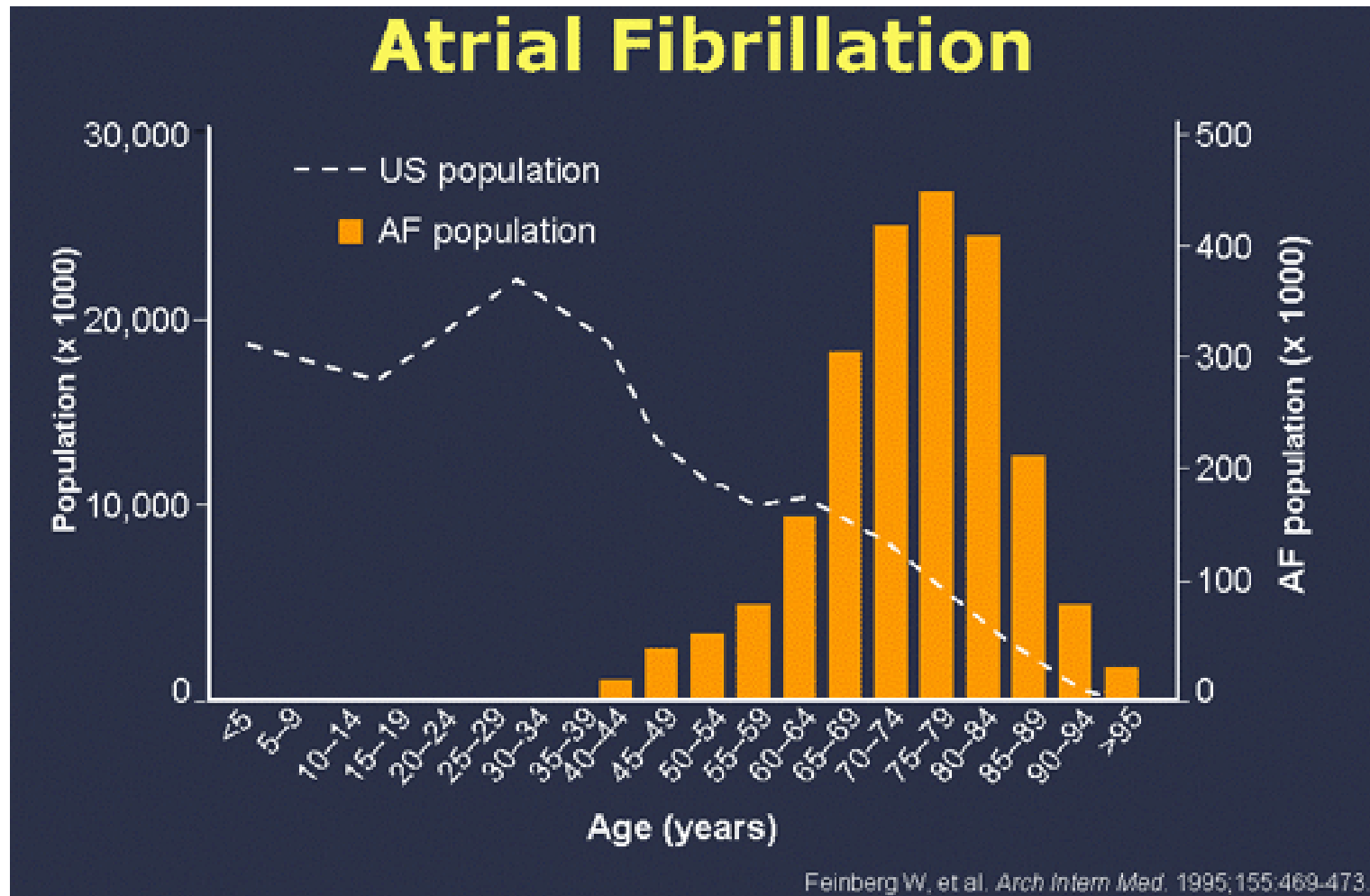
Kardiologie heute
25.11.2010

Prävalenz des Vorhofflimmerns

Häufigste klinisch diagnostizierte Rhythmusstörung

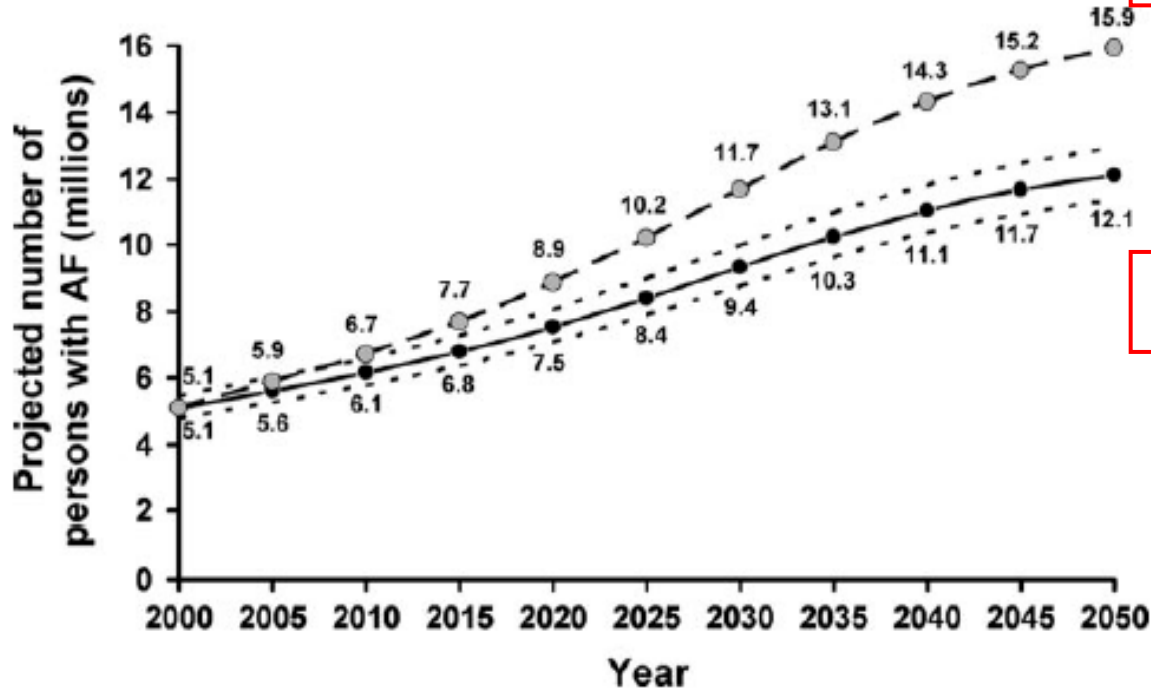
- Prävalenz von 1% in der Bevölkerung
- Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter
- 8% der über 80jährigen haben Vorhofflimmern

Epidemiologie des Vorhofflimmerns



Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Erwarteter Anstieg



Prävalenz ohne Anstieg

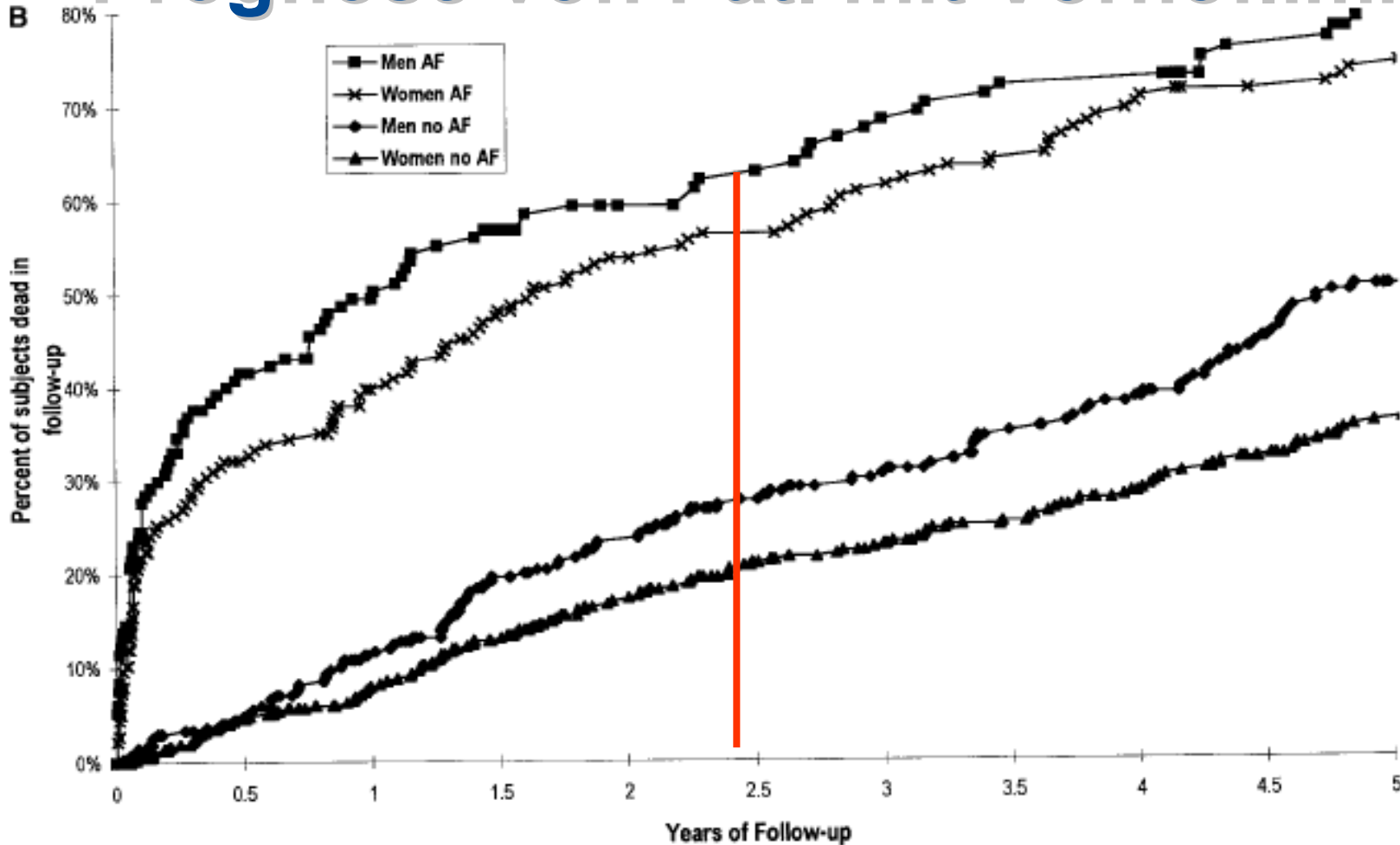
Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death

The Framingham Heart Study

Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Philip A. Wolf, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD;
Halit Silbershatz, PhD; William B. Kannel, MD; Daniel Levy, MD

haus

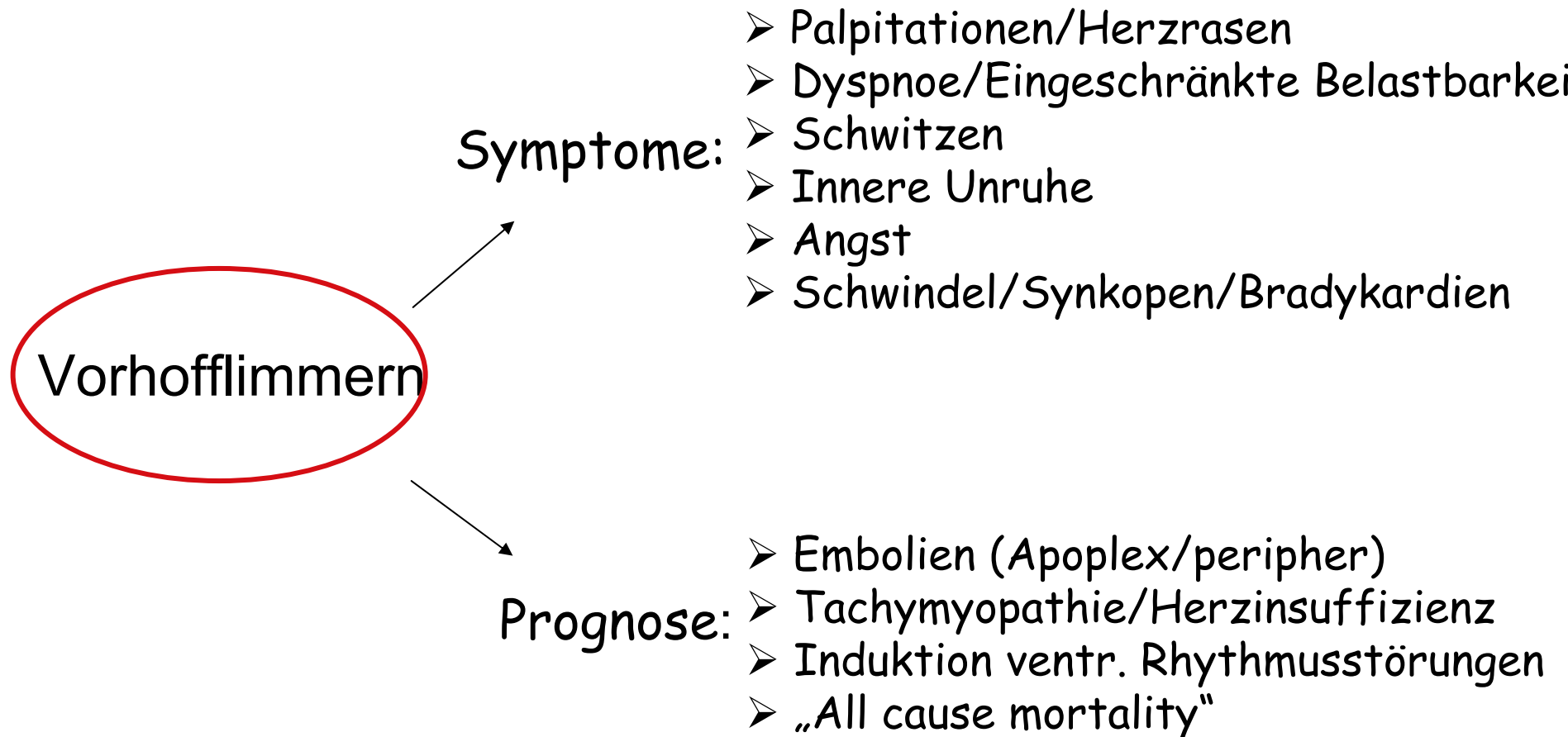
Prognose von Pat. mit Vorhofflimmern



Benjamin, *Circulation* 1998;98:946-952

Table 3 Clinical events (outcomes) affected by AF

Outcome parameter	Relative change in AF patients
1. Death	Death rate doubled.
2. Stroke (includes haemorrhagic stroke and cerebral bleeds)	Stroke risk increased; AF is associated with more severe stroke.
3. Hospitalizations	Hospitalizations are frequent in AF patients and may contribute to reduced quality of life.
4. Quality of life and exercise capacity	Wide variation, from no effect to major reduction. AF can cause marked distress through palpitations and other AF-related symptoms.
5. Left ventricular function	Wide variation, from no change to tachycardiomyopathy with acute heart failure.



EHRA Klassifikation bei Vorhofflimmern

EHRA 1: keine Symptome

EHRA 2: milde Symptome, Alltagsaktivität nicht beeinflusst

EHRA 3: ausgeprägte Symptome, Alltagsaktivität beeinträchtigt

EHRA 4: invalidisierende Symptome, unfähig zu normaler Alltagsaktivität

Patienten mit Vorhofflimmern

- erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen
- Reduzierte Prognose
- Prävalenz von Vorhofflimmern steigt
- Kosten für das Gesundheitswesen steigen
- Rythm and rate control sollte kardiovaskukäre Mortalität und Hospitalisierung reduzieren

Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern?

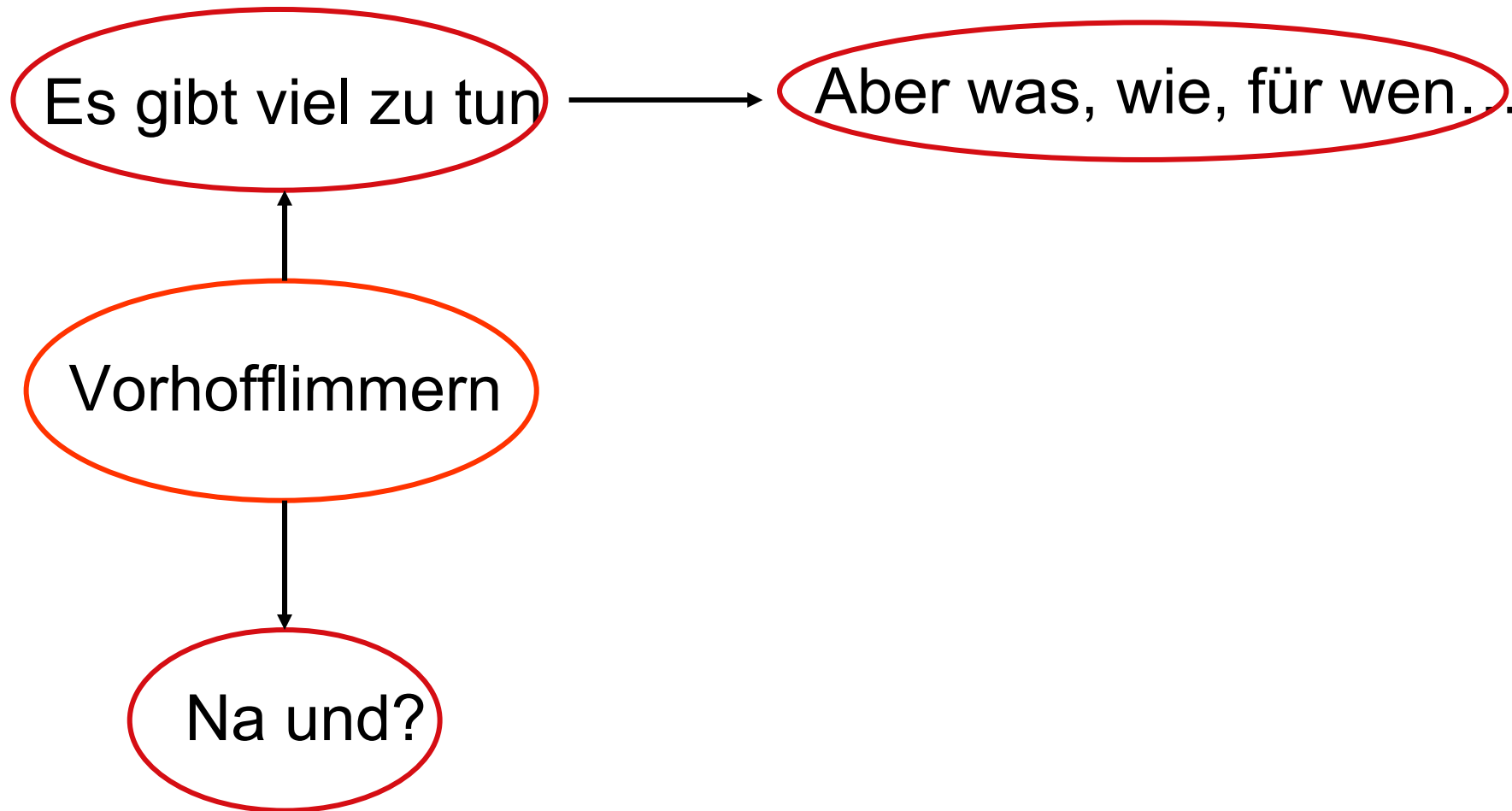
Ziel: drei Grundprinzipien

1. Kontrolle der Herzfrequenz bei bestehendem Vorhofflimmern
2. Wiederherstellung/ Erhalt des SR
3. Prävention von Thrombembolien

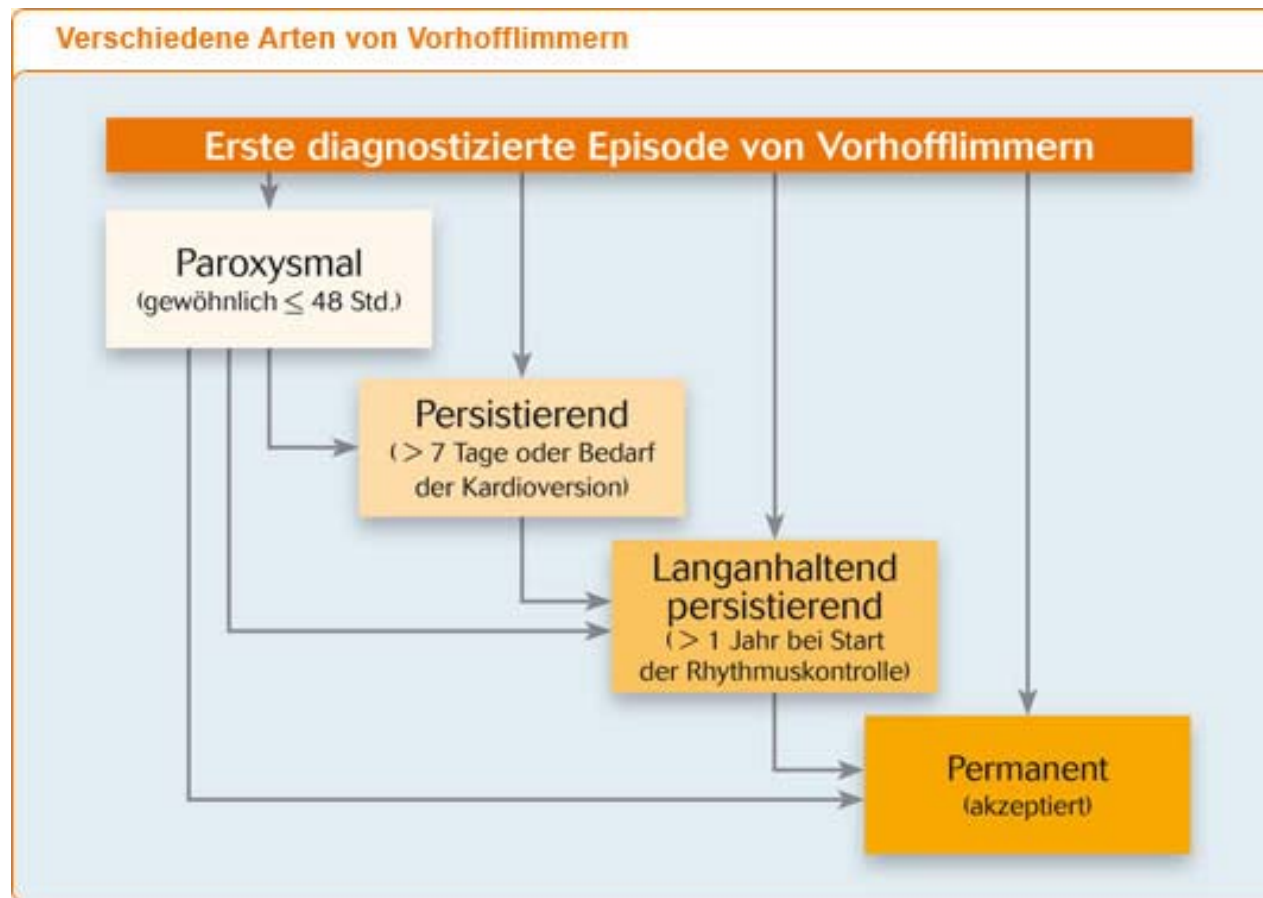
Therapiestrategie

Abhängig von

- Typ und Dauer des Vorhofflimmerns
- Schwere und Art der Symptome
- KHK?
- Alter des Patienten
- Grunderkrankungen
- Kurz und langfristige Therapieziele
- ->>>> **Therapieoptionen**

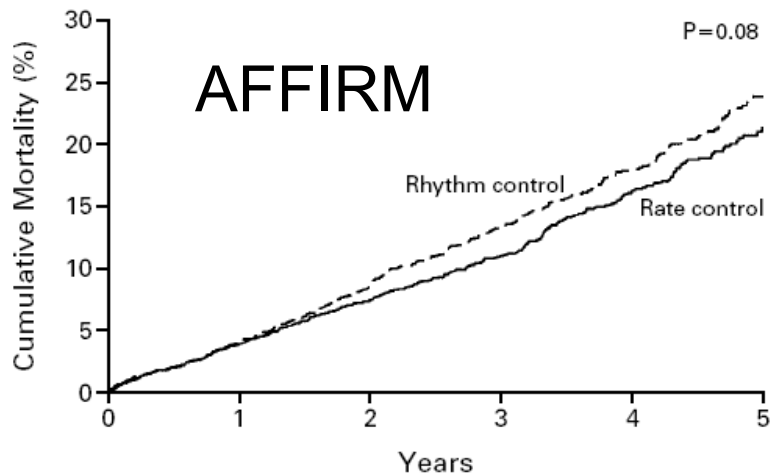


5 Typen von Vorhofflimmern



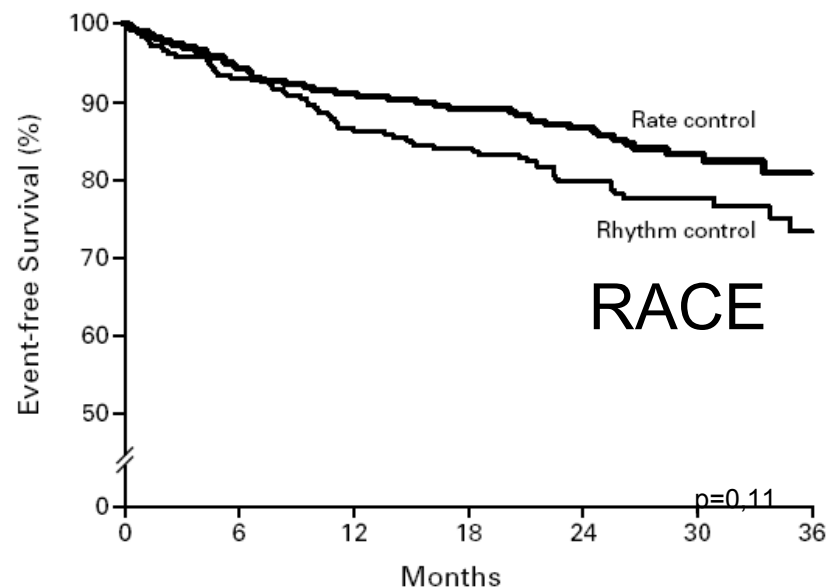
Neu eingeführt: „lang anhaltend“ (long-standing) persistierend

Rate versus Rhythm control



No. of DEATHS	number (percent)					
	0	1	2	3	4	5
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

AFFIRM investigators, N Engl J Med 2002;347:1825-33

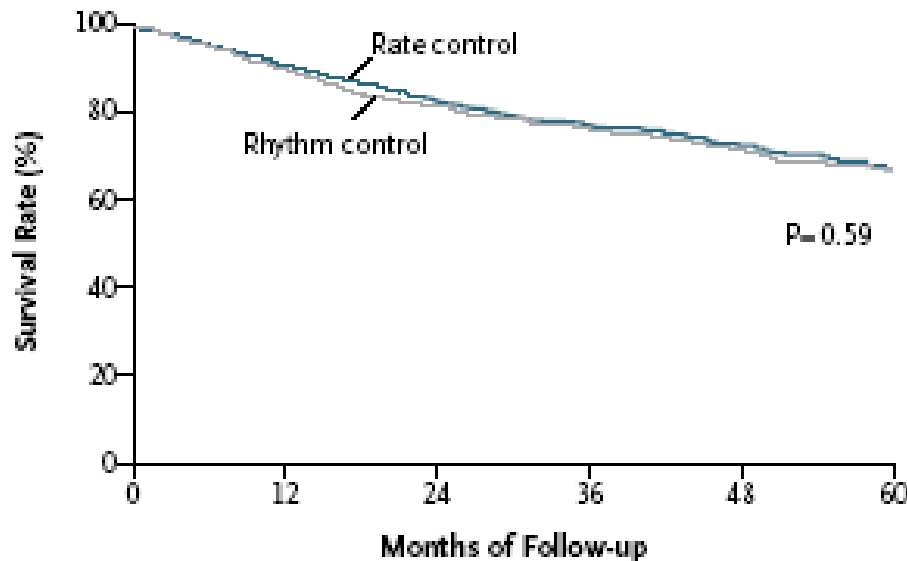


No. AT Risk	Months						
	0	6	12	18	24	30	36
Rate control	256	239	232	222	212	99	25
Rhythm control	266	243	224	218	207	85	24

Van Gelder, N Engl J Med, 2002;347:1834-40.

Rate vs. Rhythm Control

AFCHF



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
Rhythm control	593	514	378	228	82	
Rate control	604	521	381	219	69	

Drug	Rhythm-Control Group (N= 682)	Rate-Control Group (N= 694)	P Value
	percent		
Amiodarone	82	7	<0.001
Sotalol	2	<1	0.02
Dofetilide	<1	<1	0.62
Beta-blocker	80	88	<0.001
Digoxin	51	75	<0.001
Verapamil or diltiazem	2	3	0.10
ACE inhibitor	81	82	0.41
ARB	16	13	0.09
ACE inhibitor or ARB	94	94	0.57
Diuretic	80	82	0.37
Aldosterone antagonist	47	49	0.51
Oral anticoagulant	88	92	0.03
Aspirin	34	31	0.31
Lipid-lowering drug	44	46	0.61

AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)-Studie als auch die AF-CHF (The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure)-Studie haben gezeigt, dass sich die Prävention von VHF nicht zwangsläufig günstig auf kardiovaskuläre Ereignisse auswirkt; in beiden Studien führte eine Reduktion von VHF nicht zur verminderten Mortalität oder Schlaganfall.

1. Ratecontrol:

- Betablocker (70%) sind effektiver in der Kontrolle der Herzfrequenz als Calciumantagonisten (54%)
- Digitalis: Wirkung 60min-.6 Stunden nach i.v. Applikation, Effektivität in Akuttherapie umstritten, Konversionsrate mit Plazebo vergleichbar
- Calciumantagonisten (Verapamil und Diltiazem, Besserung der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit, Inotropie, cave bei Herzinsuffizienz)
- Amiodaron: sympathikolytisch und Calciumrezeptorantagonistische Eigenschaften, bremst AV-Überleitung, senkt ventrikuläre HF
- Propafenon: leicht betablockierende Effekte
- Kombinationstherapie

1. Rate control:

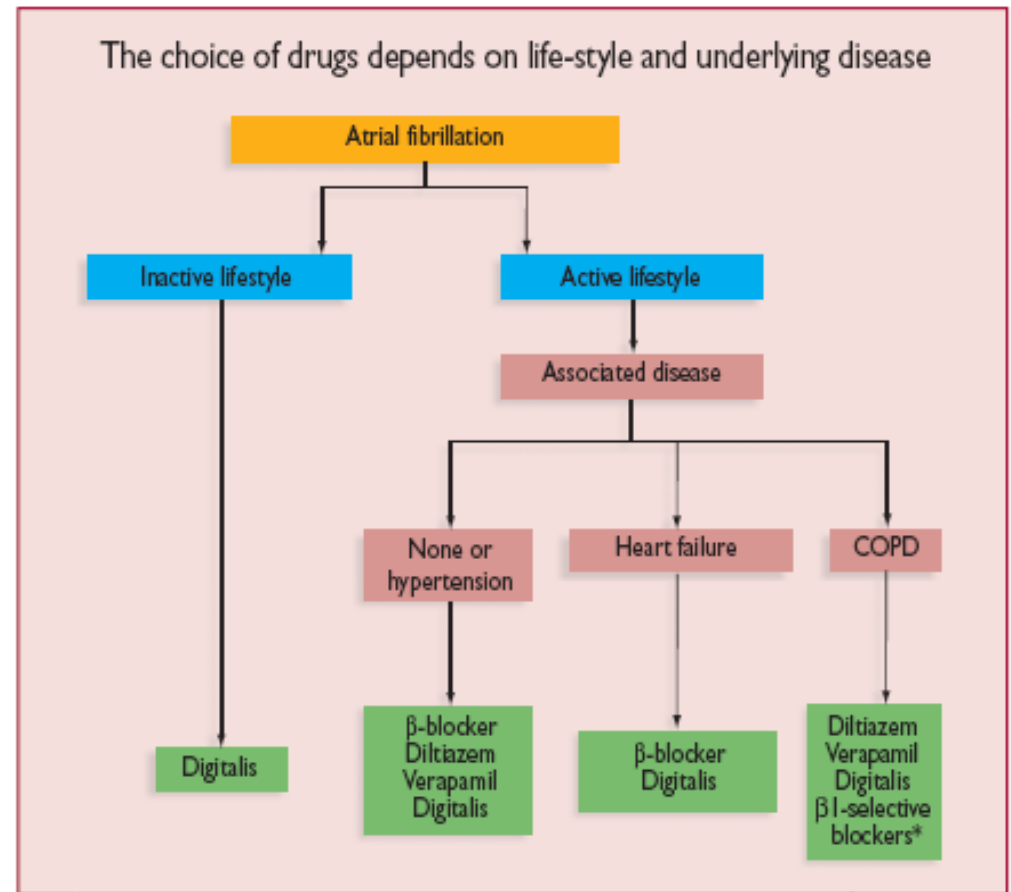
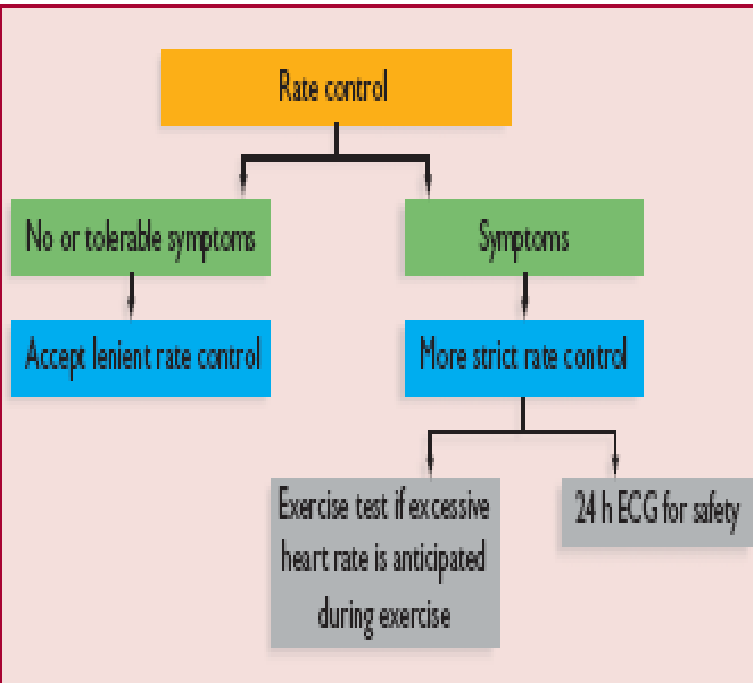


Figure 9 Rate control. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. *Small doses of β_1 -selective blockers may be used in COPD if rate control is not adequate with non-dihydropyridine calcium channel antagonists and digoxin. Amiodarone is also used for rate control in patients who do not respond to glycosides, β -blockers or non-dihydropyridine calcium antagonists. Dronedarone may also be used for rate control in patient with recurrent episodes of atrial fibrillation.

RACE II Studie

Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation

- Kein Benefit durch stringent Rate Control im Vergleich zu Lenient rate control
- 614 Patienten
- Ruheherzfrequenz < 110 im Vergleich zu < 80 bpm
- Kein Unterschied zwischen Symptomen, Adverse Events und Lebensqualität

Lenient rate control ist vernünftig

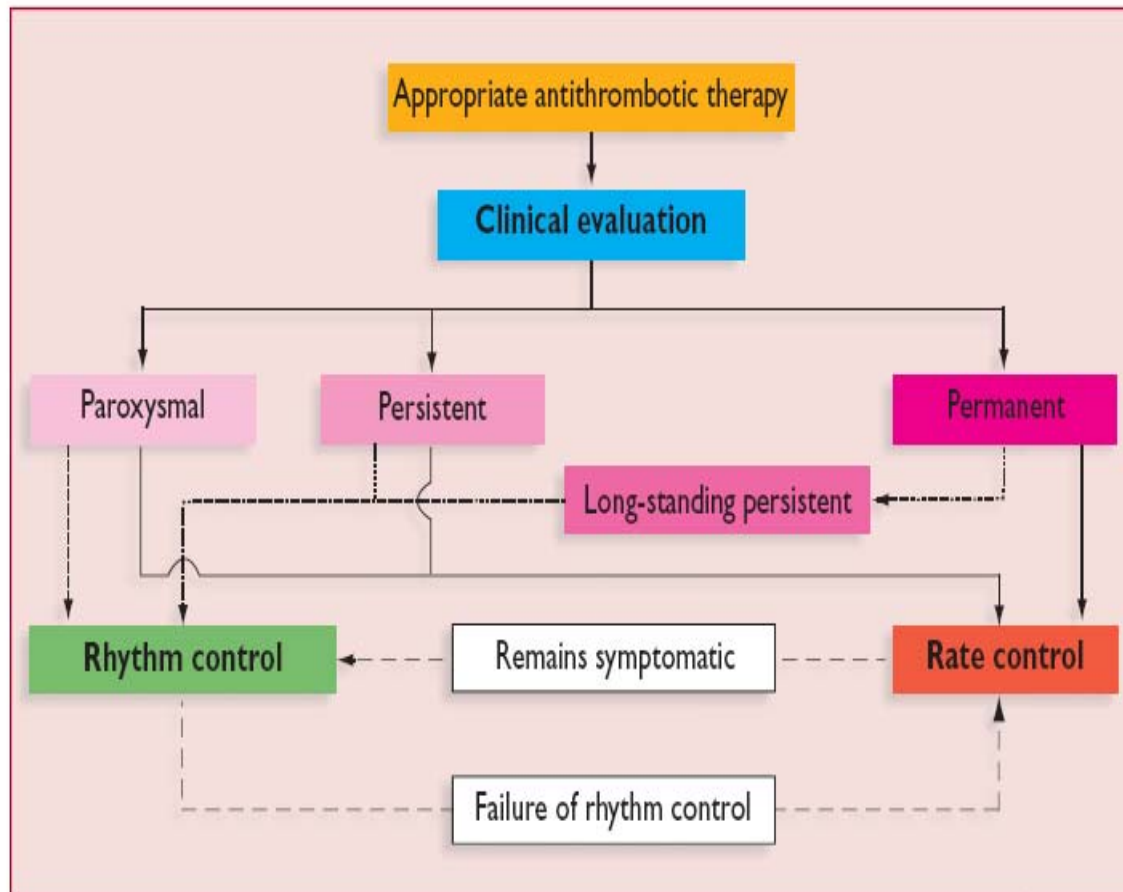


Figure 7 Choice of rate and rhythm control strategies. Rate control is needed for most patients with AF unless the heart rate during AF is naturally slow. Rhythm control may be added to rate control if the patient is symptomatic despite adequate rate control, or if a rhythm control strategy is selected because of factors such as the degree of symptoms, younger age, or higher activity levels. Permanent AF is managed by rate control unless it is deemed possible to restore sinus rhythm when the AF category is re-designated as 'long-standing persistent'. Paroxysmal AF is more often managed with a rhythm control strategy, especially if it is symptomatic and there is little or no associated underlying heart disease. Solid lines indicate the first-line management strategy. Dashed lines represent fall-back objectives and dotted lines indicate alternative approaches which may be used in selected patients.

2. Rhythmcontrol:

- Konversionsrate von Sotalol und Betablocker entspricht der eines Placebos
- Digoxin hat keinen Effekt auf die Konversion (in Studien belegt)

Konversionsrate entspricht der von Placebo, z.B. AF < 7Tage, 46 vs 51 % 236 Pat.)

- kein signifikanter Unterschied zwischen der Konversionsrate von Flecainid und Propafenon
- **NNT : 3 Amiodaron, 4 Flecainid
5 Propafenon, 8 Sotalol**

2. Rhythmcontrol:

Amiodaron:

- Kardioversionserfolg von Dauer des VHF abhängig
- Überlegenheit gegenüber Placebo für 6-8 und 24 Std.,
- Nicht in Frühphase (1-2Std)
- CTAF-Studie: SR-rate bei Sotalol und Propafenon nach 600 Tagen 40%, bei Amiodaron 60%
- NW: Schilddrüseninteraktionen, Haut-und Korneaablagerungen, Photosensitivität, Leberinteraktionen

„Pill in the pocket“ Therapie

- Für Patienten mit selten auftretenden Anfällen (max 2-3x/ Monat) von Vorhofflimmern sinnvolle Alternative zu dauerhafter medikamentösen antiarrhythmischen Therapie oder zur Katheterablation sein
- Erste Dosis unter Monitorüberwachung
- Wissenschaftlich gesichert in Form einer klinischen Studie ist das „Pill in the Pocket“-Konzept für Flecainid und Propafenon.
- Erfolgsquote über 90% innerhalb 30min
- Betablocker als Basistherapie

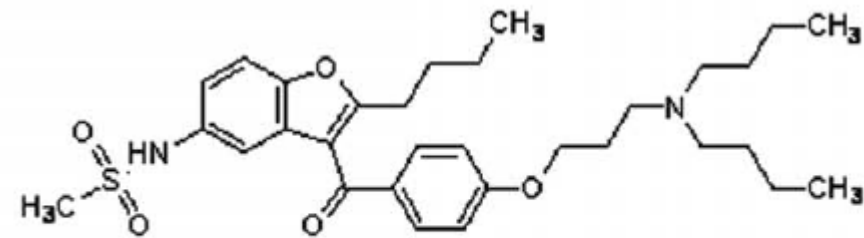
„Pill in the pocket“

Management

- Einnahme von Flecainid/ Propafenon ca. 5 min nach Auftreten von Palpitationen
- Liegende oder sitzend Körperhaltung
- Protokollierung von NW: Bradykardie, Tachyarrhythmie, Dyspnoe, Synkope
- Arztkontakt bei AF > 6-8 Std. oder NW
- Responder kardiovertiert innerhalb von 6 Std
- Cave: Vorhofflattern

Rate versus Rhythm Control

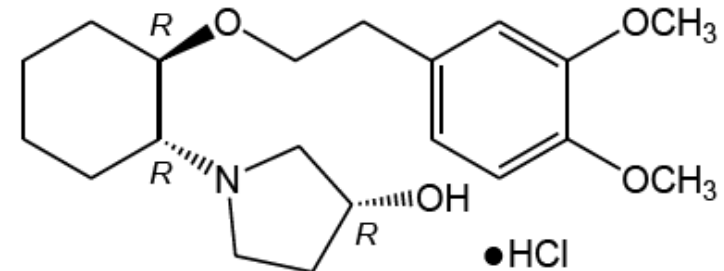
Es werden neue Antiarrhythmika benötigt



Dronedarone

Anforderungen:

- keine Proarrhythmie
- gute orale Verfügbarkeit
- keine extrakardialen NW
- Vorhofselektivität
- Gute Steuerbarkeit
- Keine Interaktionen mit anderen Medikamenten



RSD1235

Vernakalant

MULTAQ® (Dronedarone):

Indikation:

- klinisch stabile Patienten mit nichtpermanentem Vorhofflimmern, um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken

Kontraindikation:

- hämodynamisch instabiler Zustand

Herzinsuffizienz NYHA Klasse IV oder instabile Klasse-III

•nicht empfohlen bei:

stabilen Patienten mit kürzlich NYHA Klasse III oder mit LVEF < 35 %

MULTAQ® (Dronedarone):

kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung mit:

starken CYP P 450 (CYP) 3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir)

Arzneimitteln, die Torsades de pointes verursachen können (wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin, bestimmte orale Makrolid-Antibiotika)

Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika (wie z. B. Flecainid, Propafenon, Chinidin, Disopyramid, Dofetilid, Sotalol, Amiodaron)

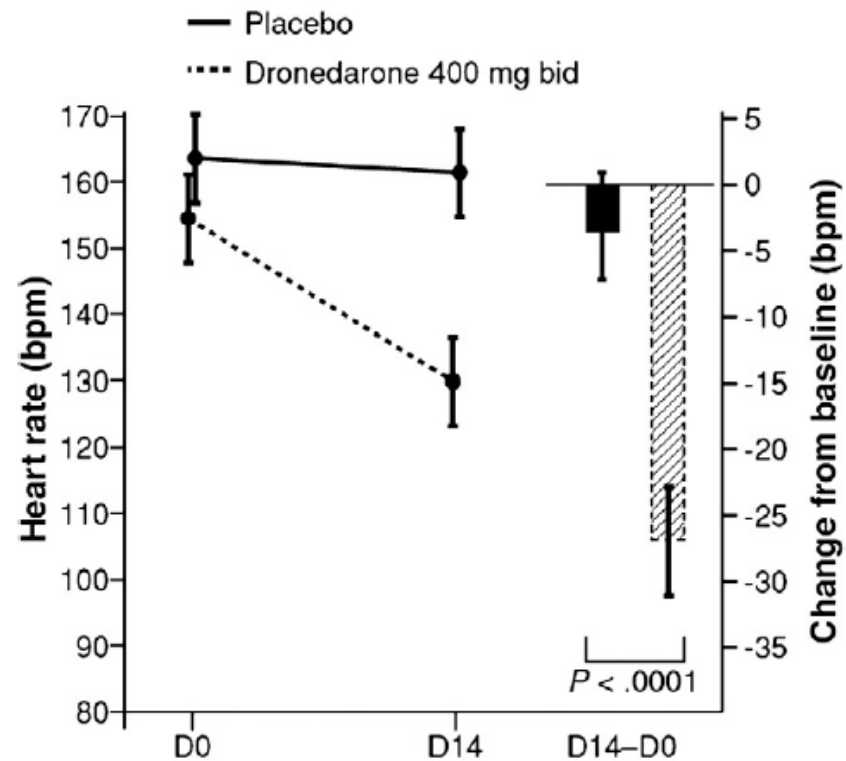
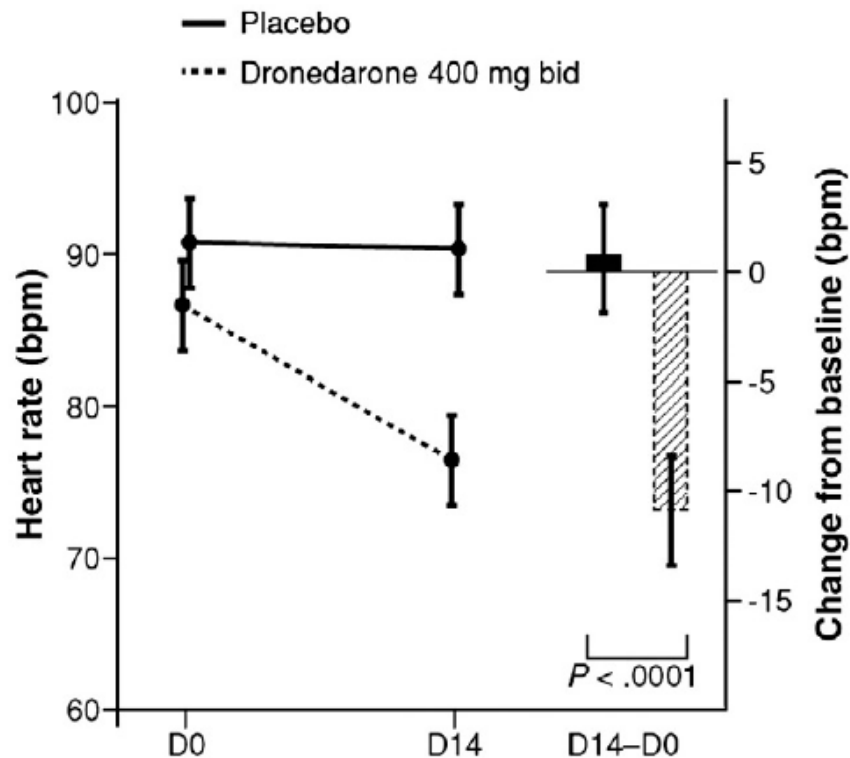
nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit:

starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, Grapefruitsaft)

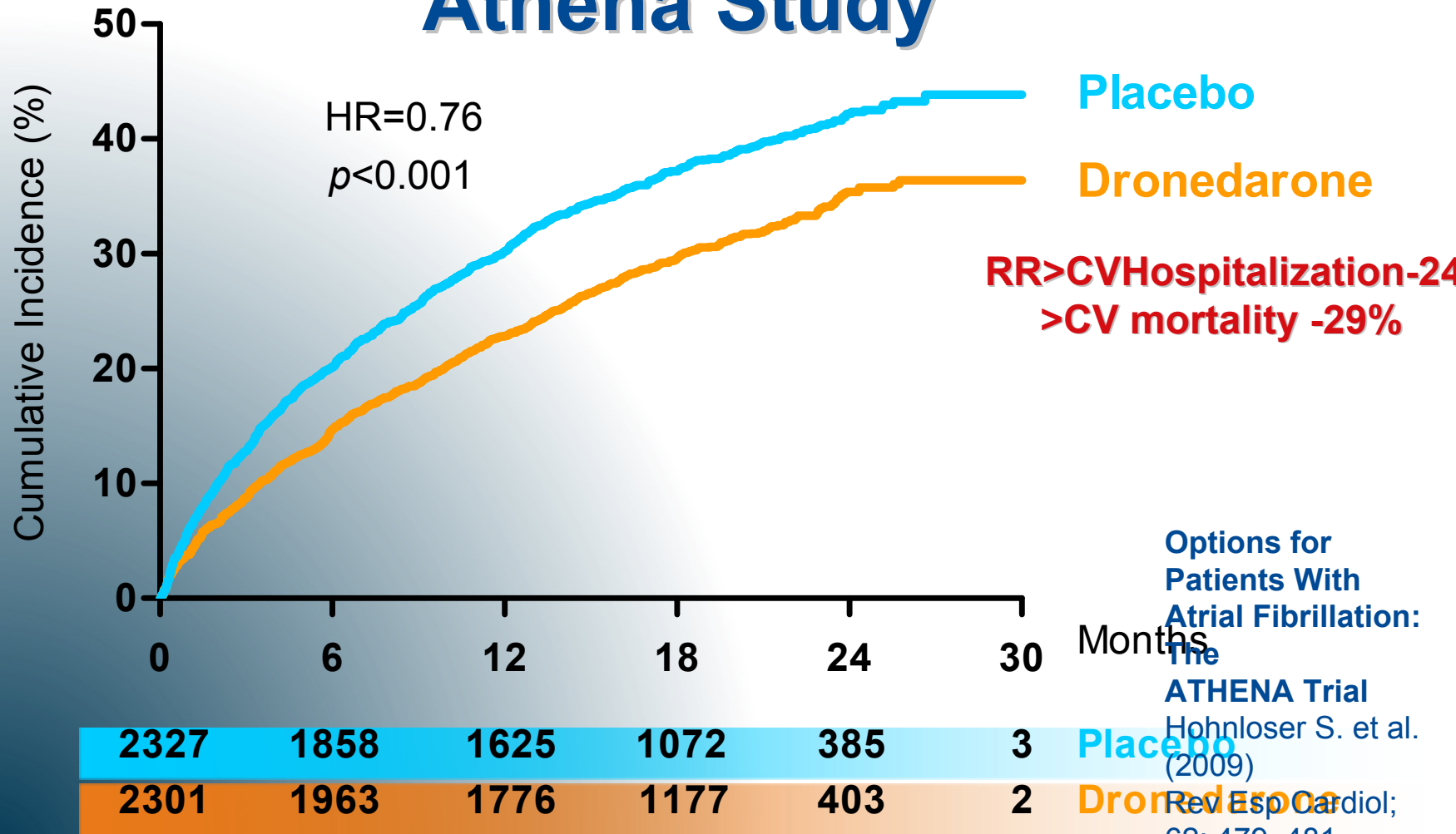
Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dRonedARone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study

nkenhaus

Jean-Marc Davy, MD, PhD,^a Martin Herold, MD,^b Christer Hoglund, MD,^c Alphons Timmermans, MD,^d



Cardiovascular hospitalization or death (Primary outcome) the Athena Study



Options for Patients With Atrial Fibrillation: The ATHENA Trial
Hohnloser S. et al. (2009)
Rev Esp Cardiol; 62: 479–481

Posthoc-Analyse der ATHENA-Studie

**randomisierte Gabe von Dronedaron
zusätzlich zur Standardtherapie
bei Patienten mit Vorhofflimmern führte
zur signifikanten
Reduktion von Schlaganfällen um 36%.**

DAFNE

(„Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion“)

- doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert
- Dosisfindungsstudie an 270 Patienten mit persistierendem VHF
- *Dronedaron verlängert die Zeit bis zum Wiederauftreten von VHF*
- Nach 6 Monaten waren 35% der Patienten mit Dronedaron 800 mg im Sinusrhythmus im Vergleich zu 10% in der Placebo-Gruppe.
- dosisabhängige QT-Verlängerung.

Patel C. et al. (2009)
Circulation; 120: 636–644

EURIDIS

(“EURopean trial

In atrial fibrillation or flutter patients receiving
Dronedarone for the maintenance of Sinus

rhythm”) und

ADONIS (“American-Australian-
African trial with Dronedarone In
atrial fibrillation or flutter patients for
the
maintenance of Sinusrhythm”)

- Nachweis der Wirksamkeit von Dronedaron (400 mg zweimal täglich) an 1.237 Patienten mit VHF/VHFL zur Erhaltung des Sinusrhythmus
- *mediane Zeit bis zum ersten VHFRezidiv 116 Tage in der Dronedaron-Gruppe versus 53 Tage in der Placebo-Gruppe*
- *durchschnittliche Herzfrequenz während der ersten VHF-Episode war unter Dronedaron signifikant geringer.*

ANDROMEDA (ANtiarrhythmic Trial with DRonedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease)

- Mortalitätsstudie
- Vergleich Dronedaron mit Placebo an 1.000 Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz NYHA- III-IV
- vorzeitig abgebrochen, da erhöhte Sterblichkeit bei Patienten, meist infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz, nicht arrhythmiebedingt.

->Dronedaron KI: schwere systolische Herzinsuffizienz und hämodynamische Instabilität

Vergleichsstudie zur Wirksamkeit

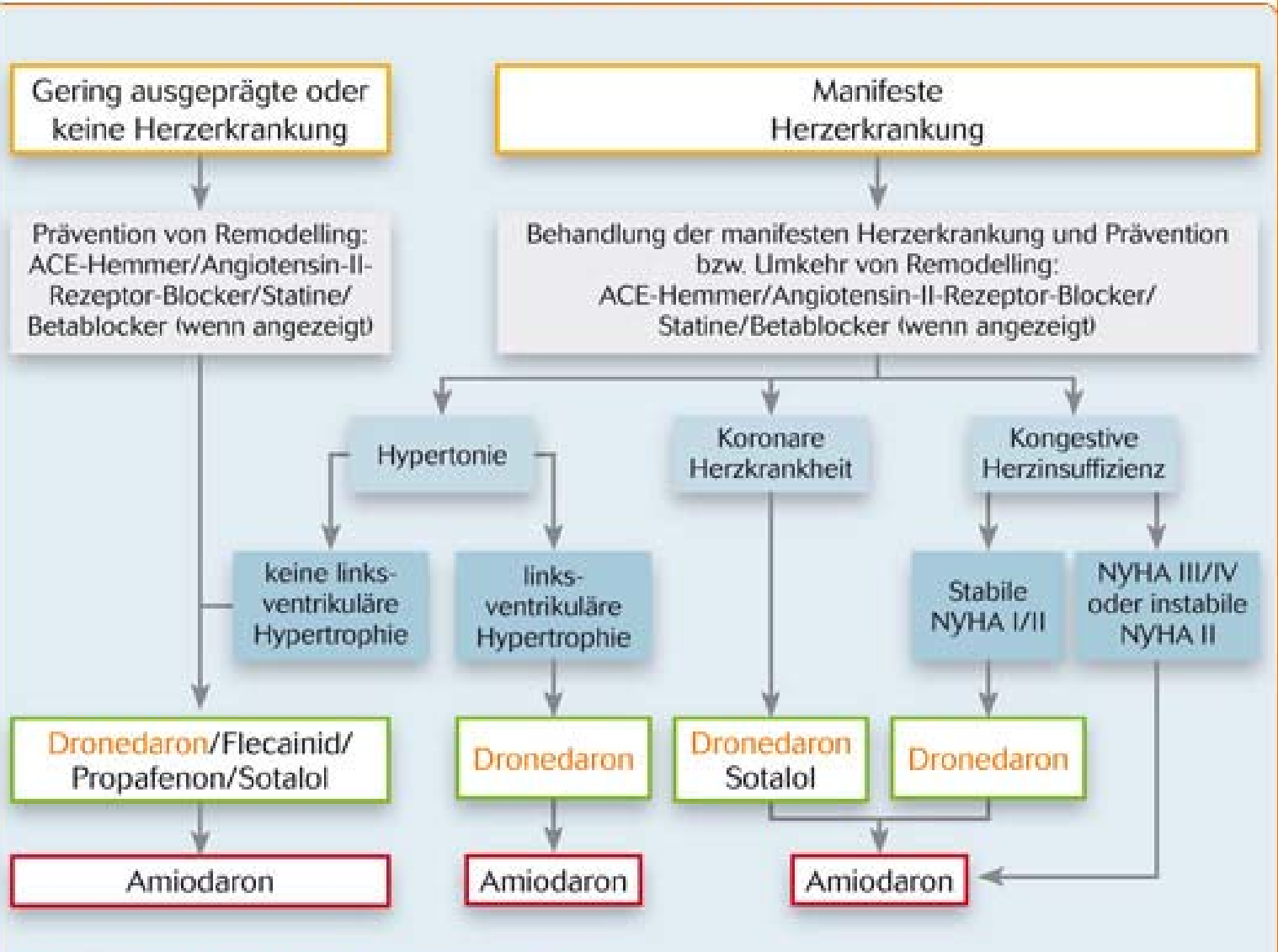
DIONYSOS (Randomized Double blind Trial to evaluate the efficacy and safety of drOnedaron

(400mg bid) versus amiodarone 200mg with atrial fibrillation)

- 504 Patienten mit persistierendem VHF , SR nach KV
- Dronedaron (400 mg zweimal täglich) oder Amiodaron (600 mg täglich für 28 Tage, dann 200 mg täglich) für mindestens 6 Monate.
- Unter Amiodaron: weniger Patienten erreichten den primären Endpunkt (VHF-Rezidiv oder vorzeitiger Studienabbruch wegen Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit) als in der Dronedaron-Gruppe.
- Unter Dronedaron: häufigere gastrointestinale NW (Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit), weniger kardiale NW (Bradykardie, QT-Verlängerung).

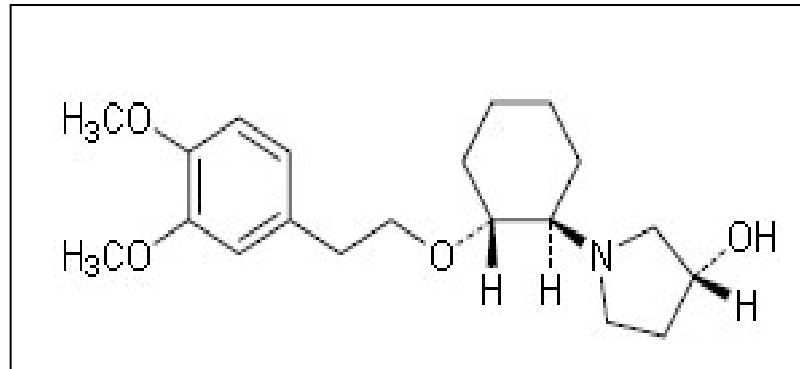


Auswahl der Antiarrhythmika nach zugrundeliegender Pathologie



Antiarrhythmika sind in jedem Kasten alphabetisch sortiert.

Vernakalant zur Kardioversion des AFib Multikanalblocker



3-pyrrolidinol, 1-(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy] cyclohexyl]-hydrochloride (3R)

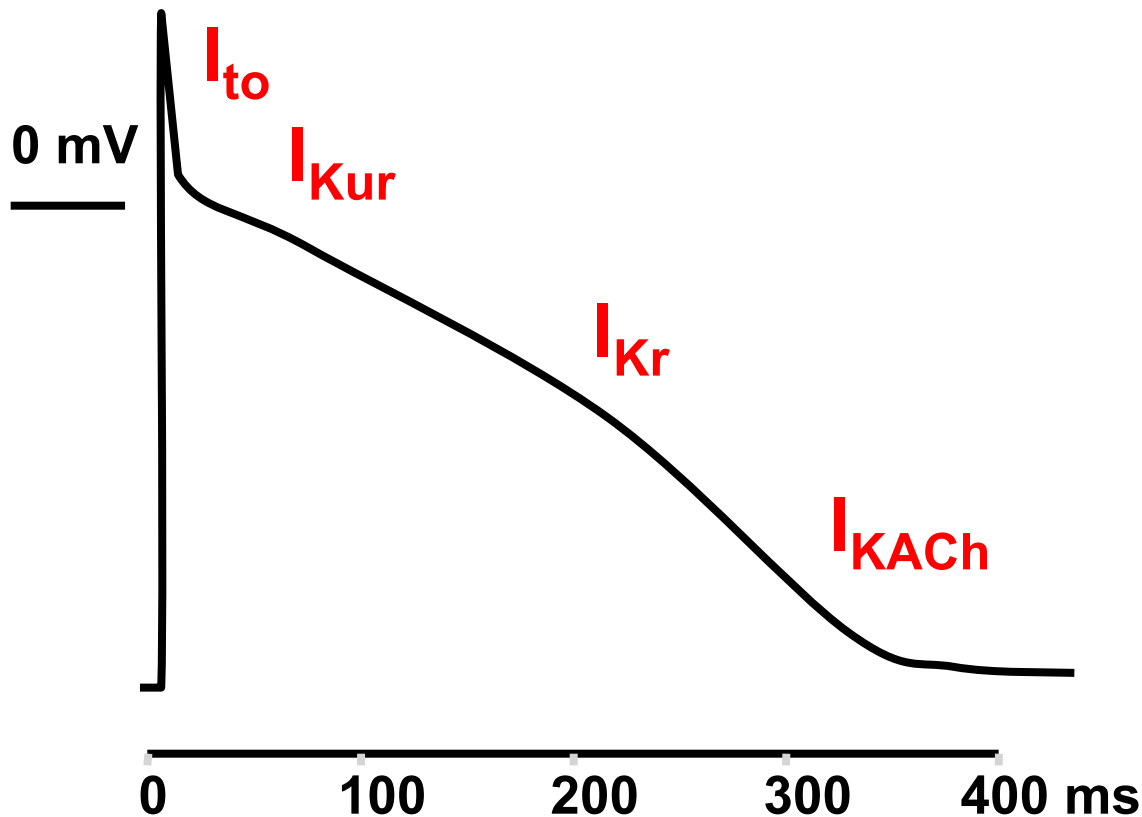
Zulassung

4.1 Anwendungsgebiete

Rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Erwachsenen

- Bei Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 7 Tage
- Bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 3 Tage

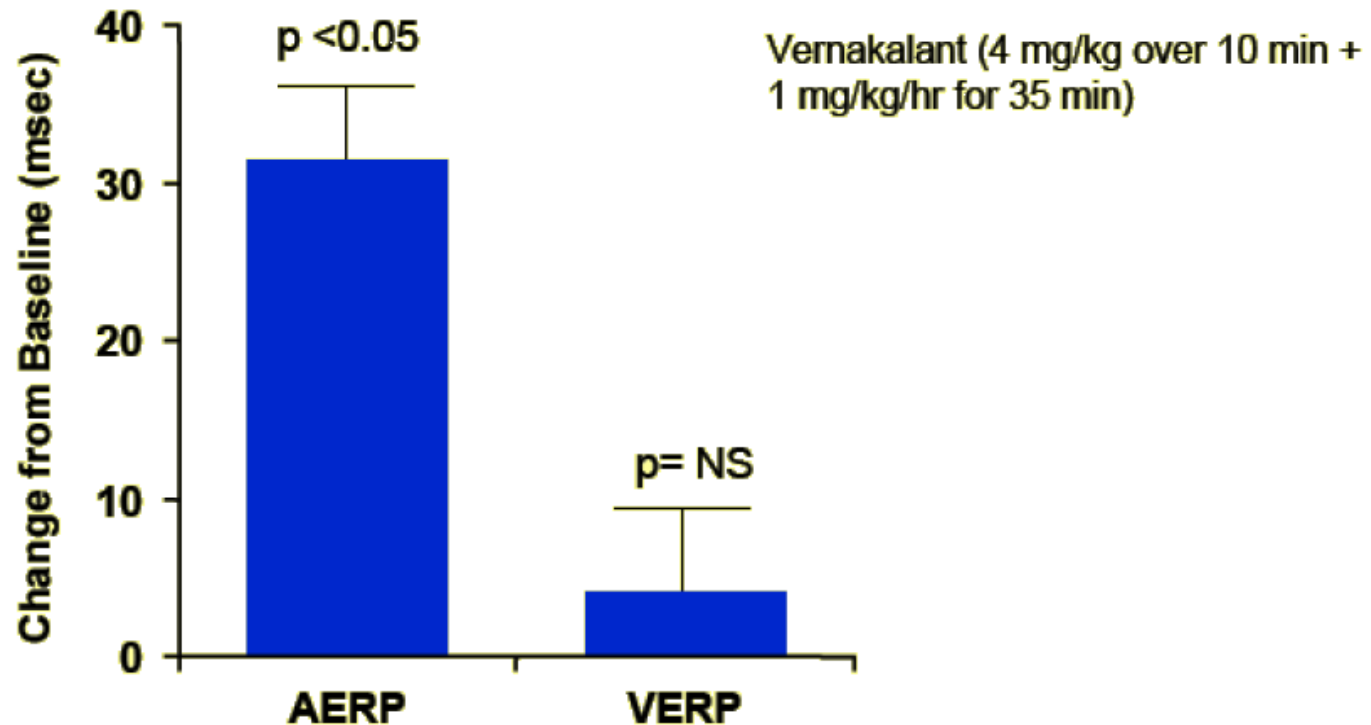
Vernakalant blockiert K⁺-Kanäle der atrialen Repolarisation



Current	IC ₅₀ (μM)
I_{to}	5-30
I_{Kur}	3-13
I_{KACh}	10
I_{Kr}	7-21
I_{Ks}	> 100
I_{K1}	> 100

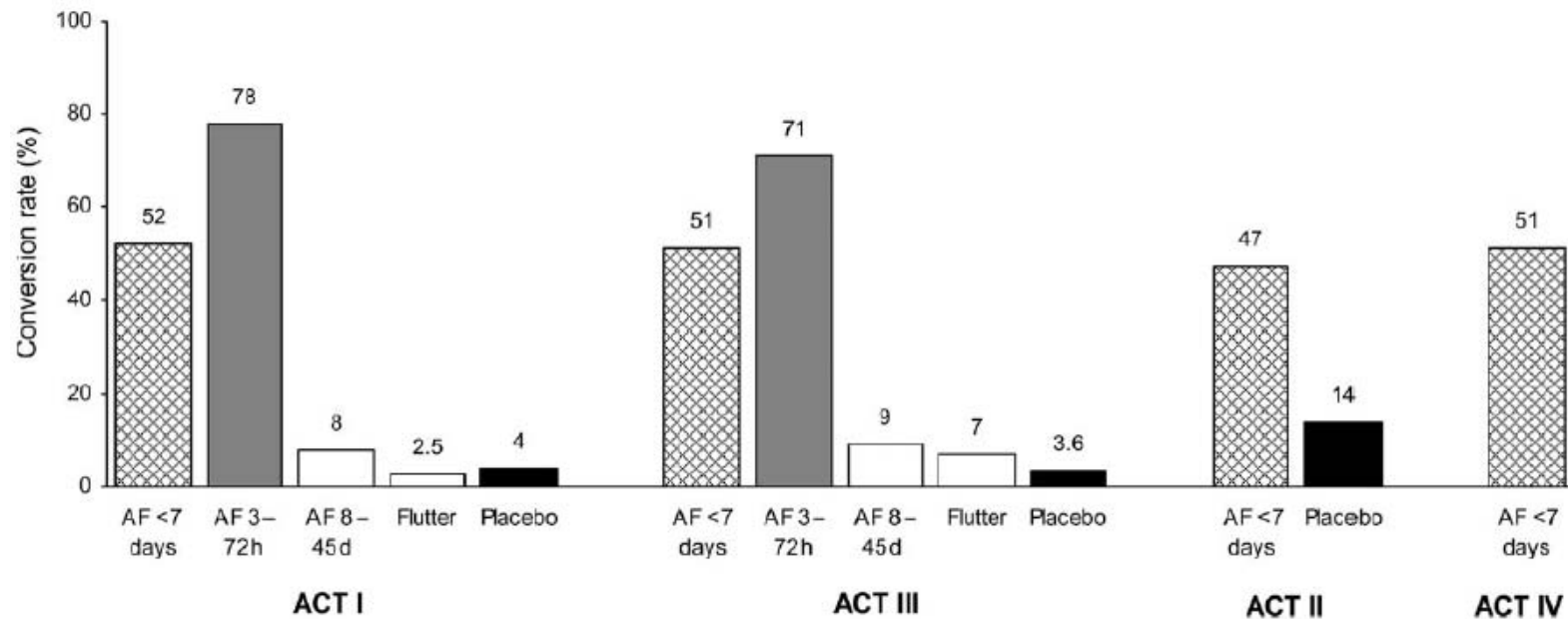
Fedida et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2005

Vernakalant prolongs atrial, but not ventricular, refractory period in humans



AERP: Atrial Effective Refractory Period
VERP: Ventricular Effective Refractory Period
AAD: Anti-arrhythmic drug; NS: Non-significant

Vernakalant Kardioversion <90 min

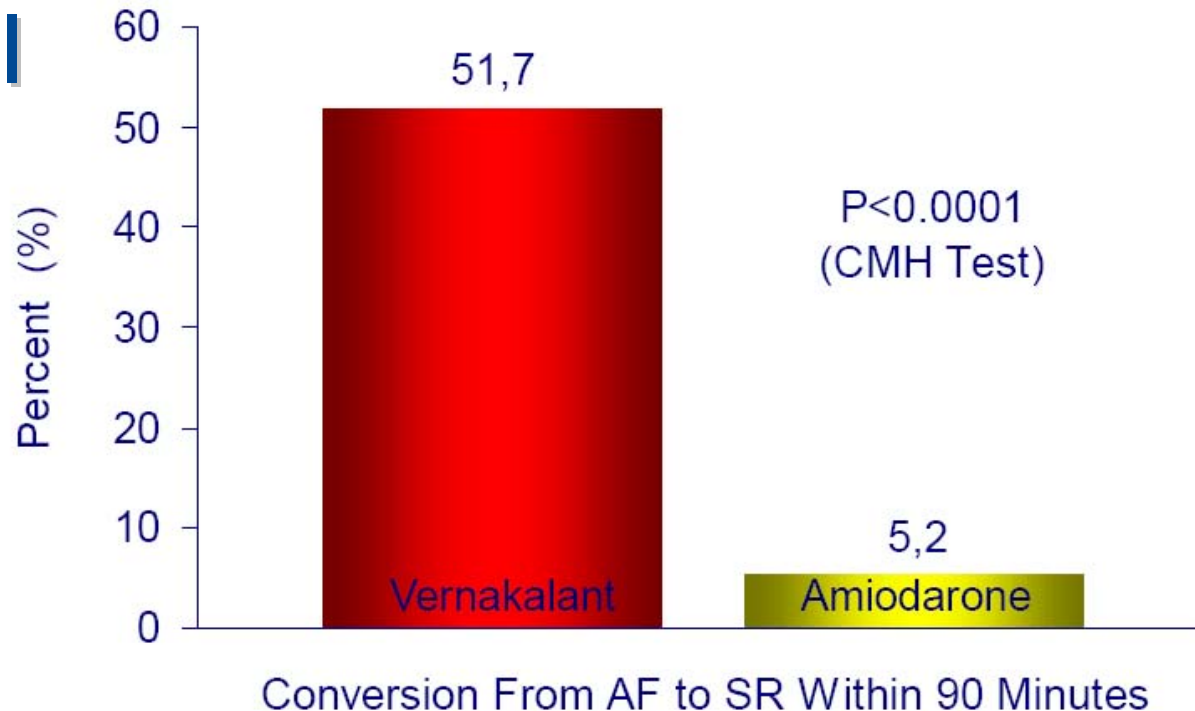


Vernakalant more effective than placebo

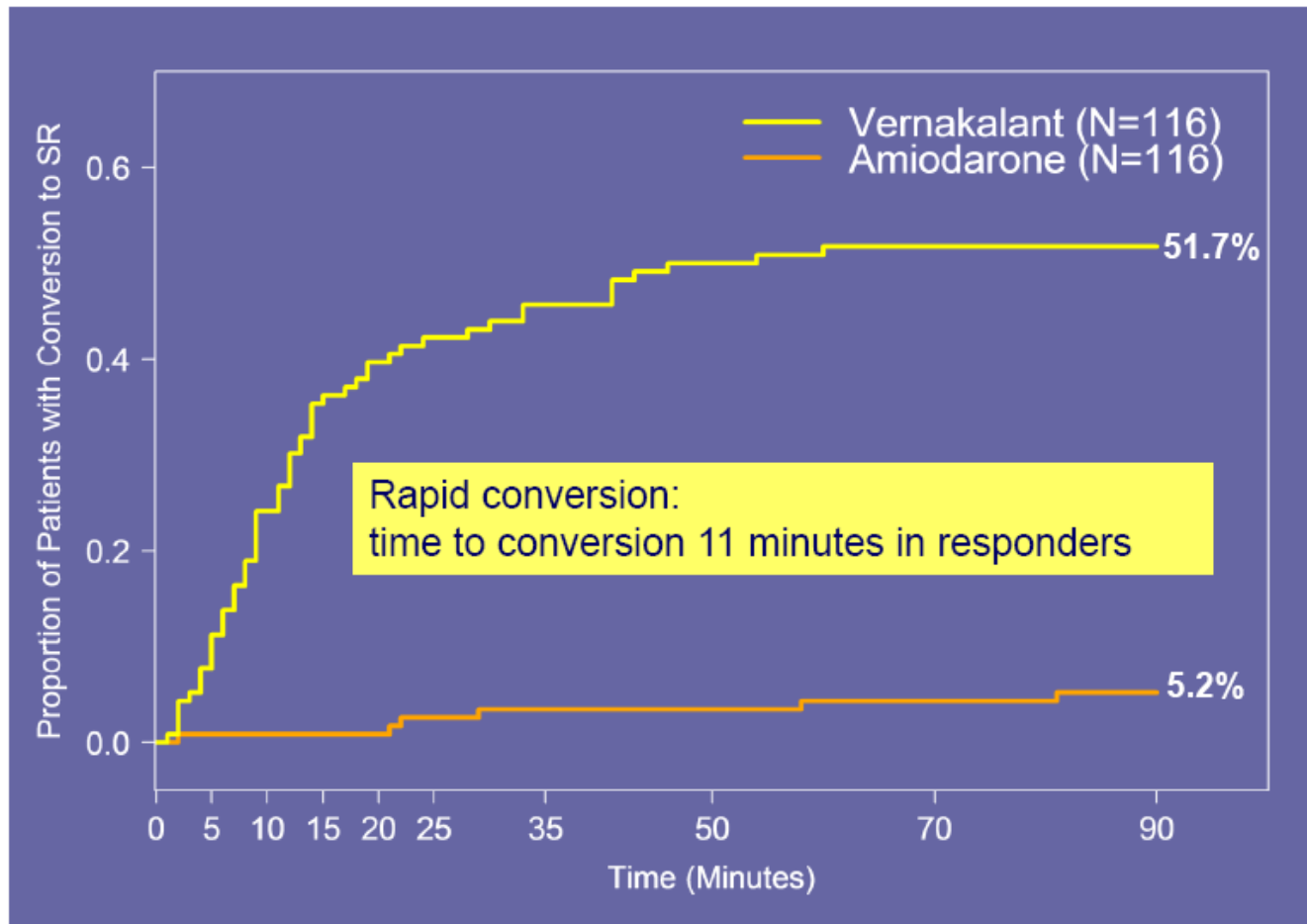
Primary Endpoint Cardioversion <90 min

AVRO: Vernakalant vs. Amiodarone

Phase III



Primary Endpoint: Time to Conversion



- Vernakalant 2mg/kg, evtl. nach 15 -20min erneut 2mg/kg
- Vernakalant effektiver in der Akutkardioversion von Vhfl zu SR als Amiodaron
- Vernakalant sicher und gut tolerabel
- Keine Fälle von TdP, Kammerflimmern
- Sichere und effektive Alternative zu Amiodaron

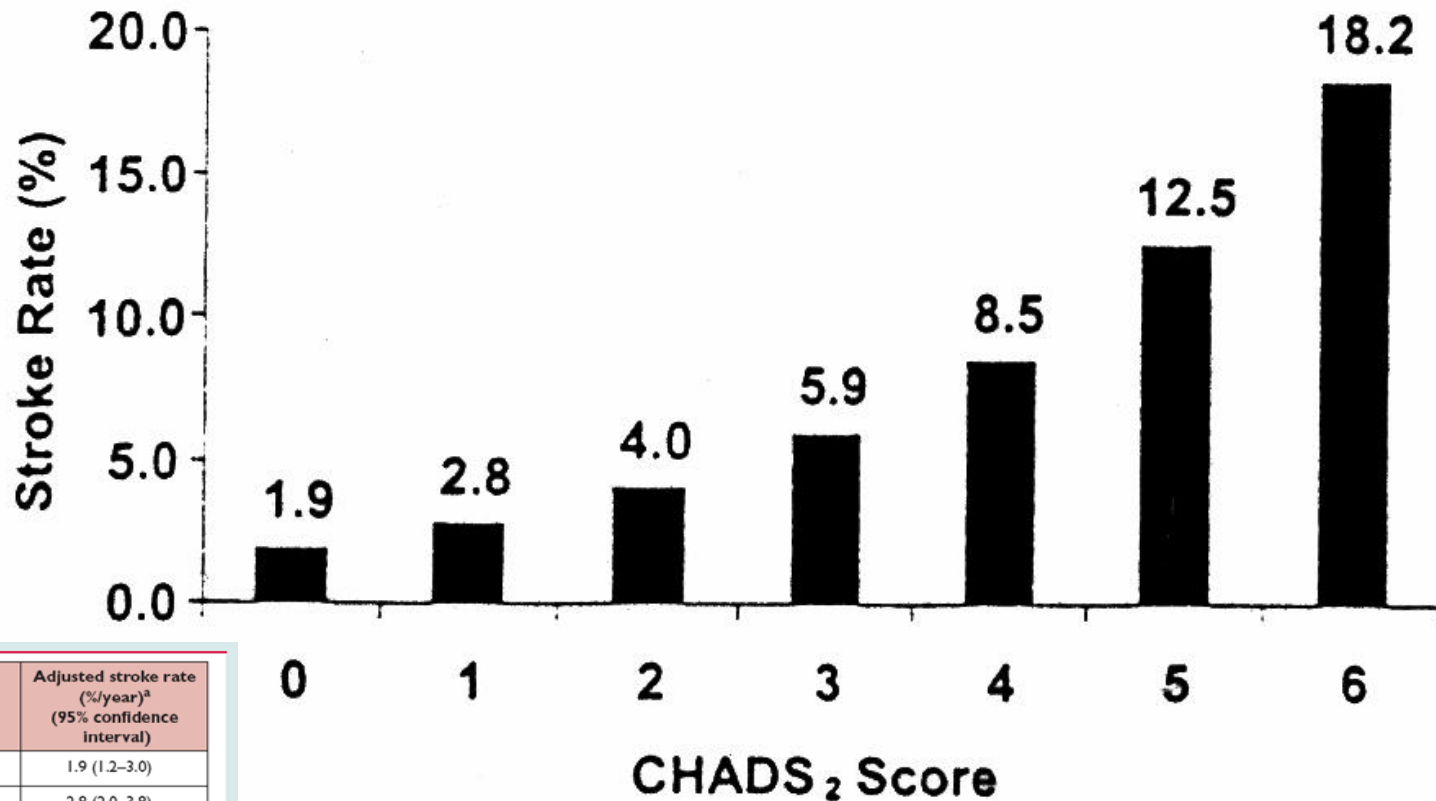
3. Thrombembolieprophylaxe

CHADS2-Score

Diagnose			Score-Punkte
C	Congestive Heart Failure (recent)	Herzinsuffizienz (vor kurzem)	1
H	Hypertension	Hypertonie	1
A	Age > 75 yrs	Alter > 75 Jahre	1
D	Diabetes	Diabetes	1
S2	Stroke or TIA	Schlaganfall/TIA	2

Limitierung: Pat. mit mittlerem Risiko CHADS 2 Score < 2

CHADS₂-Score:



CHADS ₂ score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate (%/year) ^a (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

Relationship between the CHADS₂ score and the risk of stroke
 The stroke rate /100 Patientenjahre erhöht sich
 um 1,5 für jeden einzelnen Punkt in dem
 Score

^aThe adjusted stroke rate was derived from the multivariable analysis assuming no aspirin usage; these stroke rates are based on data from a cohort of hospitalized AF patients, published in 2001, with low numbers in those with a CHADS₂ score of 5 and 6 to allow an accurate judgement of the risk in these patients. Given that stroke rates are declining overall, actual stroke rates in contemporary non-hospitalized cohorts may also vary from these estimates. Adapted from Gage BF et al.⁵⁰
 AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

CHA₂DS₂-VASc Score

CHA₂DS₂-VASc-Score: Abschätzung des Schlaganfallrisikos

	Klinischer Befund	Punkte
C Congestive heart failure	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1
H Hypertension	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1
A Age	Alter > 75 Jahre	2
D Diabetes	Diabetes mellitus	1
S Stroke	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Thromboembolie	2
V Vascular disease	Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt, PAVK oder aortale Plaques)	1
A Age	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1
Sc Sex category	Weibliches Geschlecht	1

Bei CHADS2-Score von 0-1



CHA2DS2-VASc Score

Städtisches Klinikum Karlsruhe

Table 8 CHA₂DS₂VASc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF	
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a

(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc
 (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Thrombembolieprophylaxe

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

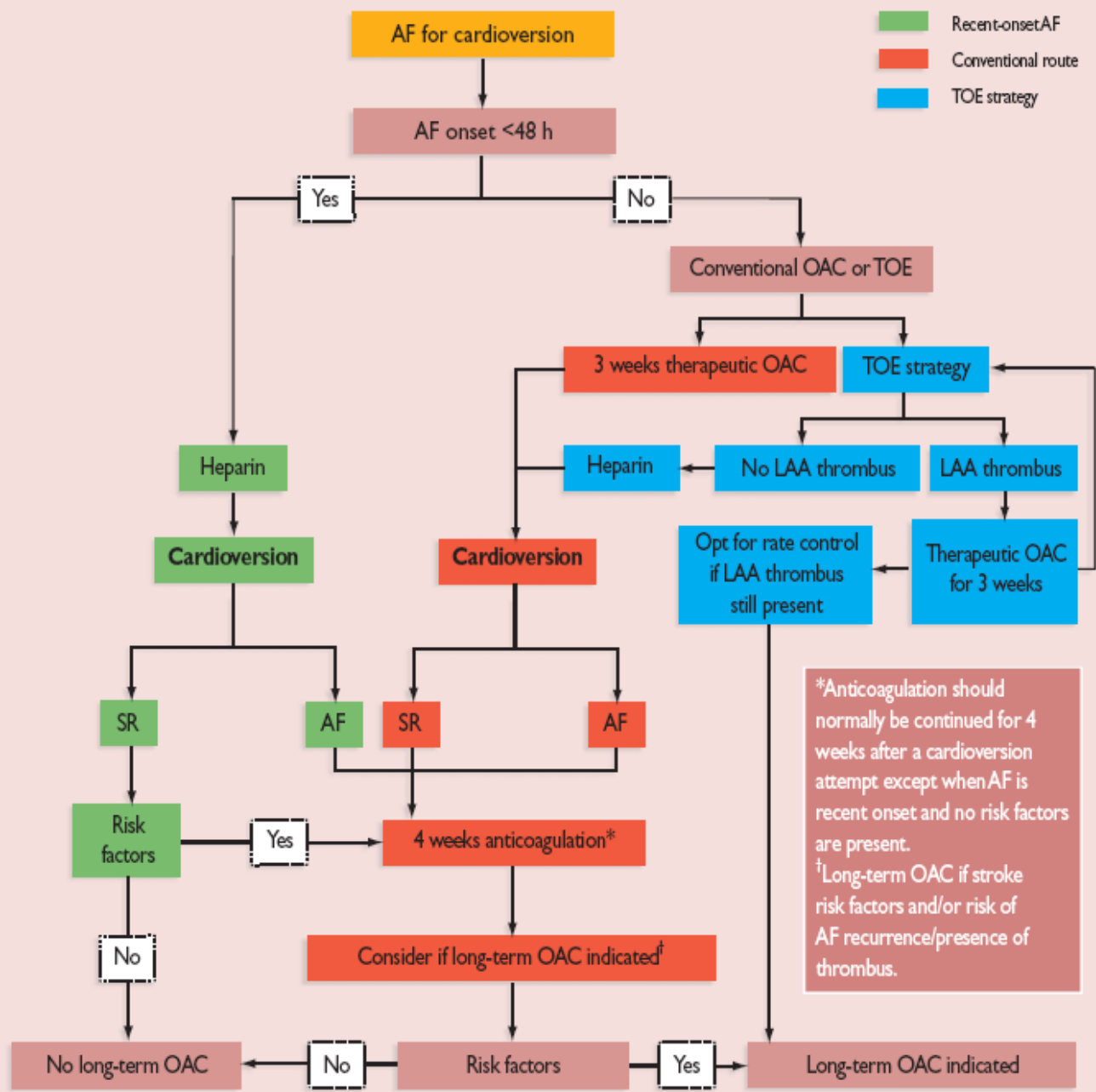
Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

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

HIGH RISK > 3

Using a 'real-world' cohort of 3978 European subjects with AF from the EuroHeart Survey, a new simple bleeding risk score,

^a'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin $> 2 \times$ upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase $> 3 \times$ upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. $< 60\%$). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters *et al.*⁶⁰



Active-W-Studie:

- Vorzeitiger Abbruch der Studie bei Überlegenheit von Warfarin in Bezug auf die Inzidenz vaskulärer Ereignisse
- Gleichzeitig keine Reduzierung der Rate schwerwiegender Blutungen unter ASS



Unterlegenheit von ASS + Clopidogrel vs. Warfarin in ACTIVE-W belegt

Active-A-Studie:



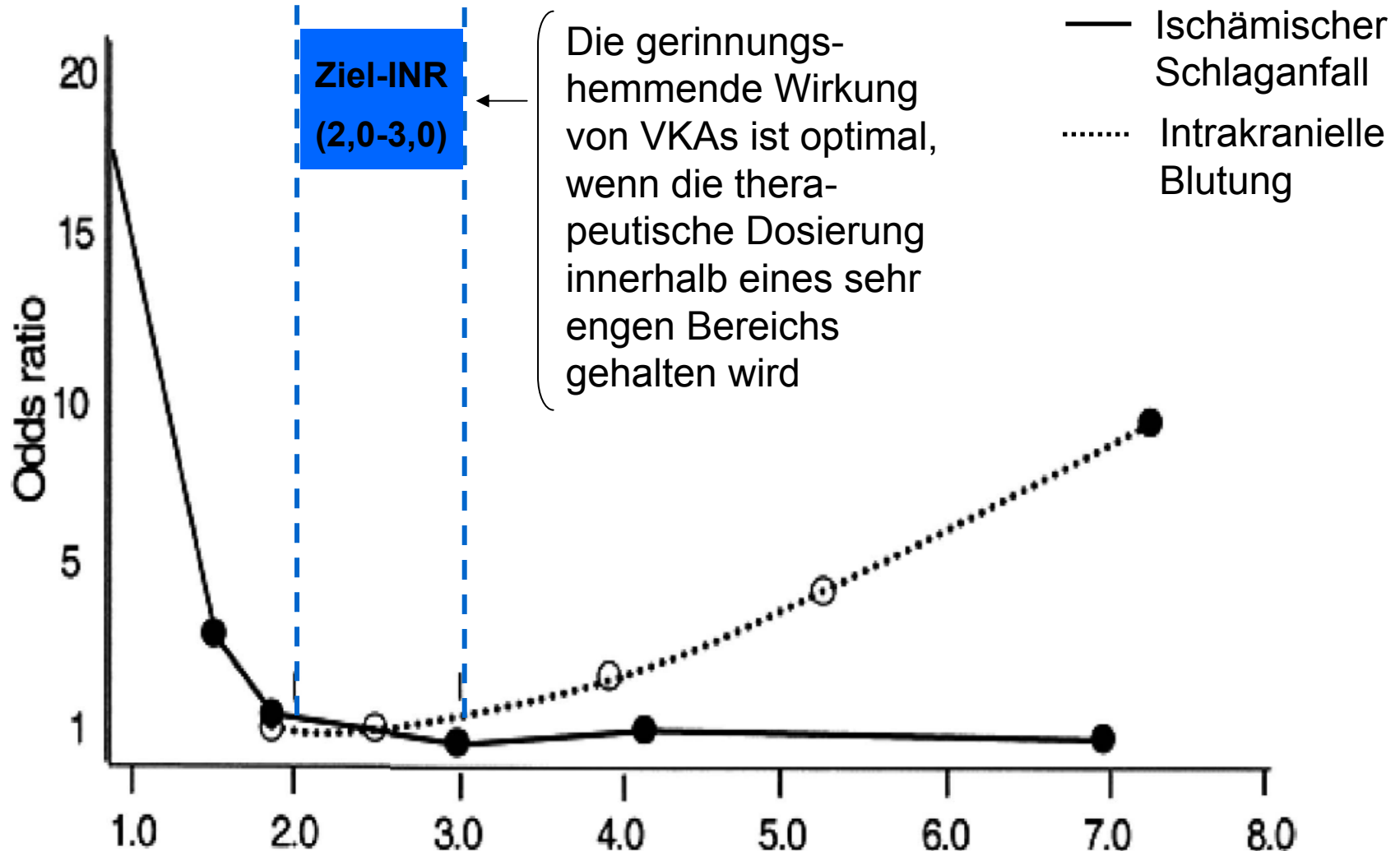
Überlegenheit von ASS + Clopidogrel vs. ASS in Bezug auf Schlaganfallrate



Aber: Signifikant mehr schwere Blutungen unter ASS + Clopidogrel vs. ASS allein

- Connolly SJ et al. (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903–1912.
- ACTIVE Investigators, Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;360(20):2066-78.

Enger therapeutischer Bereich von VKAs



Limitationen der VKA-Therapie

Nicht-vorhersagbares
Ansprechen

Enges
therapeutisches
Fenster
(INR-Bereich 2-3)

Regelmäßige
Gerinnungskontrolle

Wirkungsbeginn /
Wirkungsende
langsam

Die VKA-
Therapie hat
mehrere
Limitationen,
die ihren
Einsatz in der
Praxis
erschweren

Häufige
Dosisanpassungen

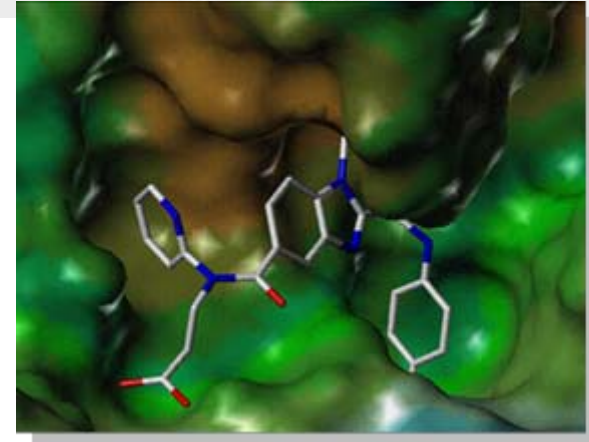
Zahlreiche
Nahrungsmittel-
echselwirkungen

Zahlreiche
Arzneimittelwechsel-
wirkungen

Warfarin-Resistenz

Dabigatranetexilat: direkter Thrombininhibitor

- Dabigatranetexilat ist das oral verfügbare Prodrug von Dabigatran
- Halbwertszeit von 12-17 h
- ~ 80 % renal ausgeschieden
- Schneller Wirkungseintritt
- Vorhersagbare und gleichbleibende gerinnungshemmende Wirkung
- Geringes Potential für Arzneimittelinteraktionen, keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
- Gerinnungsmonitoring ist nicht erforderlich
- Dabigatran inhibiert sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin, das zentrale Enzym in der Gerinnungskaskade



RELY Studie Dabigatran <-> Warfarin

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko (≥ 1 RF)

• **Dabigatran 150mg:** Reduktion der Schlaganfälle und systemischen Embolien signifikant um 35 Prozent im Vergleich zu Warfarin – bei gleichem Risiko für schwere Blutungen.

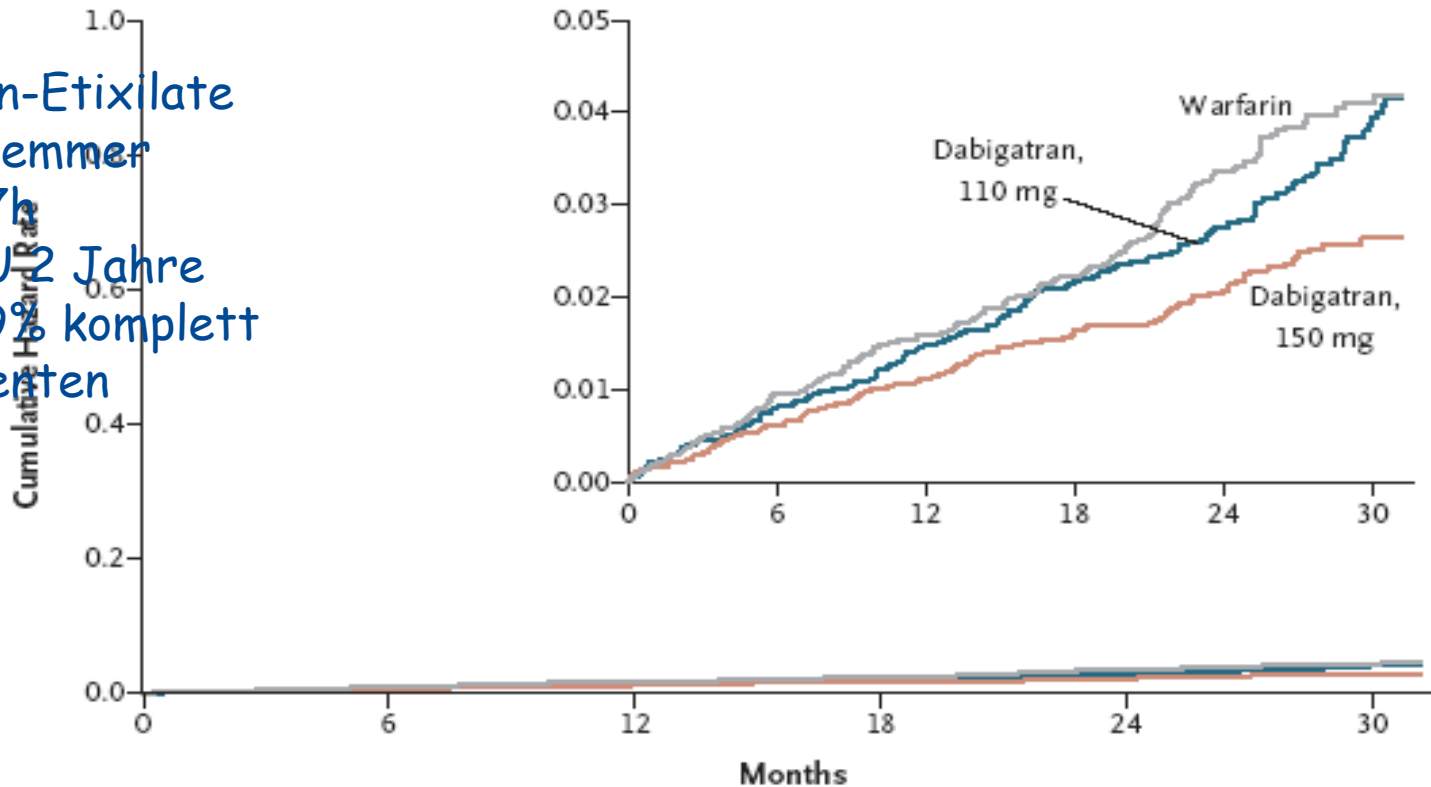


- 35 %

• **Dabigatran 110 mg:** gleiche Wirksamkeit, signifikant niedrigeres Risiko für schwere Blutungskomplikationen.

Intrakranielle Blutungen in beiden Dabigatran-Gruppen signifikant seltener als in der Warfarin-Gruppe.

Antikoagulation-Dabigatran



No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

Unerwünschte Ereignisse

	D 110 mg 2x/Tag (%)	D 150 mg 2x/Tag (%)	Warfarin (%)
Dyspepsie	11,8*	11,3*	5,8
Dyspnoe	9,3	9,5	9,7
Schwindel	8,1	8,3	9,4
Periphere Ödeme	7,9	7,9	7,8
Müdigkeit	6,6	6,6	6,2
Husten	5,7	5,7	6,0
Brustschmerz	5,2	6,2	5,9
Arthralgien	4,5	5,5	5,7
Rückenschmerzen	5,3	5,2	5,6
Nasopharyngitis	5,6	5,4	5,6
Diarrhoe	6,3	6,5	5,7
Harnwegsinfekt	4,5	4,8	5,6
Vorhofflimmern	5,5	5,9	5,8
Infektion der oberen Atemwege	4,8	4,7	5,2

Thrombembolieprophylaxe

- HAS-BLED Score 0-2 : Dabigatran 150mg
- HAS-BLED Score > 3: Dabigatran 110mg

Thrombembolieprophylaxe- Aktuelle Ergebnisse AHA

Rivaroxaban as Effective as Warfarin in Preventing Emboli and Stroke

ROCKET AF:

14,000 Pat. patients with atrial fibrillation not related to heart valve dysfunction were randomized to receive either warfarin or oral rivaroxaban (20 mg/day), an experimental drug that targets clotting factor Xa. Patients were treated for an average of 19 months.

In the per-protocol analysis, those taking rivaroxaban had fewer strokes and emboli than those taking warfarin (1.71 vs. 2.16 events per 100 patient-years); rates of major bleeding were similar between the groups. However, in the intention-to-treat analysis, rivaroxaban did not achieve statistical superiority over warfarin in the rate of strokes and blood clots; intracranial bleeding was more common with warfarin.

A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation

The APAF Study

Carlo Pappone, MD, PhD, FACC,* Giuseppe Augello, MD,* Simone Sala, MD,*

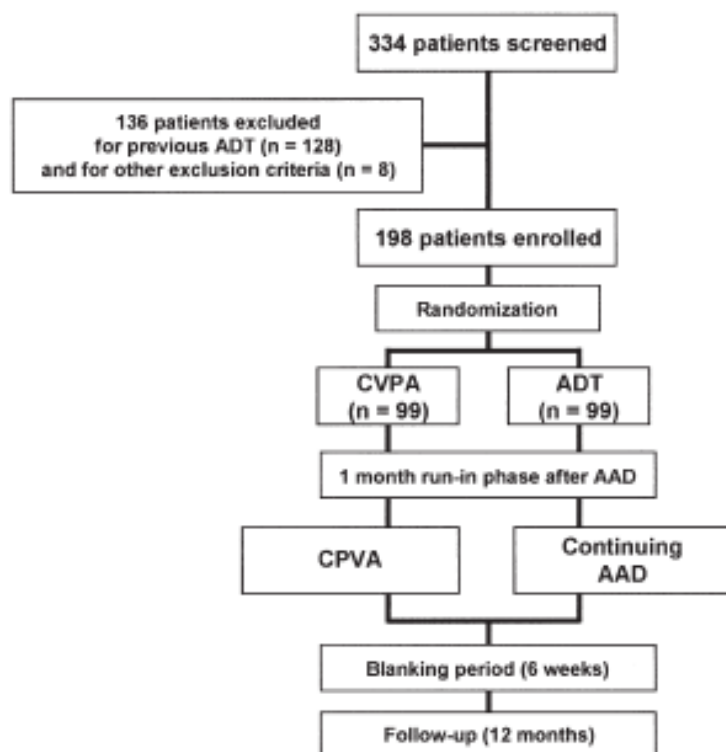
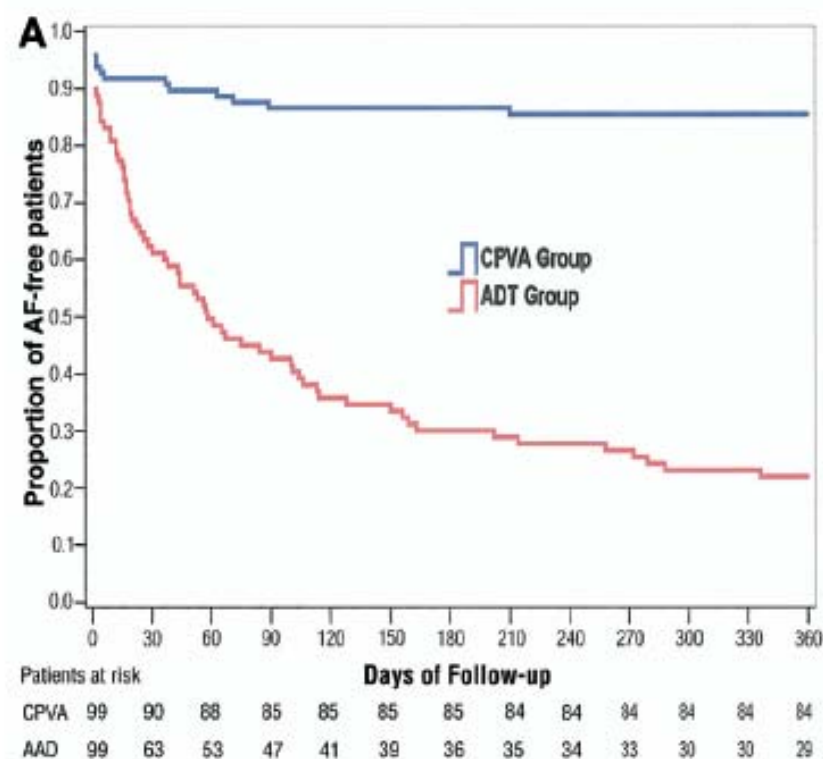
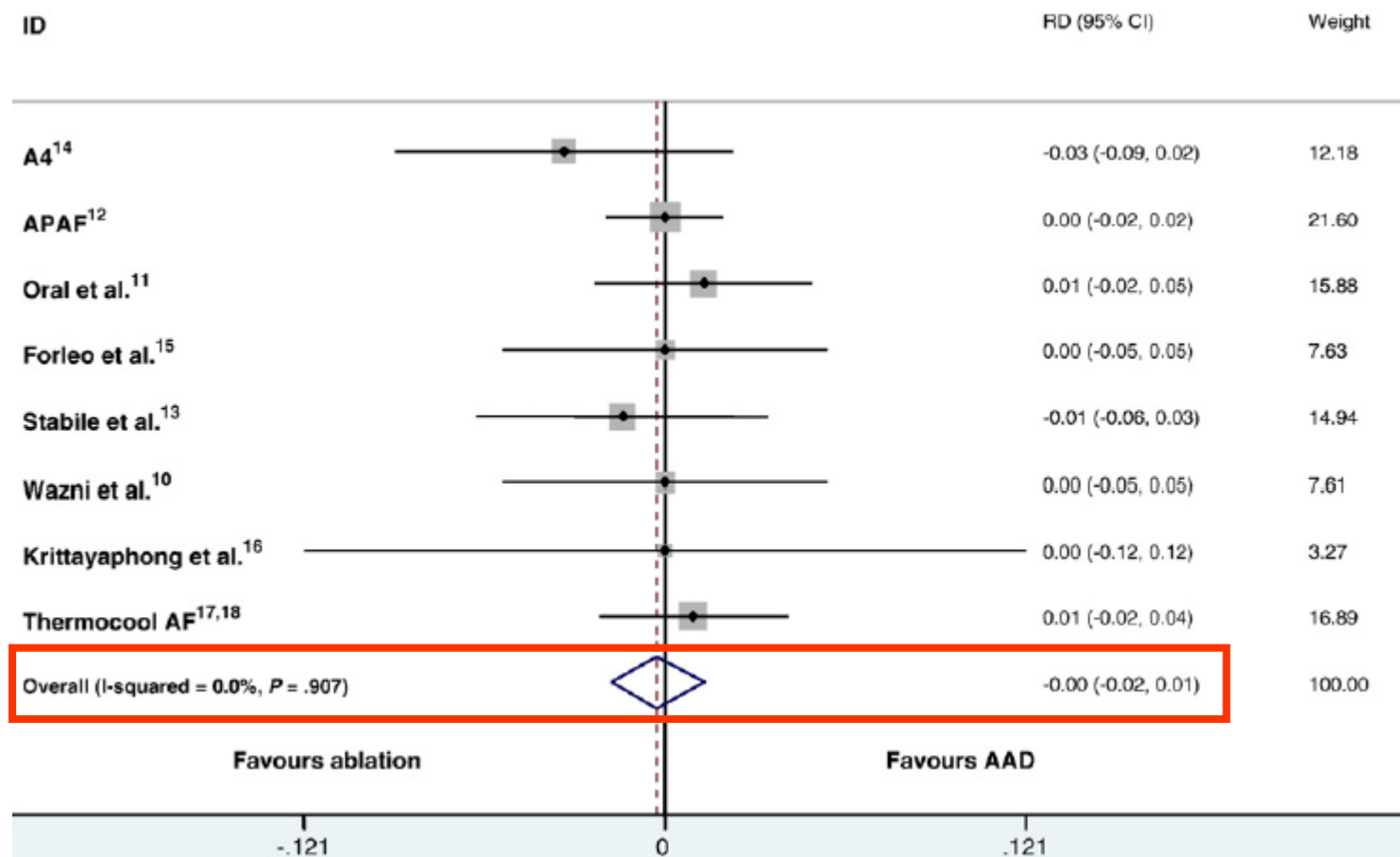


Figure 1. Study design. Enrolled patients were randomized to circumferential pulmonary vein ablation (CPVA) (n = 99) or antiarrhythmic drug therapy (ADT) (n = 99). After 4 weeks of antiarrhythmic therapy (run-in phase), patients proceeded to the randomized treatment (i.e., catheter ablation or solely continuing ADT). AAD = antiarrhythmic drug.



Mortality after catheter ablation for atrial fibrillation compared with antiarrhythmic drug therapy. A meta-analysis of randomized trials

Nikolaos Dagres, MD,^a Christos Varounis, MD,^a Panayota Flevari, MD,^a Christopher Piorkowski, MD,^b Kerstin Bode, MD,^b Loukianos S. Rallidis, MD,^a Elias Tsougos, MD,^a Dionyssios Leftheriotis, MD,^a Philipp Sommer, MD,^b Gerhard Hindricks, MD, PhD,^b and Dimitrios Th. Kremastinos, MD^a
Athens, Greece; and Leipzig, Germany



Katheterablation versus AA-Therapie

- paroxysmales, symptomatisches Vorhofflimmern, wenn Behandlung mit Antiarrhythmika erfolglos geblieben ist (Klasse 2a, Evidenzstufe A).
- Studien zeigen Überlegenheit der Katheterablation gegenüber der antiarrhythmischen Therapie
- der Beweis fehlt, dass die Ablation von Vorhofflimmern auch zur Reduktion der Mortalität führt.
- Studien fehlen, die Katheterablation mit antiarrhythmischer Therapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse vergleichen

Intermediate HAS-BLED score)	Elective	Bare-metal	<u>1 month:</u> triple therapy of VKA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <u>Up to 12th month:</u> combination of VKA (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day ^b (or aspirin 100 mg/day) <u>Lifelong:</u> VKA (INR 2.0–3.0) alone
	Elective	Drug-eluting	<u>3 (-olimus^a group) to 6 (paclitaxel) months:</u> triple therapy of VKA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <u>Up to 12th month:</u> combination of VKA (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day ^b (or aspirin 100 mg/day) <u>Lifelong:</u> VKA (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare-metal/ drug-eluting	<u>6 months:</u> triple therapy of VKA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <u>Up to 12th month:</u> combination of VKA (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day ^b (or aspirin 100 mg/day) <u>Lifelong:</u> VKA (INR 2.0–3.0) alone
n HAS-BLED score ≥3)	Elective	Bare-metal ^c	<u>2–4 weeks:</u> triple therapy of VKA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <u>Lifelong:</u> VKA (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare-metal ^c	<u>4 weeks:</u> triple therapy of VKA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <u>Up to 12th month:</u> combination of VKA (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day ^b (or aspirin 100 mg/day) <u>Lifelong:</u> VKA (INR 2.0–3.0) alone

coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; INR = international normalized ratio; VKA = vitamin K antagonist.
tion with a proton pump inhibitor (PPI) should be considered where necessary.

erolimus, and tacrolimus.

of VKA (INR 2.0–3.0)+aspirin ≤100 mg/day (with PPI, if indicated) may be considered as an alternative.

steps should be avoided as far as possible, but, if used, consideration of more prolonged (3–6 months) triple antithrombotic therapy is necessary.