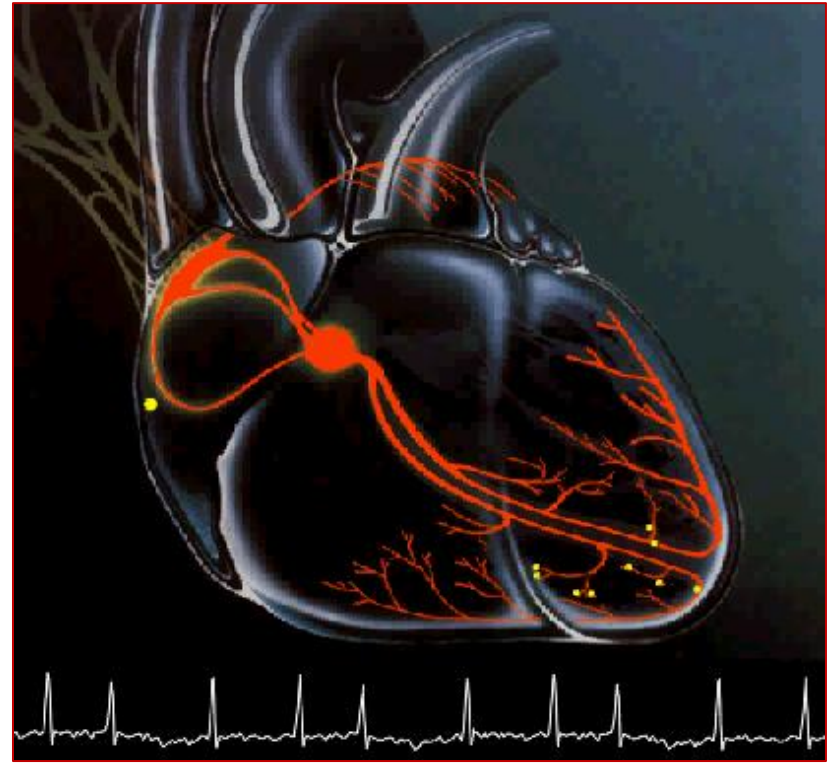
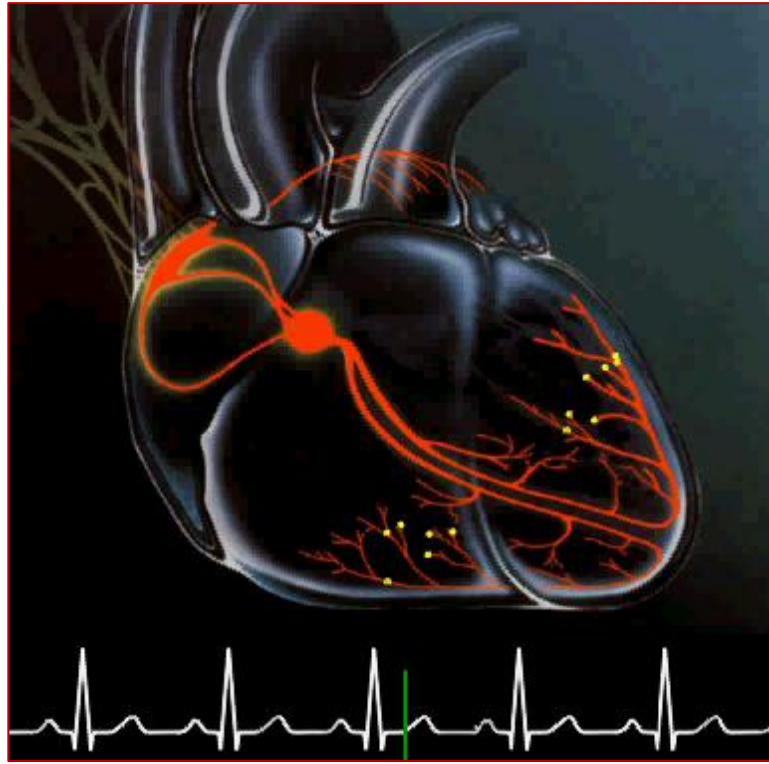




Vorhofflimmern 2011







AFib .|. Epidemiologie

- häufigste
Herzrhythmusstörung^{1,2}

- ¹ 6 % aller Aufnahmediagnosen
- ² Bei 25 % aller über 40jährigen
wird im weiteren Verlauf
Vorhofflimmern auftreten

- **substanzielle Morbidität
und Mortalität:**

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.



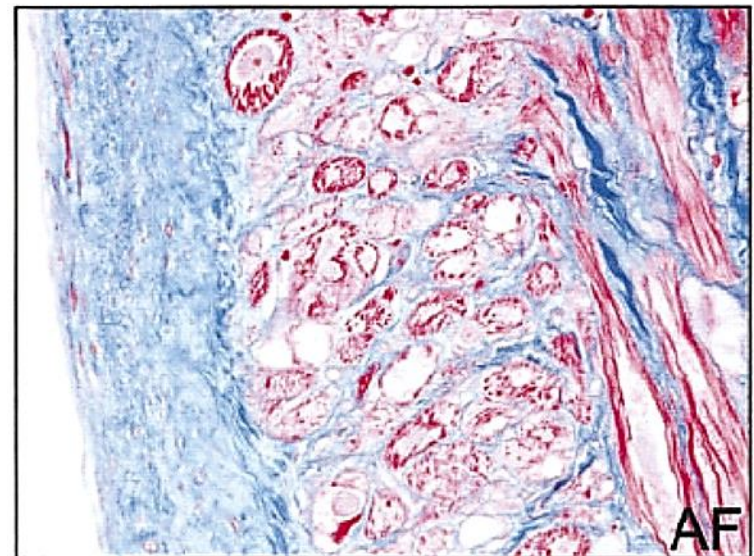
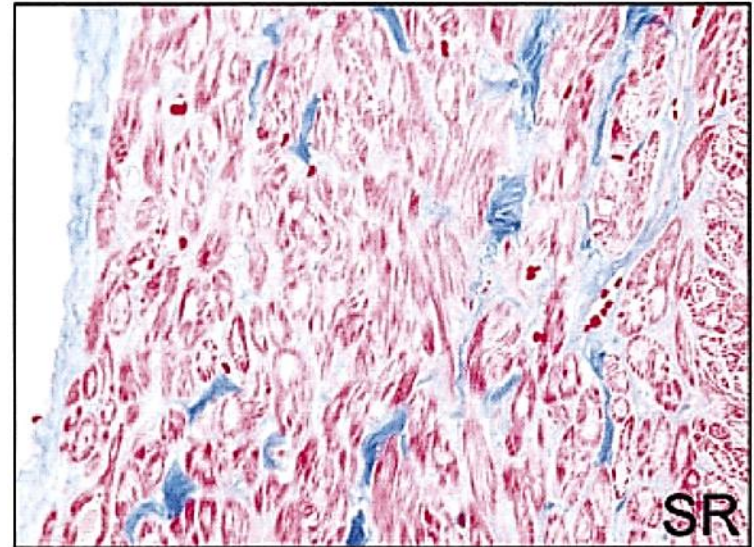
Prädisponierende und promovierende Faktoren

- Hochdruck
- Herzinsuffizienz NYHA II-IV
- valvuläre, myokardiale und kongenitale Herzerkrankungen
- KHE
- manifeste und subklinische Schilddrüsenerkrankungen
- Risikocluster:
 - morbide Adipositas
 - T2D
- COAD, Schlafapnoesyndrom
- Niereninsuffizienz

Die Konsequenzen

- AFib-ind. elektrisches Remodelling
- AFib-ind. kontraktile Dysfunktion
- AFib-ind. strukturelle Veränderungen

AFib induziert eine gesteigerte Expression von extrazellulären Matrixproteinen und eine vermehrte atriale Fibrose [A. Götte, MD]



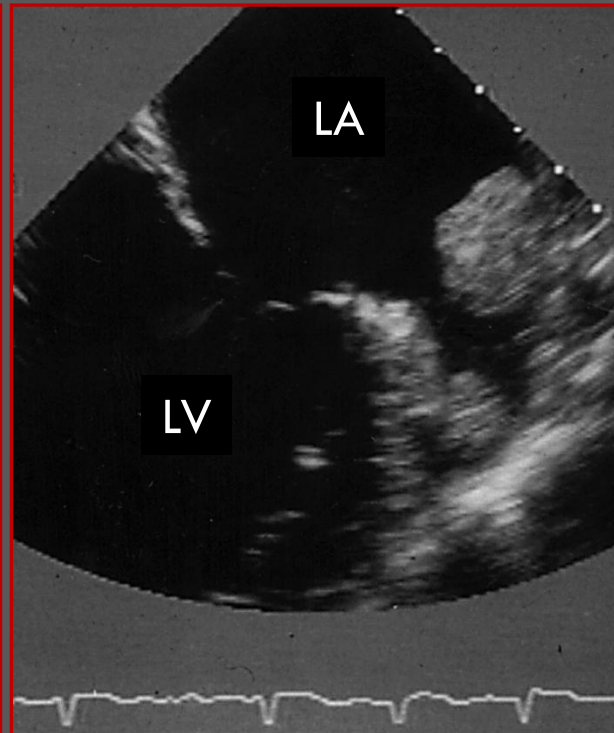
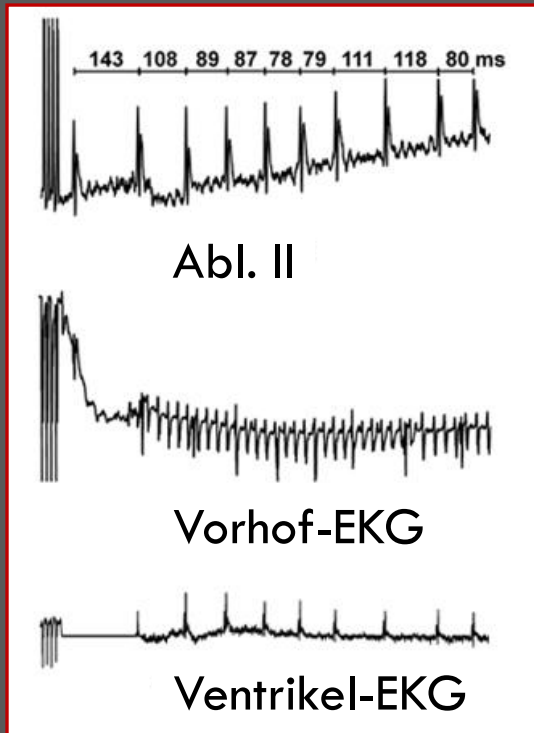
Klinischer Diagnose- und Therapiepfad

akute Frequenzkontrolle

Entscheidung zur
Antikoagulanzennotwendigkeit

symptombasiert: zusätzlicher
Baustein zur Rhythmuskontrolle

Behandlung der
Grunderkrankung



AFib:
Wo Blut nicht fließt, gerinnt es.

maximal 6 Punkte

- C** — congestive heart failure
- H** — hypertension
- A** — age 75 oder älter
- D** — diabetes mellitus
- S2** — previous stroke or transient ischemic attack

Das Schlaganfallrisiko beträgt in Prozent pro Jahr:

(nach Punkten)

- 0 - 1,9 % ∅, ASS
- 1 - 2,8 %
- 2 - 4,0 %
- 3 - 5,9 %
- 4 - 8,5 %
- 5 - 12,5 %
- 6 - 18,2 %

Antikoagulanzien-
Therapie

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.

Vorhofflimmern 2011:

10 min

Anti-embolische Strategien

Neue gerinnungsaktive Wirkstoffe: Thrombinantagonisten
Vorhofplug

25 min

Rhythmuskontrolle

neue Antiarrhythmika
ablative Therapie



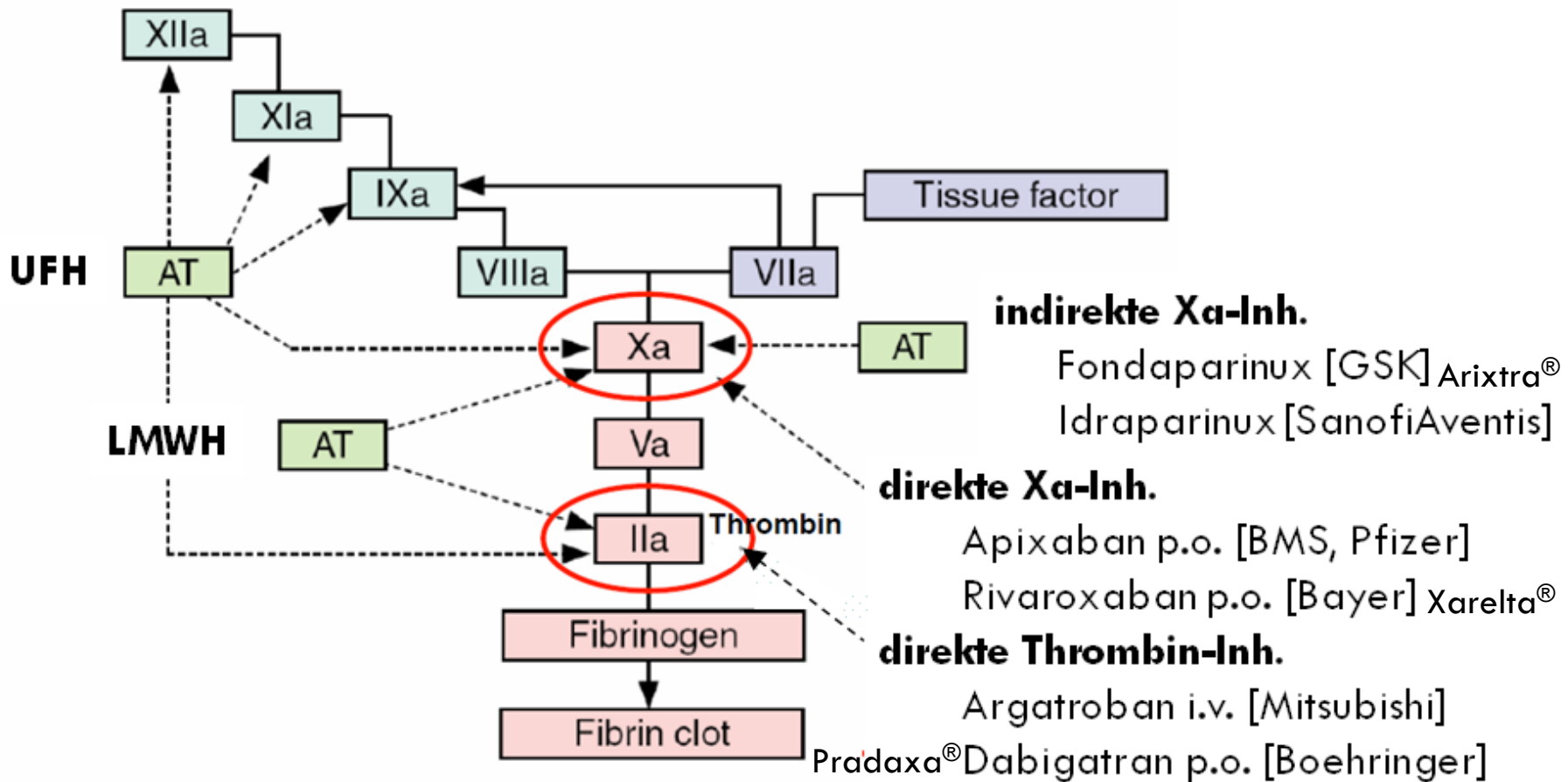


RUPPINER KLINIKEN GMBH
Akademisches Lehrkrankenhaus der CHARITÉ Berlin

1/3: 7 min

Neue gerinnungsaktive Wirkstoffe: Thrombinantagonisten

Alle Antikoagulanzen entfalten ihre Wirkung, indem sie direkt oder indirekt Thrombin hemmen





RELY®

Study of stroke prevention
in atrial fibrillation

Vorhofflimmern mit Schlaganfallrisiko

(mittl. CHADS₂-score 2,1)

N = 18.113

Medianer follow-up: 2 J.

Primärer Endpunkt:

Schlaganfall oder systemische Embolie

Warfarin (INR 2-3)

Dabigatran 2 x 110 mg

Dabigatran 2 x 150 mg

Dabigatranetexilat ist in klinischer Entwicklung und für die Anwendung in der Schlaganfallprävention bei AFib-Pat. derzeit in D. nicht zugelassen.

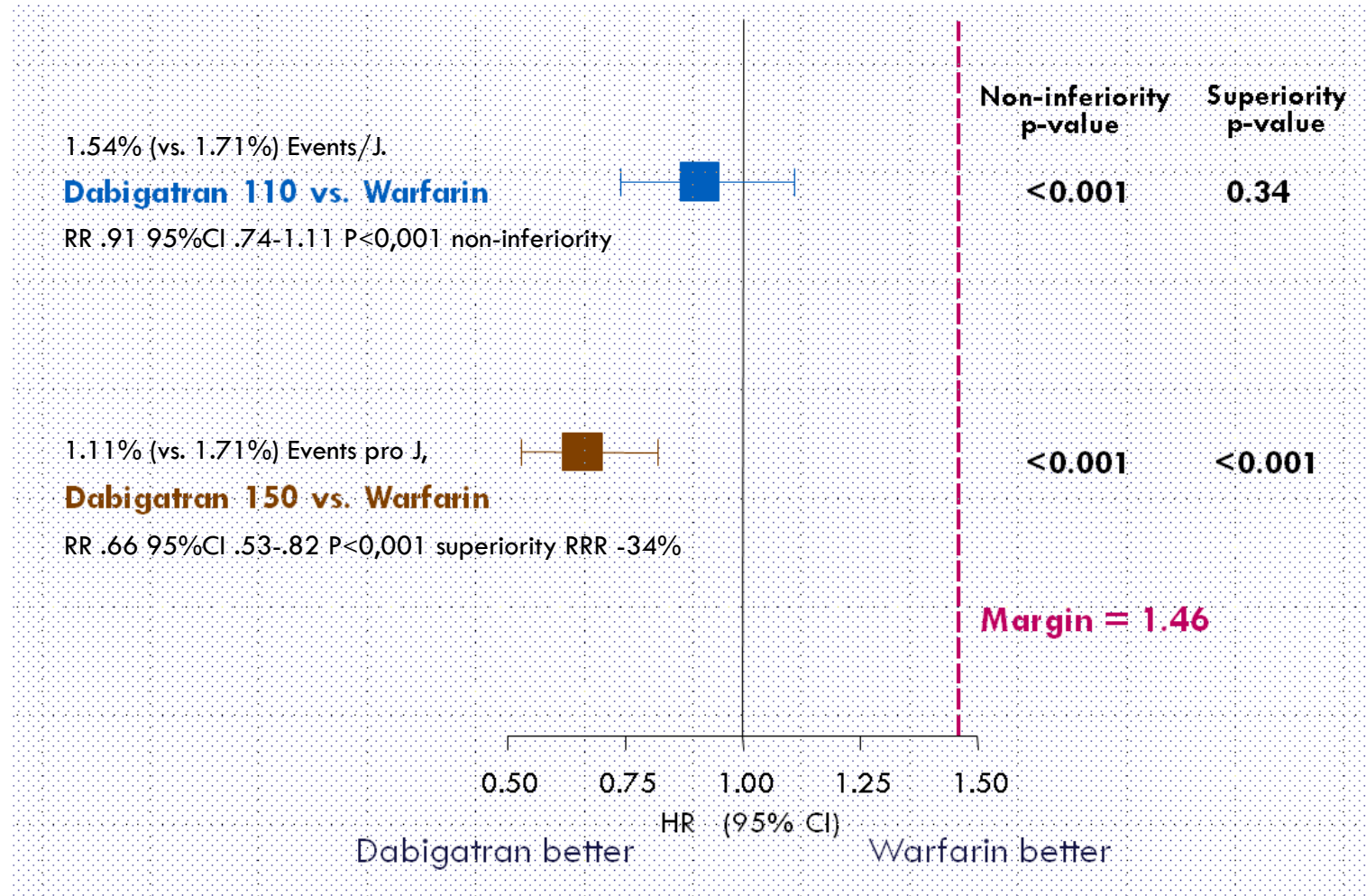


Ausgangsbedingungen

Characteristic	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Randomized	6015	6076	6022
Mean age (years)	71.4	71.5	71.6
Male (%)	64.3	63.2	63.3
CHADS ₂ score (mean)	2.1	2.2	2.1
0-1 (%)			
2 (%)	32.6	32.2	30.9
3+ (%)	34.7	35.2	37.0
	32.7	32.6	32.1
Prior stroke/TIA (%)	19.9	20.3	19.8
Prior MI (%)	16.8	16.9	16.1
CHF (%)	32.2	31.8	31.9
Baseline ASA (%)	40.0	38.7	40.6
Warfarin Naïve (%)	49.9	49.8	51.4

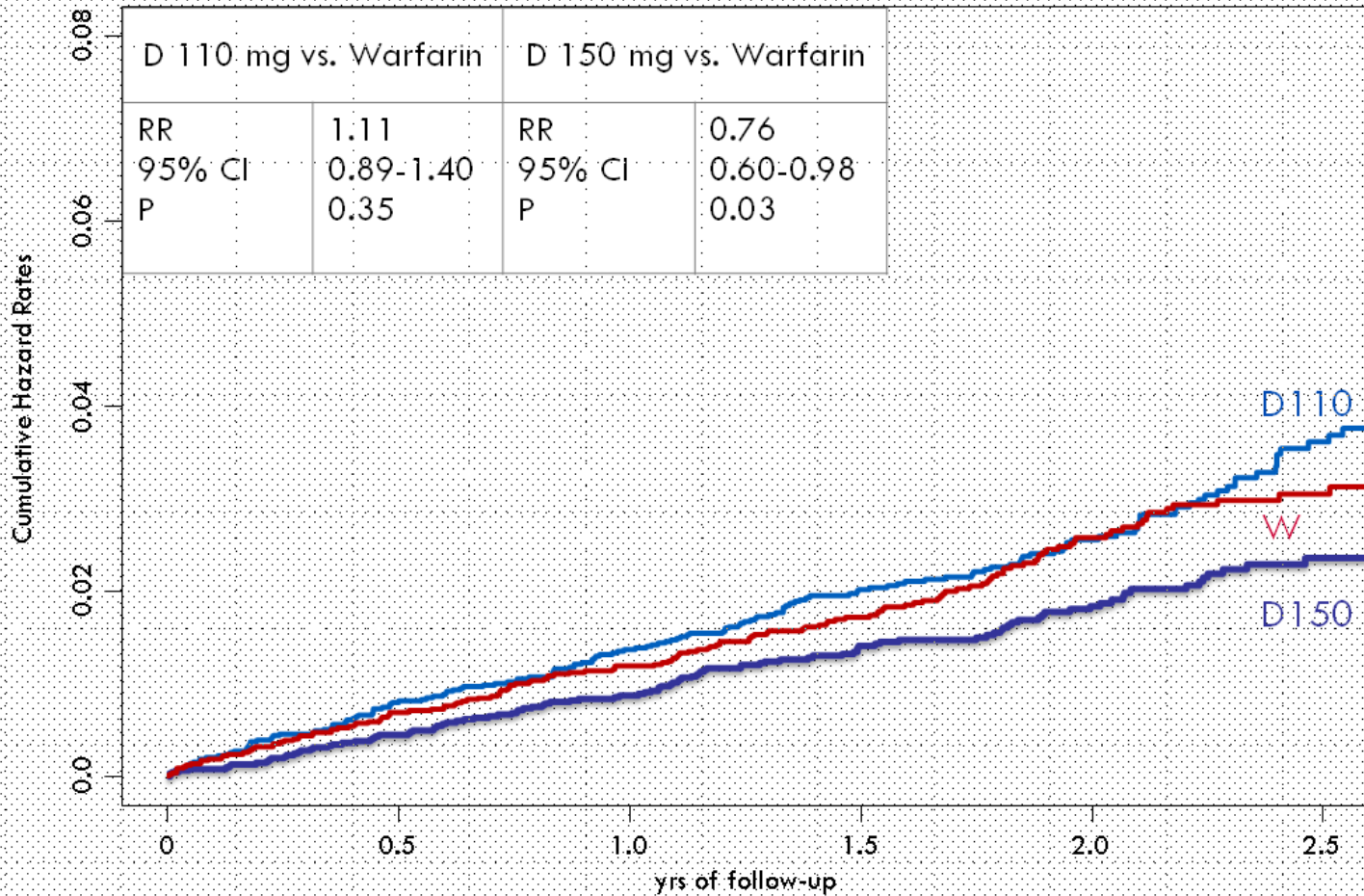


Schlaganfall oder systemische Embolie





Ischämischer/unspezifizierter Schlaganfall





Original Research

Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

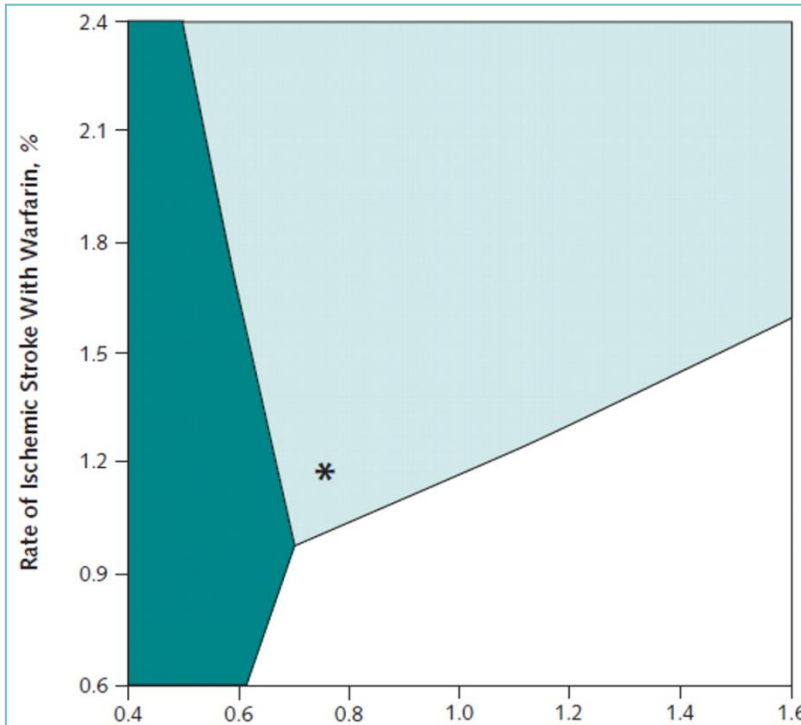


This Article

First published November 1, 2010 on annals.org.

► Abstract
Figures
Full Text

All Versions of this Article:
0003-4819-154-1-201101040-00289v1



Bei Pat.s 65 J. mit nichtvalvulärem Afib und einem erhöhten Strokerisiko (CHADS₂ ≥ 1) kann Dabigatran eine kosteneffiziente Alternative zu VKA sein.

Strokerisiko hoch
und Hirnblutungsrisiko niedrig,
normal oder hoch

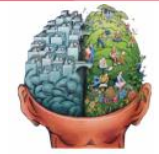
Dabigatran high-dose
(150)

Stroke-Risiko niedrig
und Hirnblutungsrisiko normal
oder hoch

Dabigatran low-dose
(110)

Stroke-Risiko niedrig
und Hirnblutungsrisiko niedrig

Warfarin

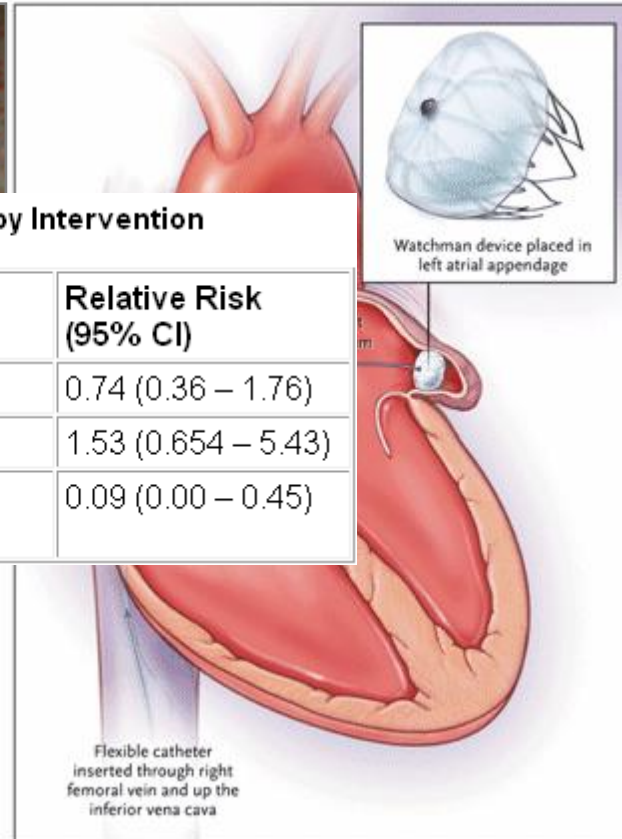
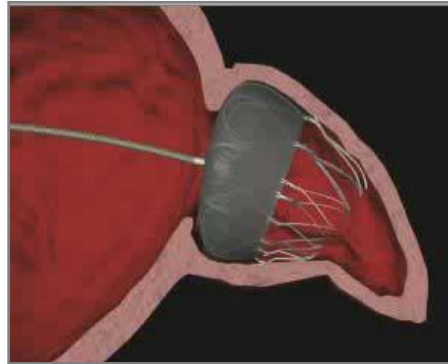


RUPPNER KLINIKEN GMBH
Akademisches Lehrkrankenhaus der CHARITÉ Berlin

1/3: 3 min

Vorhofplug

Watchman®: PROTECT-AF



PROTECT-AF: All Stroke, Hemorrhagic Stroke and Ischemic Stroke by Intervention

End Point	Device Event Rate (95% CI)	Control Event Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
All stroke	2.6 (1.5 – 4.1)	3.5 (1.7 – 5.7)	0.74 (0.36 – 1.76)
Ischemic stroke	2.4 (1.3 – 3.9)	1.6 (0.5 – 3.1)	1.53 (0.654 – 5.43)
Hemorrhagic stroke	0.2 (0.0 – 0.6)	1.9 (0.7 – 3.7)	0.09 (0.00 – 0.45)

Holmes DR et al. Lancet 2009;374:534-42.
 Sick PB et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:1490-5.
 Maisel WH. N Engl J Med 2009;360:2601-3.

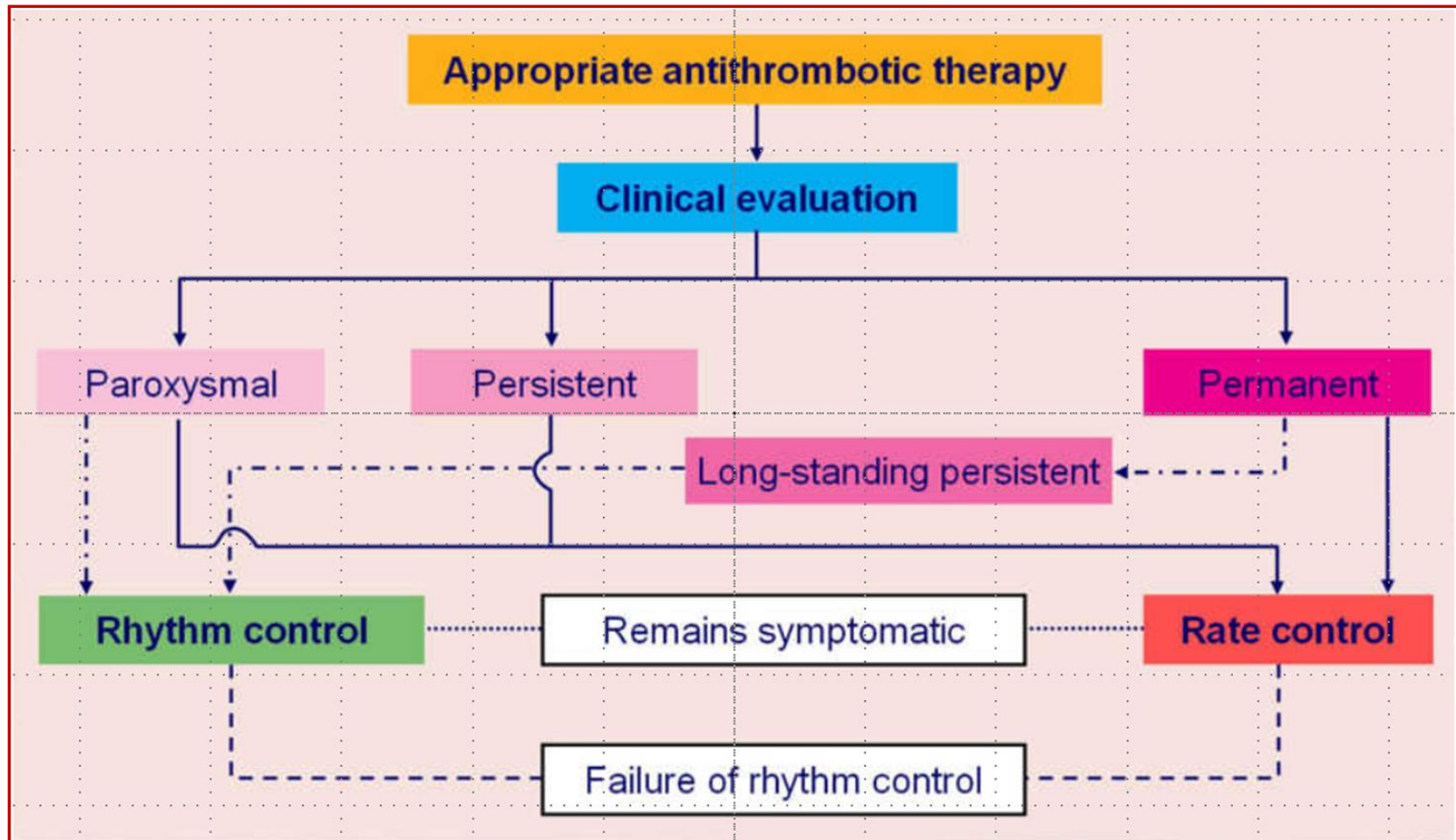


RUPPNER KLINIKEN GMBH
Akademisches Lehrkrankenhaus der CHARITÉ Berlin

2/3: 15 min

Neue Antiarrhythmika: Dronedaron [ATHENA 2009]

Wahl: Frequenz- und Rhythmuskontrolle

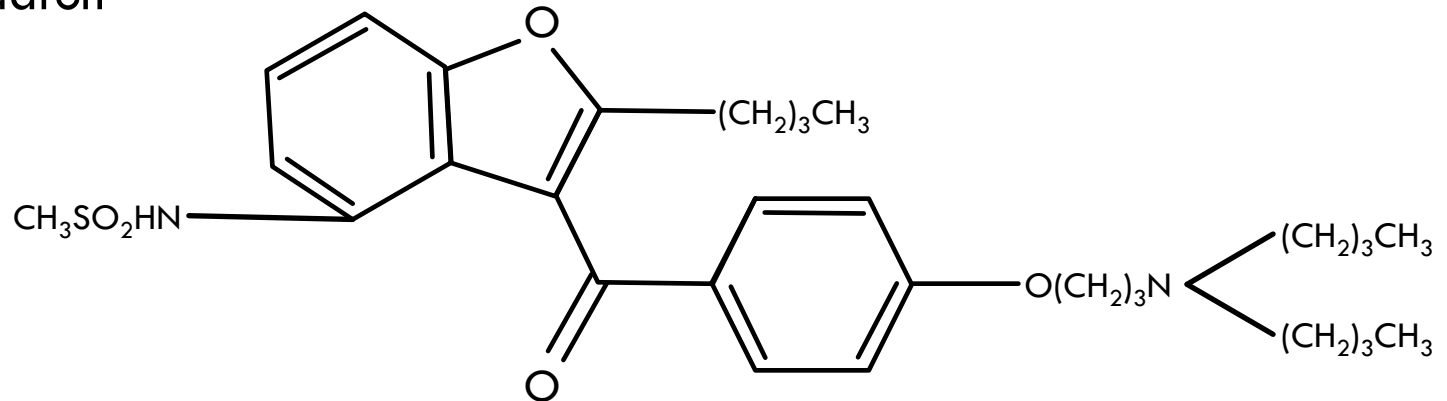




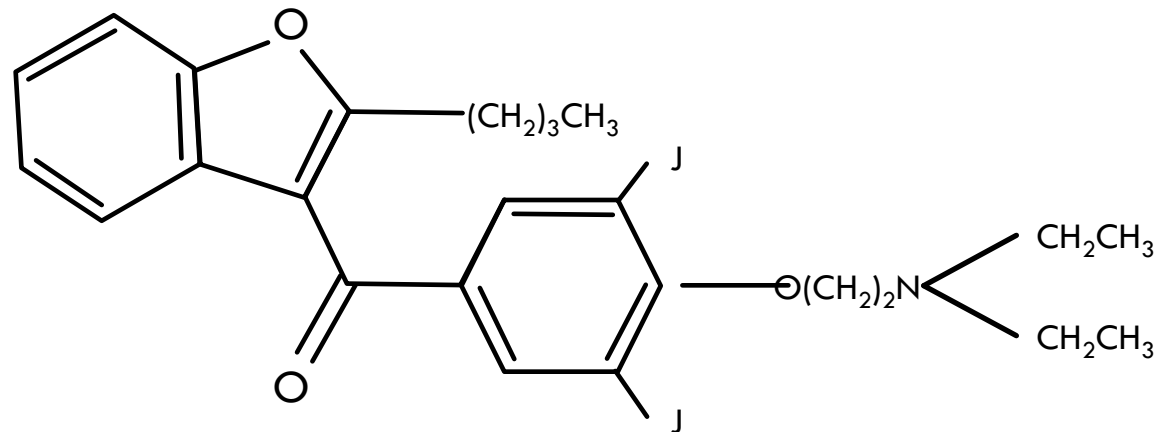
Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle

Freuenzkontrolle sollte die Initialtherapie bei älteren Pat. mit AFib und nur leichter Symptomatik sein.	I	A
Rhythmuskontrolle wird für Pat. mit symptomatischem AFib (EHRA \geq 2) trotz angemessener Frequenzkontrolle empfohlen.	I	B
Rhythmuskontrolle sollte bei Herzinsuffizienz zur Symptomverbesserung erwogen werden.	IIa	B
Rhythmuskontrolle sollte bei weiter bestehendem AFib nach Korrektur des Triggers (z.B. Ischämie, Hyperthyreose) erwogen werden.	IIa	C

Dronedaron



Amiodaron

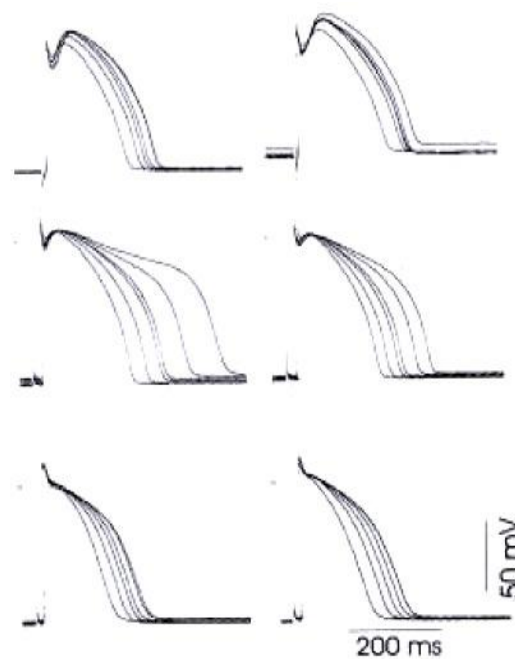
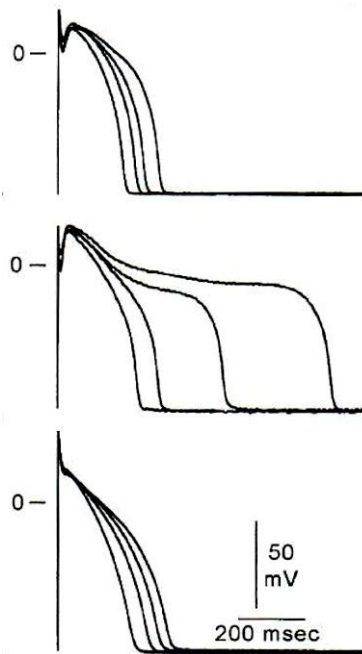


Dronedaron reduziert die transmurale Dispersion der ventrikulären Repolarisation

D-Sotalol (100 μM)

K.

D. 30 μM 90 min

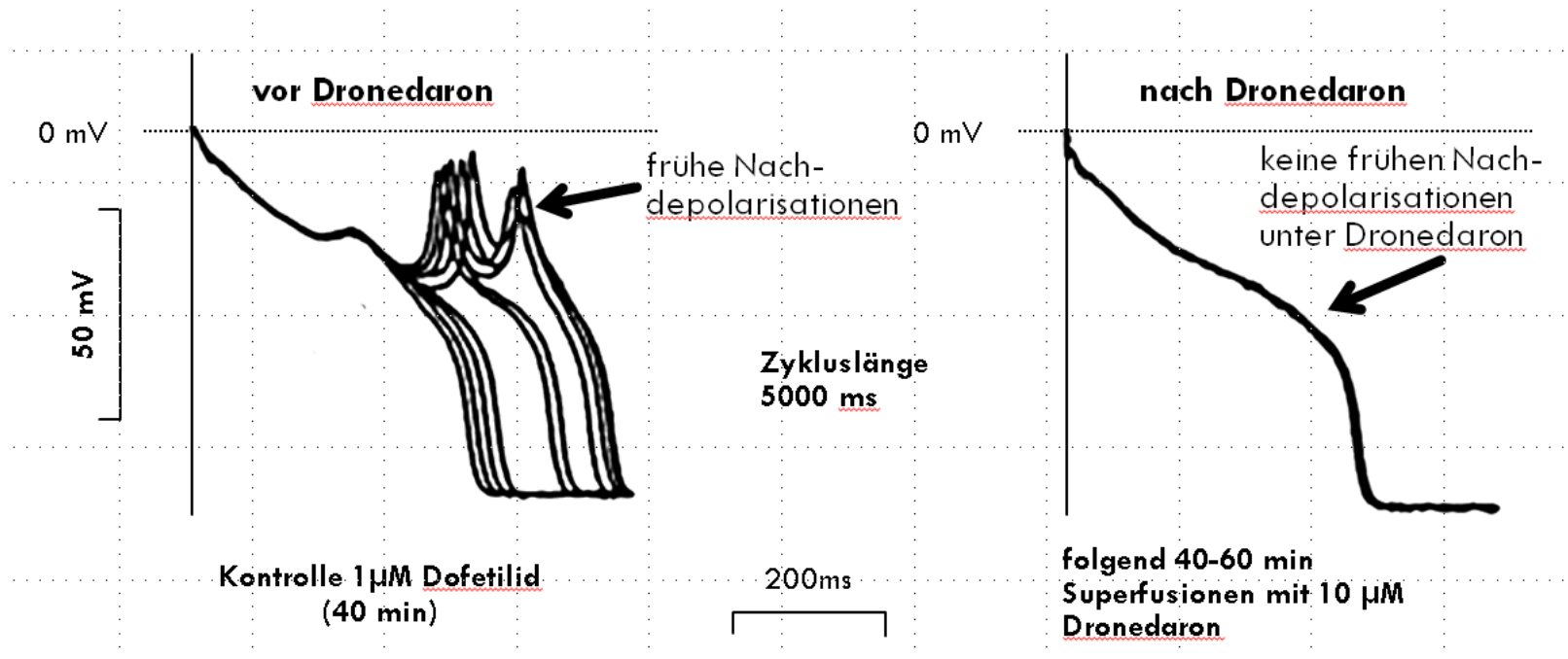


epikardial

mittmyokardial

endokardial

Dronedaron schützt vor frühen Nachdepolarisationen (EAD)





Klinisches Studienprogramm: der Weg zu ATHENA

2a

DAFNE

Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study

2b

EURIDIS/ADONIS

Dronedaron for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter

2c

ERATO

The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation study

2d

ANDROMEDA

Increased Mortality after Dronedaron Therapy for Severe Heart Failure

3

ATHENA

Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation

2e

DIONYSOS

Efficacy & Safety of Dronedaron vs Amiodaron for the Maintenance of Sinus Rhythm In Patients With Atrial Fibrillation

DIONYSOS



Dronedaron vs. Amiodaron (06/07-10/08)

N = 505

Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus bei persistierendem Vorhofflimmern
>72 Stunden nach primär erfolgreicher Kardioversion

Dronedaron: 63,5% 7 mo-Rezidivquote, 10,0 % Unverträglichkeit

Amiodaron: 42,0% 7 mo-Rezidivquote, 13,3% Unverträglichkeit

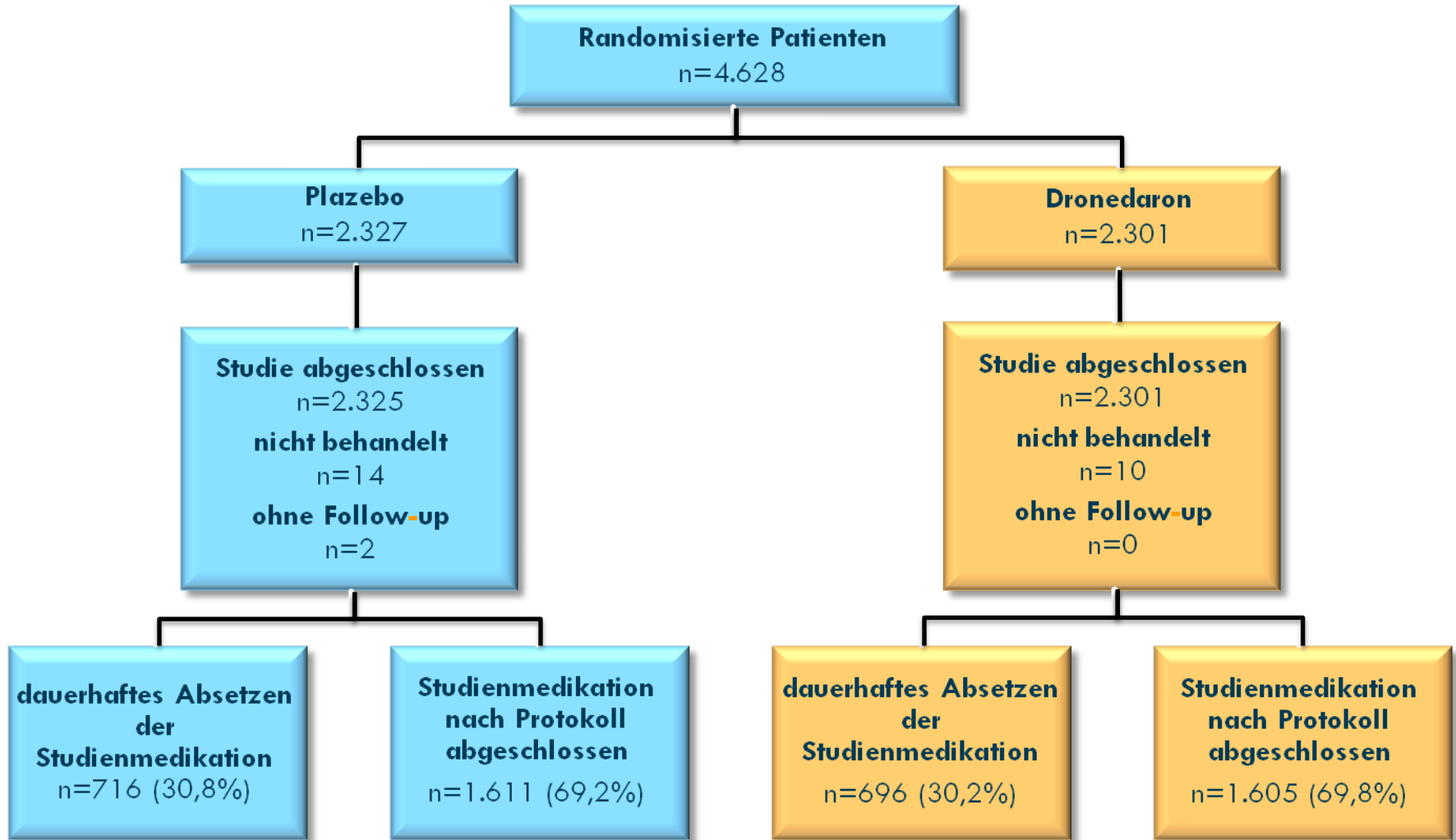
>4.600 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Anamnese aus >37 Ländern

größte jemals mit einem Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern durchgeführte Studie (an einer repräsentativen Population)



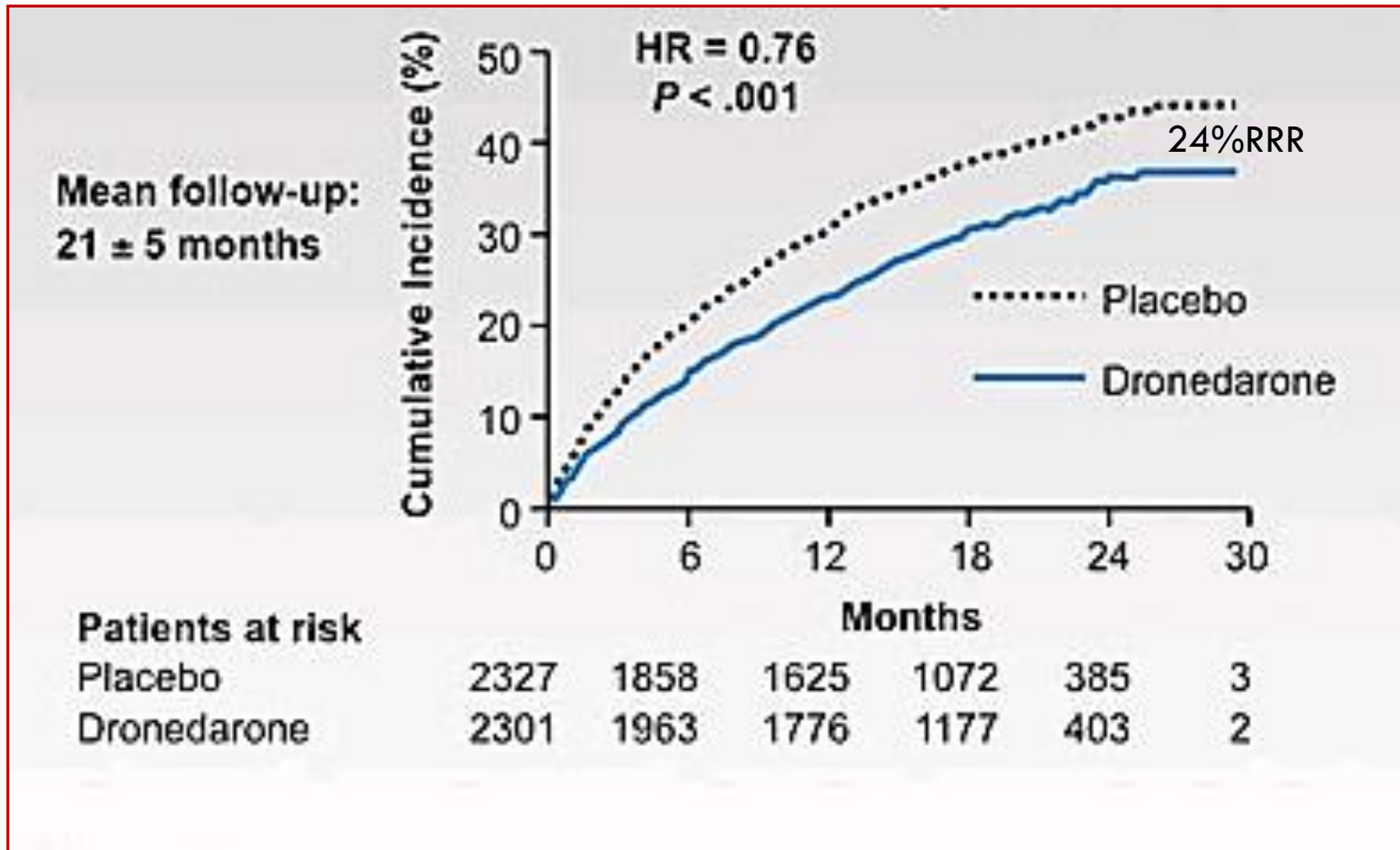
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache

erste Vorhofflimmern-Studie, die nicht konventionelle (EKG-fokussierte) sondern "harte" Endpunkte (Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität) verwendet



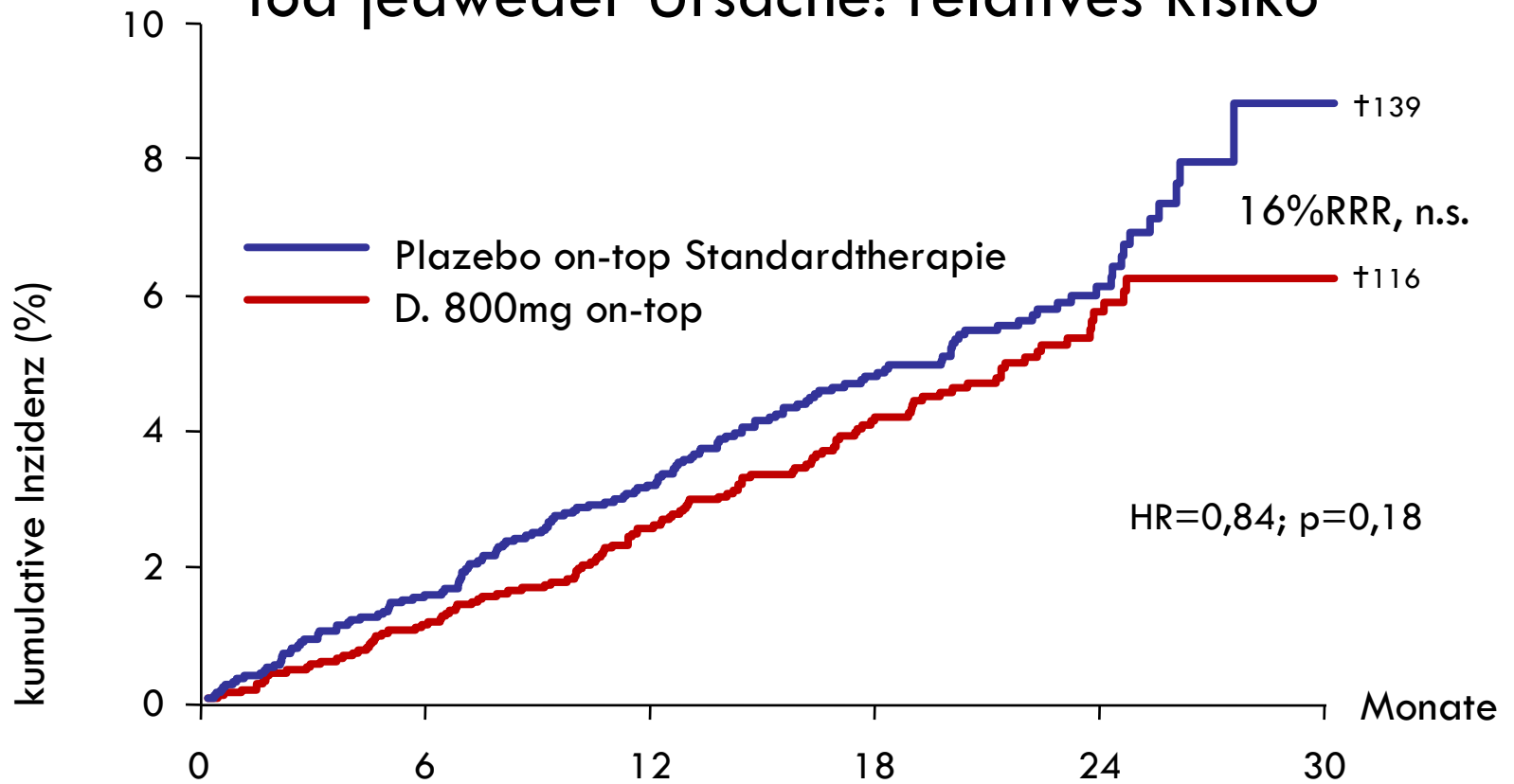


Hospitalisierung oder Tod (primärer Endpunkt)





Tod jedweder Ursache: relatives Risiko



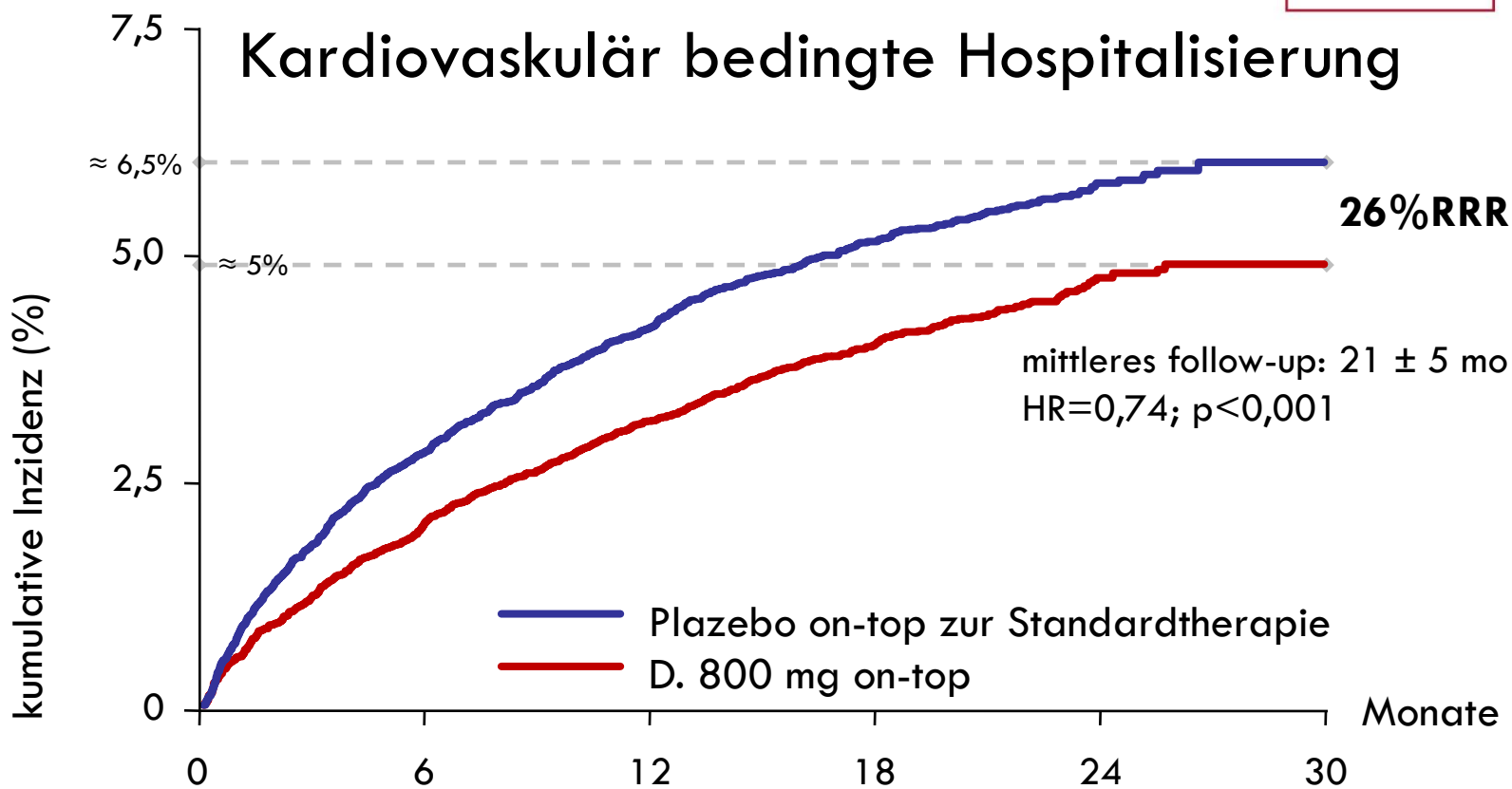
Patients at risk:

Plazebo	2.327	2.290	2.250	1.629	636	7
D. 800 mg	2.301	2.274	2.240	1.593	615	4



RRR arrhythmogene Mortalität: –45%, kardiovaskuläre Mortalität: –29%

	Plazebo 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 durch 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



Patients at risk:

Plazebo	2.327	1.858	1.625	1.072	385	3
D. 800mg	2.301	1.963	1.776	1.177	403	2

- Der Abschnitt 4.4 der Fachinformation “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird an diese neuen Empfehlungen angepasst werden:
 - Es sollten Leberfunktionstests vor dem Beginn der Behandlung mit Dronedaron durchgeführt und anschließend monatlich für einen Zeitraum von sechs Monaten, im Monat 9 und 12 der Behandlung und danach in periodischen Abständen wiederholt werden.
 - Wenn der ALT (GPT)-Wert auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden noch einmal kontrolliert werden. Wenn sich der ALT (GPT)-Wert bestätigt (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes), sollte Dronedaron abgesetzt werden. Es sollten geeignete weitere Untersuchungen und eine regelmäßige Überwachung der Patienten bis zur Normalisierung des ALT (GPT)-Wertes durchgeführt werden.
 - Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hinweisen (wie z. B. das Auftreten anhaltender Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz), sofort den Arzt zu kontaktieren.
- In den Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation werden die die Leber betreffenden Nebenwirkungen, wie z. B. von der Norm abweichende Leberfunktionswerte (Häufigkeit: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, entspricht der Angabe „häufig“) und hepatozelluläre Leberschädigungen, einschließlich lebensbedrohlichem akutem Leberversagen (Häufigkeit: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$, entspricht der Angabe „selten“) aufgenommen werden.

Macrolide

antibiotics:

clarithromycin
erythromycin2 (not 3A5)
NOT azithromycin
telithromycin

HMG CoA Reductase

Inhibitors:

atorvastatin
lovastatin
NOT pravastatin
NOT rosuvastatin
simvastatin

Anti-arrhythmics:

quinidine→3-OH (not 3A5)

Benzodiazepines:

alprazolam

Others:

aripiprazole
buspirone
gleevec
haloperidol
methadone



Dronedarone	400 mg b.i.d.	<p>Contraindicated in NYHA class III–IV or unstable heart failure, during concomitant therapy with QT-prolonging drugs, powerful CYP3A4 inhibitors, and creatinine clearance <30 mg/mL.</p> <p>Caution when using concomitant therapy with QT-prolonging drugs, heart failure.</p> <p>Dose of digitoxin/digoxin should be reduced.</p> <p>Elevations in serum creatinine of 0.1–0.2 mg/dL are common and do not reflect reduced renal function.</p>	QT interval >500 ms	10–12 bpm in AF
-------------	---------------	--	---------------------	-----------------

cisapride

Antihistamines:

astemizole
chlorpheniramine

Calcium Channel

Blockers:

amlodipine
diltiazem
felodipine
nifedipine2
nisoldipine
nitrendipine
verapamil

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Rate control using pharmacological agents (β -blockers, non-dihydropyridine calcium channel antagonists, digitalis, or a combination thereof) is recommended in patients with paroxysmal, persistent, or permanent AF. The choice of medication should be individualized and the dose modulated to avoid bradycardia.	I	B	100
In patients who experience symptoms related to AF during activity, the adequacy of rate control should be assessed during exercise, and therapy should be adjusted to achieve a physiological chronotropic response and to avoid bradycardia.	I	C	
In pre-excitation AF, or in patients with a history of AF, preferred drugs for rate control are propafenone or amiodarone.	I	C	
It is reasonable to initiate treatment with a lenient rate control protocol aimed at a resting heart rate <110 bpm.	IIa	B	98
It is reasonable to adopt a stricter rate control strategy when symptoms persist or tachycardiomyopathy occurs, despite lenient rate control: resting heart rate <80 bpm and heart rate during moderate exercise <110 bpm. After achieving the strict heart rate target, a 24 h Holter monitor is recommended to assess safety.	IIa	B	98

It is reasonable to achieve rate control by administration of dronedarone in non-permanent AF except for patients with NYHA class III - IV or unstable heart failure.

IIa

B

In sedentary (inactive) patients.			
Rate control may be achieved by administration of oral amiodarone when other measures are unsuccessful or contraindicated.	IIb	C	
Digitalis should not be used as the sole agent to control the rate of ventricular response in patients with paroxysmal AF.	III	B	104

NNT arrhythmogener Tod 167 | 1 J.

NNT kardiovaskulärer Tod 83 | 1 J.

NNT Hospitalisierung 10 | 1 J.

vs. Kosten-Nutzenverhältnis im Alltag

Multaq[®] 400 400 mg € 1,80 (N3/100 = € 179,84)

Multaq[®] 400 2x400 mg € 3,60/Tag

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

m, 45 J.

Symptomatisches
paroxysmales AFib,

CHADS₂ = 1,

Rezidive unter Flecainid

- Frequenzkontrolle mit Betablocker
- Rhythmuskontrolle mit Dronedaron
- Ablative Rhythmuskontrolle



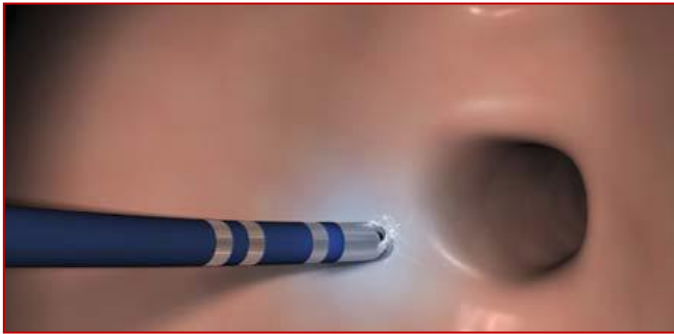
RUPPNER KLINIKEN GMBH
Akademisches Lehrkrankenhaus der CHARITÉ Berlin

3/3: 10 min

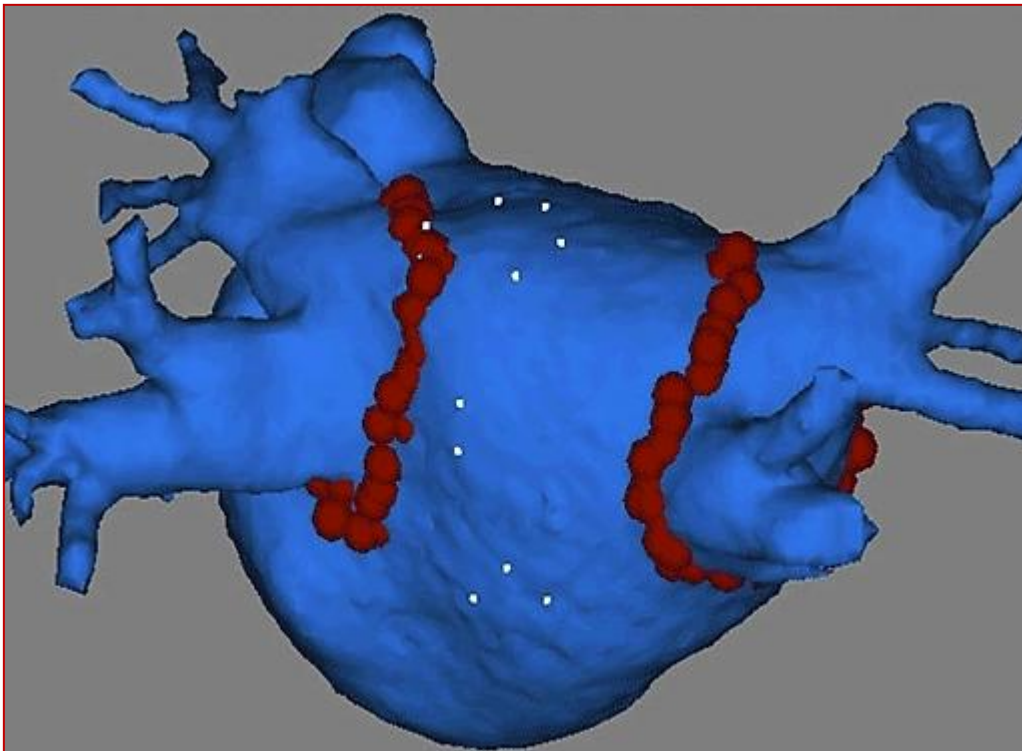
Ablative Therapie

Welchem Pat. mit Vorhofflimmern sollte eine Ablation vorgeschlagen werden?

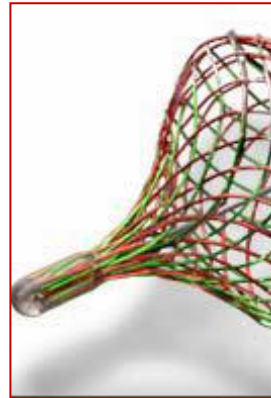
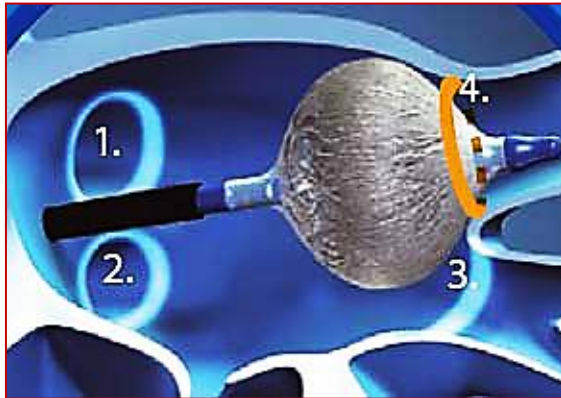
- **symptomatischer Pat. trotz Pharmakotherapie**
(bevorzugt ohne strukturelle Herzerkrankung)
- **bevorzugt paroxysmales Vorhofflimmern**
- operative Ablation (MAZE) im Rahmen von herzchirurgischen (Mitralklappen-)Eingriffen
- Pat. mit unlösbaren Problemen der Antikoagulationstherapie



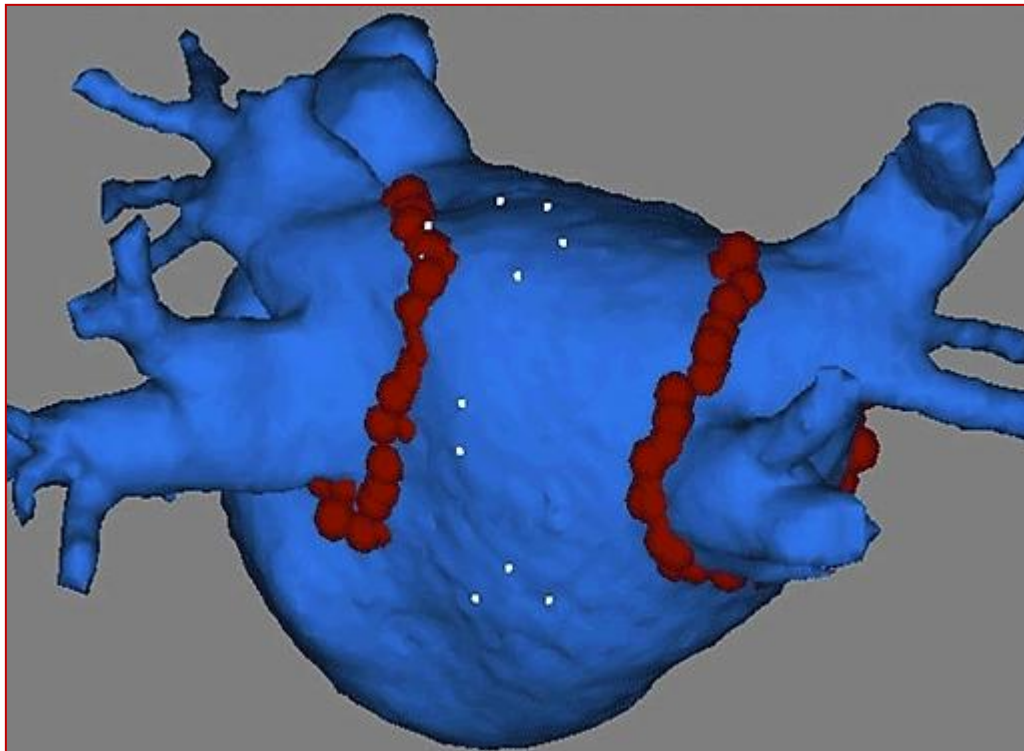
Standard: Radiofrequenzablation



zirkumferentielle PV-Isolation
mit Hilfe von 3-D-Mapping

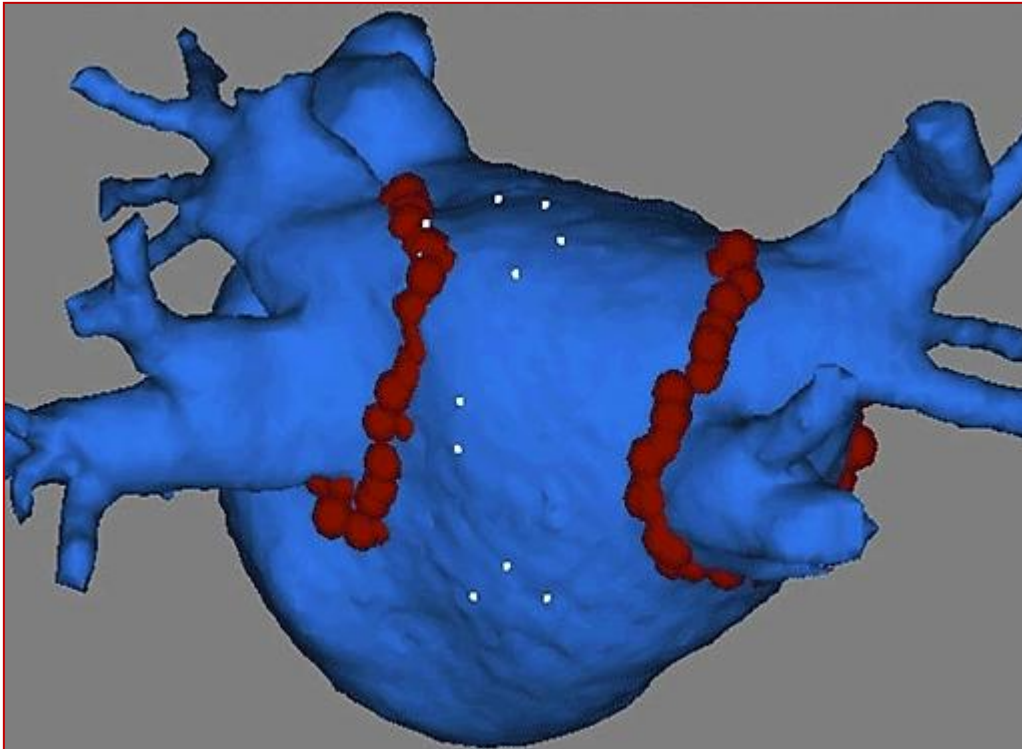


Mesh-Katheter



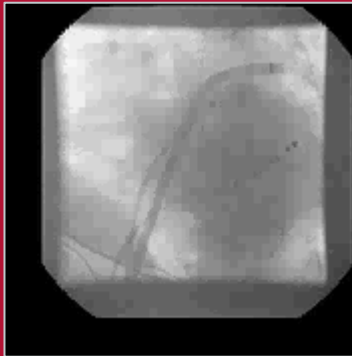
zirkumferentielle PV-Isolation
mit Hilfe von 3-D-Mapping

Kryoablation (Herzpräparat)

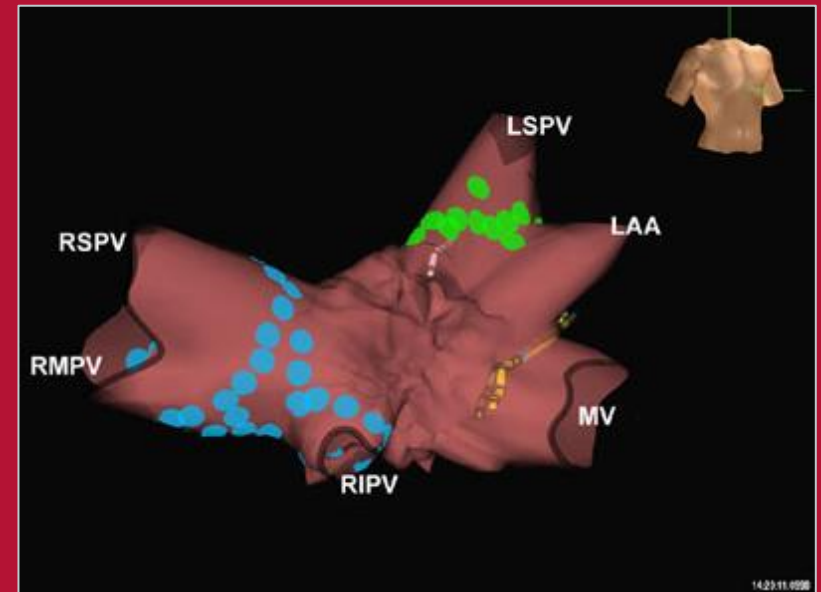


zirkumferentielle PV-Isolation
mit Hilfe von 3-D-Mapping

Kathetermapping und Ablation

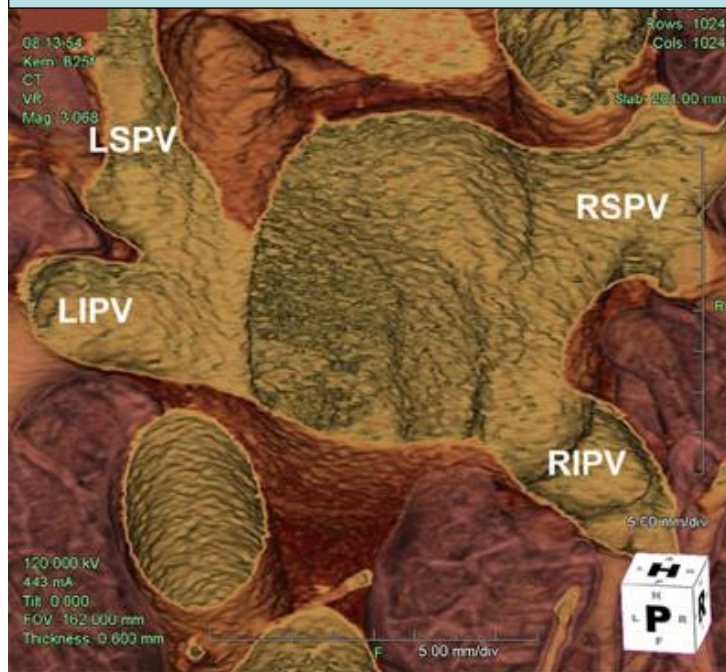


LAO: Pulmonalvenenangiografie (LUPV).
LUPV-LA-Region schlecht zu identifizieren.

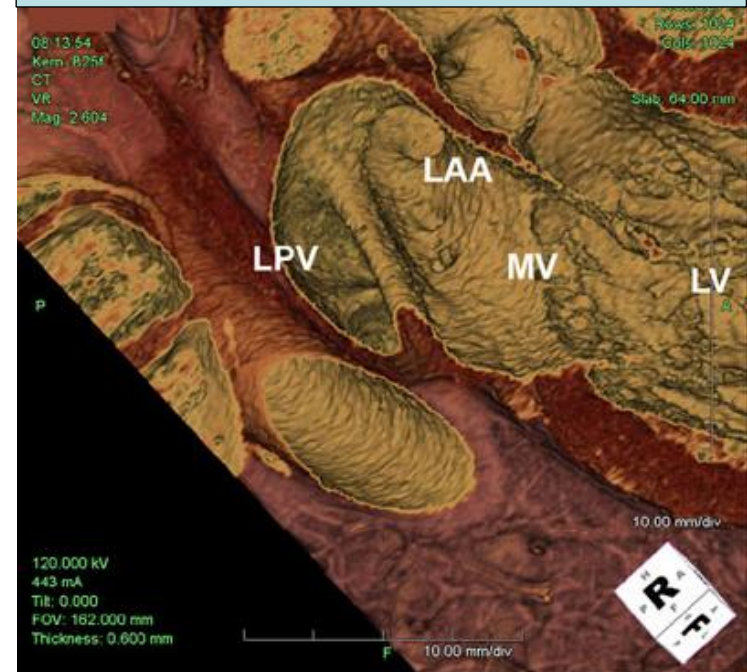


Kathetermapping und Ablation

CT-Angiografie mit 3D-Rekonstruktion: LA, Lungenvenen.



CT-Angiografie mit 3D-Rekonstruktion: LAA, LA, LV.



Intrakardiales Echo und transseptale Punktion

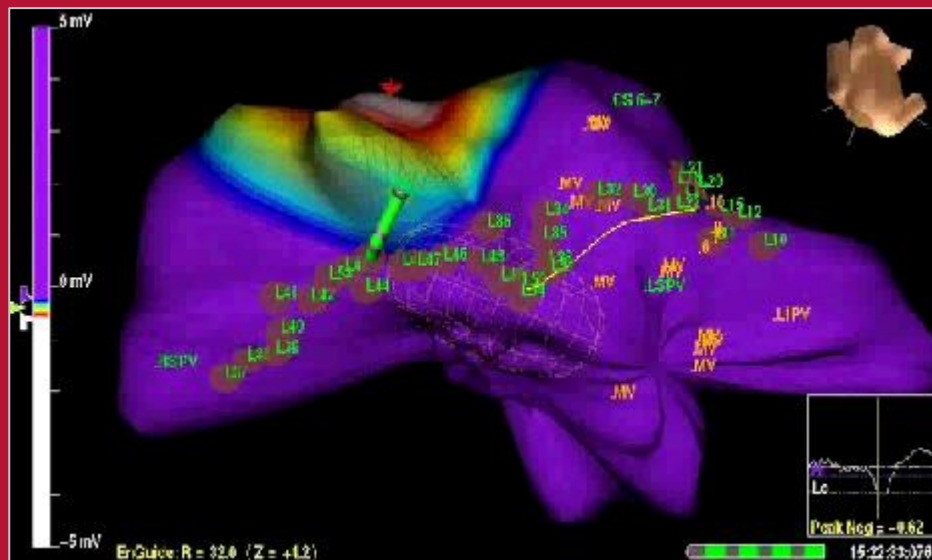


Intrakardiales Echo: Brockenborgh-Nadel in der transseptalen Schleuse an der Fossa ovalis.



Durchleuchtungsbild. (LAO).

Kathetermapping und Ablation



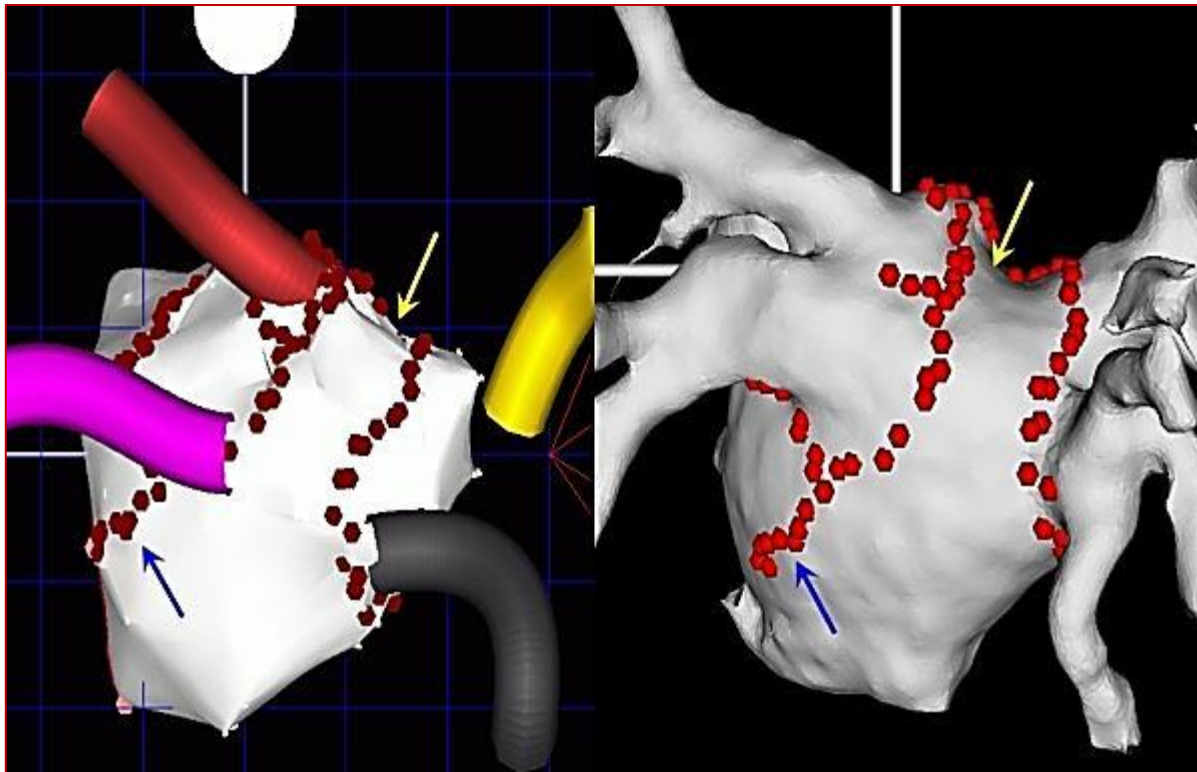
Ensite-Navigationsmap: atrial Überleitungsblock entlang einer linearen LA-Ablationslinie.



Intrakardiales Echo:
LA und Pulmonalvenen.
ICE-Katheter in LAA.
Mesh-Katheter in der LUPV.

Erfolgsquote und Komplikationen

- primäre Erfolgsquote höher bei paroxysmalem im Vergleich zu permanentem AFib; parAFib 60-70%
 - publiziert:
primär 22-85%
1-Jahreserfolgsquoten: 31-88%
 - Zweiteingriff erforderlich:
bei 10-40%
 - übliche Komplikationen eines invasiven Eingriffes: Infektion, Blutung/Nachblutung, tiefe Beinvenenthrombose, Pneumothorax, Gefäßverletzung)
 - Luftembolie
 - Tamponade
 - TIA, stroke
 - Pulmonalvenenstenose 4-10%
 - Atrioösophageale Fistel
- 0,5-1,0%



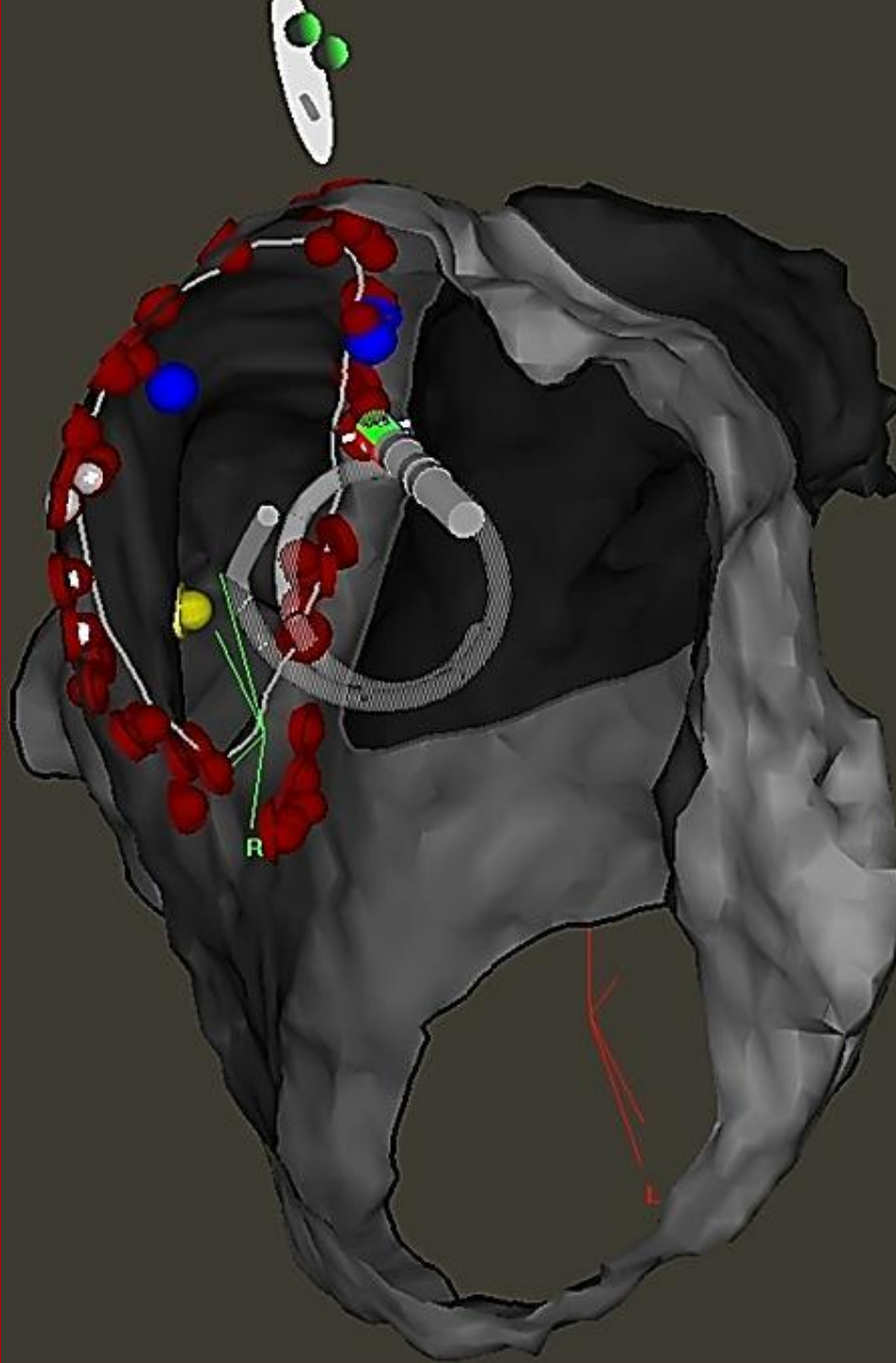
Elektroanatomische Landkarte des linken Vorhofs.

Überlagerung mit eingespielten CardioCT-
Bildern.



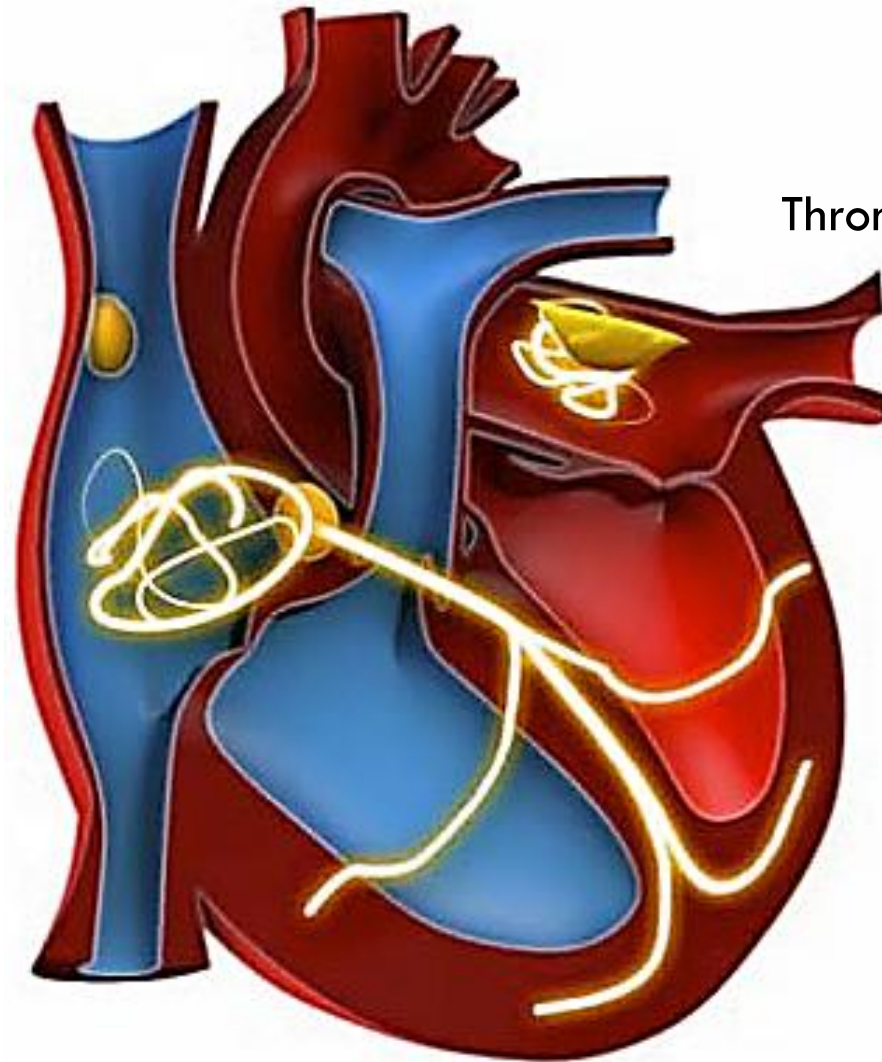
Intrakardiales Echo.

Überlagerung mit eingespielten CardioMR-Bildern.



Innenansicht (von rechtslateral) des linken Vorhofs

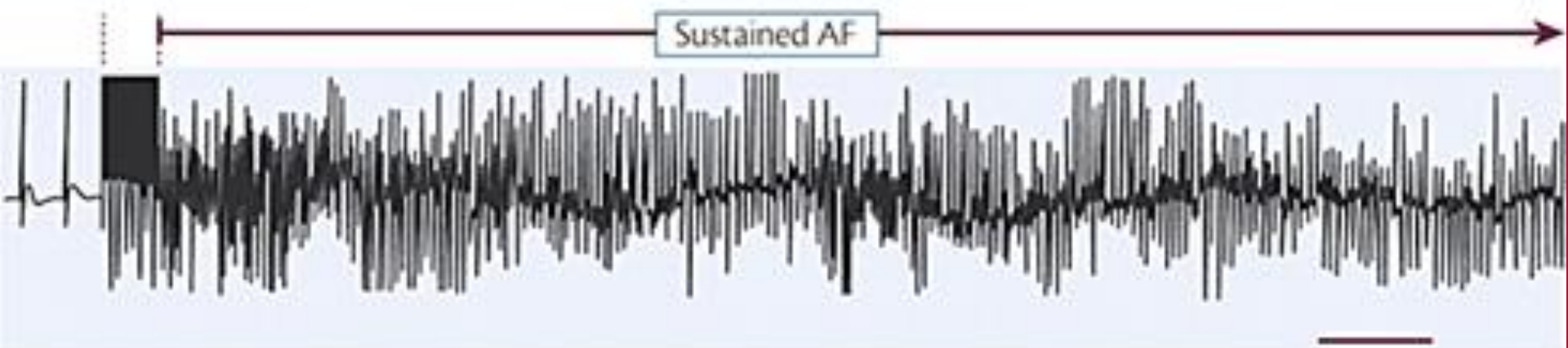
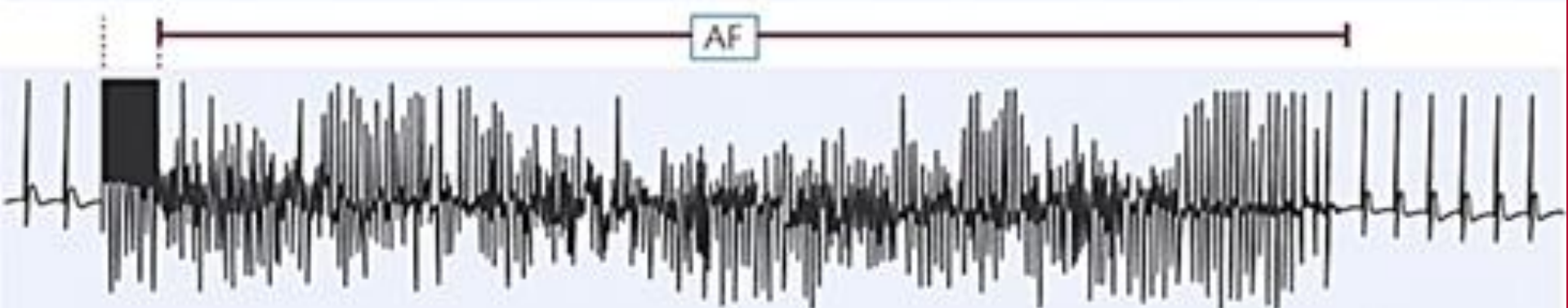
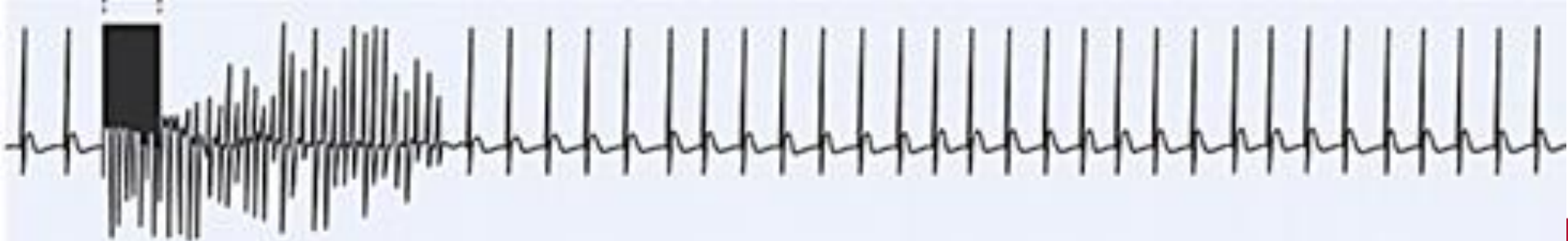
Kante zwischen dem Vorhofohr und der linken Pulmonalvene



Thrombembolieprävention

Rhythmuskontrolle

Frequenzkontrolle



1. Mit der für 2011 zu erwartenden Zulassung von einfachen Alternativen (zunächst: Dabigatran, Rivaroxaban) für die Vitamin-K-Antagonisten und dem perspektivischen Preisverfall auch der Neueinführungen wird das komplizierte INR-Management der Cumarine (irgendwann) der Vergangenheit angehören.

2. Vorhofflimmern: für eine Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle sprechen:

- 👤 Symptomdruck
- 👤 gleichzeitige Herzinsuffizienz
- 👤 Sie ist heute möglich mit:
- 👤 Betablocker, Dronedaron
(Amiodaron), Flecainid
- 👤 Ablation
(Pulmonalvenenisolierung)



3. Die Zukunft des symptomatischen Vorhofflimmerns gehört der Ablation (Pulmonalvenenisolierung). Unklar ist, wie lange nach dem ersten Auftreten von Vorhofflimmern eine Ablation noch Erfolg verspricht und wie lange nach einer erfolgreichen Ablation antikoaguliert werden muss.



4. Neuruppiner Standpunkt:
Individualisierung von
gerinnungsaktiver Therapie und
Therapie des Vorhofflimmerns -

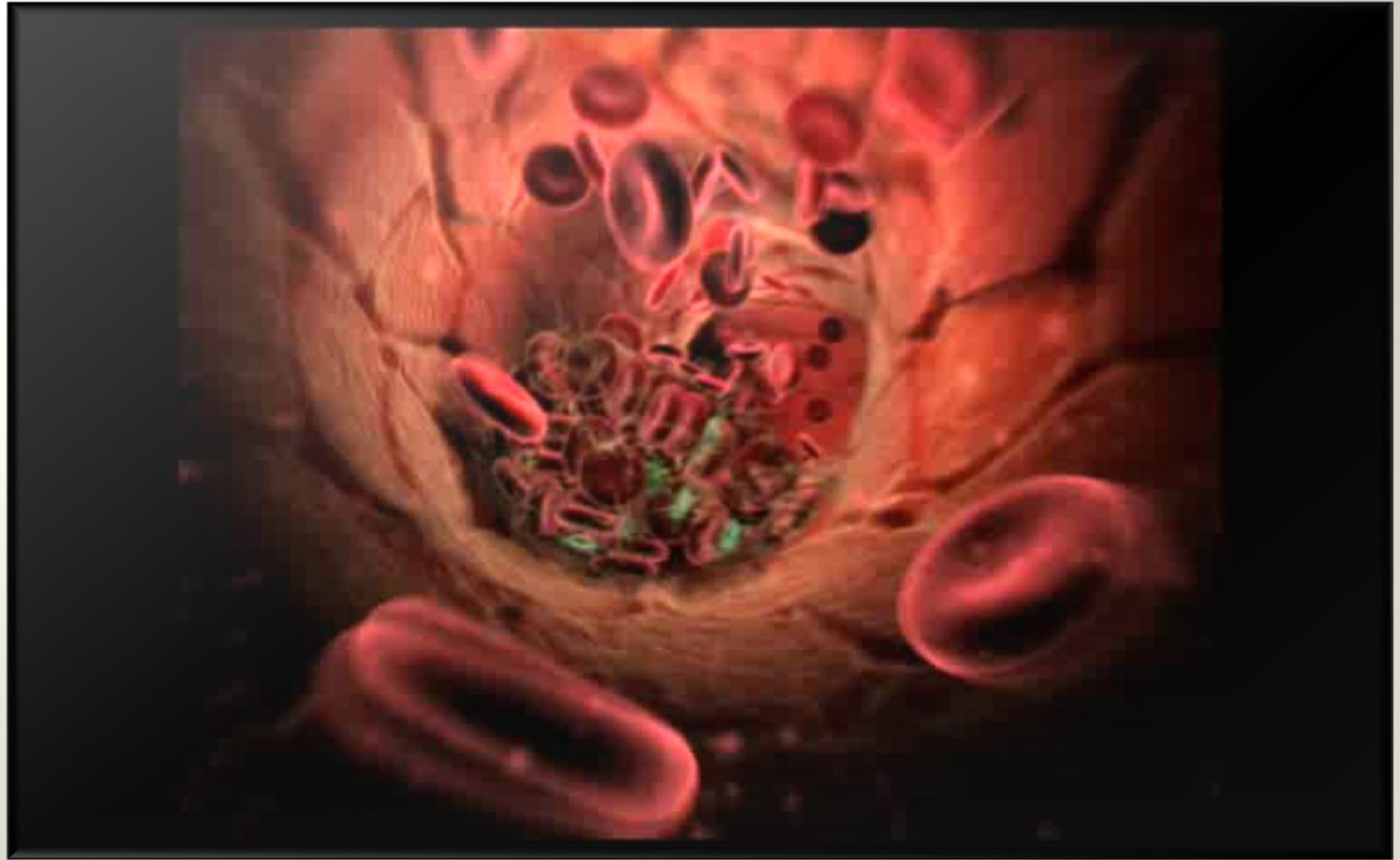
Nicht 'one fits all',
sondern: 'anything fits each'

Nicht: 'Eine Lösung passt für alle',
sondern: 'irgendetwas passt für jeden'





RUPPNER KLINIKEN GMBH
Akademisches Lehrkrankenhaus der CHARITÉ Berlin





http://www.handyplanet.de/lp/paul5blue/index.php?source=interactivem-knuddels_paul5blue_txt

