



Update Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Dr. med. Julia Hermes-Laufer
Oberärztin, USZ
Julia.hermes-laufer@usz.ch

Zürich, 03.10.24

1

Disclosures

- Speaker fees from Bayer, Abbott
- Educational grants from Medtronic, Abbott, Biotronik

2

Vorhofflimmern: Prävalenz & wirtschaftliche Bedeutung

- **Prävalenz**
 - 6.4% bei 65-69-Jährigen
 - 28.5% bei ≥85 Jährigen (1)
- **Erwartet: Verdopplung der Patientenzahl** zwischen 2010 und 2060 mit Steigerung des lifetime risk von 1:5 auf 1:3 (2)
- 1-2% der gesamten Gesundheitskosten (2)

Referenzen:

- (1) Khurshid, Shaan, et al. "Prevalence and incidence of atrial fibrillation among older primary care patients." *JAMA network open* 6.2 (2023): e2255838-e2255838.
 (2) Van Gelder IC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723

3

Vorhofflimmern und Rheumatologische Erkrankungen

- Chronische Inflammation bei rheumatologischen Erkrankungen Trigger für Vorhofflimmern und ACS/Arteriosklerose
- Pat. Mit RA haben einen OR von 1.53 für VHFli im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (1)

Chronic conditions with inflammation and enhanced AF substrate

Immune-mediated diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, coeliac disease, psoriasis, others)

Obesity

Chronic obstructive airways disease

Obstructive sleep apnoea

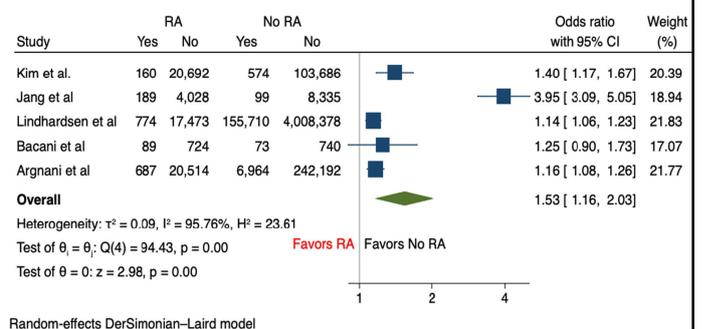
Cancer

Fatty liver disease

Stress

Endocrine disorders (see Section 9.10)

Pooled analysis of primary outcomes shows that the RA group of patients had a significantly higher risk of AF (OR, 1.53; 95% CI: [1.16-2.03], $p < .001$) compared with NRA groups (Figure 2). Jaiswal et al.



Referenzen: (1) Jaiswal, Vikash, et al. "Association between rheumatoid arthritis and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis." *Journal of Arrhythmia* 40.2 (2024): 203-213.

4

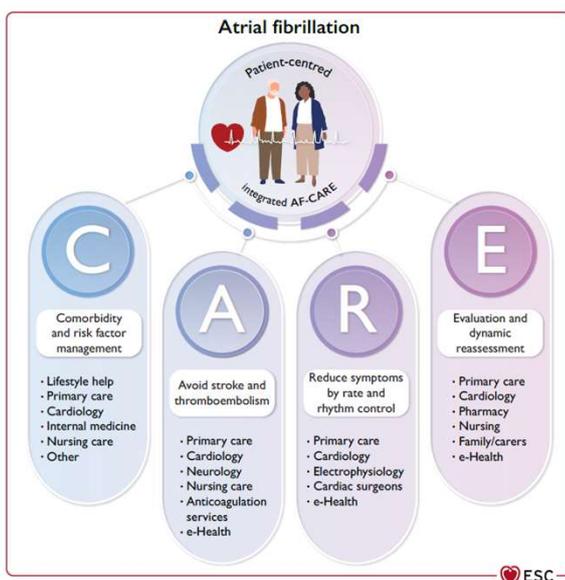
2024 Atrial fibrillation guidelines – whats new?

- Grösserer Fokus auf die Behandlung von Komorbiditäten und Vorhofflimmern begünstigende Faktoren wie Übergewicht, Diabetes, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz und Alkoholkonsum
- CHA₂DS₂-VA-score statt CHA₂DS₂-VASc-score da weibliches Geschlecht eher «risk modifier» anstatt eigenständiger Risikofaktor für Schlaganfall
- Vereinfachte Behandlungsschemata – je nach zeitlicher Kategorie neu diagnostiziert, paroxysmal, persistierend, permanent

Referenzen: Van Gelder IC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

5

2024 Atrial fibrillation guidelines: Integrated AF-Care



Key targets

Integrated management	Identify and actively manage all risk factors and comorbidities (Class I)
Hypertension	Blood pressure treatment with target 120–129 mmHg / 70–79 mmHg in most adults (or as low as reasonably achievable) (Class I)
Heart failure	Optimize with diuretics to alleviate congestion appropriate, medical therapy for reduced LVEF, and SGLT2 inhibitors for all LVEF (Class I)
Diabetes	Effective glycaemic control with diet/medication(s) (Class I)
Obesity	Weight loss programme if overweight /obese, with 10% or more weight loss (Class I)
Sleep apnoea	Management of obstructive sleep apnoea to minimize apnoeic episodes (Class IIb)
Physical activity	Tailored exercise programme aiming for regular moderate/vigorous activity (Class I)
Alcohol intake	Reduce alcohol consumption to 3 or less standard drinks per week (Class I)

Referenzen: Van Gelder IC et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

6

2024 Atrial fibrillation guidelines – CHA₂DS₂-VA-score

Table 10 Updated definitions for the CHA₂DS₂-VA score

CHA ₂ DS ₂ -VA component	Definition and comments	Points awarded ^a
C	Chronic heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age 75 years or above	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Prior stroke, TIA, or arterial thromboembolism	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65–74 years	1

BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CHA₂DS₂-VA, chronic heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke/transient ischaemic attack/arterial thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65–74 years; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; PVD, peripheral vascular disease.

^aIn addition to these factors, other markers that modify an individual's risk for stroke and thromboembolism should be considered, including cancer, chronic kidney disease, ethnicity (black, Hispanic, Asian), biomarkers (troponin and BNP), and in specific groups, atrial enlargement, hyperlipidaemia, smoking, and obesity.

© ESC 2024

Referenzen: Van Gelder IC et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

7

2024 Atrial fibrillation guidelines – Empfehlungen Antikoagulation

Recommendation Table 6 — Recommendations to assess and manage thromboembolic risk in AF (see also Evidence Table 6)

Recommendations	Class ^a	Level ^b			
Oral anticoagulation is recommended in patients with clinical AF at elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ^{239,240}	I	A	A CHA ₂ DS ₂ -VA score of 1 should be considered an indicator of elevated thromboembolic risk for decisions on initiating oral anticoagulation.	Ila	C
A CHA ₂ DS ₂ -VA score of 2 or more is recommended as an indicator of elevated thromboembolic risk for decisions on initiating oral anticoagulation.	I	C	Direct oral anticoagulant therapy may be considered in patients with asymptomatic device-detected subclinical AF and elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism, excluding patients at high risk of bleeding. ^{281,282}	Iib	B
Oral anticoagulation is recommended in all patients with AF and hypertrophic cardiomyopathy or cardiac amyloidosis, regardless of CHA ₂ DS ₂ -VA score, to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ^{270–276}	I	B	Antiplatelet therapy is not recommended as an alternative to anticoagulation in patients with AF to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ^{242,283}	III	A
Individualized reassessment of thromboembolic risk is recommended at periodic intervals in patients with AF to ensure anticoagulation is started in appropriate patients. ^{277–280}	I	B	Using the temporal pattern of clinical AF (paroxysmal, persistent, or permanent) is not recommended to determine the need for oral anticoagulation. ^{284,285}	III	B

A CHA₂DS₂-VA score of 1 should be considered an indicator of elevated thromboembolic risk for decisions on initiating oral anticoagulation.

Direct oral anticoagulant therapy may be considered in patients with asymptomatic device-detected subclinical AF and elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism, excluding patients at high risk of bleeding.^{281,282}

Antiplatelet therapy is not recommended as an alternative to anticoagulation in patients with AF to prevent ischaemic stroke and thromboembolism.^{242,283}

Using the temporal pattern of clinical AF (paroxysmal, persistent, or permanent) is not recommended to determine the need for oral anticoagulation.^{284,285}

AF, atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VA, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke/transient ischaemic attack/arterial thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65–74 years; DOAC, direct oral anticoagulant.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2024

Referenzen: Van Gelder IC et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

8

2024 Atrial fibrillation guidelines – Empfehlungen zur OAK

Recommendation Table 7 — Recommendations for oral anticoagulation in AF (see also Evidence Table 7)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Direct oral anticoagulants are recommended in preference to VKAs to prevent ischaemic stroke and thromboembolism, except in patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis. ^{25–28,292–294}	I	A
A target INR of 2.0–3.0 is recommended for patients with AF prescribed a VKA for stroke prevention to ensure safety and effectiveness. ^{295–298}	I	B
Switching to a DOAC is recommended for eligible patients that have failed to maintain an adequate time in therapeutic range on a VKA (TTR <70%) to prevent thromboembolism and intracranial haemorrhage. ^{299–303}	I	B
Keeping the time in therapeutic range above 70% should be considered in patients taking a VKA to ensure safety and effectiveness, with INR checks at appropriate frequency and patient-directed education and counselling. ^{304–308}	IIa	A
Maintaining VKA treatment rather than switching to a DOAC may be considered in patients aged ≥75 years on clinically stable therapeutic VKA with polypharmacy to prevent excess bleeding risk. ³⁰⁹	IIb	B
A reduced dose of DOAC therapy is not recommended, unless patients meet DOAC-specific criteria, ^c to prevent underdosing and avoidable thromboembolic events. ^{310–312}	III	B

AF, atrial fibrillation; DOAC, direct oral anticoagulant; INR, international normalized ratio of prothrombin time; TTR, time in therapeutic range; VKA, vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cSee Table 11.

- NOAKs 1st line außer bei signifikanter Mitralstenose, Niereninsuffizienz GFR<15ml/min oder mechanischen Klappenprothesen
- Faktor Xa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban häufiger verwendet in der Kardiologie als Faktor IIa-Hemmer Dabigatran
- Wechsel von VKA auf NOAK wenn der INR >30% der Zeit nicht im therapeutischen Range ist jedoch zurückhaltend bei älteren Patienten, welche gut eingestellt sind (FRAIL-AF)

Referenzen: Van Gelder et al. ; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

9

Dosierung NOAKs – Auswahl passender Wirkstoff

Table 11 Recommended doses for direct oral anticoagulant therapy

DOAC	Standard full dose	Criteria for dose reduction	Reduced dose only if criteria met
Apixaban	5 mg twice daily	Two out of three needed for dose reduction: (i) age ≥80 years (ii) body weight ≤60 kg (iii) serum creatinine ≥133 mmol/L.	2.5 mg twice daily
Dabigatran	150 mg twice daily	Dose reduction recommended if any apply: (i) age ≥80 years (ii) receiving concomitant verapamil. Dose reduction considered on an individual basis if any apply: (i) age 75–80 (ii) moderate renal impairment (creatinine clearance 30–50 mL/min) (iii) patients with gastritis, oesophagitis, or gastro-oesophageal reflux (iv) others at increased risk of bleeding.	110 mg twice daily
Edoxaban	60 mg once daily	Dose reduction if any apply: (i) moderate or severe renal impairment (creatinine clearance 15–50 mL/min) (ii) body weight ≤60 kg (iii) concomitant use of ciclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole.	30 mg once daily
Rivaroxaban	20 mg once daily	Creatinine clearance 15–49 mL/min.	15 mg once daily

DOAC, direct oral anticoagulant.

Dose and dose adjustments are taken from the European Medicines Association Summary of Product Characteristics for each DOAC. There may be other patient-specific reasons for providing a reduced dose, but, in general, the standard full dose should be used to provide optimal prevention of thromboembolism related to AF. Note that antiplatelet agents should be stopped in most patients when commencing a DOAC (see Section 6.3). A number of drug interactions exist with each DOAC and should be taken into consideration (see Figure 9).

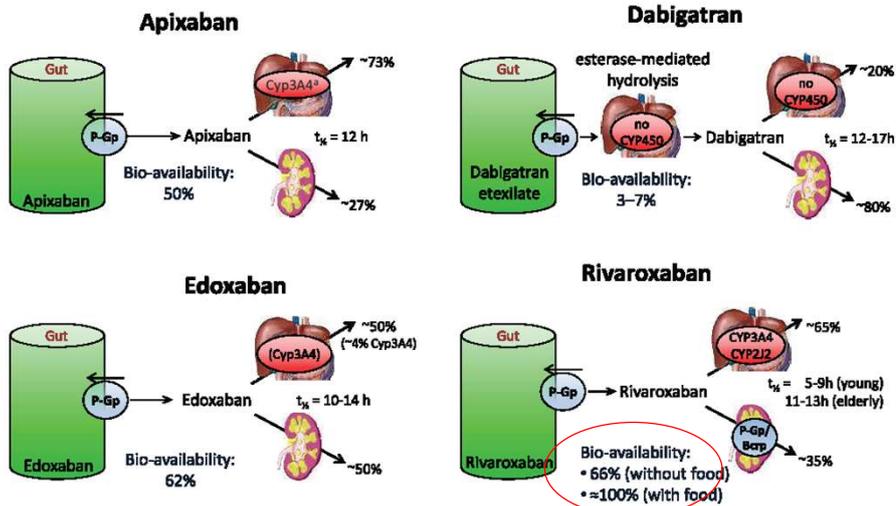
Keine Dosisreduktion wenn die Kriterien nicht erfüllt sind, sonst besteht weiterhin das Risiko für thromboembolische Ereignisse

→ Welches NOAK geeignet für welchen Patienten?
Komorbiditäten, Nieren-und Leberfunktion, Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score) kennen

Referenzen: Van Gelder et al. ; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Epub ahead of print. PMID: 39210723.

10

Pharmakokinetik NOAKs

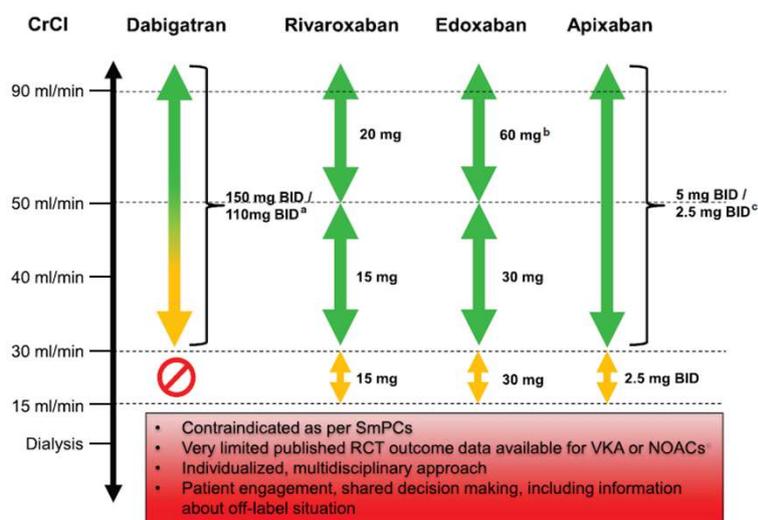


Dabigatran wird in der Kardiologie u.a. wg. der höheren renalen Elimination weniger eingesetzt

Referenz: Steffel, Jan, et al. "2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation." *Ep Europace* 23.10 (2021): 1612-1676.

11

Dosierung bei Niereninsuffizienz



Referenz: Steffel, Jan, et al. "2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation." *Ep Europace* 23.10 (2021): 1612-1676.

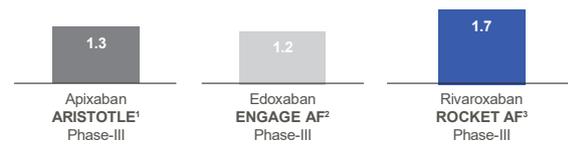
12

Konsistente Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK in den Phase-III-Studien¹⁻⁴

Landmark-Trials jeweils gg. Warfarin: Gemäss Studienpopulation war tieferes Risiko mit tieferen Ereignisraten verbunden und höheres Risiko mit höheren Ereignisraten. (RCTs mit > 14.000 Patienten)

Korrelation des CHADS₂-Scores und der Schlaganfall/SE Raten

Schlaganfall/SE (% pro Jahr zw. 1.3-1.7%)



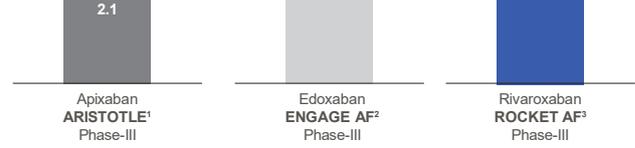
Mittlerer CHADS₂-Score



Kein Head-to-Head-Vergleich

Korrelation des HAS-BLED-Scores und der schweren Blutungsraten

Schwere Blutungen (% pro Jahr)



Mittlerer HAS-BLED-Score



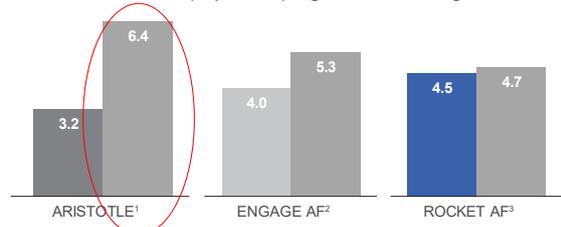
Kein Head-to-Head-Vergleich

Abkürzungen: CHADS₂-Score, Score für Schlaganfallrisiko bei VHF-Patienten; HAS-BLED Score, Score für Blutungsrisiko bei prophylaktisch antikoagulierten VHF-Patienten; NOAK, Nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien; SE, Systemische Embolie
Referenzen: 1. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-992. 2. Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-2104. 3. Patel et al. N Engl J Med. 2011; 37(14):1154-7 4. Pokorney SD, et al. EHJ 2016;37(14):1154-57.

13

Subgruppe der Patienten mit Niereninsuffizienz: Darstellung von absoluten Ereignisraten versus Verhältnisse (GFR zw. 30-50ml/min)

Absolute Ereignisraten für schwere Blutungen bei nvVHF-Patienten mit Niereninsuffizienz (% pro Jahr)^{1,4*} grau: schw. Blutung unter VKA



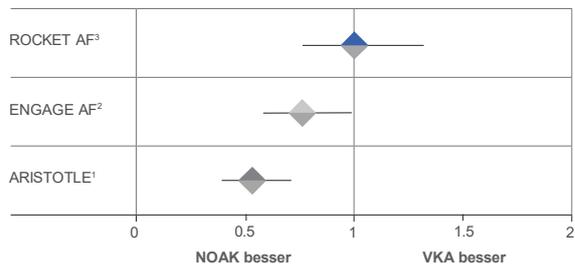
Mittlerer CHADS₂-Score^{1,3}



Adaptiert nach Turpie et al.

Kein Head-to-Head Vergleich

Forest-Plot für schwere Blutungen bei nvVHF-Patienten mit Niereninsuffizienz^{1,4}



Adaptiert nach Turpie et al. Kein Head-to-Head Vergleich

- Absolute Ereignisraten der NOAK korrelieren mit dem Risikoscore: Je höher der Score, desto höher die Ereignisrate.^{1,3,5-7}
- Trotz niedrigerem CHADS₂-Score wurden im VKA-Arm der ARISTOTLE-Studie deutlich höhere Blutungsraten beobachtet.^{1,4}
- «Es ist nicht bekannt, ob der [...] Nutzen von Apixaban mit dem Molekül, dem Zufall, anderen Störfaktoren oder [...] mit einer höher als erwarteten Blutungsrate bei VKA [...] zusammenhängt.»⁴

Abkürzungen: CHADS₂-Score, Score für Schlaganfallrisiko bei VHF-Patienten; CrCl, Kreatinin-Clearance; eGFR, Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; nvVHF, Nichtvalvuläres Vorhofflimmern; NOAK, Nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonist *ROCKET AF: CrCl 30–49 ml/min; ENGAGE AF: CrCl ≤50 ml/min; ARISTOTLE: eGFR ≤50 ml/min
Referenzen: 1. Hohnloser et al. Eur Heart J. 2012;33(22):2821-30. 2. Bohula EA, et al. Trial. Circulation 2016;134(1):24-36. 3. Fox Eur Heart J 2011;32(19):2387-94. 4. Turpie AGG, et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2017;11(9):243-256. 5. Friberg et al. Eur Heart J 2012; 33:1500–1510. 6. Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124. 7. Yao et al. Am J Cardiol 2017 Nov 1;120(9):1549-1556.

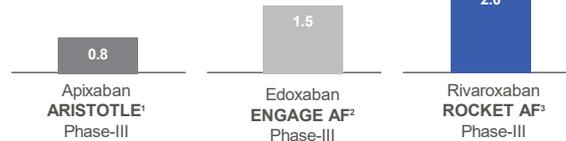
14

Konsistente Ereignisraten an schweren GI-Blutungen der NOAK in den Phase-III-Studien¹⁻⁴

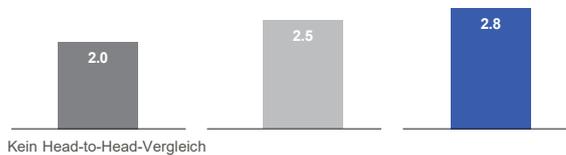
Gemäss Studienpopulation war tieferes Risiko mit tieferen Ereignisraten verbunden und höheres Risiko mit höheren Ereignisraten.

Korrelation des HAS-BLED-Scores und der GI-Blutungsraten

Schwere GI-Blutungen (% pro Jahr)



Mittlerer HAS-BLED Score



HAS-BLED score

Condition	Points	HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
H - Hypertension	1	0	1.13
A - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
S - Stroke	1	2	1.88
B - Bleeding	1	3	3.74
L - Labile INRs	1	4	8.70
E - Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
D - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Abkürzungen: GI, Gastrointestinal; HAS-BLED Score, Score für Blutungsrisiko bei prophylaktisch antikoagulierten VHF-Patienten; NOAK, Nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien;

Referenzen: 1. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-992. 2. Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-2104. 3. Patel et al. N Engl J Med. 2011; 37(14):1154-7 4. Pokorney SD, et al. EHJ 2016;37(14):1154-57.

15

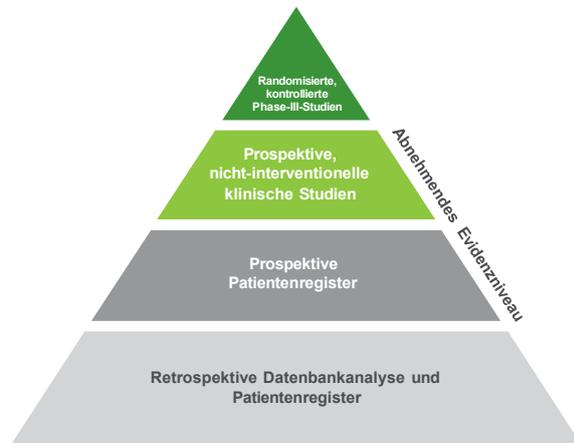
Können Aussagen über die Superiorität eines NOAKs ggb. den anderen getroffen werden?

- Bisher steht kein head-to-head Vergleich der Substanzen Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran per RCT zur Verfügung, lediglich retrospektive Datenbankanalysen → warum?
 - „Eine randomisierte Studie zur angemessenen Bewertung der Sicherheit eines Antikoagulans im Vergleich zu einem anderen müsste mindestens 85.000 Patienten für mindestens 5 Jahre aufnehmen, um einen Unterschied von 10% bei schweren Blutungsereignissen festzustellen.“ (1) → teure und langwierige Studie, für die kein funding zur Verfügung steht

Referenzen: 1. Ferro et al. JAMA. 2021 Dec 21;326(23):2372-2374

16

Welcher Evidenz vertrauen Sie für Ihre Therapie-Entscheidungen?



Das können randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien

- ✓ Goldstandard für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit (Guidelines)
- ✓ Nachweis eines Therapieeffekts
- ✓ Produktvergleiche möglich

Das kann Real World Evidenz

- ✓ Bestätigung der Ereignisraten randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien in einer breiteren Patientenpopulation
- ✓ Informationen zu Adhärenz und Persistenz

Das kann Real World Evidenz nicht

- ✗ Keine direkten Produktvergleiche
- ✗ Keine Kausalität
- ✗ Kein Umkehrschluss zu randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien

- Nur randomisierte Studien mit hohem Evidenzgrad können kausale Zusammenhänge zeigen¹
- Retrospektive Datenbankanalysen sollen aufgrund methodischer Verzerrungen (Bias) für Therapievergleiche vermieden werden¹

Adaptiert nach Fanaroff et al.¹

Referenzen: 1. Fanaroff et al. Eur Heart J 2018; Aug 21;39(32):2932-2941 .

17

Beispiel einer retrospektiven Datenbankanalyse

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation

A Multinational Population-Based Cohort Study

Wallis C.Y. Lau, PhD*; Carmen Olga Torre, MSc*; Kenneth K.C. Man, PhD; Henry Morgan Stewart, PhD; Sarah Seager, BA; Mui Van Zandt, BSc; Christian Reich, MD; Jing Li, MS; Jack Brewster, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD; Aroon D. Hingorani, PhD; Li Wei, PhD; and Ian C.K. Wong, PhD

- Retrospektive Datenbankanalyse → niedrige Evidenzklasse
- Fünf elektronische Gesundheitsdatenbanken (Frankreich, Deutschland, UK, US), >200 Mio. Patienten
- Patienten mit neuer VHF-Diagnose und neu verschriebenem NOAK
- Propensity Score Matching zum Vergleichen der NOAK-Populationen

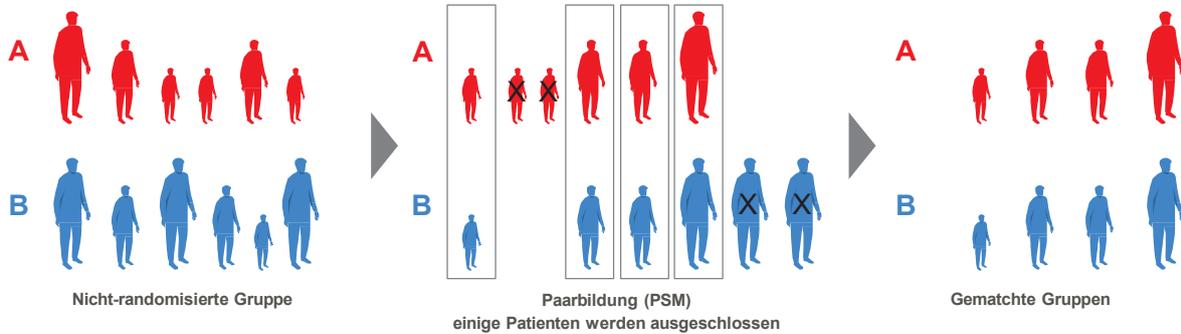
Referenzen: 1 Lau WCY, et al. Ann Intern Med 2022 Nov;175(11):1515-1524.

18

HR vor und nach PSM: Was ist mit den Patientendaten passiert?



Harvard-Professor King et al.: In bereits vor dem Propensity Score Matching (PSM) ähnlichen Populationen erhöht PSM die Unausgewogenheit im Vergleich zu den Ausgangsdaten.¹

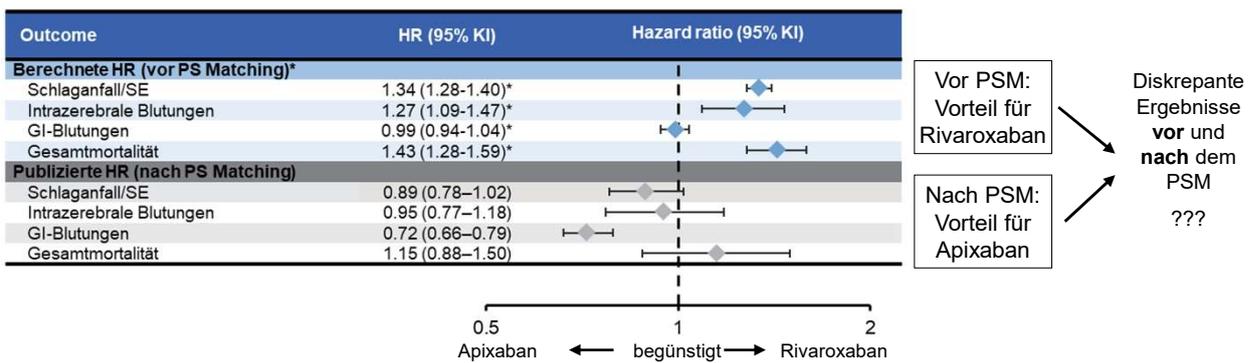


Wir können randomisierte Studien nicht einfach durch retrospektive Daten aus der Praxis ersetzen.²

„Die pharmazeutische Industrie sollte die unangemessene Verwendung von Beobachtungsstudien für kommerzielle und Marketingzwecke vermeiden.“²

Abkürzungen: HR, Hazard ratio; PSM, Propensity Score Matching.
 Referenzen: 1. King et al. Polit Analysis 2019;27(4):435-454 2. Rosendaal et al. J Thromb Haemost 2016 Nov;14(11):2091.

Datenbankanalyse von Lau et al. (Annals Int Med 2022): was können retrospektive Daten an Evidenz beitragen?



→ Die Resultate von retrospektiven Datenbankanalysen werden von der statistischen Methode wesentlich beeinflusst. Deshalb sollten Produktvergleiche anhand solcher Daten vermieden werden und nur harte Daten aus RCTs hierfür verwendet werden. (3)

Abkürzungen: GI, Gastrointestinal; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; PS, Propensity-Score; SE, Systemische Embolie;
 Referenzen: 1. Lau WCY et al. Ann Intern Med 2022 Nov;175(11):1515-1524. 2. King G. et al. Polit Analysis 2019;27(4):435-454. 3. Fanaroff et al. Eur Heart J 2018;39(32):2932-2941.

NOAK bei Dialysepatienten mit nvVHF

Nicht zugelassen in der Schweiz in dieser Indikation

Rivaroxaban

2021

VALKYRIE (De Vriese JASN 2021;32: Prospective Randomized Study (n=132) 1.8yr Follow up Pt. ESKD & AF Rivaroxaban vs. VKA
Eff. Endpoint* HR 0.41 (p= 0.0006)
life-threatening and major bleeding HR 0.39 (p= 0.03)
[Link](#)

“Conclusions In patients on hemodialysis with atrial fibrillation, a reduced dose of rivaroxaban (10mg OD) significantly decreased the composite outcome of fatal and nonfatal cardiovascular events and major bleeding complications compared with VKA”

Apixaban

2022

RENAL AF (Pokorney Circulation 2022;23:1735-45) Prospective Randomized Study (n=154) 1yr Follow up Pt. ESKD & AF Apixaban vs. VKA
Stroke/SE 3.0% vs. 3.3% (p>0.05)
All Cause Death 26% vs 18%
ISTH major bleeding and CRNMB 32% vs. 26% HR 1.2
 “The trial was stopped early due to loss of funding (originally powered to enroll 760 patients)” [Link](#)

early stop (low recruiting)

2023

AXADIA-AFNET 8 (Reinecke Circulation 2023;147:296-309) Prospective Randomized Study (n=97) 1.2yr Follow up Pt. ESKD & AF Apixaban vs. VKA
Eff. Endpoint 21% vs. 31% ns**
Safety Endpoint* HR 0.93 ns.**
 The prespecified non-inferiority test requirements were not met due to slow enrolment. [Link](#)

early stop (low recruiting)

*The primary end point was a composite of fatal cardiovascular disease and nonfatal stroke, cardiac events, and other vascular events

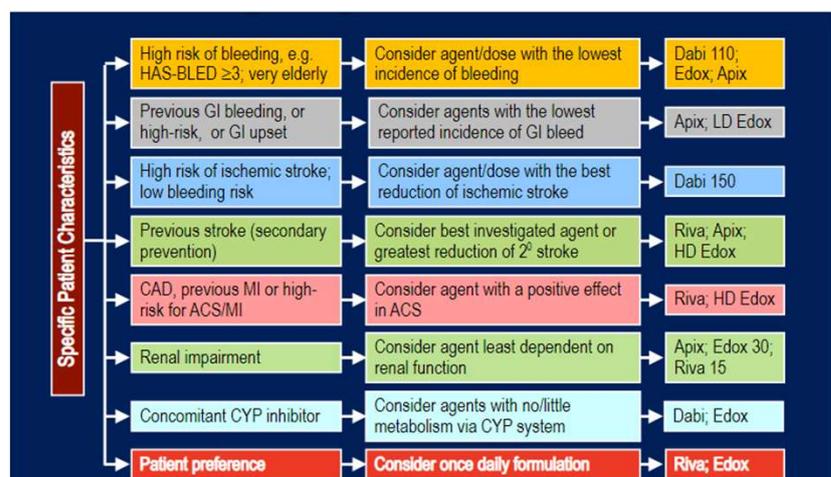
** The primary efficacy outcome was a composite of ischemic stroke, all-cause death, myocardial infarction, and deep vein thrombosis or pulmonary embolism

***major bleeding, clinically relevant nonmajor bleeding, or all-cause death

21

Abschliessende praktische Hinweise zur Wahl des NOAKs

- Mit Patienten besprechen: evtl. bevorzugte einmal tägliche Einnahme, Hinweise bessere Compliance (1)
- Dosisreduktion aufgrund von Niereninsuffizienz mit einer GFR zwischen 15-50ml/min: Rivaroxaban oder Edoxaban



Savelieva, Irene, and A. John Camm. "Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation." *Clinical cardiology* 37.1 (2014): 32-47.

Referenzen: (1) McHorney, Colleen A., et al. "Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (OD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients." *Current medical research and opinion* 35.4 (2019): 653-660.

22

Fallvignette 1

- 71j. Polymorbide Patientin
- Auszug Komorbiditäten:
 - Systemischer Lupus erythematodes ED 1999: Hautbefall, Kleinfingergelenksarthralgien, Myalgien, Splenomegalie, Proteinurie → anhaltende Remission unter Mycophenolat mofetil, Ciclosporin, Prednison
 - Bilat. Lungentransplantation 2009 bei COPD Gold IV (Nikotin sistiert 2008 30PY)
 - PAVK Stadium IIA bds.
 - Apikale hypertrophe Kardiomyopathie ED 2017
 - Schwere koronare Dreifäßerkrankung ED 2009, kardiog. Schock bei NSTEMI mit PCI des HS und RIVA 2022
 - ED paroxysmales VHFLi 11/2022 im Rahmen des kardiogenen Schocks

23

Auswahl orale Antikoagulation

Monat	INR	Zielwert	Dosierung
Jan	1,5	2,0	1/4
Jan	1,7	2,0	1/4
Jan	2,0	2,0	1/4
Jan	3,8	2,0	1/4
Jan	2,0	2,0	1/4
Feb	3,2	2,0	1/4
Feb	5,4	2,0	1/4
Feb	2,7	2,0	1/4
Mar	2,8	2,0	1/4
Mar	3,5	2,0	1/4
Mar	2,0	2,0	1/4

- Durch die Pneumologie initial Marcoumar gestartet: bei Bedarf von Triple-Therapie mit Aspirin und Clopidogrel, Gefahr von Interaktionen bei Polypharmazie mit Immunsuppressiva (Mycophenolat-mofetil, Ciclosporin, Prednison) und antiviraler Medikation (Itraconazol, Valaciclovir)
- GFR 40ml/min
- Bei schwierig einzustellendem INR Wunsch Wechsel auf NOAK

24

Ausgiebiger Interaktionscheck

Nach RS mit der klinischen Pharmakologie kann trotz der gleichzeitigen Therapie mit dem CYP3A4, P-Glykoprotein und BCRP-Inhibitor Itraconazol eine Therapie mit 30mg Edoxaban initiiert werden unter Monitoring und nach Aufklären (off-label-use).

Phoscaps® (Phosphat)	1-1-1-0 p.o.
Acidum folicum 5 mg	1-0-0-0 alle 2 Tage p.o.
Azithromycin 250 mg	3x/Woche p.o.
Vitamin B12 1'000 µg	1-0-0-0 p.o.
Bactrim forte® (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) 800/160 mg	½ Stk 3x/Woche p.o.
Becozym forte® (Vitamine)	1-0-0-0 p.o.
CellCept® (Mycophenolat mofetil) 500 mg	1-0-1-0 p.o.
Co-Amoxi Mepha® (Amoxicillin/Clavulansäure) 500/125 mg	1-1-1-0 p.o.
Ezetimib 10 mg	1-0-0-0 p.o.
KCl Dragées 10 mmol	2-1-2-0 p.o.
Marcoumar® (Phenprocoumon) 3 mg	nach INR
Motilium® (Domperidon) 10 mg	1-0-1-0 p.o.
Nebilet® (Nebivolol) 5 mg	0-0-1-0 p.o.
Pantozol® (Pantoprazol) 20 mg	1-0-1-0 p.o.
Plavix® (Clopidogrel) 75 mg	0-0-1-0 p.o.
Pravastatin 20 mg	0-0-0-1 p.o.
Prednison 5 mg	2-0-0-0 p.o.
Rocaltrol® (Calcitriol) 0.25 µg	1-0-0-0 p.o.
Sporanox® (Itraconazol) 100 mg	1-0-1-0 p.o.
Supradyn® (Vitamine)	1-0-0-0
Tacrolimus	nach Talspiegel
Torem® (Torasemid) 10 mg	1-0-0-0 p.o.
Valtrex® (Valaciclovir) 500 mg	1-0-0-0 p.o.
Vi-De3® (Colecalciferol) 100 E/Tr.	10-0-0-0 Tr. p.o.

25

Weiter Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns

Die Patientin präsentiert weiterhin paroxysmales, tachykardes Vorhofflimmern mit jeweils Volumenretention und Dyspnoe NYHA III-IV (a.e. gemischt pneumologisch-kardiologisch bei chron. Abstossung LTPL). Weiteres Prozedere?

- Frequenzkontrolle?
- Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika? (Patientin wurde bereits zweimal bis 6g Amiodaron aufgesättigt)?
- Pulmonalvenenisolation?
- Pace&Ablate Strategie bei polymorbider Patientin und schwer dilatiertem linken Vorhof (LAVI 62ml/m²)?

26

Entscheidung zur PVI

- Pulmonalvenenisolation (PFA) am 19.06.24
- Seitdem kein Vorhofflimmern-Rezidiv
- Fortführen der OAK mit 30mg Edoxaban

27

Fallvignette Fall 2

- 45j. Patient, Selbstzuweisung auf den Notfall bei Thoraxschmerzen, Dyspnoe und Gewichtszunahme → kardiale Dekompensation.
- Komorbiditäten: Dyspepsie, Depression ED 2011, chron. C2-Abusus mindestens 1l Bier/Tag, Nikotinabusus 20PY
- ED einer HFrEF im TTE LVEF 18% bei diffuser Hypokinesie und mittelschwere sekundäre MI, ED Tachykardes Vorhofflimmern

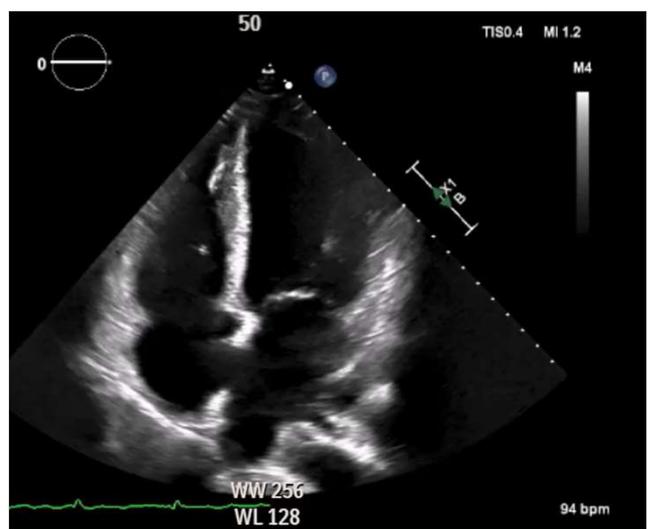
28

EKG bei Eintritt



29

TTE bei Eintritt



30

Thrombus im LAA



31

Fallresolution

- Beginn OAK mit Apixaban 2x5mg, CHA2DS2-VASc Score 1 Punkt und LAA-Thrombusnachweis
- Koronarangiographie ohne signifikante Stenosen
- 1 Monat später kein Nachweis mehr des Thrombus im TEE → EKV mit 200J und Konversion in ncSR, weiterhin paroxysmales Vorhofflimmern
- PVI (Radiofrequenz) 6 Monate später
- LVEF normalisiert auf 53% im TTE 3 Monate nach Erstdiagnose, bisher kein Rezidiv des Vorhofflimmerns mehr

32

