

Vorhofflimmern - neue Formen der Antikoagulation



*Wolfgang Schoels, Klinik für Kardiologie und Angiologie,
Herzzentrum Duisburg*

Behandlungsstrategien bei Vorhofflimmern

Rhythmuskontrolle

Frequenzkontrolle

Behandlungsstrategien bei Vorhofflimmern

Rhythmuskontrolle

Frequenzkontrolle

ggf. Kardioversion

Medikamentös
Klasse-Ic/III-AA

Elektrisch
extern oder intern

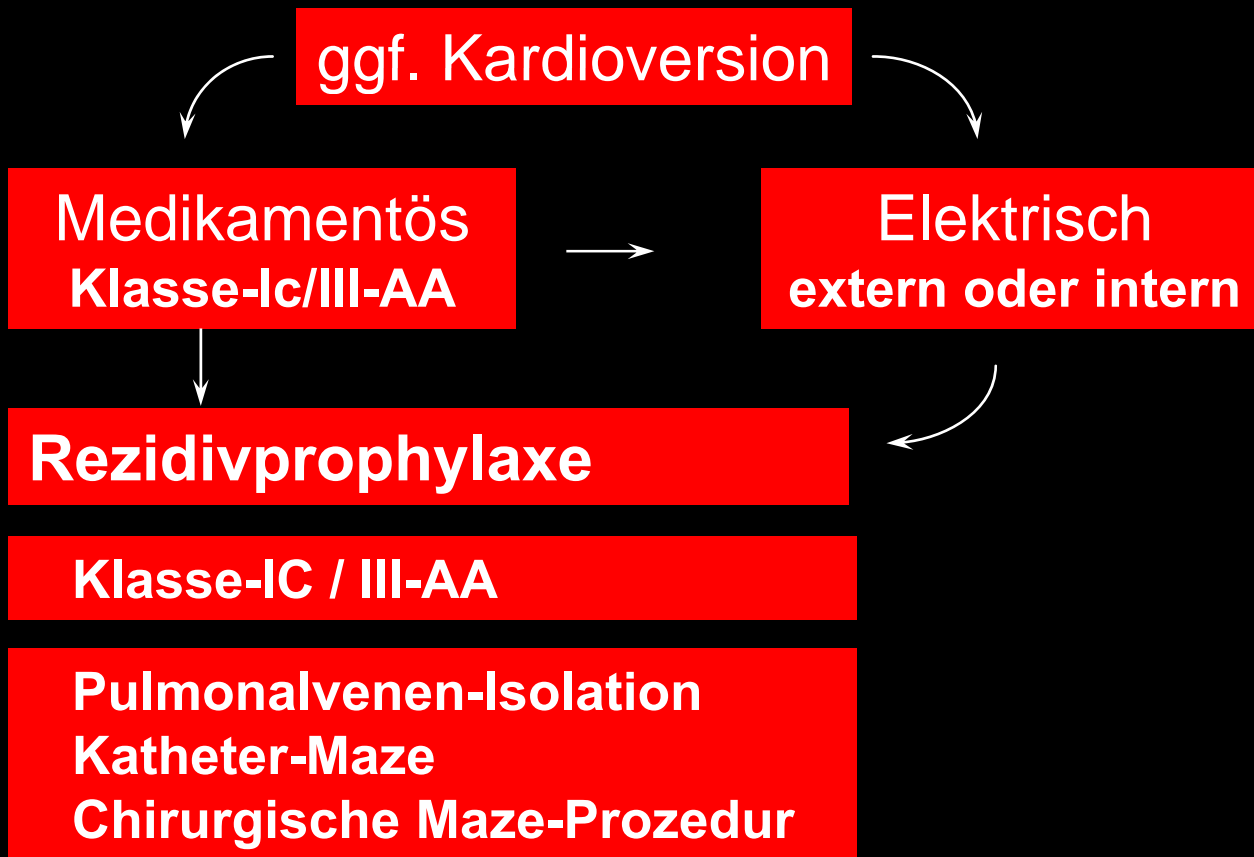
Rezidivprophylaxe

Klasse-IC / III-AA

Pulmonalvenen-Isolation
Katheter-Maze
Chirurgische Maze-Prozedur

Behandlungsstrategien bei Vorhofflimmern

Rhythmuskontrolle



Frequenzkontrolle

Medikamentös
Betablocker/Calcium-
antagonist+Digitalis

```
graph TD; A[Medikamentös Betablocker/Calcium-antagonist+Digitalis] --> B[AV-Knoten-Ablation + VVIR- bzw. DDDR-Schrittmacher];
```

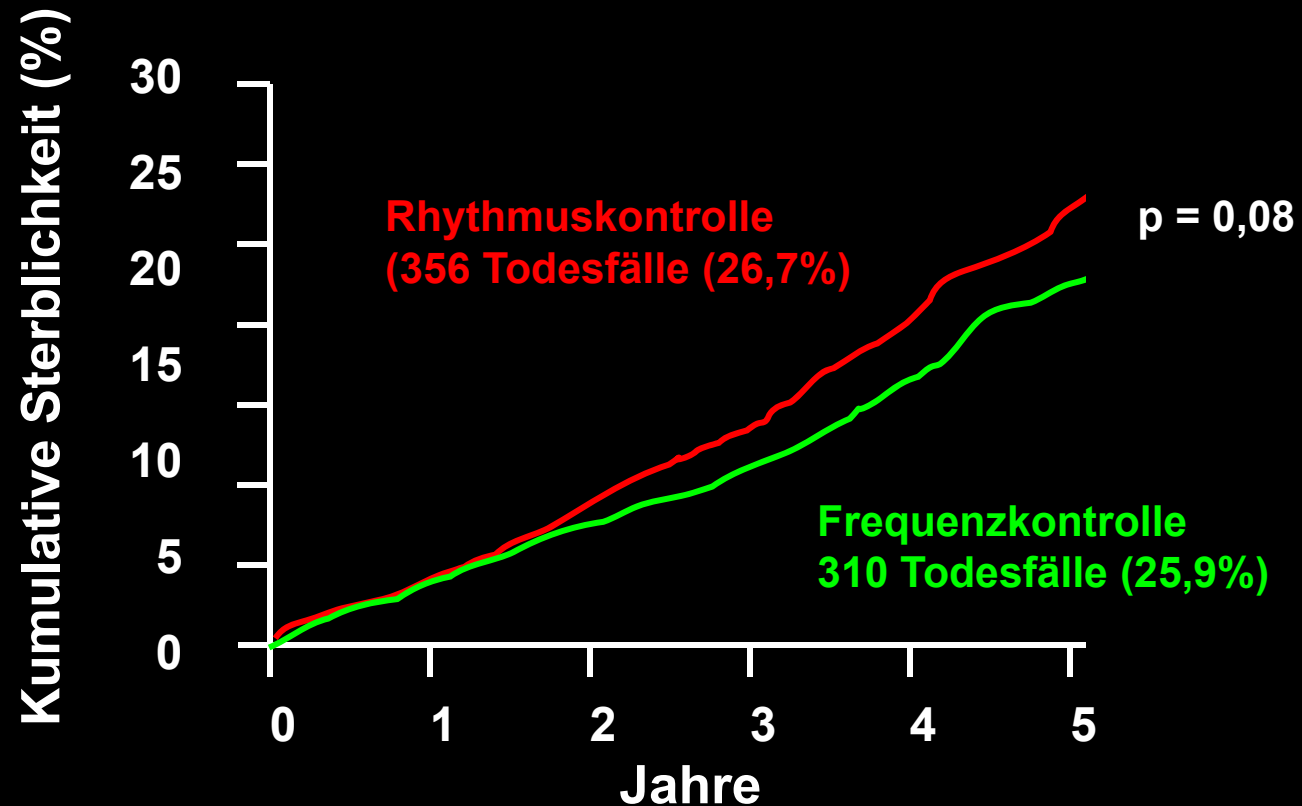
The diagram illustrates the Rate Control strategy. It starts with 'Medikamentös Betablocker/Calcium-antagonist+Digitalis' (pharmacological treatment with beta-blockers/calcium antagonists and digitalis), which leads to 'AV-Knoten-Ablation + VVIR- bzw. DDDR-Schrittmacher' (AV node ablation + VVIR- or DDDR-pacemaker).

AV-Knoten-Ablation
+ VVIR- bzw. DDDR-
Schrittmacher



bessere
Prognose ?

AFFIRM-Studie: Behandlungsstrategie und Gesamtmortalität

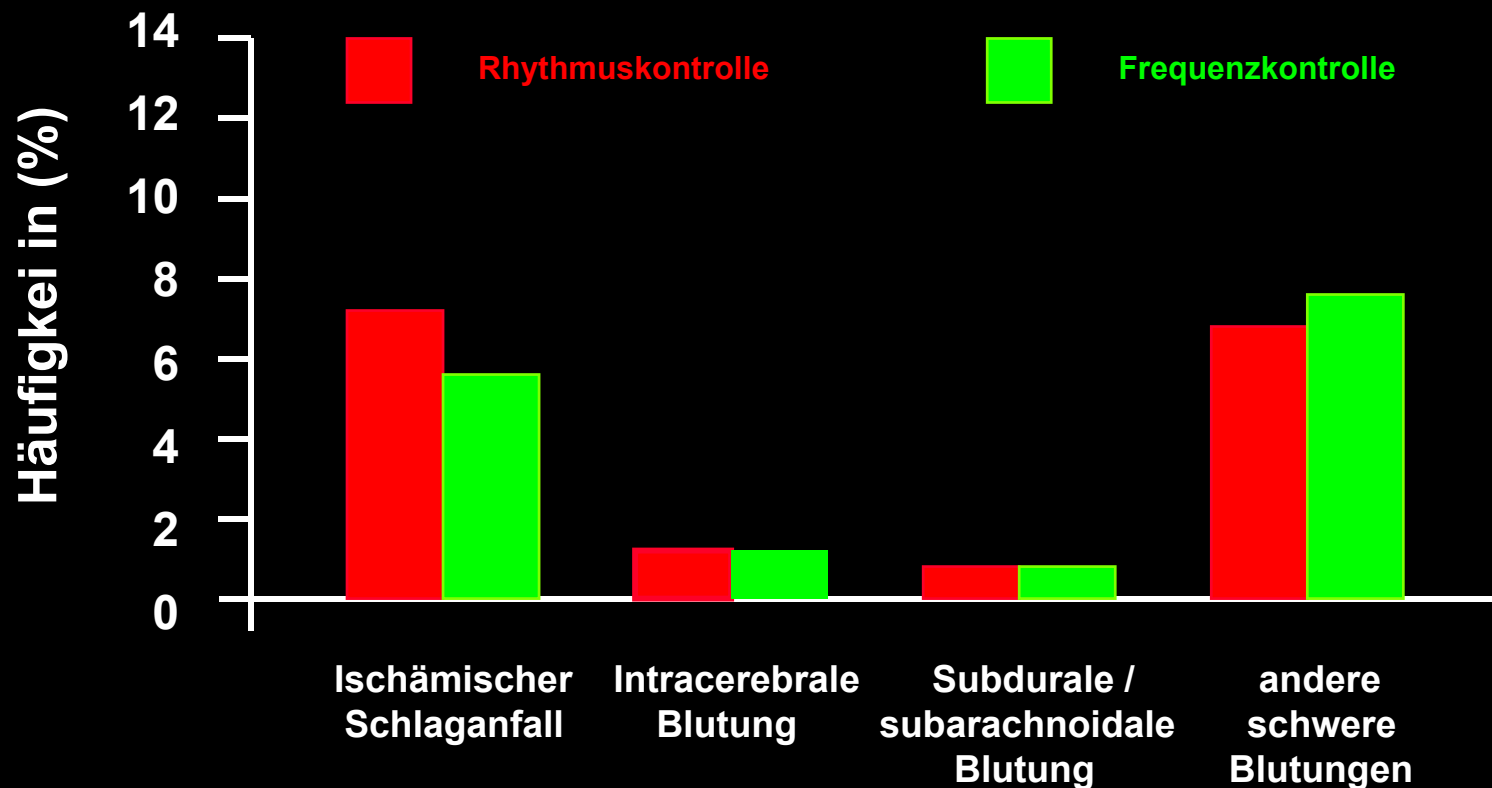


Kombinierter Endpunkt (Tod, invalidisierender Schlaganfall, hypoxischer Hirnschaden, schwere Blutung, Herzstillstand): **445 (32,0%)** vs. **416 (32,7%)**



niedrigeres
Embolie-
Risiko ?

AFFIRM-Studie: Behandlungsstrategie und Schlaganfälle bzw. Blutungen

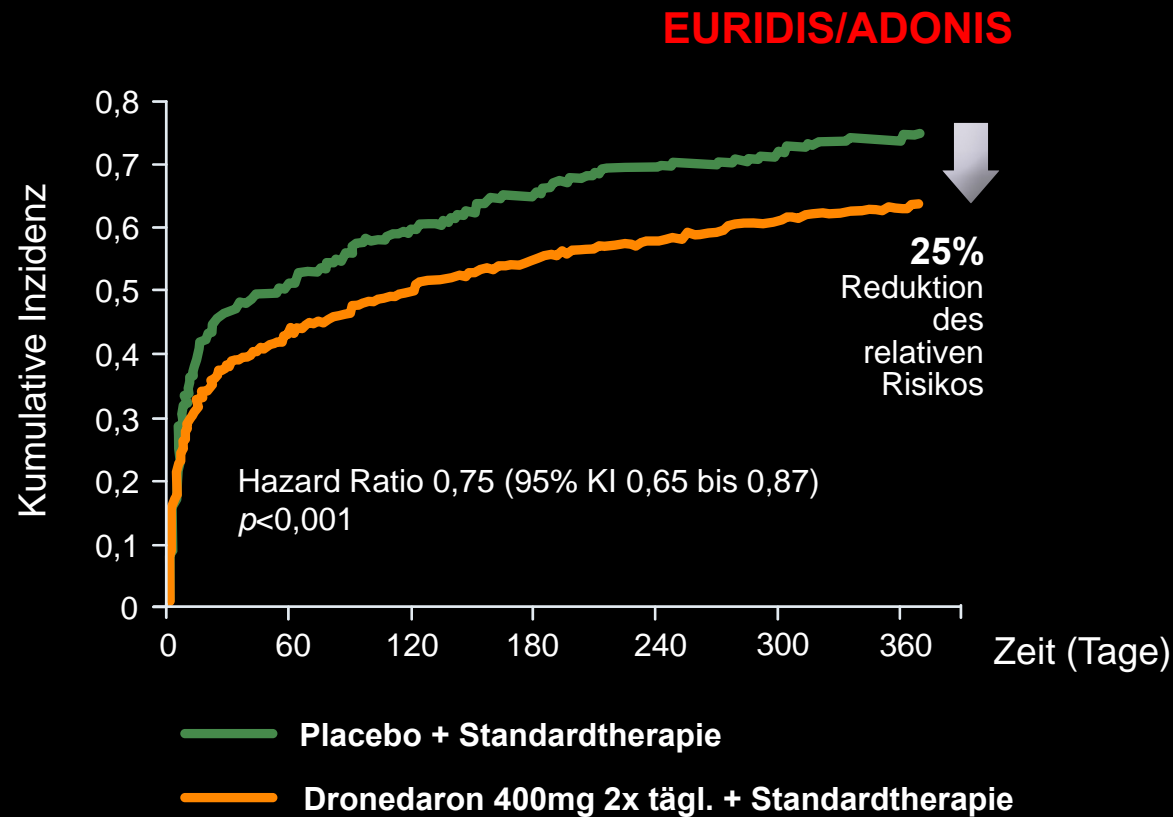


Dauerantikoagulation: **Rhythmuskontrolle 70%**, **Frequenzkontrolle 85%**

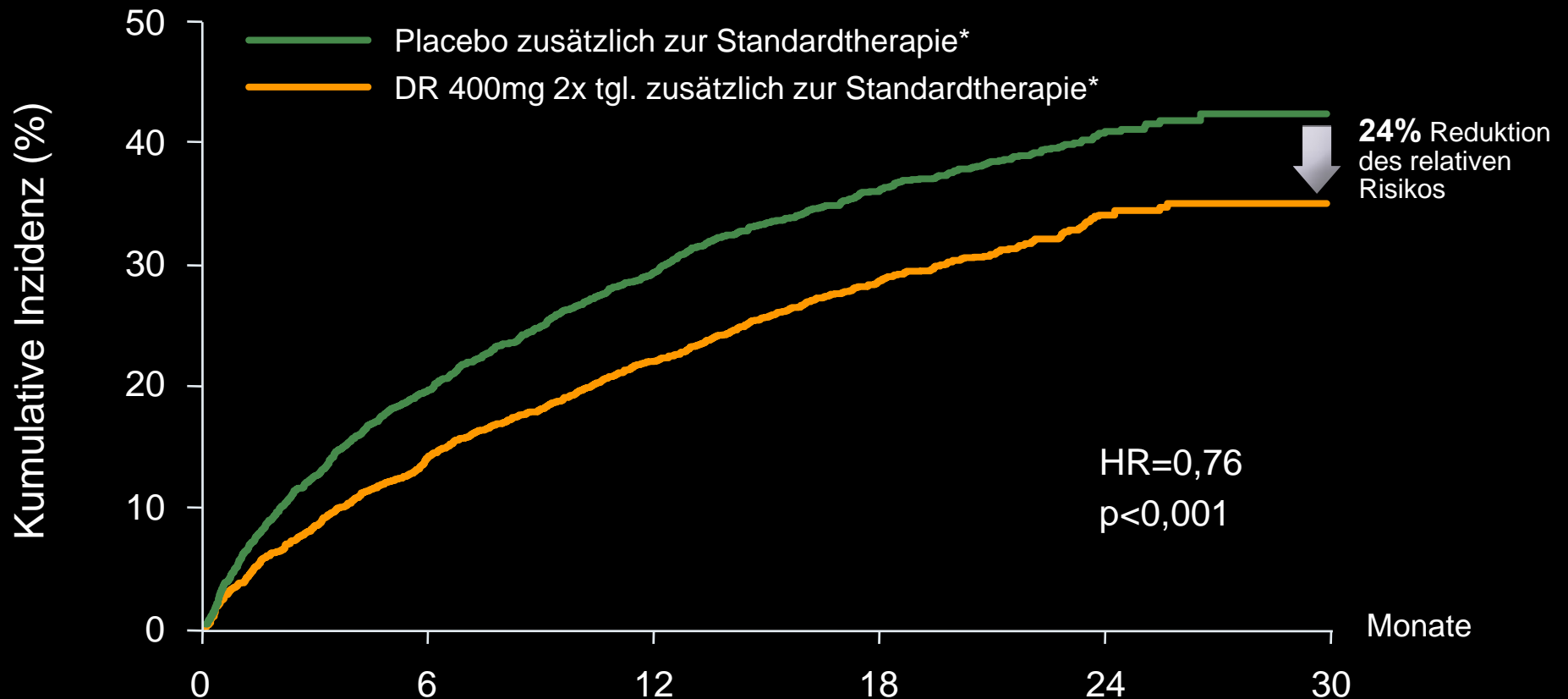
EURopean Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm

American-Australian-African Trial with DronedarONE In Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm

n = 1237 Patienten, Randomisierung 2:1, transtelephonisches Monitoring



ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL)



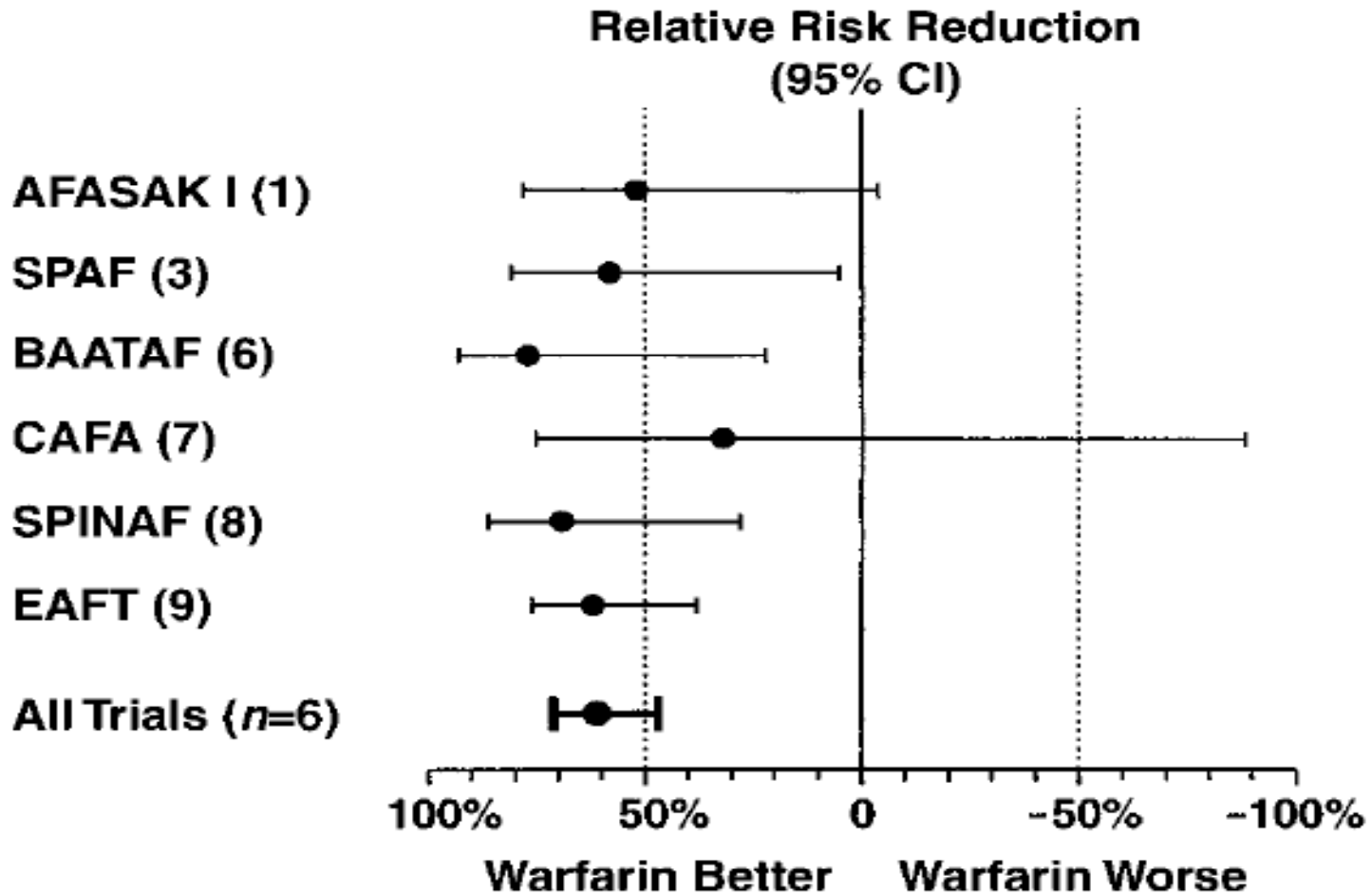
Signifikante Reduktion des Risikos für Arrhythmie-bedingte Mortalität um 45% und für kardiovaskuläre Mortalität um 29%

	Placebo n=2.327	Dronedaron n=2.301	•HR	•95% KI	•p-Wert
•Jeder Todesfall	•139	•116	•0,84	•0,66; 1,08	•0,18
•nicht-kardiovaskulär •bedingter Tod	•49	•53	•1,10	•0,74; 1,62	•0,65
•Kardiovaskulär bedingter Tod	•90	•63	•0,71	•0,51; 0,98	•0,03
•kardialer, nicht Arrhythmie bedingter Tod	•18	•17	•0,95	•0,49; 1,85	•0,89
•Kardialer, Arrhythmie- bedingter Tod	•48	•26	•0,55	•0,34; 0,88	•0,01
•vaskulärer, nicht kardial bedingter Tod	•24	•20	•0,84	•0,47; 1,52	•0,57



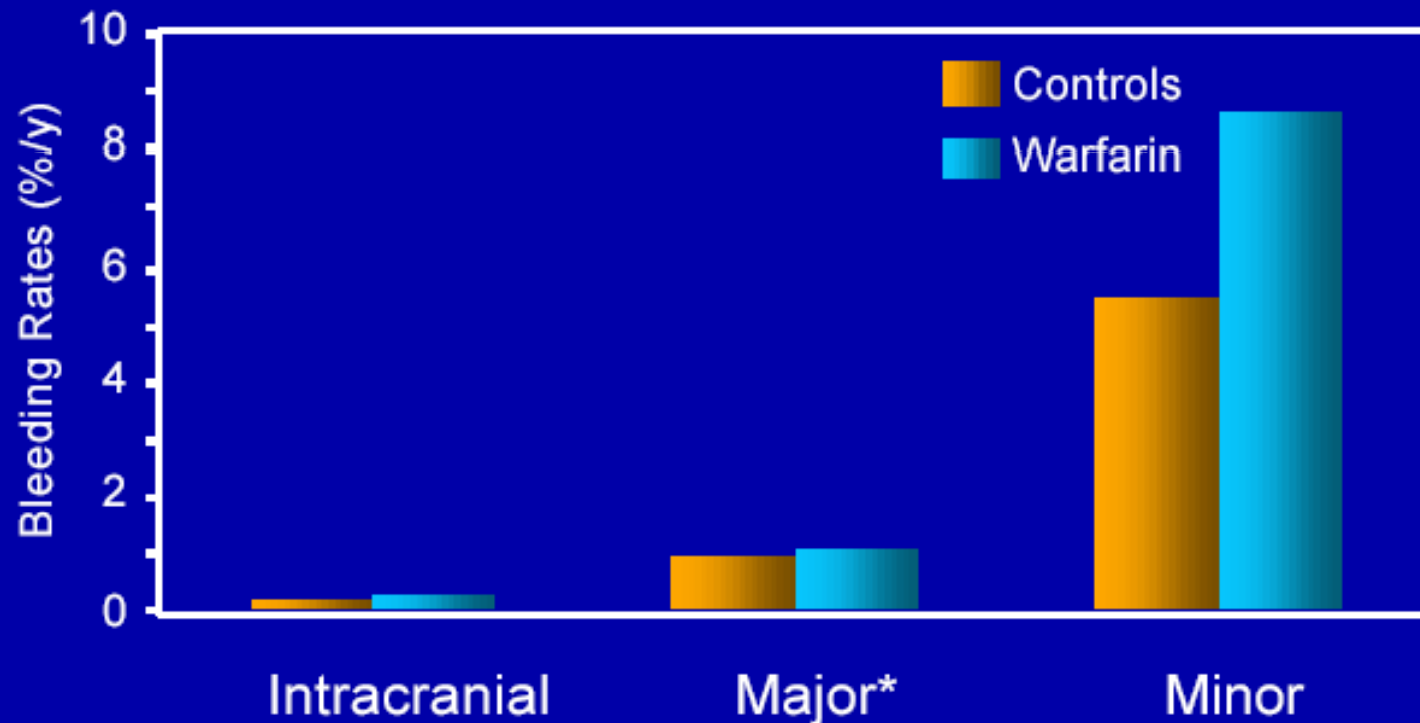
Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis

Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo



AF Investigators: Meta-analysis

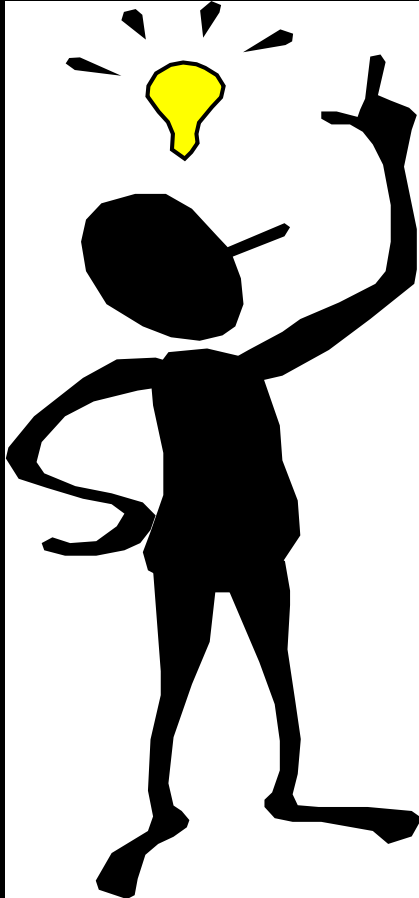
Bleeding Rates



*Bleeding that requires hospitalization, blood transfusion, or surgery

AF Investigators. Arch Intern Med 1994;154:1449-1457.
Atwood et al. Herz 1993;18:27-38.

Vorhofflimmern



Durch Warfarin kann das relative Risiko für Schlaganfälle um 33 - 78% reduziert werden

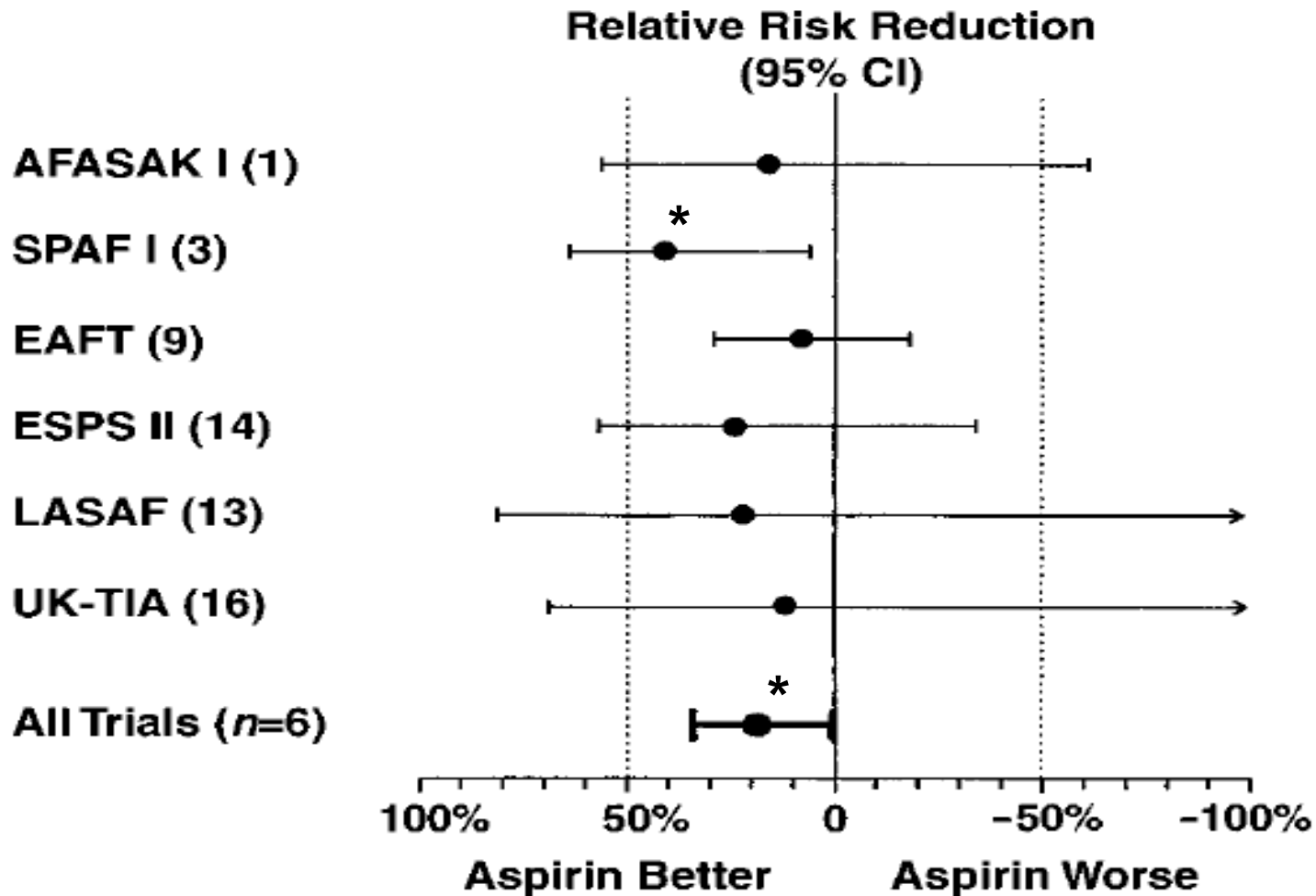
(von 4,5 auf 1,6 % pro Jahr)

Dabei steigt das Risiko schwerer Blutungen um ca. 30%

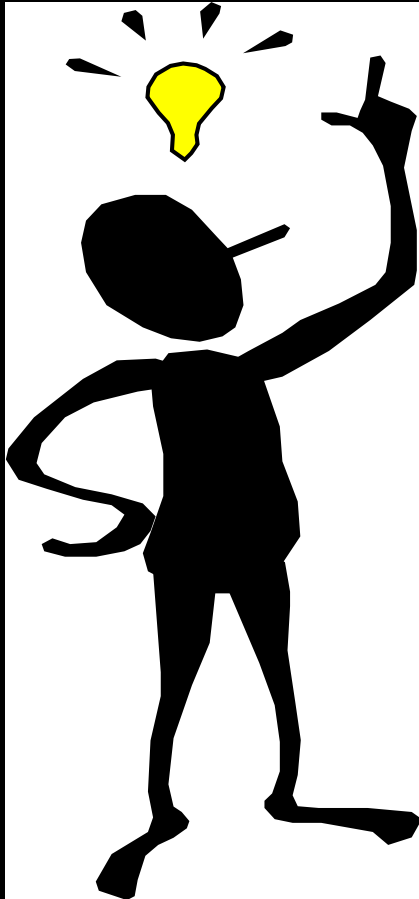
(von 1,0 auf 1,3% pro Jahr)

Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis

Aspirin Compared with Placebo



Vorhofflimmern

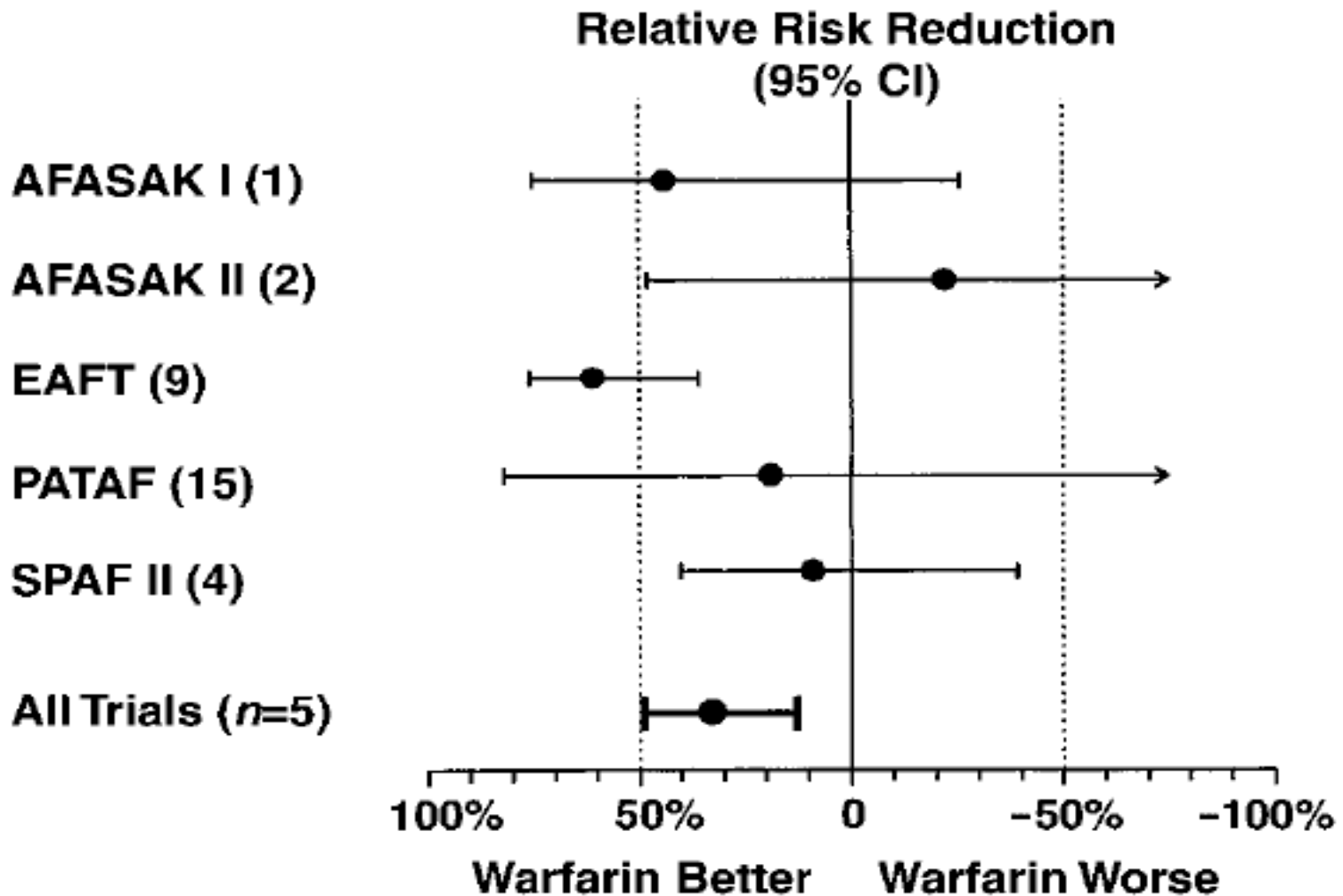


**Durch Aspirin (100 -1200 mg / Tag)
kann das relative Risiko für Schlag-
anfälle um 22% reduziert werden**

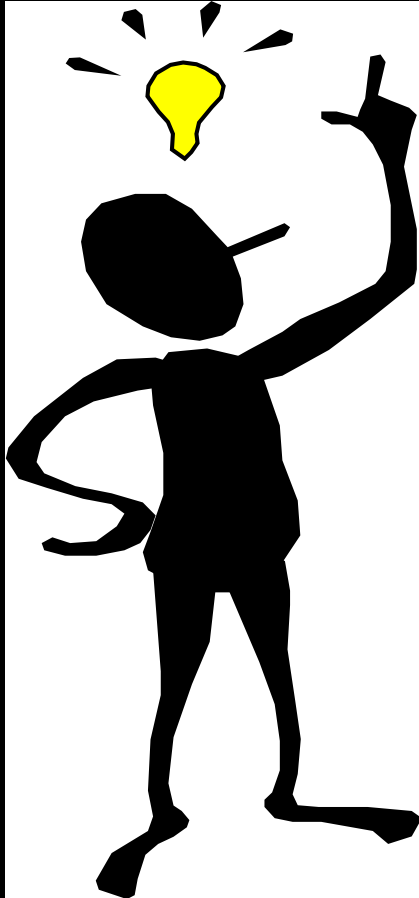
**Dabei kommt es zu keinem
signifikanten Anstieg des
Risiko für schwere Blutungen**

Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis

Warfarin Compared with Aspirin



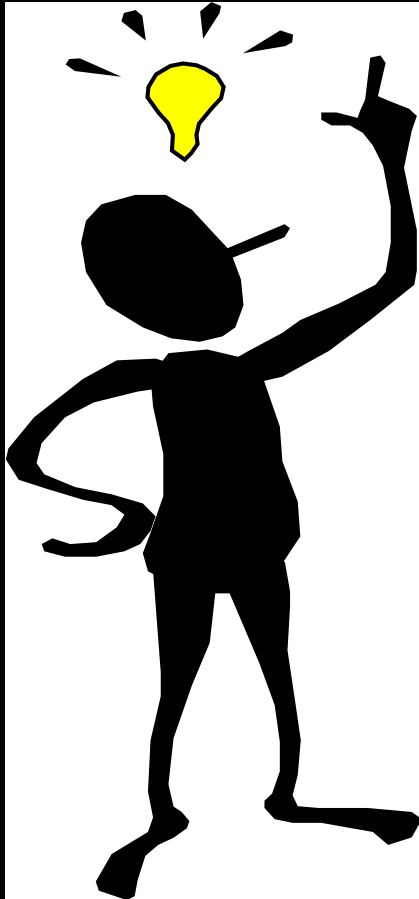
Vorhofflimmern



Verglichen mit Aspirin beträgt die relative Risikoreduktion durch Warfarin 36% (14 - 52%)

Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern mit Warfarin deutlich effektiver als mit Aspirin, allerdings höheres Blutungsrisiko

Vorhofflimmern



**Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos
Einsatz von Warfarin nur bei Patienten
mit einem Embolierisiko > 1-2%**

**Einsatz von Aspirin nur bei Patienten
mit niedrigem Embolierisiko oder bei
Kontraindikationen für Warfarin**

Risikostratifizierung erforderlich !

CHADS₂ Risk Criteria	Score
Prior stroke or TIA	2
Age > 75 y	1
Hypertension	1
Diabetes mellitus	1
Heart failure	1

Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation

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

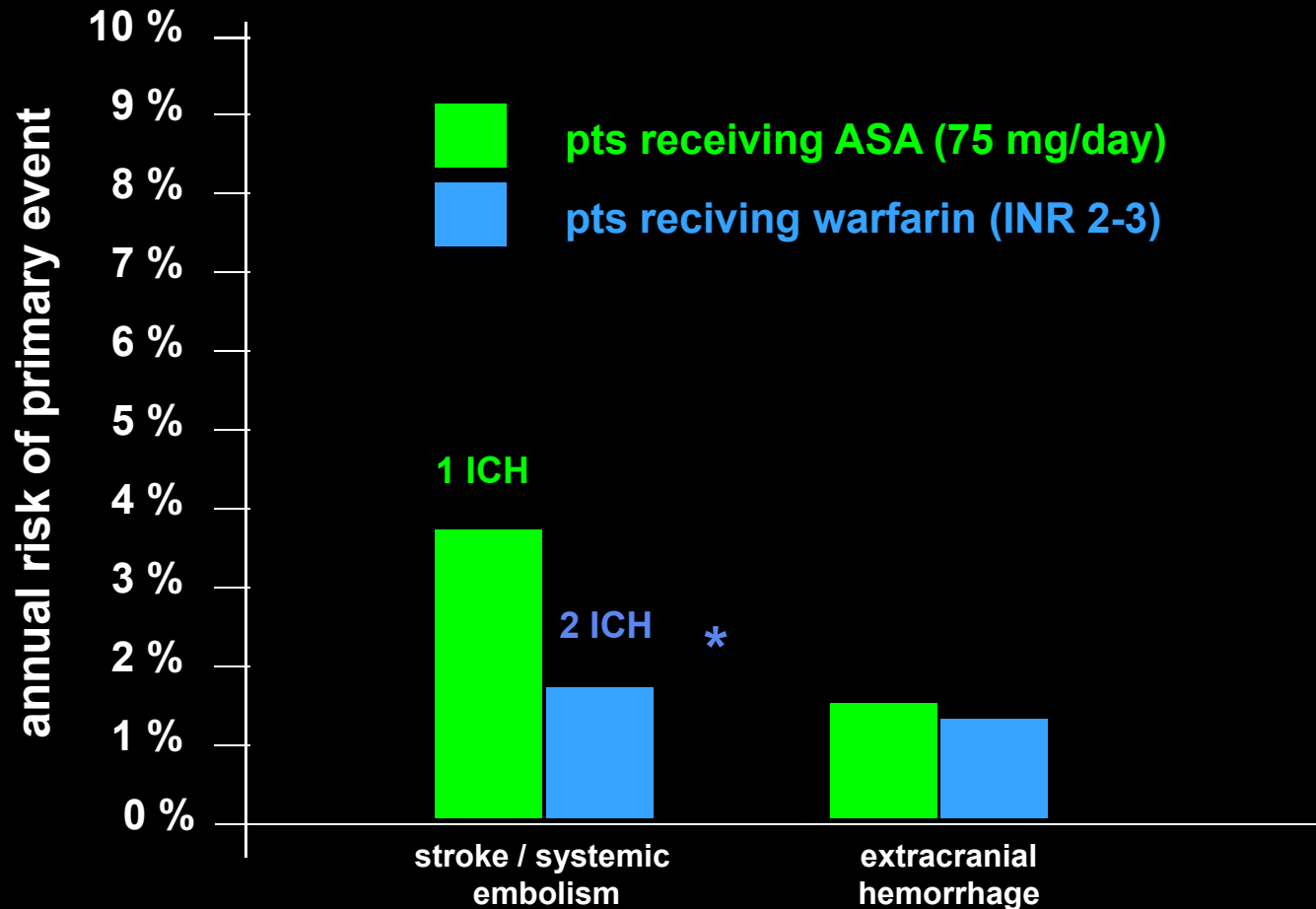
Antithrombotic Therapy for Patients With Atrial Fibrillation

Risk Category	Recommended Therapy	
<p>no risk factors</p> <p>one moderate-risk factor</p> <p>> 1 moderate-risk factor or any high risk factor</p>	<p>Aspirin, 81 to 325 mg daily</p> <p>Aspirin, 81 to 325 mg daily or Warfarin, INR 2-3 (2.5)</p> <p>Warfarin, INR 2-3 (2.5)</p>	
<p>less validated or weaker risk factors</p>	<p>moderate-risk factors</p>	<p>high-risk factors</p>
<p>female gender age 65 - 74 yrs coronary artery disease thyreotoxicosis</p>	<p>age \geq 75 yrs hypertension heart failure LV-EF \leq 35% diabetes mellitus</p>	<p>previous stroke, TIA or embolism mitral stenosis prosthetic heart valve</p>

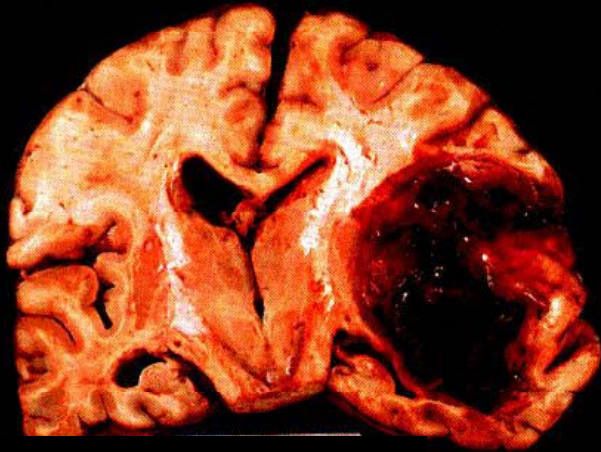
Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in an Elderly Community Population with Atrial Fibrillation (BAFTA):

A Randomized Controlled Trial

973 pts \geq 75 yrs (81.5 ± 4.2 yrs) with atrial fibrillation receiving warfarin or aspirin



„... Rattengift“



Hirnblutung. Große Hirnblutung, die den Tod des Patienten zur Folge hatte.

**„... und wenn man mal
einen Unfall hat ?“**

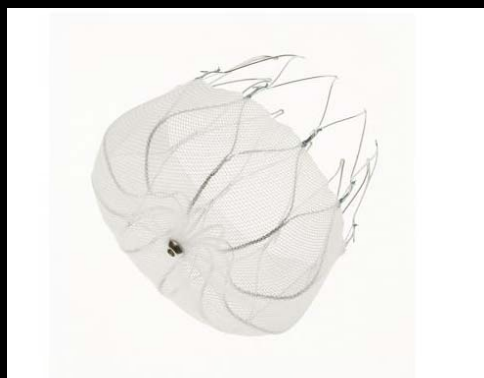
**„... da muß man doch immer
zum Blutabnehmen kommen !“**

**„... und die Haare gehen
auch aus !“**

„... davon werde ich impotent !“

„... da wird man ja zum Bluter“

PLAATO Vorhofohr-Verschluß-System

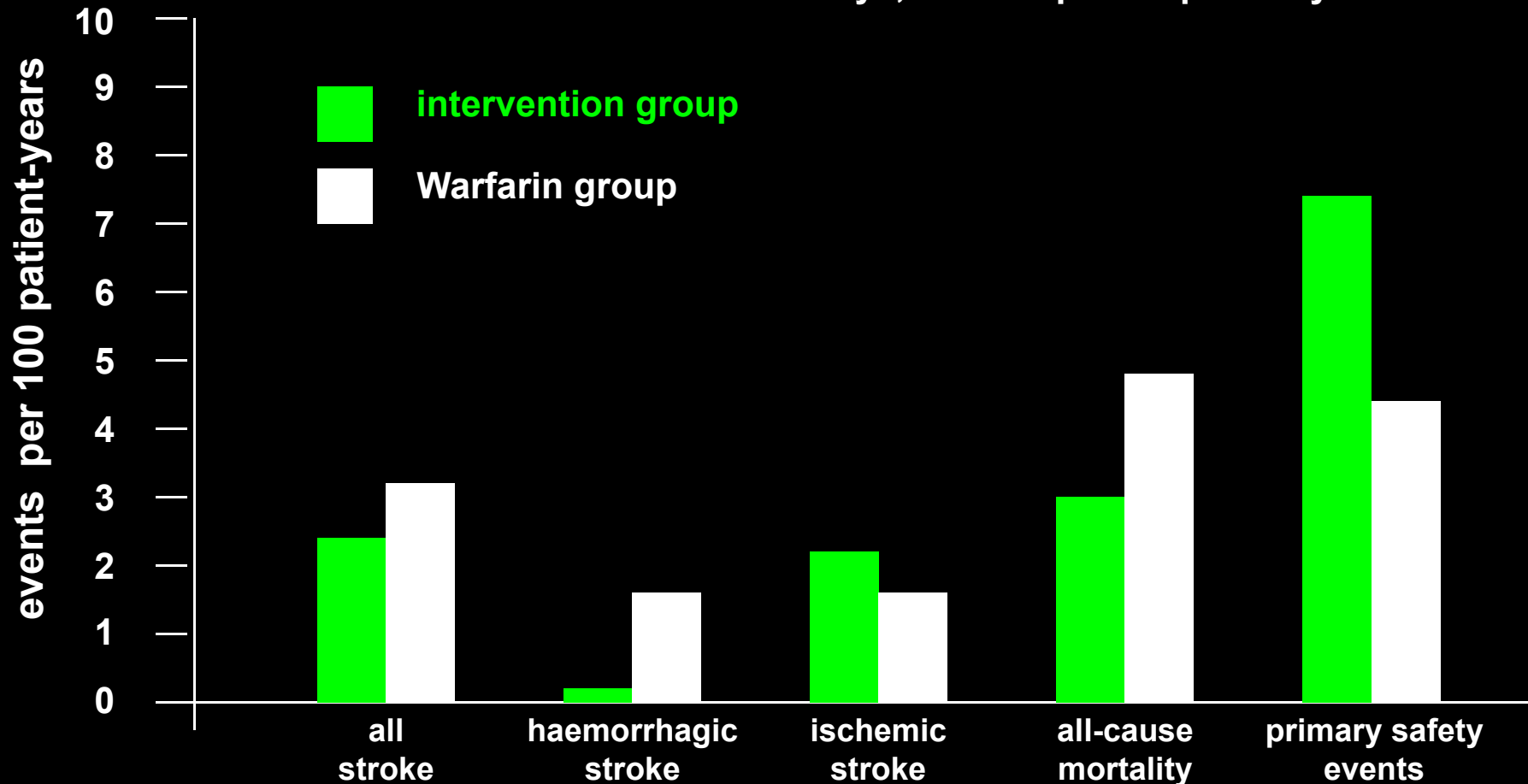


WATCHMAN Vorhofohr-Verschluß-System

Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial

PROTECT AF Investigators, Lancet 2009

707 eligible AF patients randomly assigned 2:1 to warfarin (INR 2-3) or LAA closure with warfarin discontinuation after 45 days, follow-up 1065 patient years



primary safety event	intervention (n=463)	warfarin (n=244)
serious pericardial effusion	22 (4.8%)	0
major bleeding	16 (3.5%)	10 (4.1%)
procedure-related ischemic stroke	5 (1.1%)	0
device embolisation	3 (0.6%)	0
haemorrhagic stroke	1 (0.2%)	6 (2.5%)
others	2 (0.4%)	0

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)

Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall
n = 9000

N

Marcumar kontraindiziert / verweigert ?

J

ACTIVE W

ACTIVE A

Warfarin



ASS und Clopidogrel

ASS und Clopidogrel



ASS

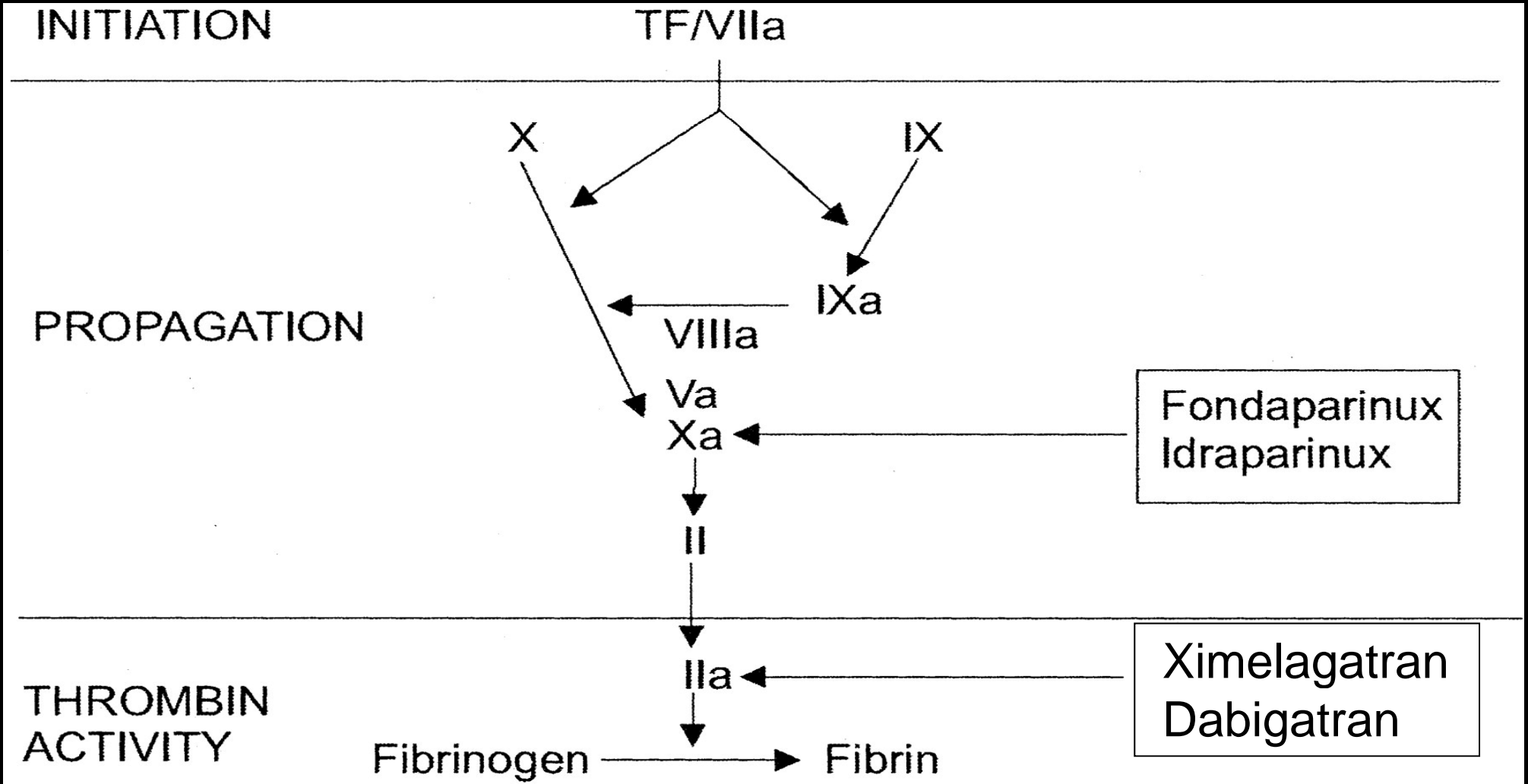
ACTIVE I: Irbesartan versus Placebo

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)

Vorzeitiger Studienabbruch September 2005

ACTIVE W: Final results

	Clopidogrel + Aspirin	Warfarin	relative risk	p-value
Vascular events (% / year)	5.64	3.63	1.45	0.0002
Major bleeding	2.4	2.2	1.06	0.67



INITIATION

TF/VIIa

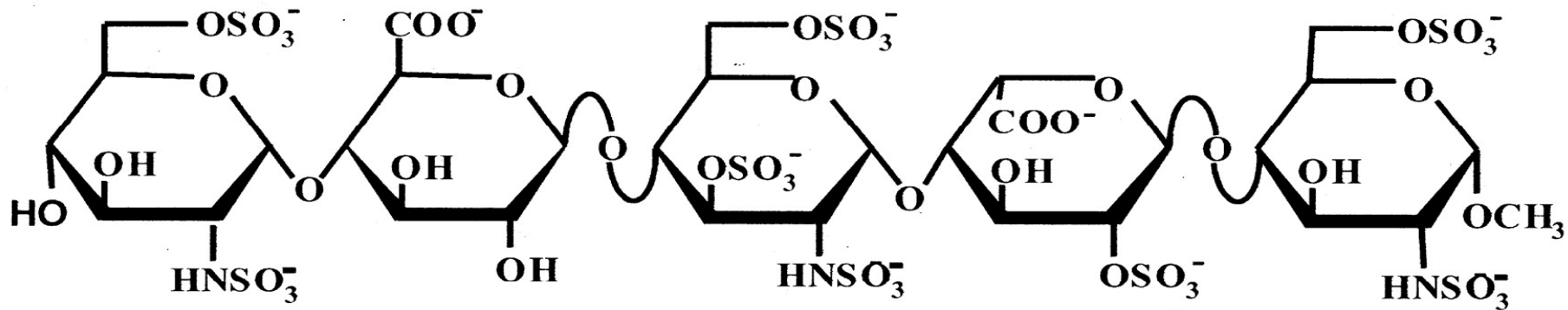
PROPAGATION

Fondaparinux
Idraparinux

THROMBIN
ACTIVITY

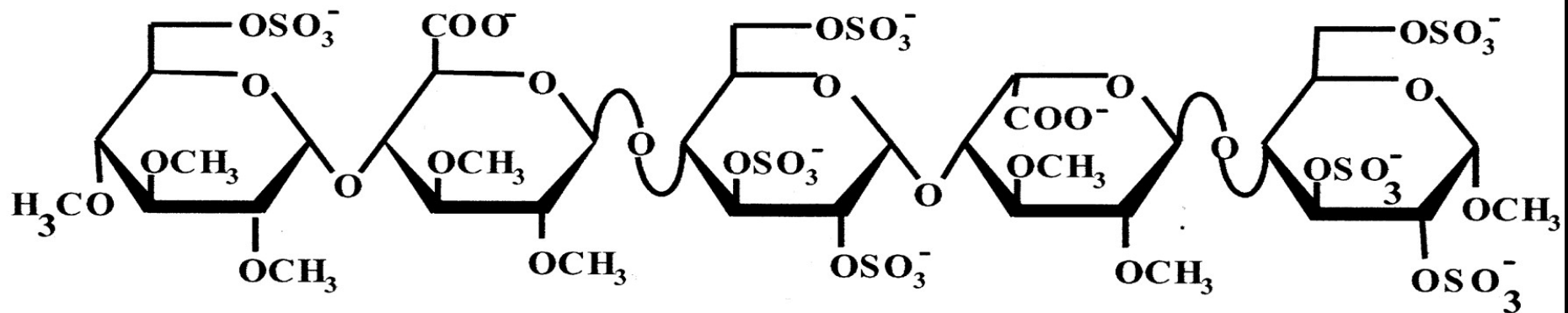
Ximelagatran
Dabigatran

Fibrinogen → Fibrin



FONDAPARINUX

s.c. Applikation, Halbwertszeit 17 h



IDRAPARINUX

s.c. Applikation, Halbwertszeit 80 h

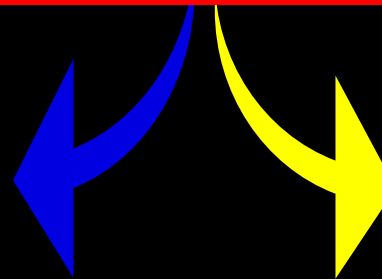
Comparison of Fondaparinux and Idraparinux with LMWH

Feature	Fondaparinux	Idraparinux	LMWH
Target	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa + Thrombin
Administration	sc	sc	sc
Half life (h)	17	80	4
Endothelial cell bindg.	none	none	some
Protein binding	none	none	some
Clearance	renal	renal	renal
HIT	no	no	rare
Antidote	none	none	protamine sulfate

AMADEUS Trial: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Assessor Blind, Non-Inferiority Study Comparing the Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Idraparinux (SR34006) With Adjusted-Dose Oral Vitamin-K Antagonists in the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation

Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall

**dosisadjustiertes
Warfarin
(INR 2-3)**



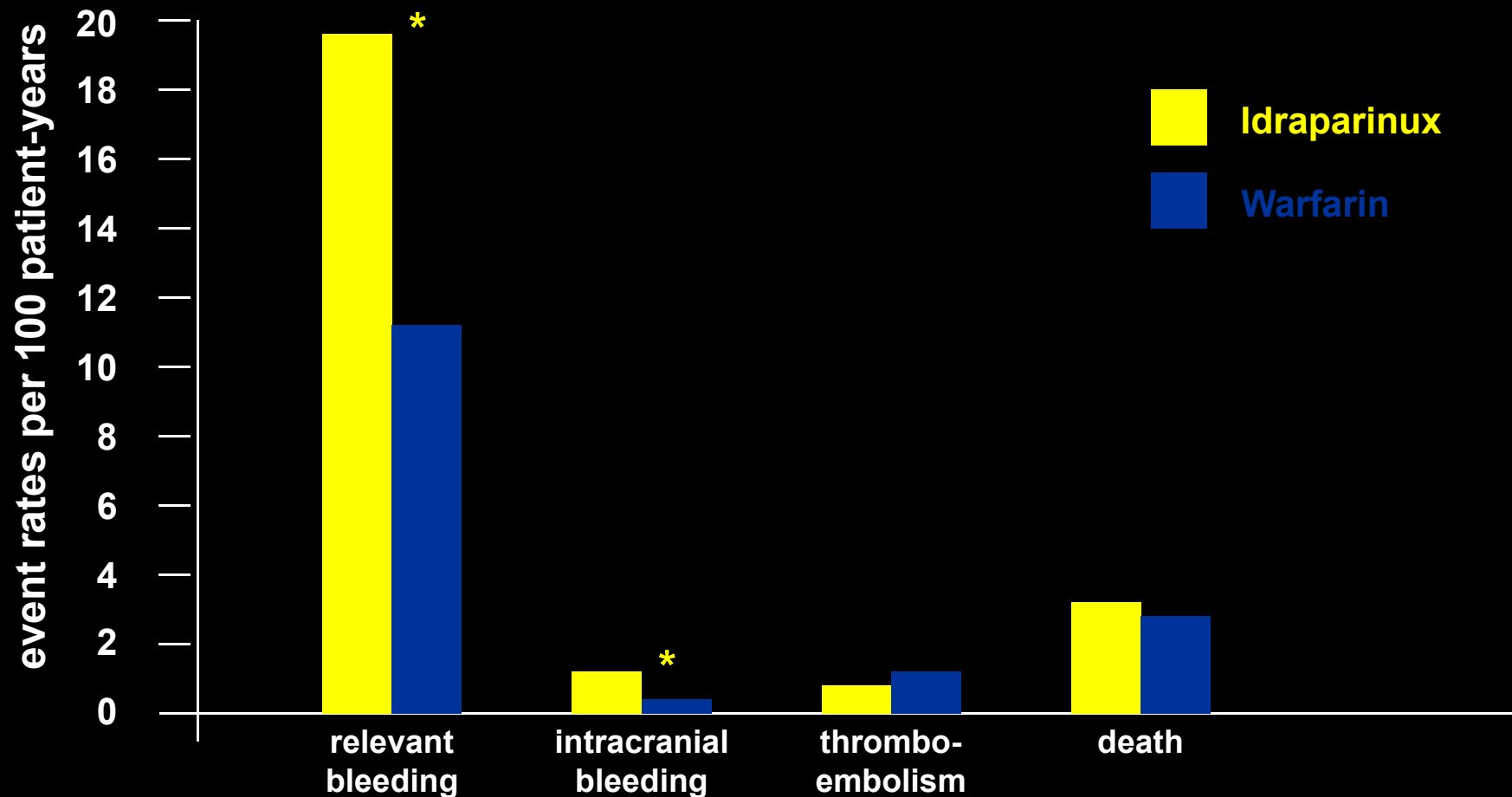
**gewichtsadaptiert
Idraparinux
s.c 1x / Woche**

Studienbeginn Oktober 2003, Rekrutierung abgeschlossen

Comparison of idraparinux with vitamin-K-antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial

AMADEUS Investigators, Lancet 2008

trial stopped after randomisation of 4576 patients, mean follow-up 10.7 months



Ximelagatran: Vorteile

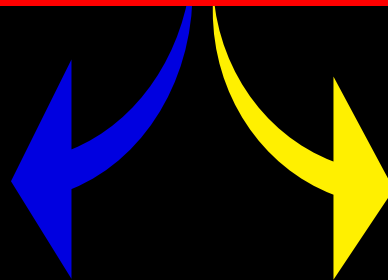
- **orale Gabe**
- **fixe Dosis**
- **schneller on/off set**
- **kein Routinemonitoring**
- **keine signifikanten Nahrungsmittel- und Arzneimittelinteraktionen (?)**

SPORTIF III - Studie

Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und
mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall

n = 3 407

dosisadjustiertes
Warfarin
(INR 2-3)



fixe Dosierung
Ximelagatran
(36 mg 2 x tägl.)

Randomisiert, Parallelgruppen, unverblindet, verblindete Beurteilung der Ereignisse

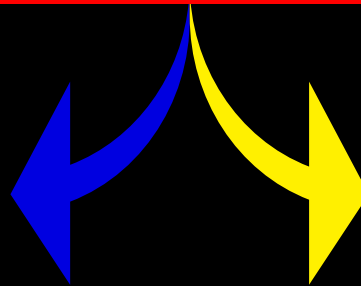
23 Nationen, 259 Zentren

Behandlungsdauer: durchschnittl. 17 Monate, 4941 Behandlungsjahre (ITT);
4651 Behandlungsjahre (OT) und 96 primäre Endpunkte

SPORTIF V Studie

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und
mindestens einem weiteren Schlaganfall-Risikofaktor
n = 3 922

Dosis-adjustiertes-
Warfarin
(INR 2-3)



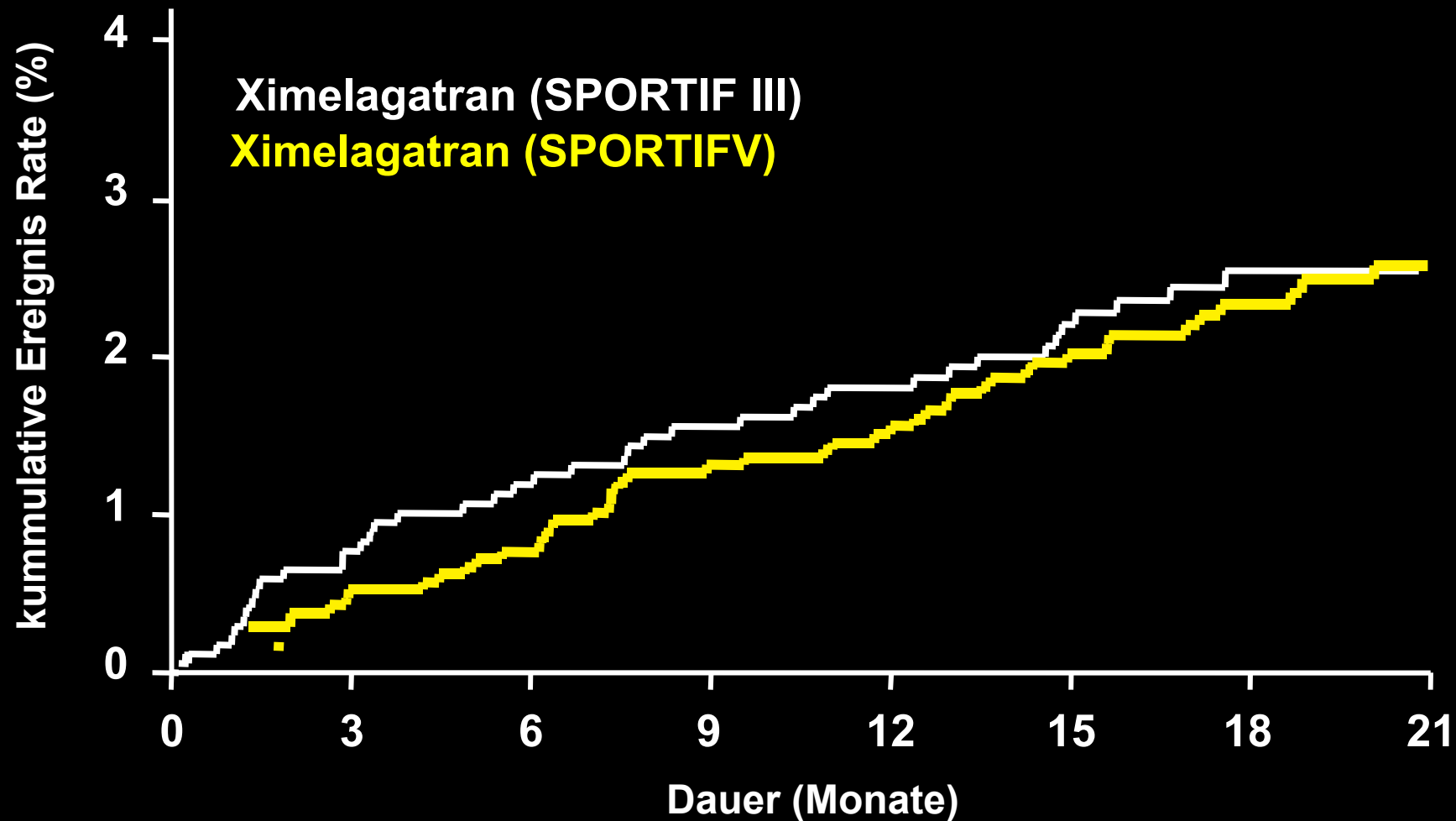
Ximelagatran
(36 mg bid)

Randomisiert, doppelblind, double-dummy, sham INR, verblindete Beurteilung der Endpunkte
USA and Canada, 409 Zentren

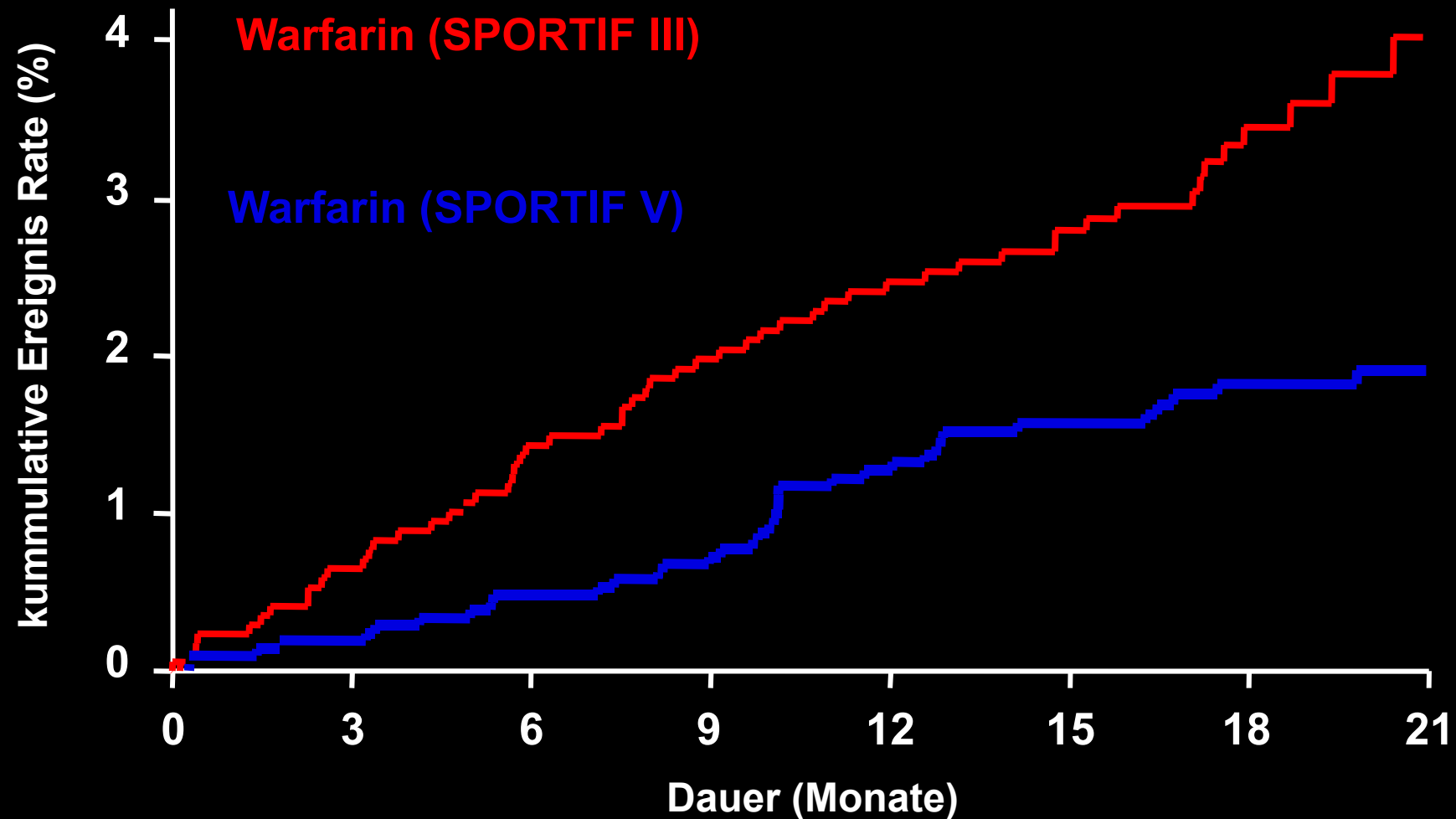
Dauer: durchschnittlich 20 Monate, 6405 Patienten-Jahre und 88 primäre Endpunkte

Primäres Studienziel: Nachweis der Non-Inferiorität von Ximelagatran in fixer Dosierung verglichen mit Dosis-adjustiertem Warfarin (INR 2-3) bei der Prävention aller Schlaganfälle und/oder weiterer schwerer embolischer Ereignisse bei Patienten mit nicht-valvulärem chronischen (paroxysmal oder persistierend) Vorhofflimmern.

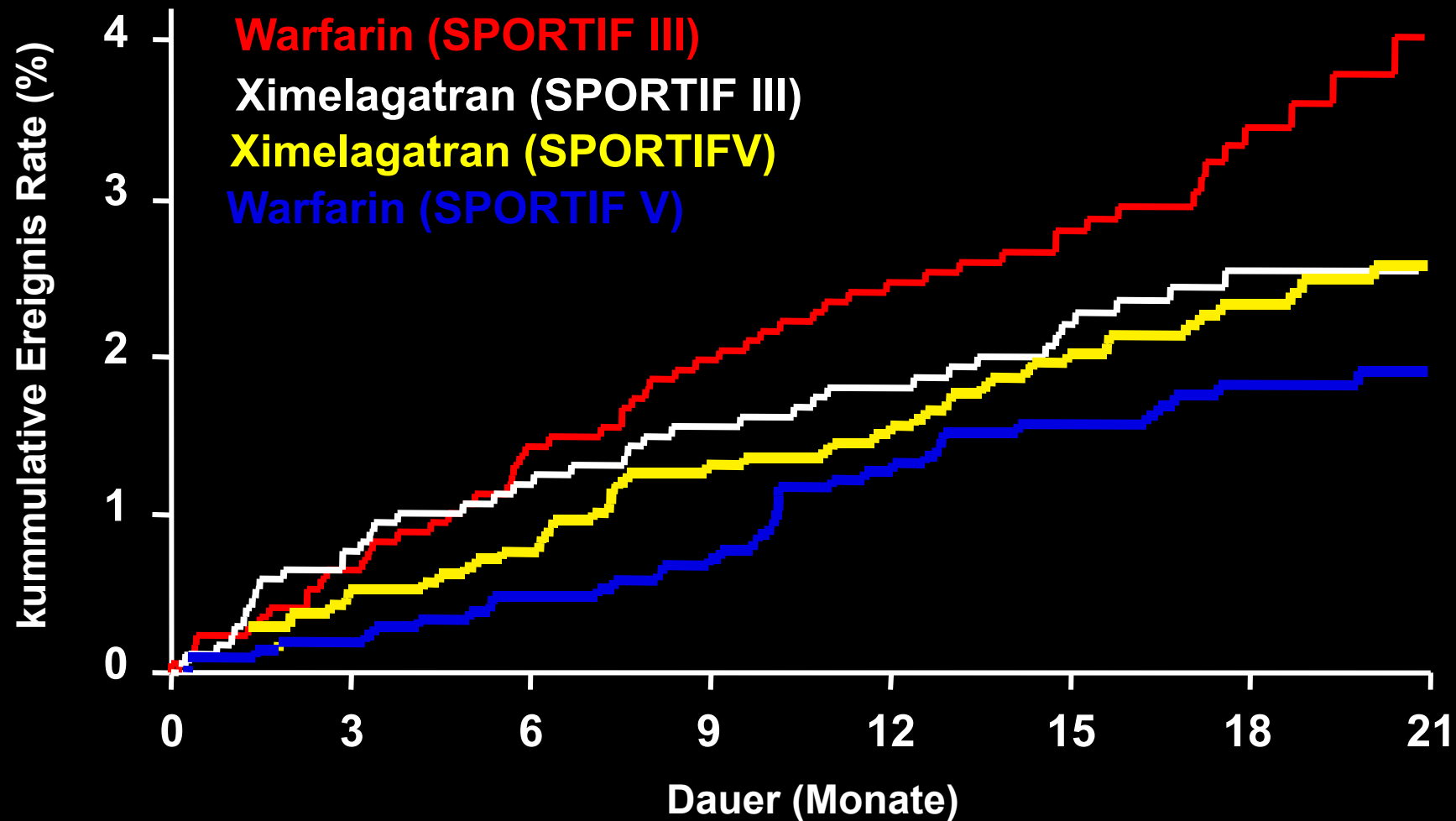
SPORTIF III+V: Schlaganfall und systemische Thromboembolien



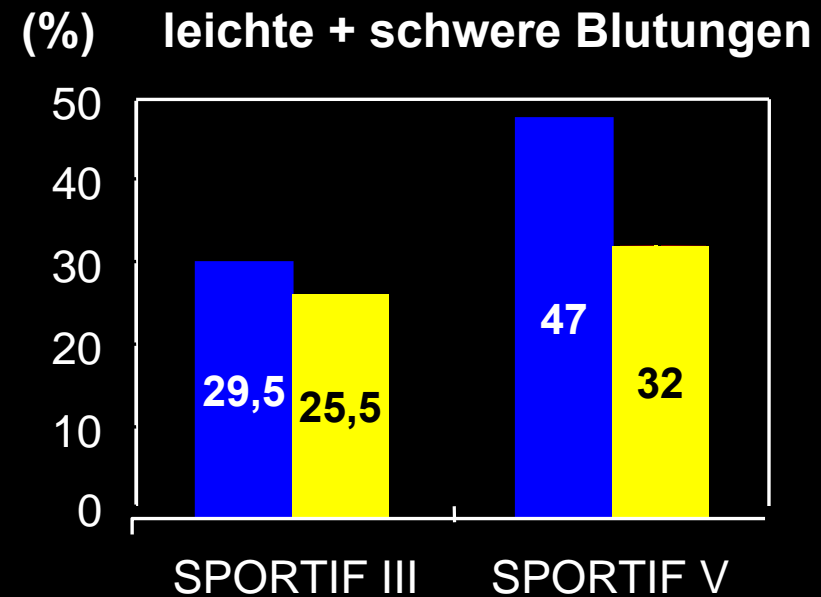
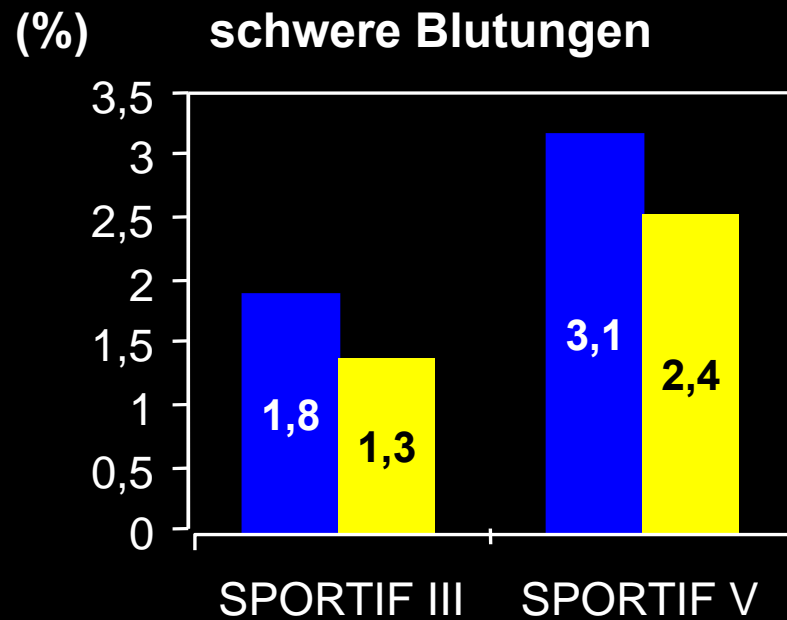
SPORTIF III+V: Schlaganfall und systemische Thromboembolien



SPORTIF III+V: Schlaganfall und systemische Thromboembolien



SPORTIF III und V: Blutungen im Vergleich



Review of Ximelagatran Program Data: long-term exposure (> 35 days)

- ALT > 3xULN 7.6% 531/6948
- ALT > 3xULN + Bilirubin > 2xULN 0.5% 37/6948
- Hepatic failure + death 0.04% 3/6948

- No evidence of dose-response
- No strong association with statins, creatinine clearance
- No evidence of immunoallergic response
- No / insufficient impact of LFT monitoring on event rate

Dabigatranetexilat

orales „Prodrug“, rasche Konversion durch eine Serumesterase zu Dabigatran

potenter, direkter, kompetitiver Thrombin-Inhibitor

absolute Bioverfügbarkeit 6.5 %

renale Elimination zu 80 %

Serum-Halbwertszeit 12 - 17 Stunden

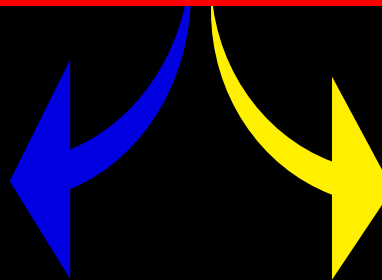
keine regelmäßige Gerinnungskontrollen erforderlich

Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy (RE-LY)

patients with non-valvular atrial fibrillation and
and at least one additional risk factor for stroke

n = 18 113

dose-adjusted
Warfarin
(INR 2-3)



Dabigatranetexilat
(110 mg bid)

Dabigatranetexilat
(150 mg bid)

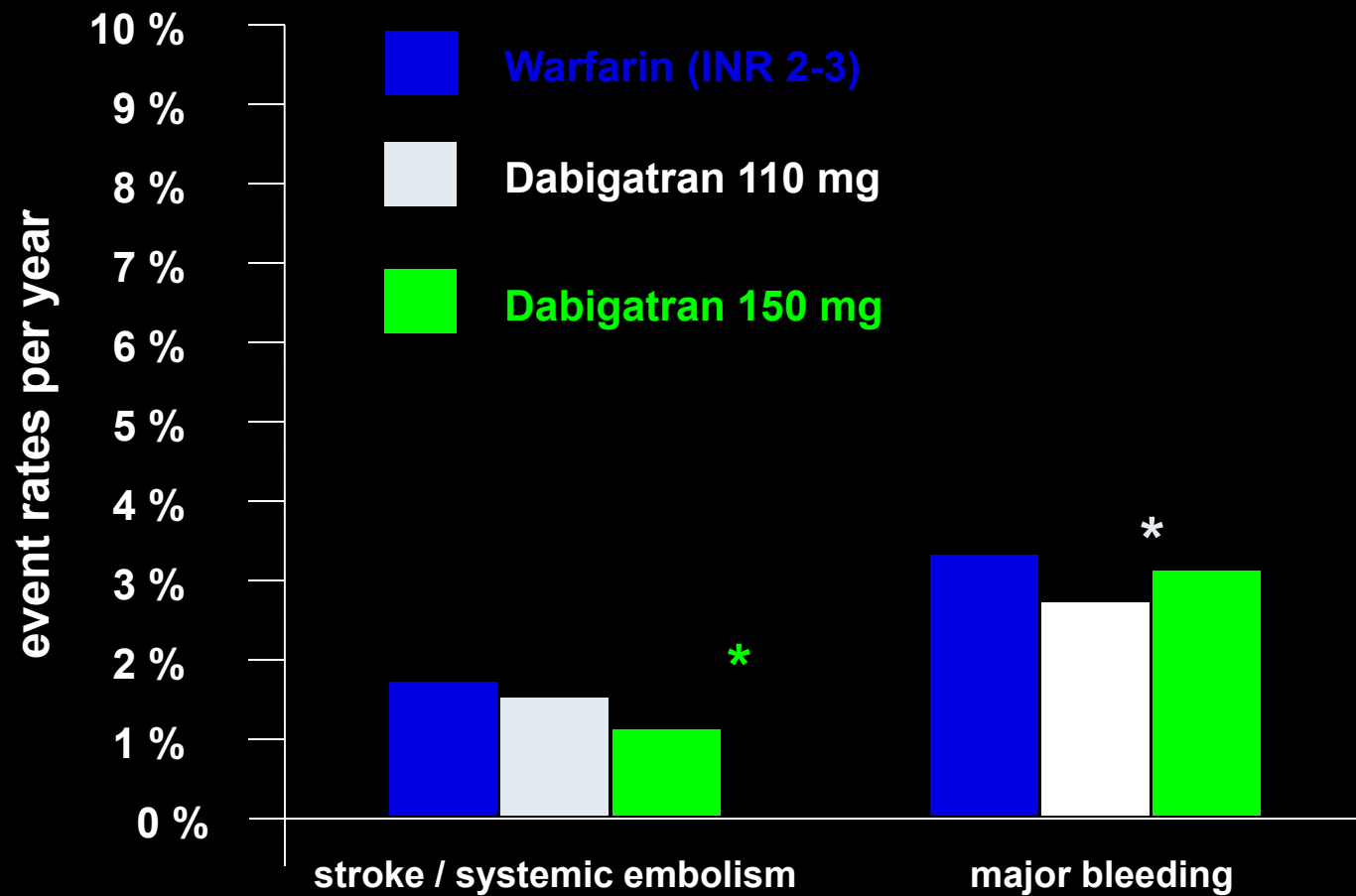
randomised, parallel group, unblinded Warfarin, blinded
dosing of Dabigatranetexilat, non-Inferiority analysis

primary endpoints: stroke, systemic embolism

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Connolly et al., New Engl J Med 2009

median follow-up period 2.0 years



Adverse events	Dabigatran 110 mg (n=6013)	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Warfarin (n=6022)
Dyspepsia	11.8 %	11.3 %	5.8 %
Dizziness	8.1 %	8.3 %	9.4 %
Dyspnea	9.3 %	9.5 %	9.7 %
Peripheral edema	7.9 %	7.9 %	7.8 %
Fatigue	6.6 %	6.6 %	6.2 %
Cough	5.7 %	5.7 %	6.0 %
Chest pain	5.2 %	6.2 %	5.8 %
Back pain	5.3 %	5.2 %	5.6 %
Arthralgia	4.5 %	5.5 %	5.7 %
Nasopharyngitis	5.6 %	5.4 %	5.6 %
Diarrhea	6.3 %	6.5 %	5.7 %
Atrial fibrillation	5.5 %	5.9 %	5.7 %
Urinary tract infect.	4.5 %	4.8 %	5.6 %
upper respiratory tract infection	4.8 %	4.7 %	5.2 %
ALT/AST > 3 x ULN	2.1 %	1.9 %	2.2 %

