Arbeitskreis Kardiovaskuläre Erkrankungen

Vorhofflimmern – was gibt es Neues zu Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Ablation?

Thomas Wetzel

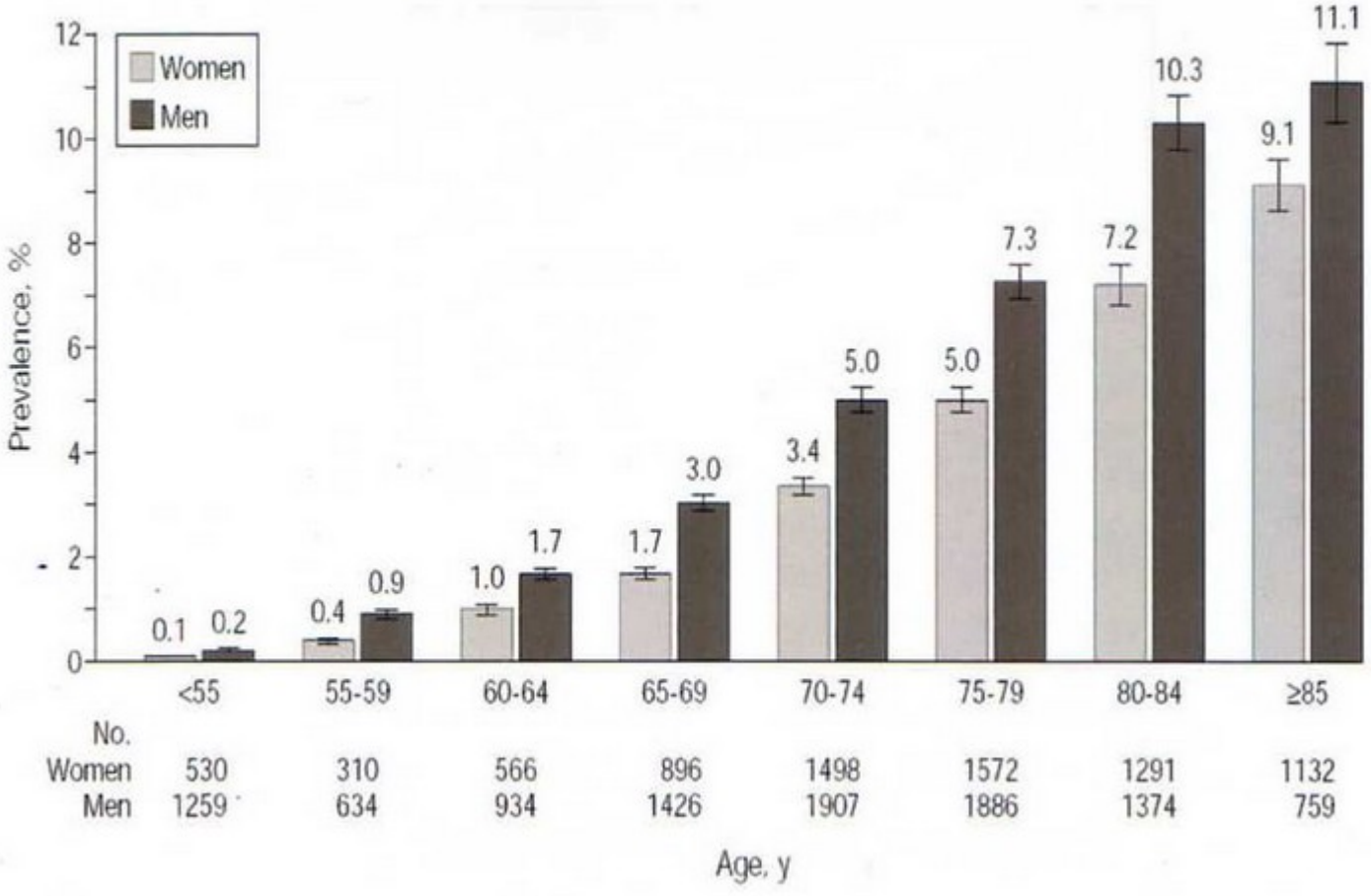
Gemeinschaftspraxis für Kardiologie Dortmund

Dr. med. WILLGEROTH
Dr. med. WETZEL

GEMEINSCHAFTSPRAXIS FÜR KARDIOLOGIE
Fachärzte für Innere Medizin · Kardiologie

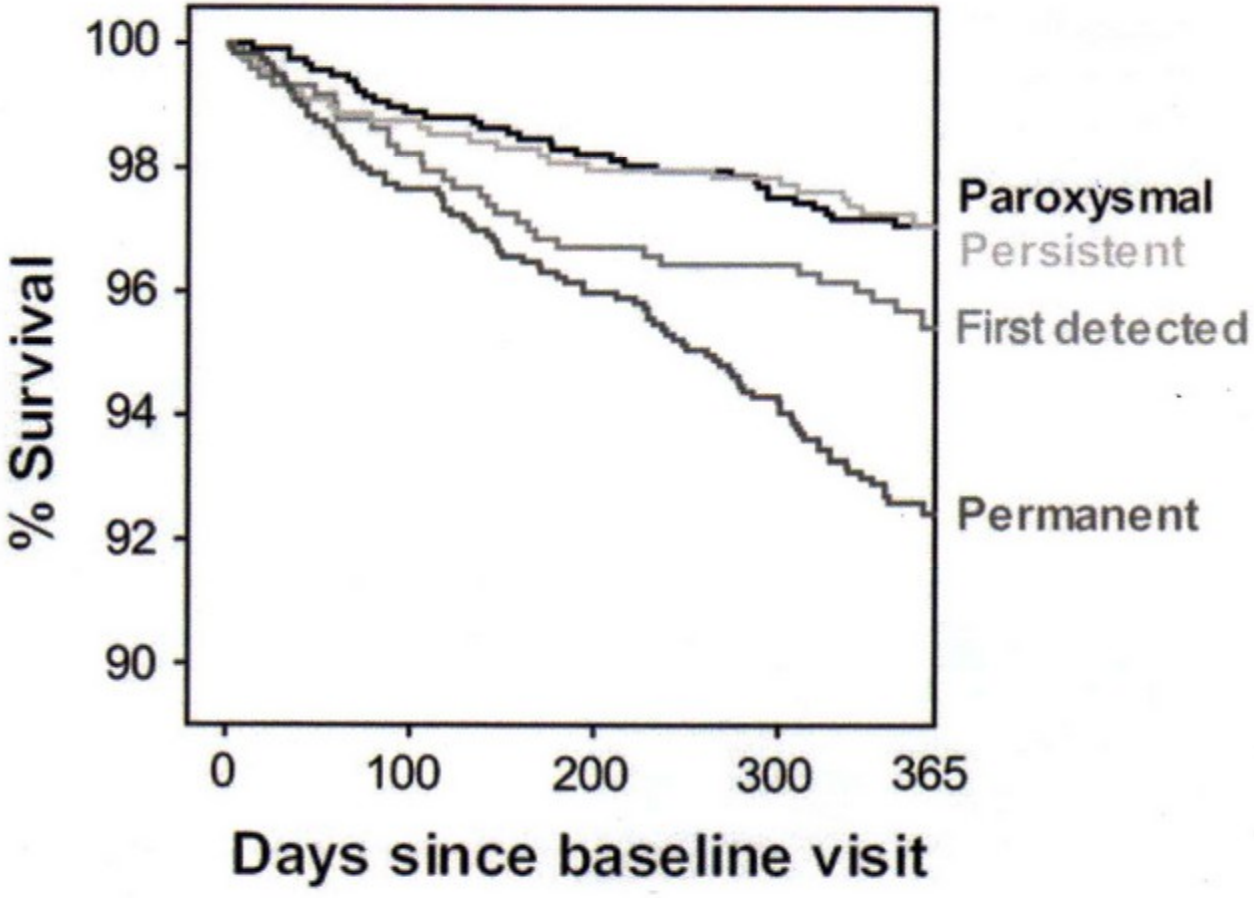
Dortmund, 6. Juli 2011

Epidemiologie von Vorhofflimmern



Go AS et al. JAMA 2001; 285: 2370-2375

Survival from all-cause mortality during 1 year per baseline AF type



Nieuwlaat R. et al. Eur Heart J 2008; 29: 1181-1189

ESC-Leitlinien zur Therapie von Vorhofflimmern

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)†

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

European Heart Journal: *http://euroheart.oxfordjournals.org/*

Einteilung der Empfehlungsgrade

Empfehlungs-grad	Beschreibung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
IIb	Nutzen Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist

Evidenz – wissenschaftlich fundierter Beweis. Was bedeutet die Einteilung in A, B und C?

Evidenzgrad	Beschreibung
A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

Diagnose und Therapiemanagement

Therapieziele

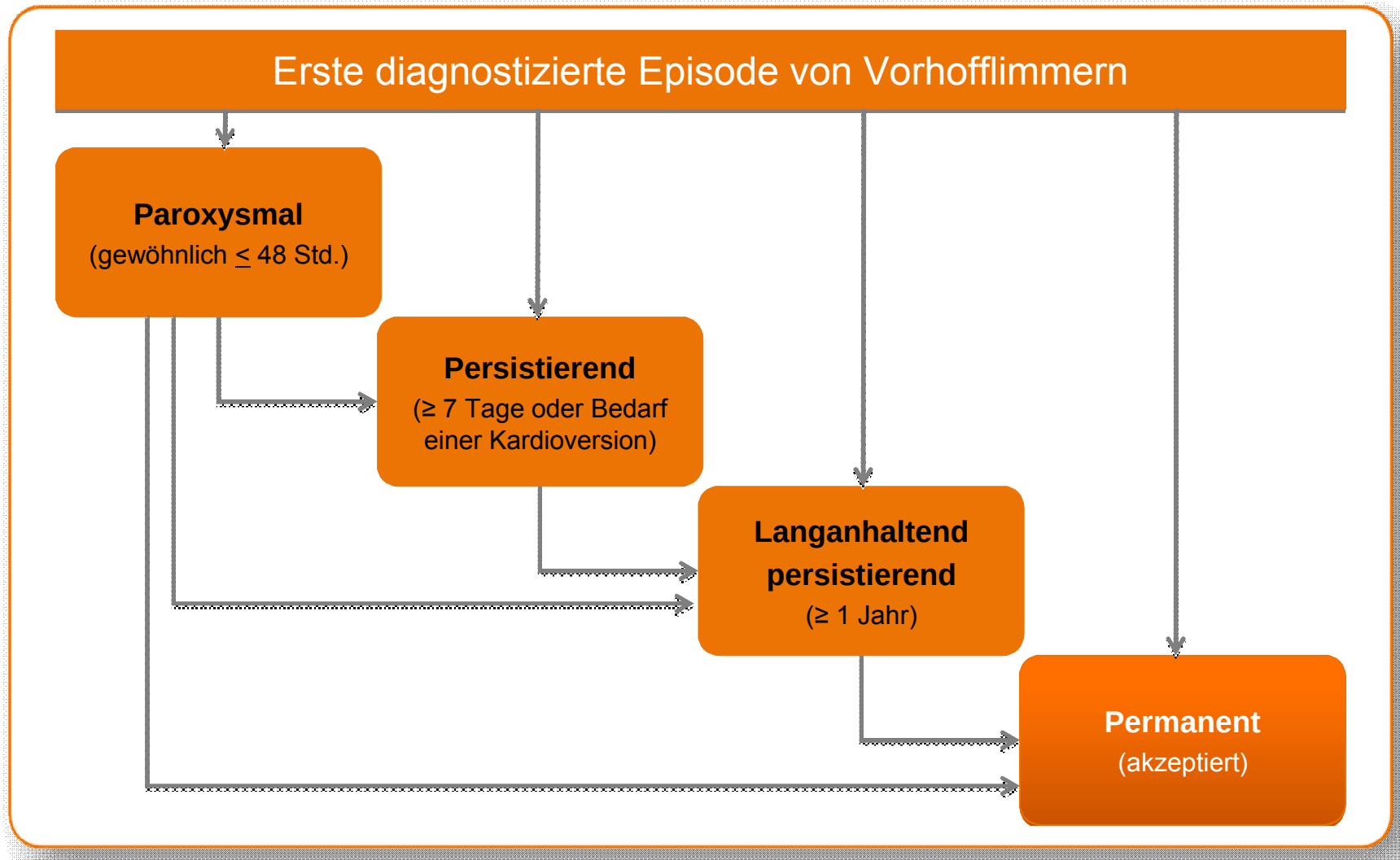
- VHF hat häufige und schwere Folgen. Deren Vermeidung ist das wichtigste Ziel in der Therapie des VHF.

Tabelle 3: Klinische Ereignisse (Outcome), beeinflusst von VHF

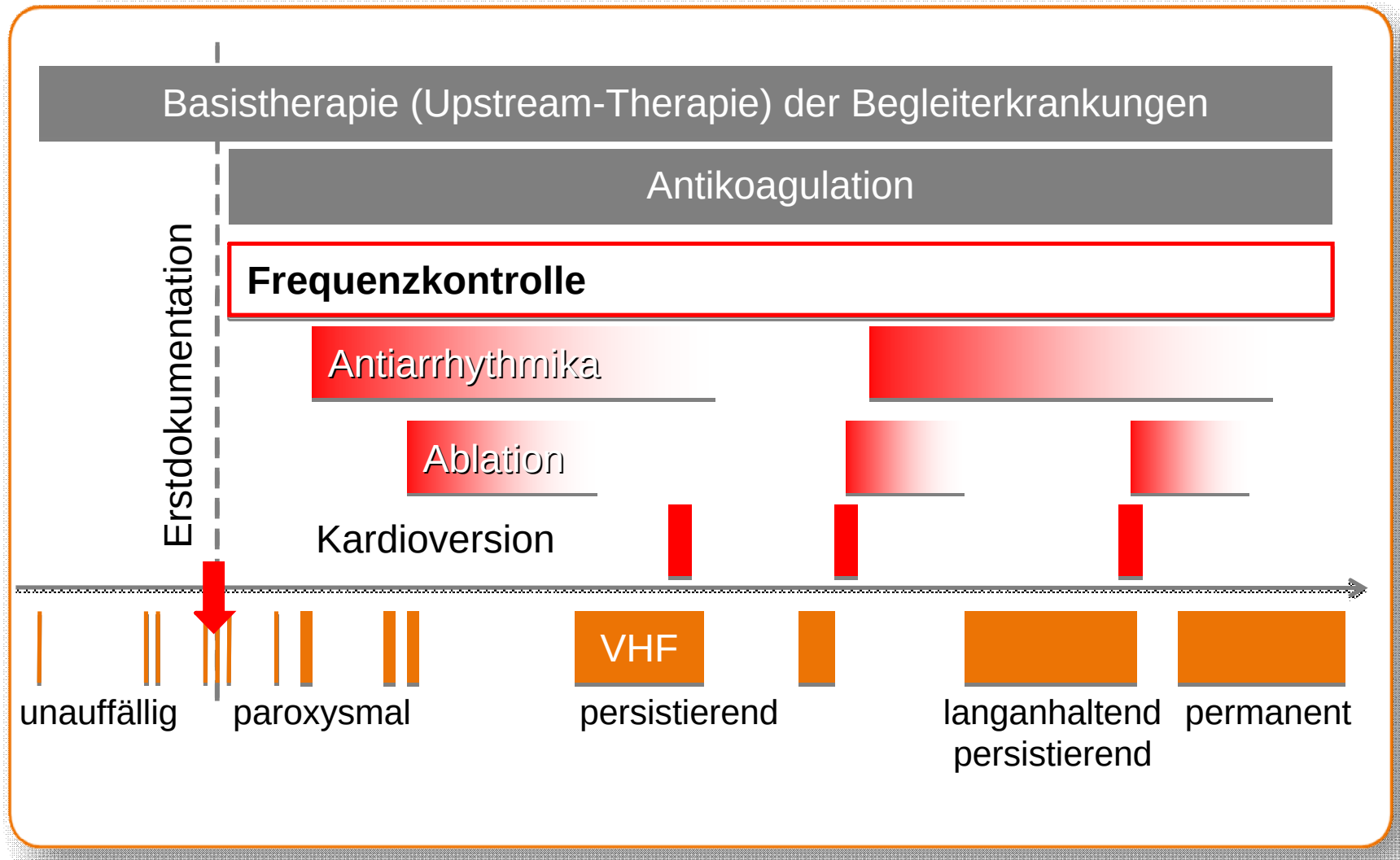
Ereignis-Parameter	VHF-bedingte Auswirkungen für die Patienten
1. Tod	2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko
2. Schlaganfall (inkl. hämorrhagischen Schlaganfalls und zerebraler Blutungen)	Erhöhtes Schlaganfallrisiko; VHF geht einher mit schweren Verläufen bei Schlaganfall
3. Hospitalisierung	Hospitalisierungen sind bei VHF-Patienten häufig und können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen
4. Lebensqualität und körperliche Belastungsfähigkeit	Breites Spektrum, von keinen bis zu schweren Einschränkungen. VHF kann durch Palpitationen und andere VHF-bedingte Symptome zu einer deutlichen Einschränkung führen
5. Linksventrikuläre Funktion	Breites Spektrum, ohne Einschränkungen bis hin zu Tachykardiomyopathie mit akuter Herzinsuffizienz

VHF = Vorhofflimmern
Die oben aufgeführten Ereignisse sind nach Wichtigkeit sortiert, modifiziert gemäß jüngsten Anregungen, die in einem Konsensdokument zusammengefasst wurden.[3] Die Prävention der aufgeführten Ereignisse ist das Haupttherapieziel bei VHF-Patienten.

Klassifizierung des VHF



Zeitverlauf und Management von VHF



Anamnese

- Sind auslösende Faktoren vorhanden, wie körperliche oder emotionale Belastung sowie Alkoholkonsum?
- Sind die Symptome während einer VHF-Episode moderat oder schwerwiegend? Der Schweregrad kann durch Anwendung des EHRA-Scores bestimmt werden, der mit dem CCS-SAF-Score gleichzusetzen ist.
- Treten die VHF-Episoden regelmäßig oder unregelmäßig auf? Sind sie langanhaltend oder nur kurzzeitig auftretend?
- Bestehen Co-Morbiditäten, wie beispielsweise Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, Diabetes oder chronische Lungenerkrankung?
- Liegt Alkoholmissbrauch vor?
- Wurden in der Familie bereits VHF-Erkrankungen diagnostiziert?

Klassifizierung der Symptome bei VHF

Klassifizierung der VHF-bezogenen Symptome (EHRA-Score)	
EHRA-Klasse	**Erklärung**
EHRA I	Keine Symptome
EHRA II	Gering ausgeprägte Symptome: alltägliche Aktivitäten sind nicht beeinträchtigt
EHRA III	Schwerwiegende Symptome: alltägliche Aktivitäten sind beeinträchtigt
EHRA IV	Schwerste Symptome: alltägliche Aktivitäten sind nicht mehr möglich

Empfehlung nach EHRA-Score

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Bei älteren Patienten mit VHF und milden Symptomen (EHRA I) sollte zunächst eine Frequenzkontrolle angewendet werden.	I	A
Die Frequenzkontrolle sollte auch bei der Rhythmuskontrolle fortgesetzt werden, um eine ausreichende Kontrolle der Herzfrequenz bei wiederkehrenden VHF-Episoden zu gewährleisten.	I	A
Rhythmuskontrolle wird empfohlen bei Patienten, die trotz ausreichender Frequenzkontrolle weiter an symptomatischem VHF (EHRA ≥ 2) leiden.	I	B

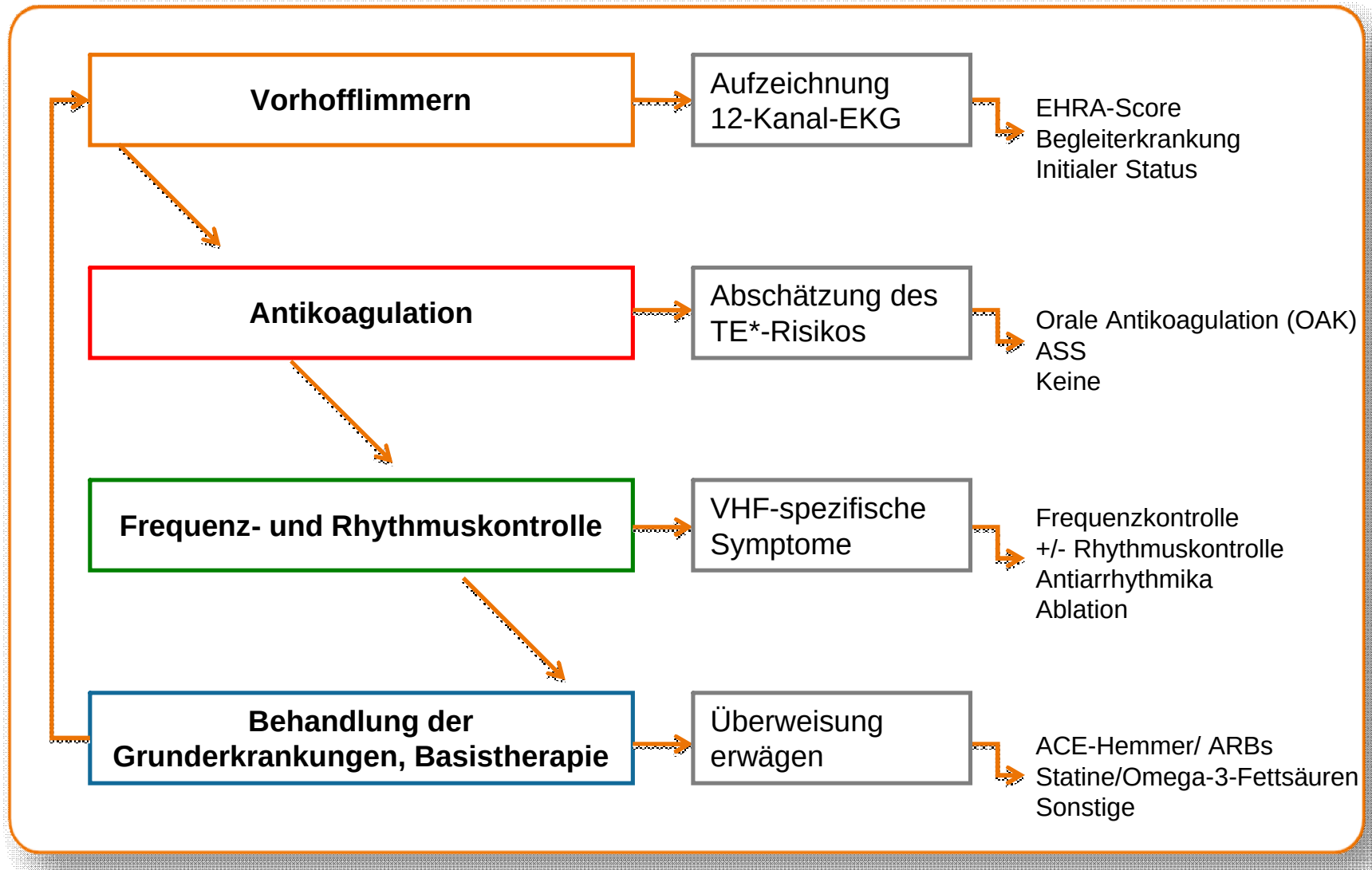
Klasse-I-Empfehlungen zur Diagnose und initialem Therapiemanagement

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Die Diagnose VHF erfordert die Dokumentation im EKG.	I	B
Bei Patienten mit Verdacht auf VHF sollte ein EKG geschrieben werden, wenn Symptome auf eine VHF-Episode hindeuten.	I	B
Ein einfaches Zählen der Symptome (EHRA-Score) sollte verwendet werden, um die VHF-bedingten Symptome zu quantifizieren.	I	B
Bei allen Patienten mit VHF sollte eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt sowie alle kardialen und arrhythmisch bedingten Ereignisse der vergangenen Jahre dokumentiert werden.	I	C
Bei Patienten mit schwerer Symptomatik, dokumentierter oder angenommener Herzinsuffizienz oder anderen Risikofaktoren sollte ein Echokardiogramm durchgeführt werden.	I	B
Bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen, sollte ein 12-Kanal-EKG in regelmäßigen Intervallen während des Follow-Ups aufgezeichnet werden.	I	C

Kritische Fragen zum Follow-up

- Hat sich das Risikoprofil verändert (z.B. neu diagnostizierte Diabetes oder Hypertonie), besonders im Hinblick auf die Indikation der Antikoagulation?
- Ist die Notwendigkeit einer Antikoagulation weiterhin gegeben, z.B. nach Kardioversion bei Patienten mit einem geringen Risiko für Thromboembolien?
- Hat sich die Symptomatik des Patienten während der Therapie verbessert? Falls nicht: Sollte ein Therapiewechsel in Betracht gezogen werden?
- Gibt es Anzeichen oder besteht das Risiko für eine Proarrhythmie; falls zutreffend, sollte eine Dosisreduktion des Antiarrhythmikums oder ein Therapiewechsel vorgenommen werden?
- Ist ein paroxysmales VHF trotz antiarrhythmischer Therapie in ein persistierendes/permanentes VHF übergegangen; sollte in solch einem Fall eine andere Therapieoption in Betracht gezogen werden?

Therapieprinzipien



* TE = Thromboembolie

Antikoagulation

$CHADS_2$-Score

$CHADS_2$-Risikofaktoren	Score
Chronische Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter > 75 Jahre	1
Diabetes	1
Schlaganfall oder TIA	2

$CHADS_2$ Punktestand	Adjustierte jährliche Schlaganfallrate [%] im untersuchten Kollektiv von 1733 Patienten mit Vorhofflimmern
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,5

CHA_2DS_2-Vasc-Score

CHA_2DS_2-Vasc-Risikofaktoren	Punkte
Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre EF ≤ 40%	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes	1
Schlaganfall/TIA/ Thrombembolie	2
Vaskuläre Erkrankung	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

CHA_2DS_2-Vasc Punktestand	Adjustierte jährliche Schlaganfallrate [%] im untersuchten Kollektiv von 1084 Patienten mit Vorhofflimmern
0	0
1	0,7
2	1,9
3	4,7
4	2,3
5	3,9
6	4,5
7	10,1
8	14,2
9	100

Der neue CHA_2DS_2-VASc-Score

Risikofaktor		Punkte-verteilung
C	Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	**1**
H	Hypertonie	**1**
A_2	Alter ≥ 75	**2**
D	Diabetes mellitus	**1**
S_2	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	**2**
V	Vaskuläre Erkrankungen	**1**
A	Alter 65-74	**1**
Sc	Weibliches Geschlecht	**1**
	Maximum ∑	**9**

- Bei einem $CHADS_2$-Score von 0 - 1, sollten weitere “Major” bzw. klinisch relevante “Non-Major” Risikofaktoren für Schlaganfall und Thromboembolien evaluiert werden, um die geeignete antithrombotische Therapiestrategie für den Patienten zu definieren.

Lip et al, The Euro Heart Survey. Chest 2010; 137:263-272

Stroke risk assessment with CHA_2DS_2-VASc

CHA_2DS_2-VASc criteria	Score
Congestive heart failure/ left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75 yrs	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/transient ischaemic attack/TE	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1
Age 65–74 yrs	1
Sex category (i.e. female gender)	1

TE = thromboembolism

ESC guidelines: Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429

CHA_2DS_2-VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (% /year)*
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 %

*Theoretical TE rates without therapy: assuming that warfarin provides a 64% reduction in TE risk
Based on Lip et al. Stroke2010, DOI 10.1161/STROKEAHA.110.590257

2010 ESC guidelines for antithrombotic therapy in AF

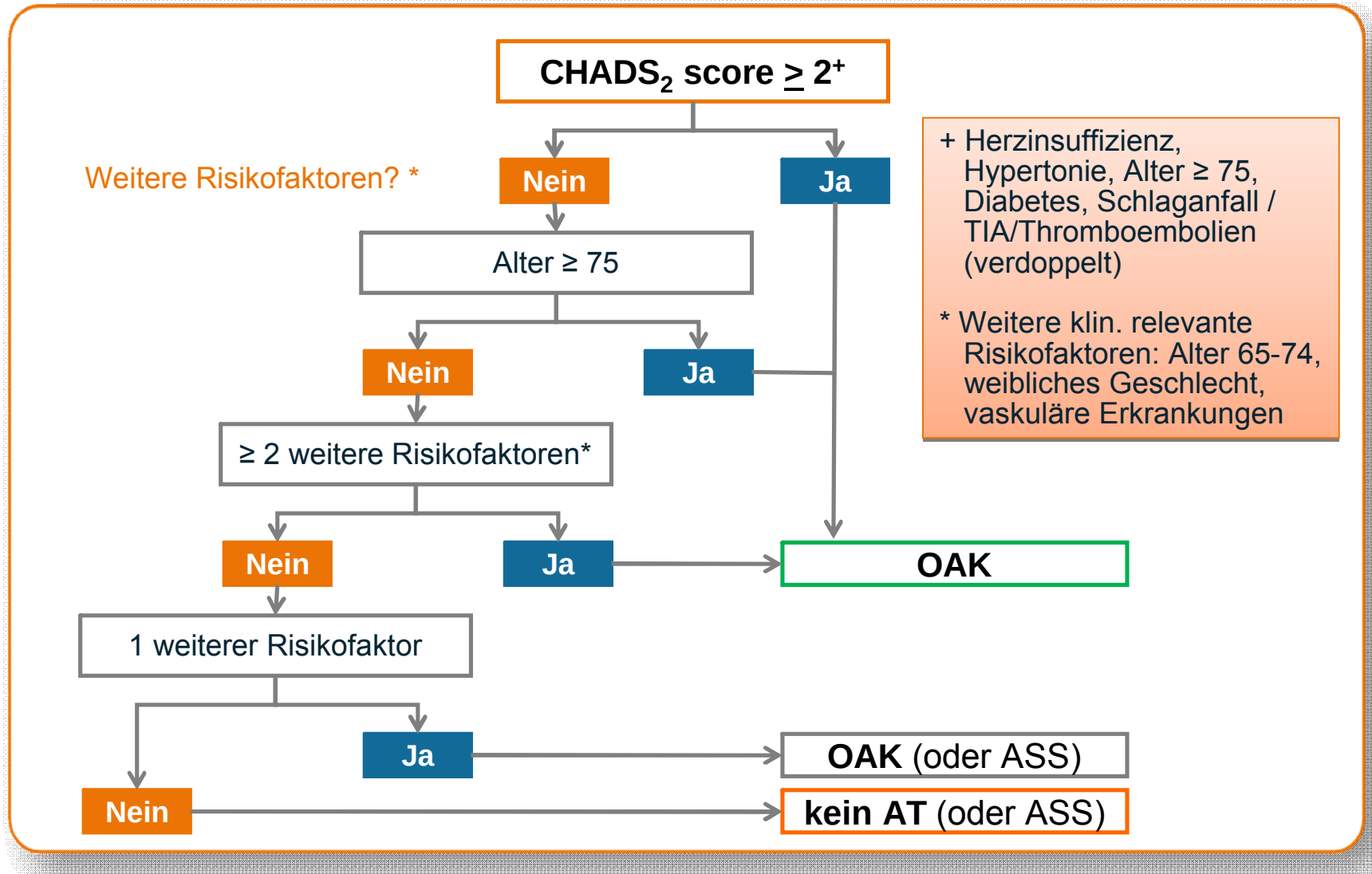
Risk category	CHA_2DS_2-VASc score	Recommended therapy
No risk factors	0	Either Aspirin 75–325 mg daily *or* no antithrombotic therapy Preferred choice is no antithrombotic therapy
One clinically relevant non-major risk factor	1	Either OAC* *or* Aspirin 75–325 mg daily Preferred choice is OAC
One major risk factor or ≥2 clinically relevant non-major risk factors	≥ 2	OAC*

*OAC, such as a VKA, adjusted to an intensity range of INR 2.0–3.0 (target 2.5).
New OAC drugs such as dabigatran etexilate, which may be viable alternatives to a VKA, may ultimately be considered.
AF = Atrial fibrillation; INR = international normalized ratio; LV = left ventricular; OAC = oral anticoagulation, such as a vitamin K antagonist (VKA) adjusted to an intensity range of INR 2.0–3.0 (target 2.5); TIA = transient ischaemic attack

ESC guidelines: Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429

Disclaimer: Dabigatran etexilate is not approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation.
This information is provided for medical education purposes only.

CHA_2DS_2-VASc Thromboembolischer Risiko-Score



Klinische Phase-II- und -III-Studien: Vergleich von Vitamin-K-Antagonisten und Faktor-Xa-Inhibitoren/ direkten Thrombininhibitoren bei Patienten mit Vorhofflimmern

	Orale, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren					Orale, direkte Thrombininhbitoren	
	ARISTOTLE	**AVERROES**	**ROCKET-AF**	**ENGAGE-AF TIMI 48**	**EXPLORE-Xa**	**RE-LY**	**RELY-ABLE**
Medikament getestet gegen Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin)	Apixaban 5 mg 2 x tgl.	Apixaban	Rivaroxaban 20 mg tgl. 1x tgl.	Edoxaban 30 mg oder 60 mg 1 x tgl.	Betrixaban 40 mg, 60 mg, und 80 mg	Dabigatran 110 mg oder 150 mg tgl. 2 x tgl	Dabigatran 110 mg oder 150 mg tgl. 2 x tgl.
Patienten (n) mit Vorhofflimmern	15 000	5 600	14 300	16 500 (geplant) ($CHADS_2 \geq 2$)	> 500 Patienten	18 113	Fortführung RE-LY-Studie
Studiendesign	Doppelt-blind, Phase III, *non-inferiority*	Doppeltblind, „Double-Dummy", *superiority*	„Double-, Dummy" Phase III, *non-inferiority*	Doppeltblind, Phase III, *non-inferiority*	Phase II, Sicherheits-studie	Verblindet (Dabigatran-Dosis), unverblindet (Warfarin), Phase III, *non-inferiority*	
Endpunkt	Bestätigter Schlaganfall oder systemische Embolie	Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder system. Embolie	Kombination aus schwer wiegend. und geringen Blutungskomplikationen, jeglicher. Schlaganfall oder nicht zerebrale system. Embolie	Kombination aus ischämischem Schlaganfall, systemischen Embolien und Tod jeglicher Ursache	Schwer wiegende und klinisch relevante Blutungen	Jeglicher Schlaganfall und sytemische Embolie	Jeglicher Schlaganfall und sytemische Embolie

Geisler. MMW 2011;15:27-30

Table 1 Recommendations for stroke prophylaxis

	ACCF/AHA/HRS	CCS	ESC
$CHADS_2$ score 0	Aspirin	Aspirin or none[a]	Evaluate further with CHA_2DS_2-VASc score; none or aspirin
$CHADS_2$ score 1	Aspirin or warfarin/ dabigatran[b]	Dabigatran/ warfarin[c] or aspirin	Evaluate further with CHA_2DS_2-VASc score
$CHADS_2$ score ≥ 2	Warfarin or dabigatran[b]	Dabigatran or warfarin[c]	Anticoagulation[d]
CHA_2DS_2-VASc score	Not used	Not used	0=none 1=anticoagulation or none >1=anticoagulation

[a]No prophylaxis may be appropriate in selected young patients with no stroke risk factors.
[b]Dabigatran is useful as an alternative to warfarin (see text for details).
[c]Dabigatran is preferred over warfarin in most patients; aspirin is a reasonable alternative for some.
[d]When approved, dabigatran may be considered as an alternative to vitamin K antagonists (see text for details).

Wasmer, Eckhardt. Europace May 2011

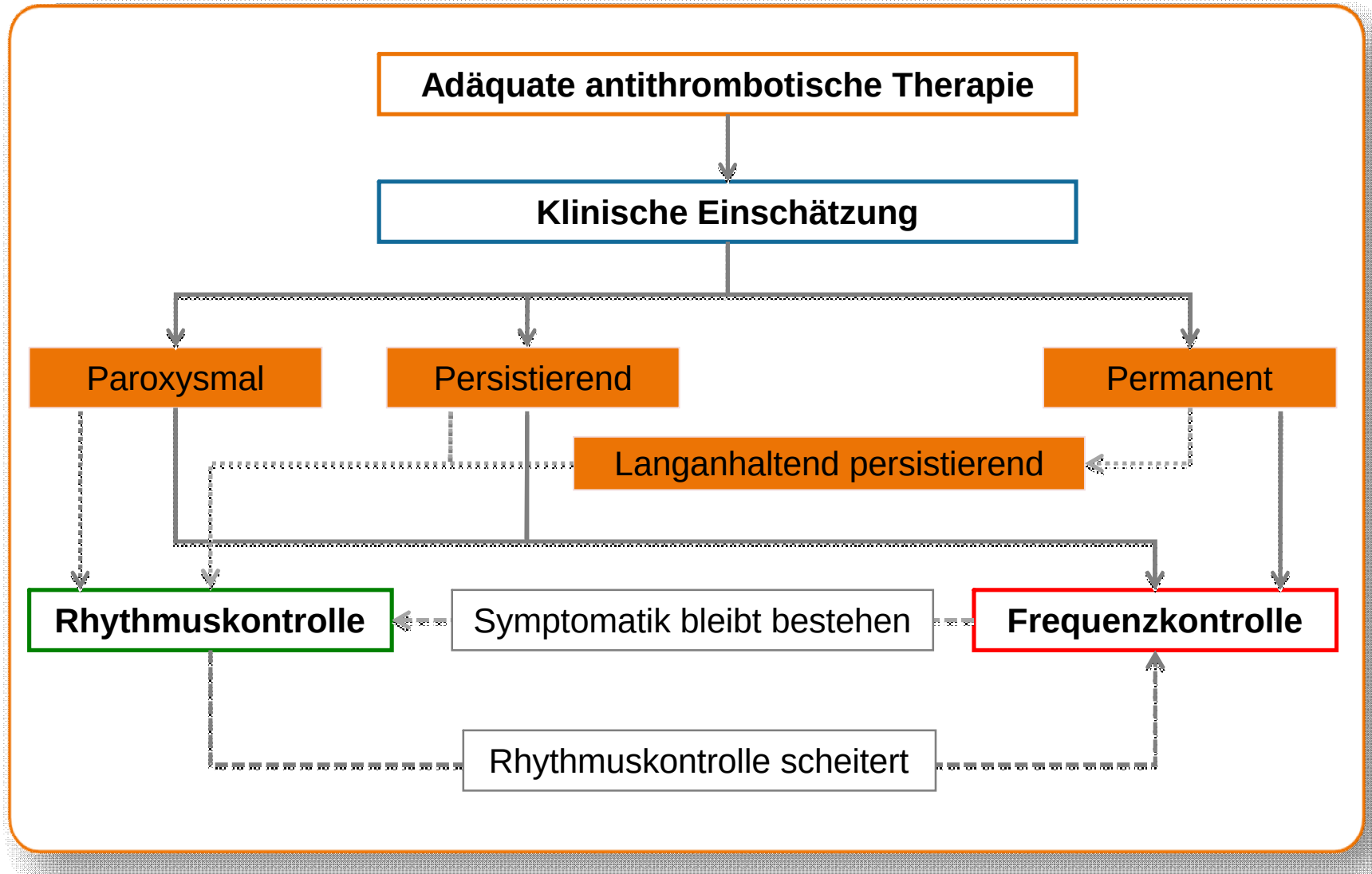
Blutungsrisiko – HAS-BLED-Score

Klinische Charakteristik		Punkte-verteilung
H	Hypertonie	**1**
A	Abnormale Nieren-/ Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	**1** oder **2**
S	Schlaganfall	**1**
B	Blutungen	**1**
L	Labile INRs	**1**
E	Ältere (z.B. Alter >65)	**1**
D	NSAID*, TAH** oder Alkohol	**1** oder **2**
	Maximum $\sum$	**9**

* Nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen; ** Thrombozytenaggregationshemmer
Pisters et al, The Euro Heart Survey. Chest 2010, March 18

Frequenz- & Rhythmuskontrolle

Rhythmus- und Frequenzkontrolle



Frequenz- & Rhythmuskontrolle

- Frequenzkontrolle

Optimale Frequenzkontrolle

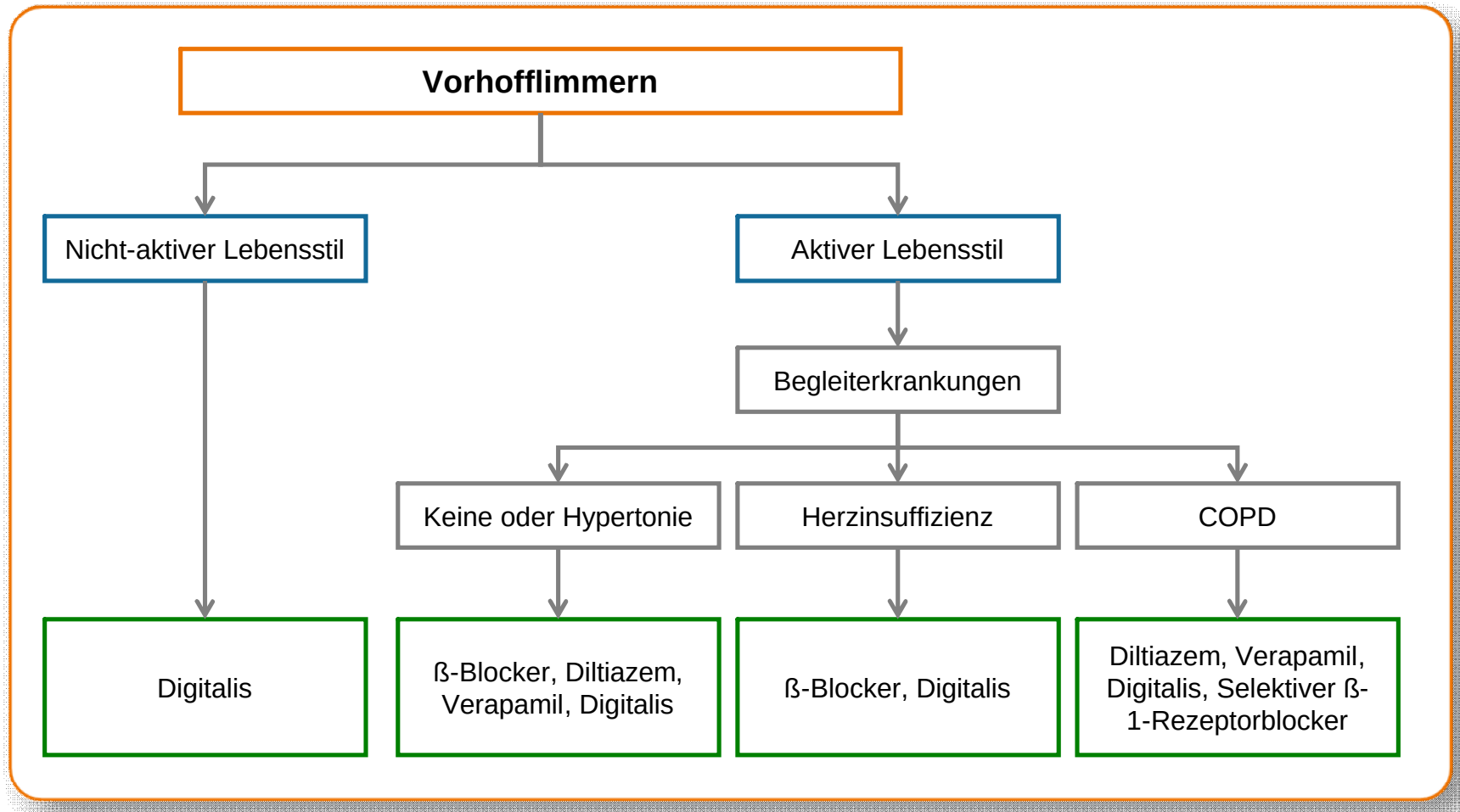
Frequenzkontrolle

- Asymptomatisch oder nur gering symptomatisch → Akzeptanz einer moderaten Frequenzkontrolle
- Symptomatisch → Strenge Frequenzkontrolle
  - Belastungstest, falls unter Belastung eine deutlich erhöhte Herzfrequenz antizipiert wird
  - Aus Sicherheitsgründen 24-Stunden-EKG

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Es ist möglich, die Behandlung mit einer moderaten Frequenzkontrolle zu beginnen, wobei ein Ruhepuls von <110 Schlägen pro Minute avisiert wird.	IIa	B
Es ist möglich, eine aggressivere Strategie zur Frequenzkontrolle zu verfolgen, wenn trotz moderater Frequenzkontrolle die Symptome anhalten oder eine Tachymyopathie auftritt: Ruhepuls <80 Schläge pro Minute und Herzfrequenz während moderater Belastung <110 Schläge pro Minute. Nach Erreichen der avisierten Herzfrequenz wird aus Sicherheitsgründen ein 24-Stunden-Langzeit-EKG empfohlen.	IIa	B

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Bei Patienten, bei denen VHF-bedingte Symptome unter Belastung auftreten, sollte der Erfolg der Frequenzkontrolle auch unter Belastung gemessen werden. Die Therapie sollte dementsprechend angepasst werden, dass eine physiologische chronotrope Reaktion ermöglicht wird und bradykarde Episoden vermieden werden.	I	C

Therapiealgorithmus-Medikation zur Frequenzkontrolle



Dronedaron erhält eine IIa-B-Empfehlung zur Frequenzkontrolle

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Bei nicht-permanentem VHF ist eine Frequenz-kontrolle mit Dronedaron angemessen (außer bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV oder instabiler NYHA II). .	IIa	B
Frequenzkontrolle kann durch die Gabe von Amiodaron erreicht werden, wenn andere Therapien nicht erfolgreich oder kontraindiziert sind.	IIb	C

Frequenz- & Rhythmuskontrolle

- Rhythmuskontrolle

Grundsätze der Leitlinien zur Rhythmuskontrolle

1. Behandlungsziel ist der Versuch, VHF-bedingte Symptome zu reduzieren.

2. Die Wirksamkeit von Antiarrhythmika in Bezug auf den Sinusrhythmuserhalt ist eingeschränkt.

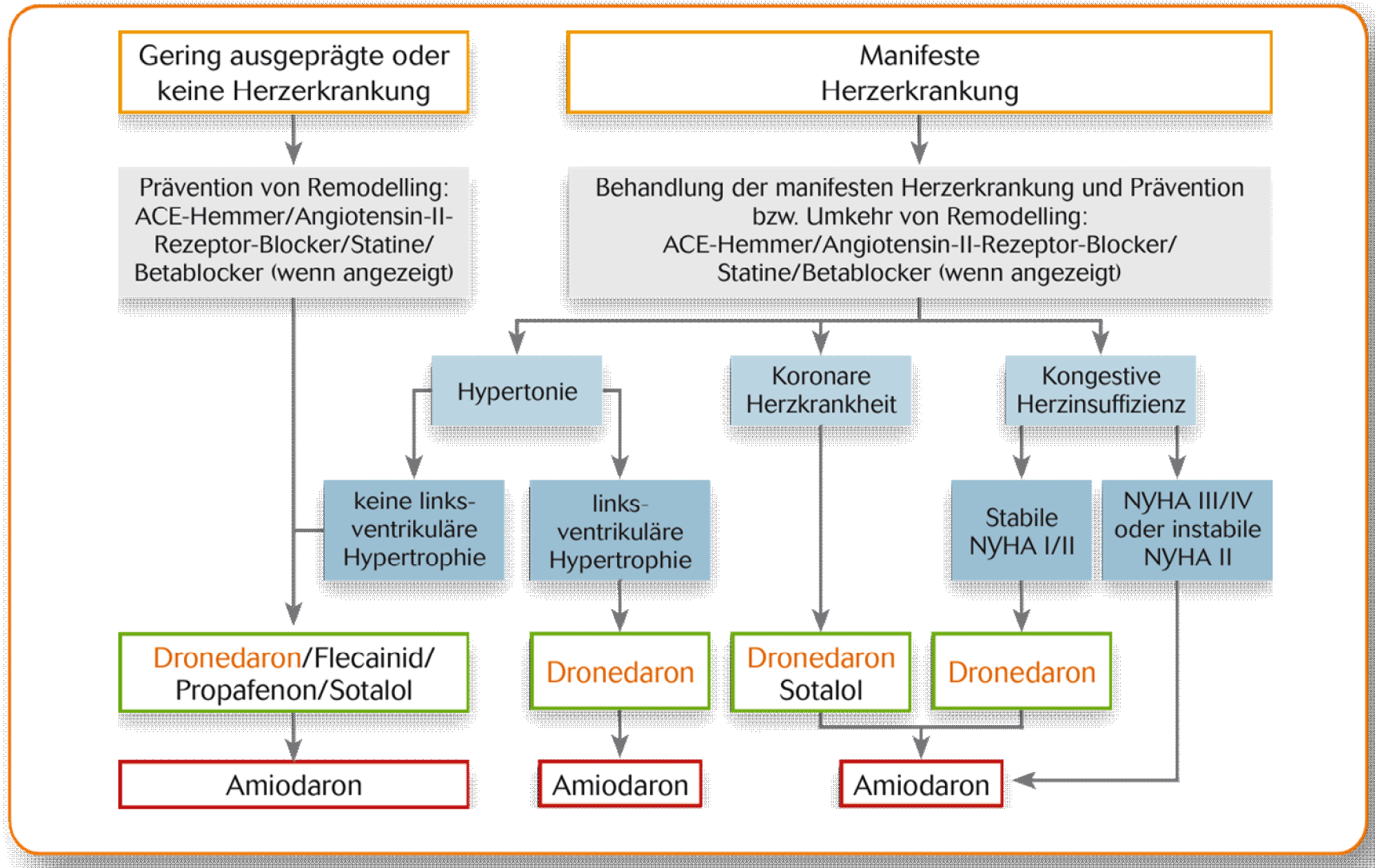
3. Klinisch erfolgreiche antiarrhythmische Therapien minimieren eher das VHF-Rezidiv, als dass sie es eliminieren.

4. Wenn ein Antiarrhythmikum "fehl" schlägt, so könnte ein klinisch akzeptables Ansprechen durch ein anderes Mittel erreicht werden

5. Medikamentös induzierte Proarrhythmien oder extrakardiale Nebenwirkungen sind häufig.

6. “Safety rather than efficacy” sollte primär bei der Bestimmung des Antiarrhythmikums gelten

Auswahl des Antiarrhythmikums anhand vorliegender Grunderkrankung



Antiarrhythmische Medikation zur Rhythmuskontrolle

Die folgenden Antiarrhythmika sind zur Rhythmuskontrolle bei VHF-Patienten, je nach zugrundeliegender Herzerkrankung, empfohlen:	Klasse	Evidenz-grad
Amiodaron	I	A
Dronedaron	I	A
Flecainid	I	A
Propafenon	I	A
d-/l-Sotalol	I	A

Antiarrhythmische Medikation zur Rhythmuskontrolle

Empfehlungen	Klasse	Evideng-grad
Amiodaron ist effektiver bei der Erhaltung des Sinusrhythmus als Sotalol, Propafenon, Flecainid (in Analogie dazu), oder Dronedaron (Evidenzgrad A), aufgrund des toxikologischen Profils sollte es generell jedoch nur verwendet werden, wenn andere Medikamente nicht wirksam oder kontraindiziert sind (Evidenzgrad C).	I	A C
Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse III und IV oder instabiler (innerhalb des letzten Monats vorangegangene Dekompensation) NYHA-Klasse II, sollte Amiodaron Therapie der ersten Wahl sein.	I	B

Antiarrhythmische Medikation zur Rhythmuskontrolle

Empfehlungen	Klasse	Ebene
Dronedaron kann zur Reduktion der **kardiovaskulären Hospitalisierung** bei Patienten mit nicht-permanentem VHF und kardiovaskulären Risikofaktoren angewandt werden.	IIa	B
Dronedaron wird nicht zur Behandlung von VHF-Patienten mit NYHA-Klasse III und IV oder instabiler (kürzlich vorangegangene Dekompensation) NYHA-Klasse II empfohlen.	III	B

Dronedaron - Klinisches Studienprogramm

Vorhofflimmern	LV-Dysfunktion
1 DAFNE	
2 EURIDIS/ADONIS	
3 ERATO	
5 ATHENA	4 ANDROMEDA
6 DIONYSOS	

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)

ATHENA ist eine richtungsweisende Studie

- Größte Studie, die jemals mit einem Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern (VHF) durchgeführt wurde
  - >4.600 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Anamnese
  - Mehr als 550 Studienzentren in 37 Ländern
- Die in ATHENA eingeschlossenen Patienten waren für die allgemeine VHF-Population repräsentativ
- Einzigartige Endpunkte für eine VHF-Studie
  - Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung oder Tod jedweder Urache
  - Erste VHF-Studie, die nicht „konventionelle“, sondern "harte" Endpunkte verwendet

Hohnloser SH et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:69-73
Hohnloser SH et al. NEJM 2009, 360: 668-678

ATHENA machte erstmalig bei VHF einen auf klinische Endpunkte fokussierten Ansatz

- Morbiditätsereignisse:
  - Hospitalisierung
  - Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse
- Tod
  - Gesamtmortalität
  - Kardiovaskulärer Tod

- **ATHENA untersuchte für eine klinische VHF-Studie einzigartige klinische Endpunkte**

Kirchhof P et al. Europace 2007;9:1006-1023

Zielsetzung

- Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dronedaron 400mg 2x tgl. versus Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie* in der Prävention kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache während einer Mindestbehandlungszeit und Follow-up Dauer von 12 Monaten bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF/VHFL

* Standardtherapie konnte frequenzkontrollierende Substanzen (Betablocker und/oder Kalziumantagonisten und/oder Digoxin) und/oder antithrombotische Therapeutika (Vit.-K-Antagonisten und/oder Aspirin und andere Plättchenhemmer) und/oder andere kardiovaskuläre Substanzen wie ACE-Hemmer/ARBs und Statine beinhalten.

Hohnloser SH et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:69-73
Hohnloser SH et al. NEJM 2009, 360: 668-678

Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt
  - Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache
- Sekundäre Endpunkte
  - Gesamtmortalität
  - Kardiovaskulär bedingter Tod
  - Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen
- Sicherheits-Endpunkt
  - Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen einschließlich aller unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Hohnloser SH et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:69-73
Hohnloser SH et al. NEJM 2009, 360: 668-678

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Hochrisikopatienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF/VHFL in der Anamnese
- Alter ≥ 75 Jahre mit oder ohne zusätzliche Risikofaktoren
- Alter ≥ 70 Jahre und ≥ 1 Risikofaktor (Hypertonie; Diabetes; früherer Schlaganfall/TIA; linker Vorhof (LA) ≥ 50 mm; LVEF < 0,40)

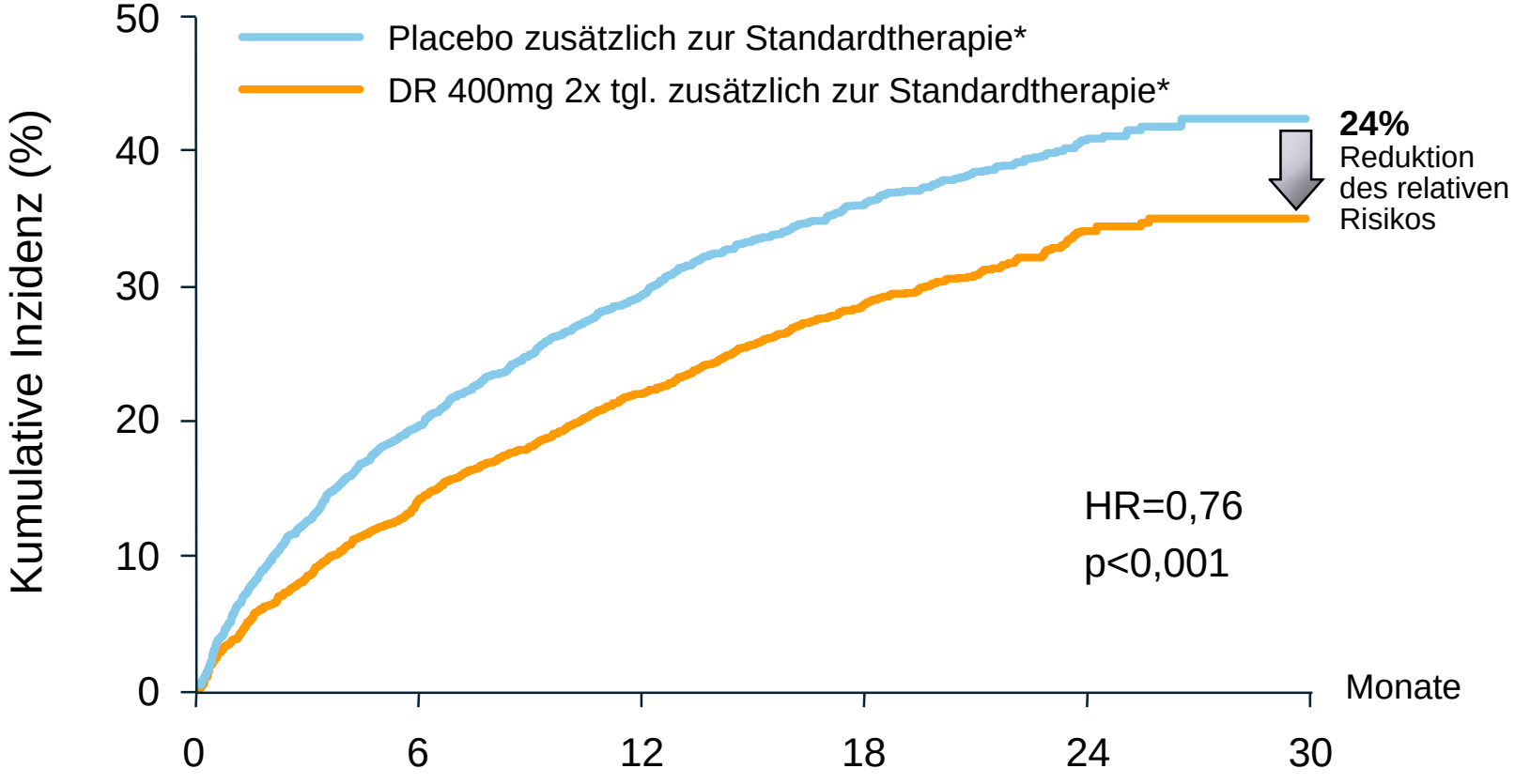
- **Ursprünglich ließ das Protokoll Patienten < 70 Jahre und zusätzlichen Risikofaktoren für die Studie zu**
- **Das Protokoll wurde nachträglich geändert, so dass nur Patienten ≥ 70 Jahre eingeschlossen werden durften**

Ausschlusskriterien

- Permanentes Vorhofflimmern
- Hämodynamisch instabile Patienten (z.B. kürzlich dekompensierte HI)
- HI mit NYHA-Klasse IV
- Bradykardie < 50/min. und/oder PR > 0,28 Sek.
- Sick-Sinus-Syndrom
- GFR bei Einschluss < 10 ml/min
- Kalium < 3,5 mmol/l
- Gleichzeitige Antiarrhythmika der Klasse I oder III
- Schwere, die Lebenserwartung einschränkende Erkrankung
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Ablehnen oder Unfähigkeit zur Gabe der Einverständniserklärung

Hohnloser SH et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:69-73
Hohnloser SH et al. NEJM 2009, 360: 668-678

Dronedaron reduzierte das Risiko für CV-bedingte Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache signifikant um 24%



Patients at risk:

Placebo	2.327	1.858	1.625	1.072	385	3
DR 400mg 2x tgl.	2.301	1.963	1.776	1.177	403	2

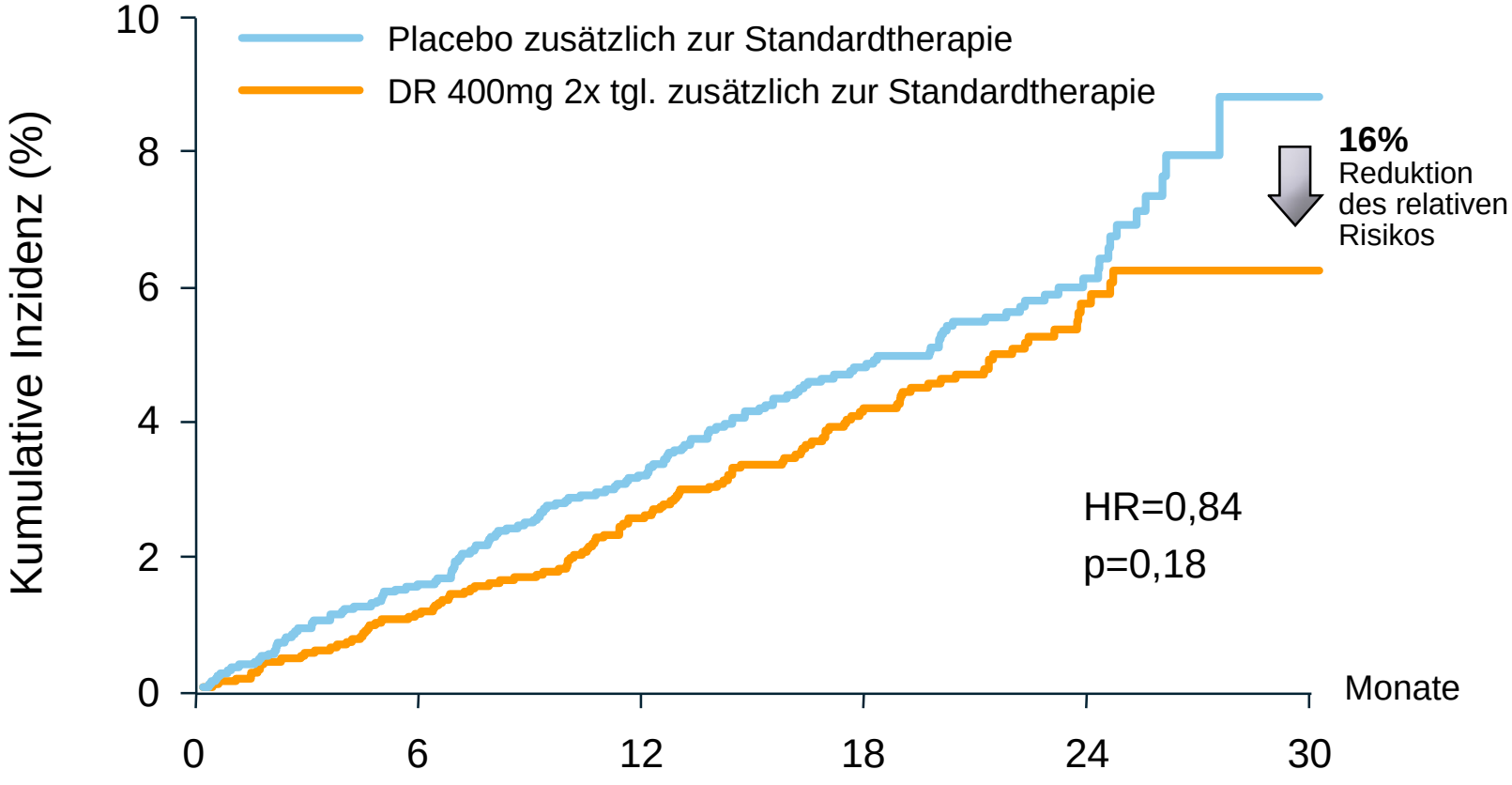
* Standardtherapie konnte frequenzkontrollierende Substanzen (Betablocker und/oder Kalziumantagonisten und/oder Digoxin) und/oder antithrombotische Therapeutika (Vit.-K-Antagonisten und/oder Aspirin und andere Plättchenhemmer) und/oder andere kardiovaskuläre Substanzen wie ACE-Hemmer/ARBs und Statine beinhalten.

Mittleres Follow-up 21 ± 5 Monate

Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-678

ATHENA

Dronedaron reduzierte das Risiko für Tod jedweder Ursache um 16%



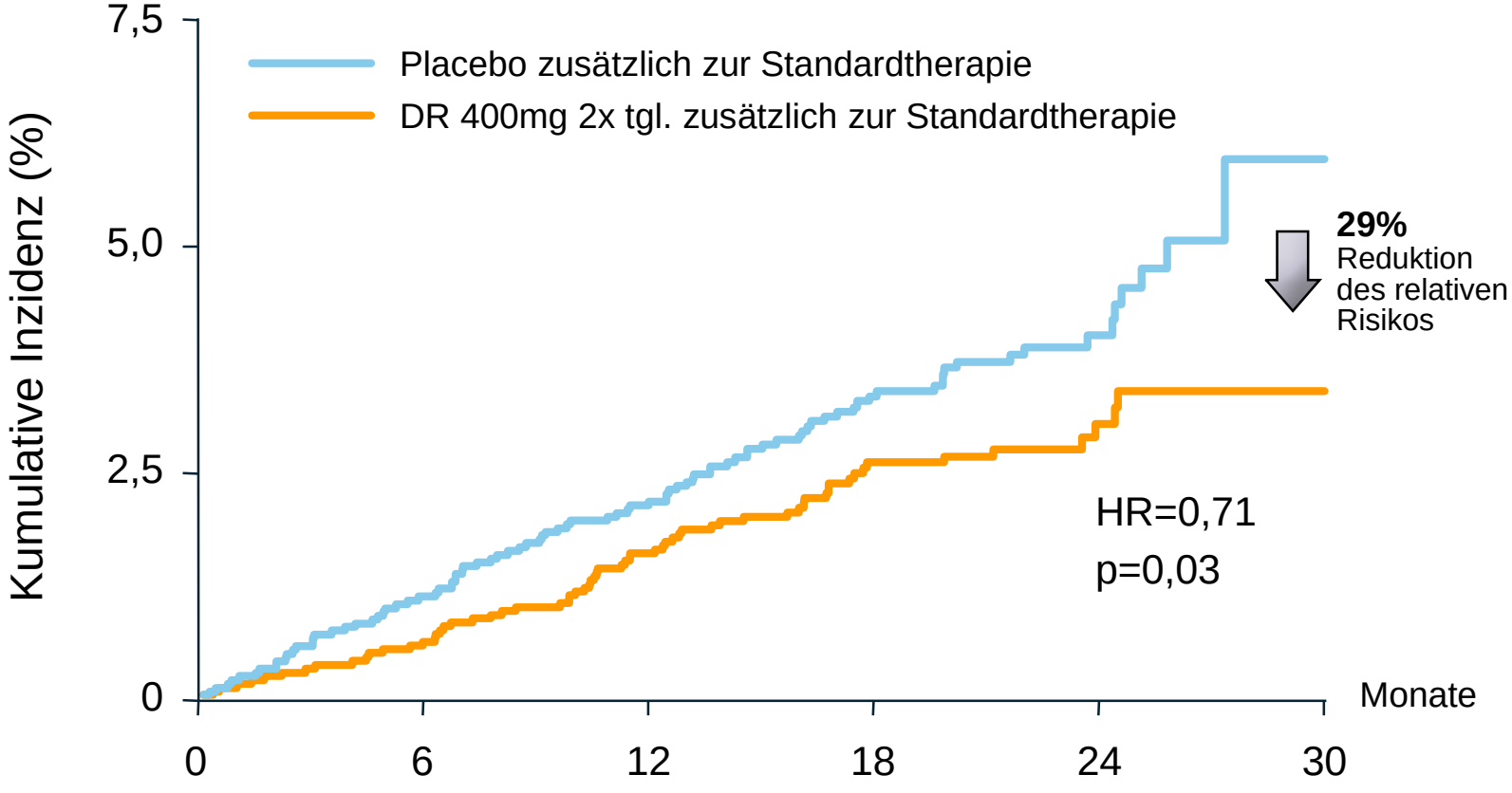
Patients at risk:

Placebo	2.327	2.290	2.250	1.629	636	7
DR 400mg 2x tgl.	2.301	2.274	2.240	1.593	615	4

Mittleres Follow-up 21 ± 5 Monate
Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-678

ATHENA

Dronedaron reduzierte das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod signifikant um 29%



Patients at risk:

Placebo	2.327	2.290	2.250	1.629	636	7
DR 400mg 2x tgl.	2.301	2.274	2.240	1.593	615	4

Mittleres Follow-up 21 ± 5 Monate
Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-678

ATHENA

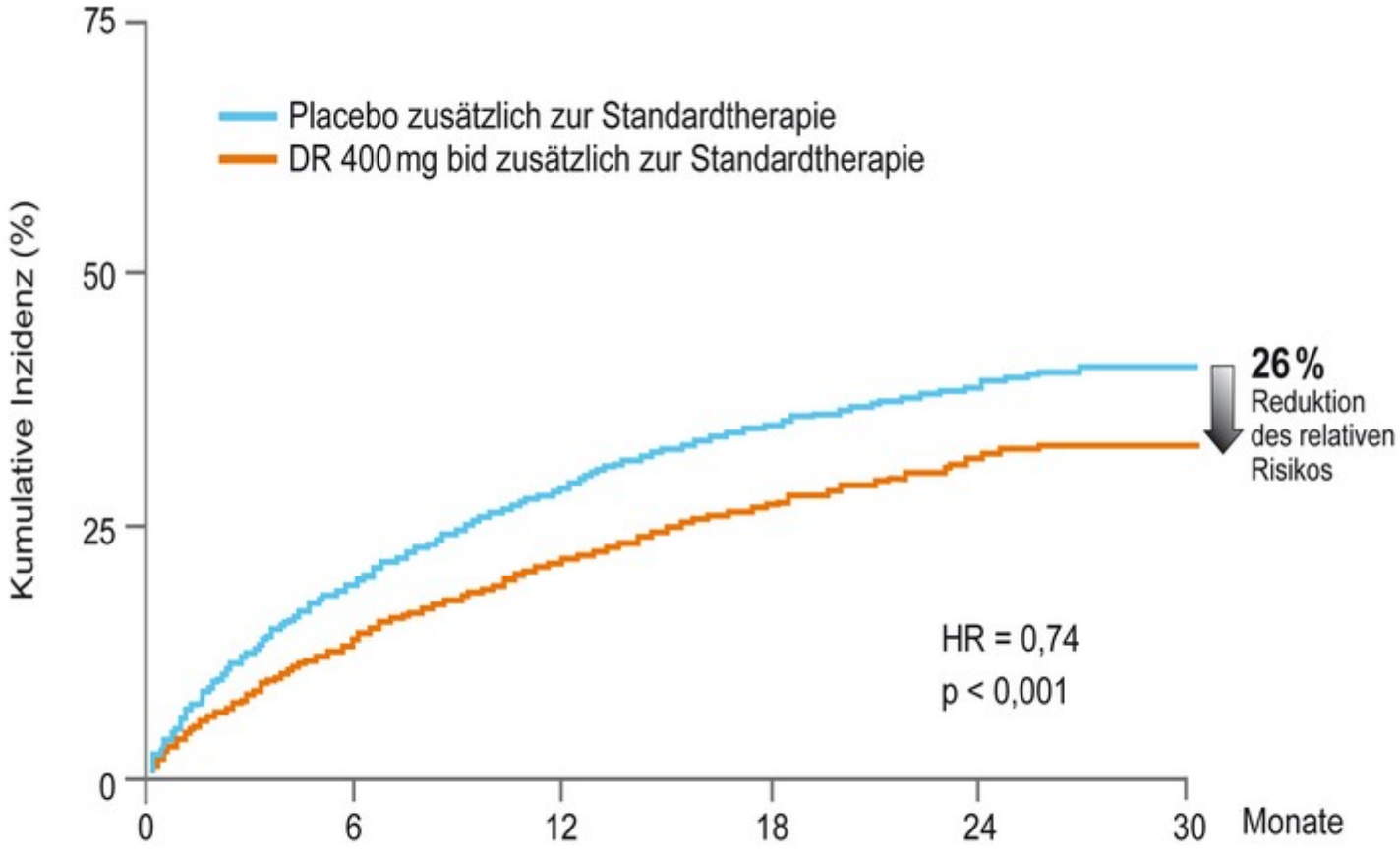
Dronedaron reduzierte signifikant das Risiko für Arrhythmie bedingte Mortalität um 45% und kardiovaskuläre Mortalität um 29%

	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 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

Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-678

ATHENA

Dronedaron senkte CV-Hospitalisierung signifikant um 26%



Patients at risk:	0	6	12	18	24	30
Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
DR 400mg bid	2301	1963	1776	1177	403	2

Mittleres Follow-up 21 ± 5 Monate.
Hohnloser SH *et al. N Engl J Med 2009;360:668-78.*

ATHENA

Dronedaron reduzierte Hospitalisierungen aufgrund von VHF signifikant um 37%

Grund für erste, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	Placebo n=2.327	Dronedaron n=2.301	HR	95% KI	p-Wert
Jede Ursache	859	675	0,74	0,67; 0,82	<0,001
Vorhofflimmern	510	335	0,63	0,55; 0,72	<0,001
Kongestive Herzinsuffizienz	132	112	0,86	0,67; 1,10	0,22
Akutes Koronarsyndrom	89	62	0,70	0,51; 0,97	0,03
Synkope	32	27	0,85	0,51; 1,42	0,54
Ventrikuläre Arrhythmie oder Herzstillstand	12	13	1,09	0,50; 2,39	0,83

Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009;360:668-678

Schlussfolgerungen

- Die Meilensteinstudie ATHENA ist die größte Morbiditäts-/Mortalitäts-Studie, die jemals mit einem Antiarrhythmikum bei Patienten mit VHF durchgeführt wurde.
- Dronedaron ist das einzige Antiarryhthmikum, für das jemals eine signifikante Reduktion der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung oder Mortalität nachgewiesen wurde.
- Die Reduktion der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung oder Mortalität war konsistent in allen Subgruppen einer repräsentativen VHF-Population.
- Dronedaron reduzierte außerdem signifikant die kardiovaskuläre Mortalität, insbesondere die Arrhythmie-bedingte Sterblichkeit.
- Dronedaron reduzierte die Inzidenz für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen signifikant
  - Sowohl für VHF-bedingte als auch nicht VHF-bedingte Hospitalisierungen
- Die kardiovaskulären Ergebnisse, die in ATHENA mit Dronedaron beobachtet wurden, wurden ohne relevante Verträglichkeitsbedenken, mit niedrigem Proarrhythmie-Risiko und ohne Organtoxizität erreicht.

Table 2 Antiarrhythmic Efficacy of Dronedarone

Trial	Dronedarone	Control	Risk Ratio	p Value
DAFNE*				
Time to recurrence, days	60	5.32	0.45 (0.28–0.72)	0.001
Recurrence rate	35/54 (65%)	43/48 (90%)	0.72 (0.58–0.90)	0.004
EURIDIS				
Time to recurrence, days	96	41	0.78 (0.64–0.96)	0.013
Recurrence rate	150/411 (37%)	95/201 (47%)	0.77 (0.64–0.94)	0.009
ADONIS				
Time to recurrence, days	158	59	0.73 (0.59–0.89)	0.002
Recurrence rate	154/417 (37%)	89/208 (43%)	0.86 (0.71–1.06)	0.151
ATHENA				
Time to recurrence, days	498	737	0.75 (0.65–0.87)	<0.001
Recurrence rate	779/1,732 (45%)	950/1,741 (55%)	0.75 (0.68–0.82)	<0.001
DIONYSOS				
Recurrence rate	158/249 (63%)	107/255 (42%)	1.51 (1.27–1.80)	<0.001

*Dronedarone dose 400 mg twice a day; time to recurrence is shown in median days. The control arm in all trials was placebo except for the DIONYSOS study, where dronedarone was compared with amiodarone.
Abbreviations as in Table 1.

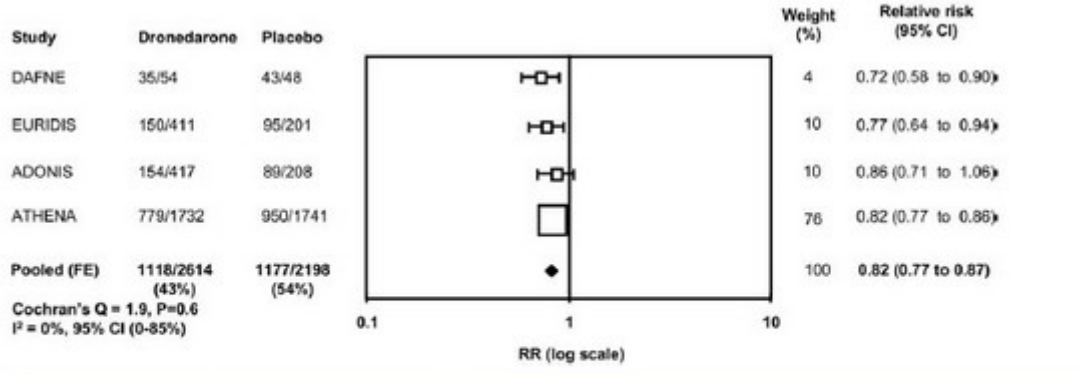


Figure 1 RR of AF Recurrence With Dronedarone Versus Placebo

In a meta-analysis of relative risk of recurrence of atrial fibrillation (AF) treated with dronedarone compared with placebo, a fixed effects (FE) Mantel-Haenszel model was used for pooling the data. Heterogeneity was assessed by Cochran's Q and I^2 tests. The **diamond** shows the summary relative risk (RR) centered on a combined estimate and extending to 95% confidence intervals (CIs). The **squares** and **horizontal lines** indicate RR and 95% CIs, respectively, for individual studies. The **size of the squares** is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. See Table 1 for trial acronym definitions.

Singh et al. JACC 2010;15:1569-76

ATHENA

Post-hoc-Analyse

Wirkung von Dronedaron auf Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Ereignisse

ATHENA
Post-hoc

Risikofaktoren für Schlaganfall bei Studienbeginn

	Placebo n=2.327	Dronedaron n=2.301
Herzinsuffizienz	693 (29,8%)	672 (29,2%)
Hypertonie	1.996 (85,8%)	1.999 (86,9%)
Alter ≥75 Jahre	978 (42,0%)	947 (41,2%)
Diabetes	463 (19,9%)	482 (20,9%)
Früherer Schlaganfall/TIA	300 (12,9%)	316 (13,7%)
$CHADS_2 \leq 1$	846 (36,4%)	793 (34,5%)
$CHADS_2 \geq 2$	1.481 (63,6%)	1.508 (65,5%)
$CHADS_2$, Mittelwert	2,03	2,06

$CHADS_2$-Score: Kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes, Schlaganfall oder TIA
Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

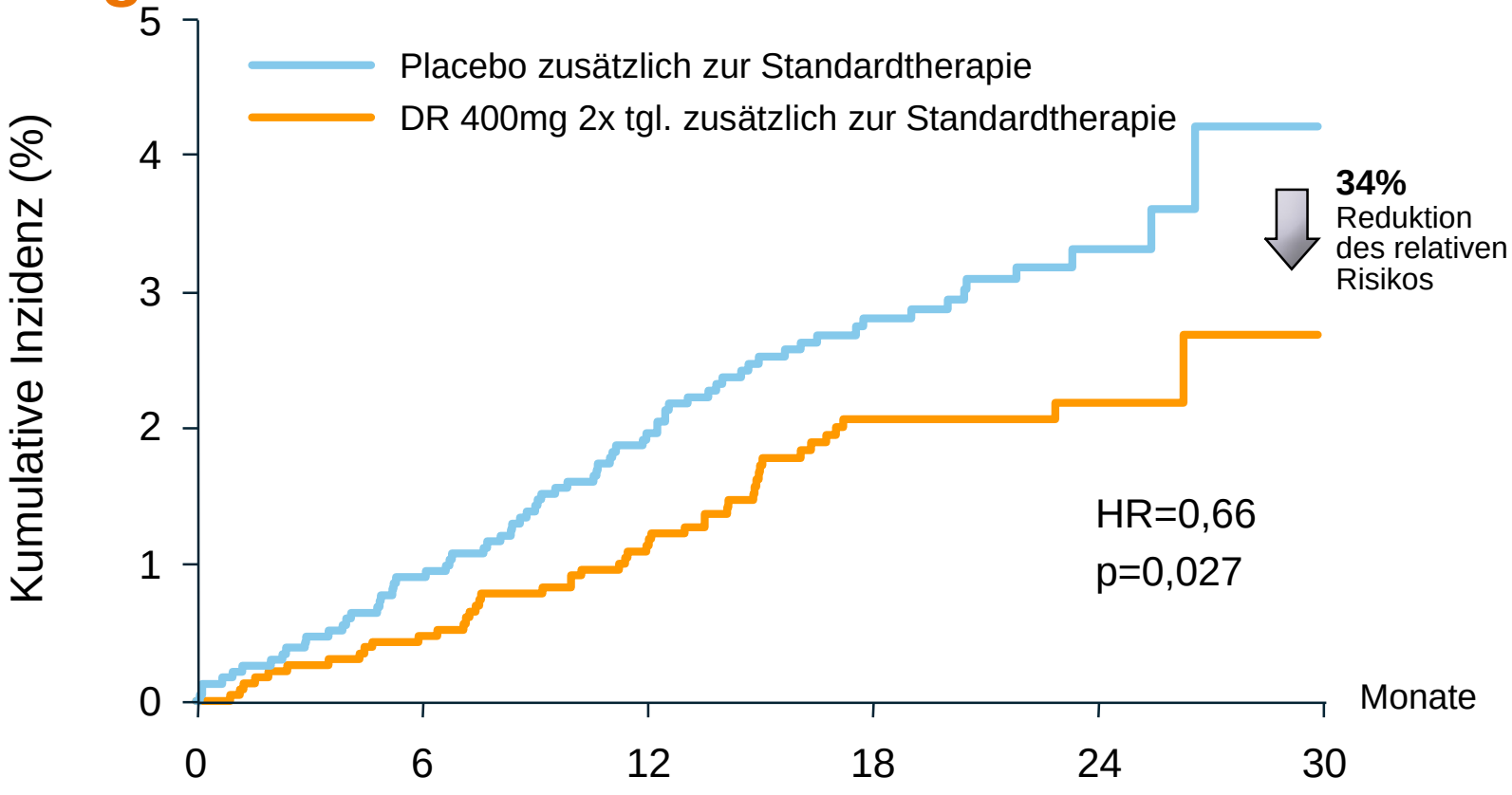
Antithrombotische Medikation zu Studienbeginn

	Placebo n=2.327	Dronedaron n=2.301
OAK + Plättchenhemmer	334 (14%)	348 (15%)
OAK alleine	1.050 (45%)	1.055 (46%)
Alle OAK	1.384 (60%)	1.403 (61%)
Plättchenhemmer alleine	765 (33%)	723 (31%)
Keine	178 (8%)	175 (8%)

OAK= Orale Antikoagulantien
Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA
Post-hoc

Dronedaron reduzierte das relative Risiko für Schlaganfall um 34%



Patients at risk:

Placebo	2.327	2.275	2.220	1.598	618	6
DR 400mg 2x tgl.	2.301	2.266	2.223	1.572	608	4

Mittleres Follow-up 21 ± 5 Monate
Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA
Post-hoc

Wirkung von Dronedaron auf Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Ereignisse

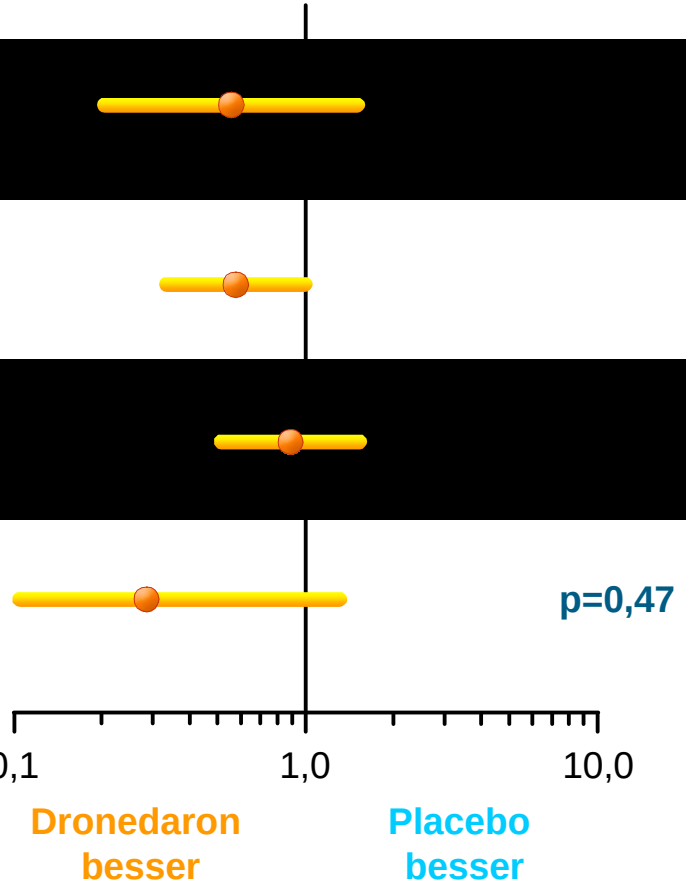
	Placebo		Dronedaron		HR	95% KI	p-Wert
	# Ereignisse	Rate/Jahr	# Ereignisse	Rate/Jahr			
Schlaganfall	70	1,79%	46	1,19%	0,66	0,46-0,96	0,027
Schlaganfall oder TIA	80	2,05%	53	1,37%	0,67	0,47-0,94	0,020
Tödlicher Schlaganfall	21	0,54%	14	0,36%	0,67	0,34-1,32	0,247
Schlaganfall, ACS oder kardiovask. Tod	216	5,52%	147	3,80%	0,68	0,55-0,84	<0,001
Schlaganfall, ACS oder Tod	262	6,70%	196	5,06%	0,75	0,62-0,90	0,002

TIA= Transiente ischämische Attacke
ACS= Akutes Koronarsyndrom
Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA
Post-hoc

Subgruppen-Analyse: Antithrombotische Therapie

Charakteristika	n	RR [95% KI]	Schlaganfall	p
OAK & Plättchen-hemmer	682	0,56 [0,20; 1,53]		
OAK alleine	2105	0,58 [0,32; 1,05]		
Plättchenhemmer	1488	0,89 [0,49; 1,61]		
Keine der genannten	353	0,29 [0,06; 1,38]		p=0,47

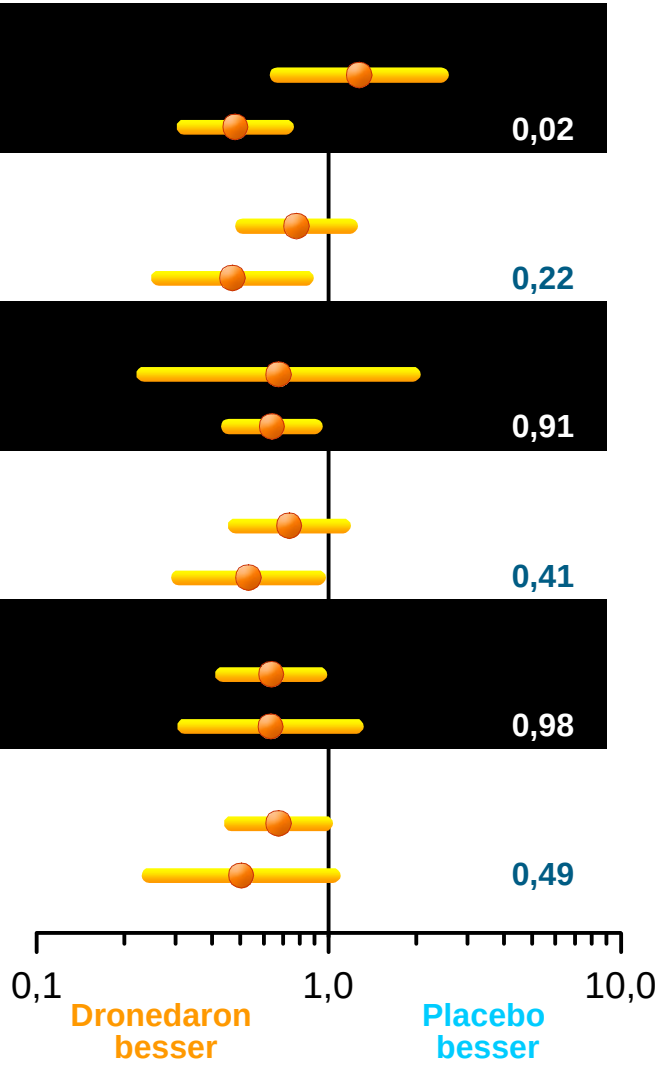


OAK= Orale Antikoagulantien
RR= Relatives Risiko
Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA
Post-hoc

Subgruppen-Analyse: Risikofaktoren

Charakteristika	n	RR [95% KI]	p
$CHADS_2$-Skala			
≤ 1	1.639	1,29 [0,63; 2,61]	
≥ 2	2.989	0,48 [0,31; 0,76]	0,02
HI			
Nein	3.263	0,77 [0,48; 1,24]	
Ja	1.365	0,47 [0,25; 0,90]	0,22
Hypertonie			
Nein	633	0,68 [0,22; 2,09]	
Ja	3.995	0,64 [0,43; 0,95]	0,91
Alter in Jahren			
< 75	2.703	0,74 [0,45; 1,19]	
≥ 75	1.925	0,53 [0,29; 0,97]	0,41
Diabetes mellitus			
Nein	3.683	0,64 [0,42; 1,00]	
Ja	945	0,64 [0,31; 1,33]	0,98
Schlaganfall/TIA			
Nein	4.012	0,68 [0,45; 1,05]	
Ja	616	0,50 [0,23; 1,09]	0,49



Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA
Post-hoc

Multivariate Prädiktoren für Schlaganfall

Prognostische Faktoren	Adjustiertes relatives Risiko		
	RR	95% KI	p
Dronedaron/Placebo	0,63	[0,43; 0,91]	0,015
HI	**1,33**	**[0,90; 1,98]**	**0,157**
Hypertonie	**1,29**	**[0,71; 2,33]**	**0,409**
Alter	1,04	[1,02; 1,07]	0,001
Diabetes mellitus	**1,43**	**[0,94; 2,18]**	**0,098**
Früherer Schlaganfall/TIA	2,12	[1,38; 3,26]	<0,001
OAK bei Studienbeginn	**0,73**	**[0,50; 1,07]**	**0,109**
Systolischer RR	**1,00**	**[0,98; 1,01]**	**0,676**
Diastolischer RR	**1,00**	**[0,98; 1,02]**	**0,770**
LVEF	**0,99**	**[0,97; 1,01]**	**0,208**

Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

ATHENA Schlaganfall – Schlussfolgerungen

- Die ATHENA-Schlaganfall-Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, um den konsistenten Nutzen von Dronedaron zur Reduktion schwerer klinischer Komplikationen bei einer VHF-Population zu bestätigen.
- Dronedaron reduzierte das Risiko für einen Schlaganfall bei VHF-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant um 34%.
- Dieses Ergebnis wurde frühzeitig im Studienverlauf erzielt, hielt über die gesamte Studiendauer an und war zusätzlich zu einer antithrombotischen Therapie zu sehen.
- Die Reduktion des Schlaganfallrisikos durch Dronedaron war über wichtige Subgruppen hinweg konsistent.
- Dronedaron ist das einzige Antiarrhythmikum, das eine signifikante Schlaganfall-Reduktion zusätzlich und über die protektive Wirkung einer antithrombotischen Standardtherapie hinaus gezeigt hat.

Connolly et al. Circulation 2009; 120: 1174 - 1180

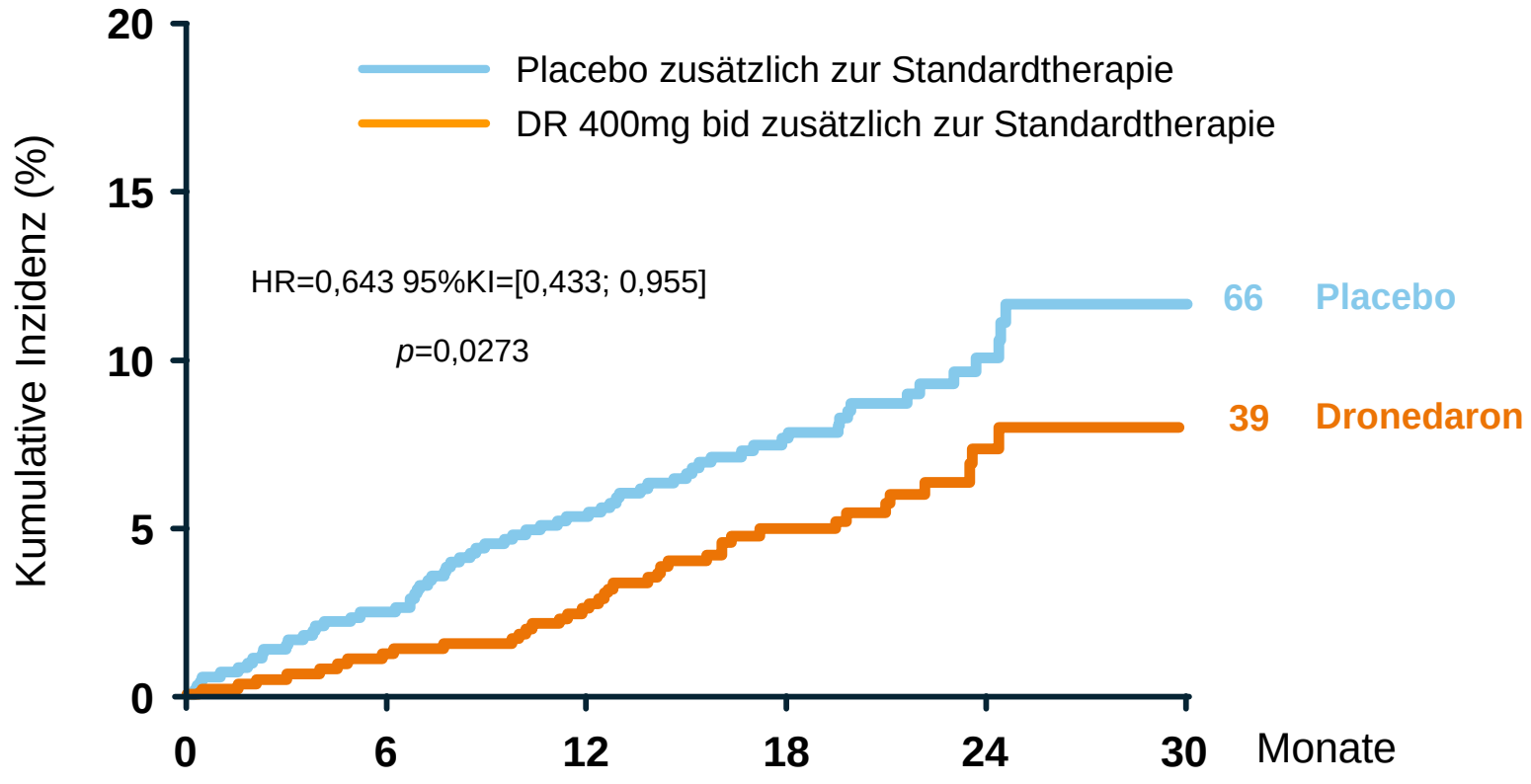
ATHENA

Post-hoc-Analyse

Wirkung von Dronedaron bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

ATHENA
Post-hoc

Dronedaron senkte das Risiko für die Gesamt-Mortalität bei KHK-Patienten signifikant um 36%

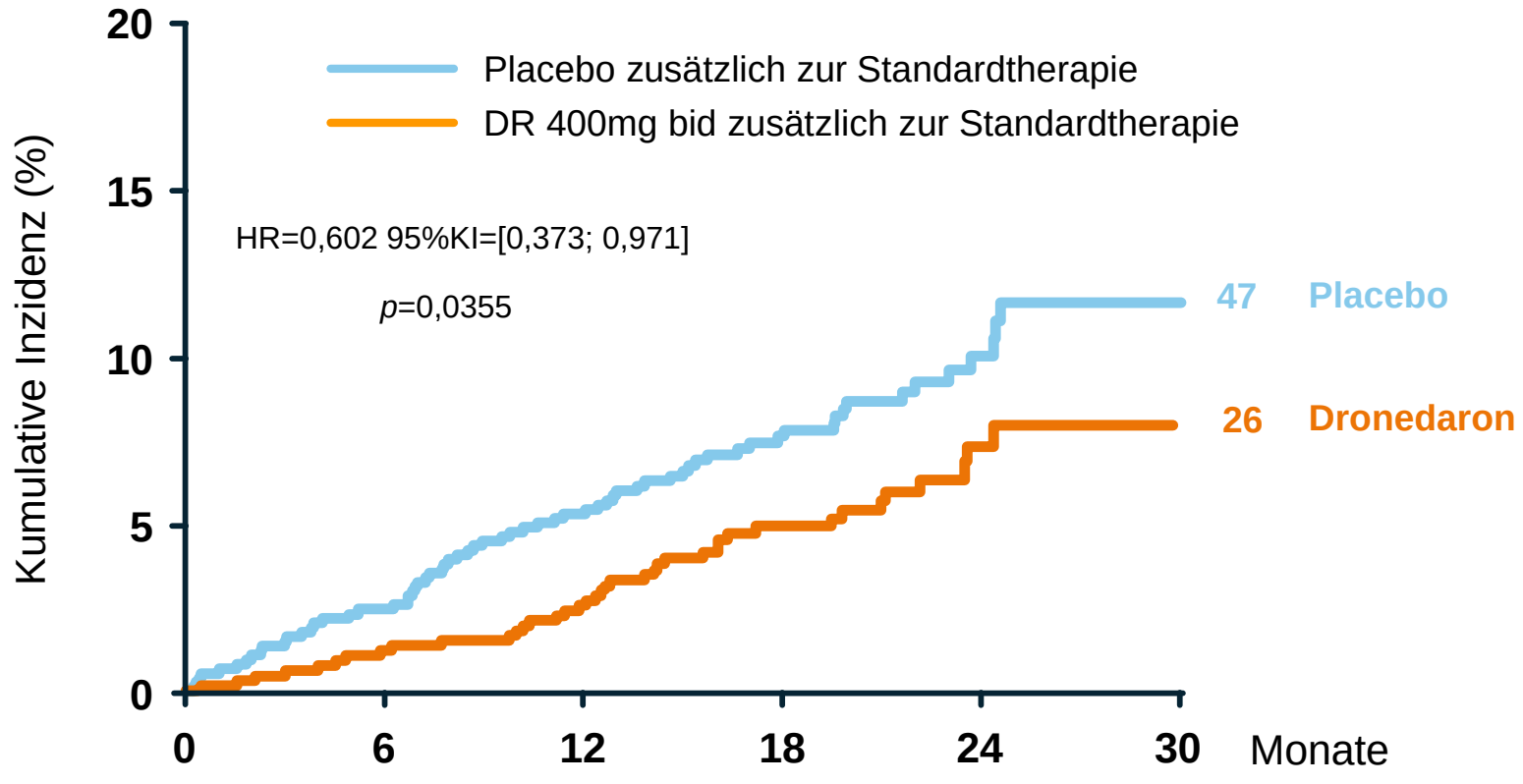


Placebo	737	719	698	491	199	1
DR 400mg bid	668	660	651	445	166	1

Crijns HJGM et al. Eur Heart J 2009;30(Abstract Suppl):450

ATHENA
Post-hoc

Dronedaron senkte das Risiko für CV-Mortalität bei KHK-Patienten signifikant um 40%

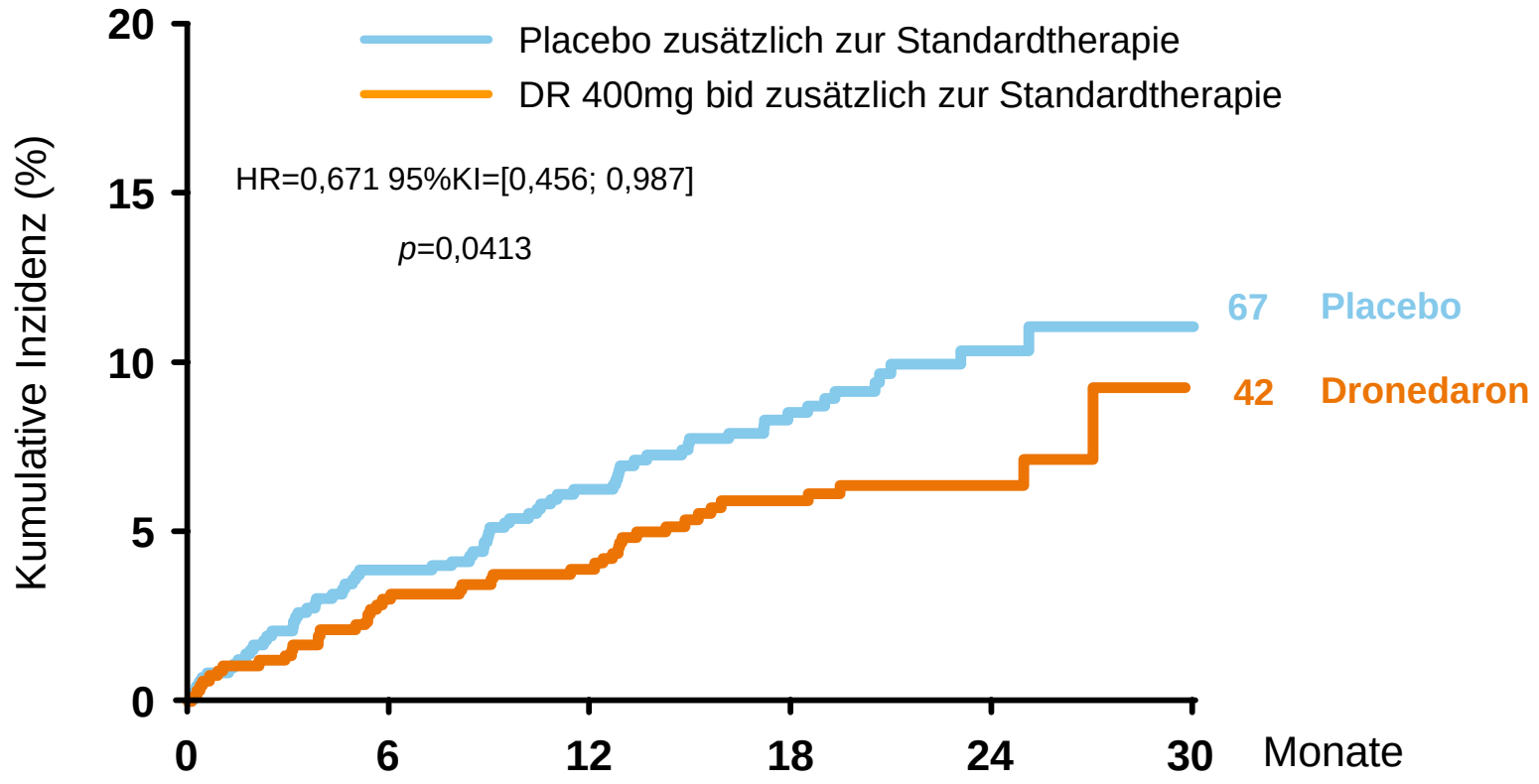


Placebo	737	719	698	491	199	1
DR 400mg bid	668	660	651	445	166	1

Crijns HJGM et al. Eur Heart J 2009;30(Abstract Suppl):450

ATHENA
Post-hoc

Dronedaron reduzierte die Zeit bis zum ersten ACS* bei KHK-Patienten signifikant

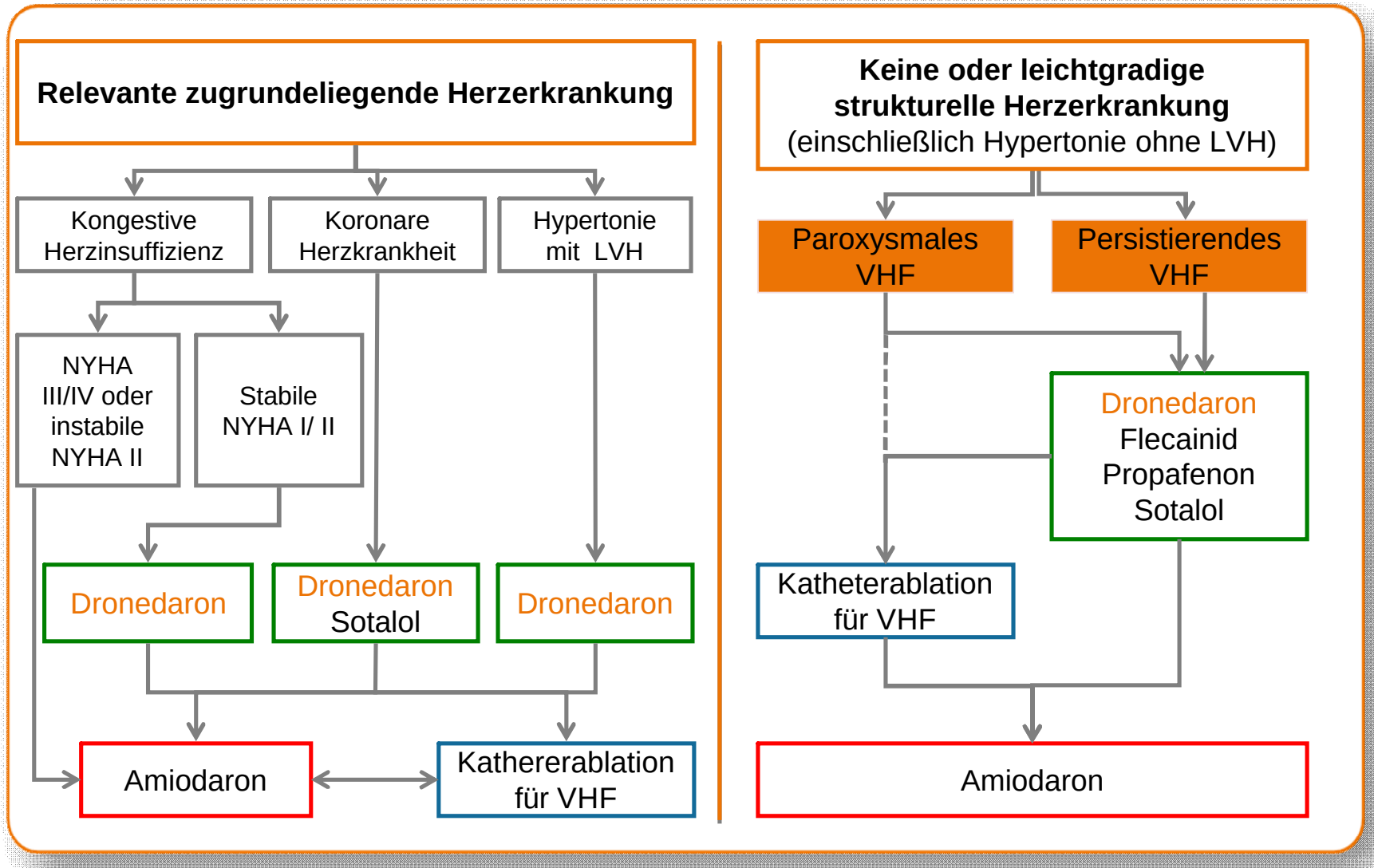


Placebo	737	695	661	457	186	1
DR 400mg bid	668	642	630	424	154	1

*ACS= Akutes Koronarsyndrom
Crijns HJGM et al. Eur Heart J 2009;30(Abstract Suppl):450

Katheterablation

Abwägung zwischen Ablation und Antiarrhythmika



Katheterablation bei Vorhofflimmern

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Bei Vorhofflattern (VHFL) wird eine Ablation im Rahmen der VHF-Ablation empfohlen, wenn das Flattern vor oder auch während der VHF-Ablation dokumentiert wird.	I	B

Ablation bei schwerer Herzerkrankung

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Bei VHF sollte eine Katheterablation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden, wenn eine antiarrhythmische Medikation (einschließlich Amiodaron) keine Symptomkontrolle erreicht.	IIb	B
Bei VHF sollte eine Katheterablation bei Patienten mit symptomatischem, langanhaltend persistierendem VHF, das therapierefraktär auf Antiarrhythmika ist, in Betracht gezogen werden.	IIb	C

Indikationen für Katheterablation

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Eine Katheterablation sollte bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem VHF in Betracht gezogen werden, wenn eine Reihe von vorangegangenen antiarrhythmischen Medikationen nicht angeschlagen hat.	IIa	A
Eine Ablation bei symptomatischem, persistierendem VHF, refraktär zur antiarrhythmischen Therapie, sollte als Therapieoption erwogen werden.	IIa	B
Eine Ablation bei VHF kann im Vorfeld einer antiarrhythmischen Therapie bei symptomatischen Patienten in Betracht gezogen werden - ungeachtet einer adäquaten Frequenzkontrolle bei symptomatisch paroxysmalem VHF und Ausschluss einer zugrundeliegenden, ausgeprägten Herzerkrankung.	IIb	B

Basistherapie
(Upstream-Therapie)

Primärprävention als Upstream-Therapie

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker sollten zur Prävention von VHF bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Ejektionsfraktion in Betracht gezogen werden.	IIa	A
ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker sollten zur Prävention von VHF bei Patienten mit Hypertonie, besonders bei Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie in Betracht gezogen werden	IIa	B
Statine sollten zur Prävention von VHF nach einer koronaren Bypass-Operation, isoliert oder in Kombination mit Herzklappenintervention, in Betracht gezogen werden.	IIa	B

Primärprävention als Upstream-Therapie

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Statine können zur Prävention von VHF bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung, insbesondere bei Herzinsuffizienz, in Betracht gezogen werden.	IIb	B
Upstream-Therapien mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern und Statinen sind nicht zur Primärprävention von VHF bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen.	III	C

Sekundärprävention als Basistherapie

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Eine Vorbehandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern kann bei Patienten mit VHF-Rezidiven und antiarrhythmischer Therapie in Betracht gezogen werden.	IIb	B
ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker können zur Prävention von rezidivierendem, paroxysmalem VHF oder bei Patienten mit persistierendem VHF, die elektrisch kardiovertiert werden und ohne ausgeprägte strukturelle Herzerkrankung sinnvoll sein - wenn diese Medikamente aufgrund von anderweitigen Gründen indiziert sind (z.B. Hypertonie).	IIb	B