

Orale Antikoagulation mit Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern: Analyse der Ein-Jahres-Follow-up-Daten aus dem ETNA-AF-Register zur klinischen Routinepraxis in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH)

Oral anticoagulation with Edoxaban for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Analysis of 1-year follow-up data of routine clinical practice in Germany, Austria and Switzerland (DACH) from the ETNA-AF registry



Autorinnen/Autoren

Leon Dinshaw^{1, 6}, Jan Steffel², Andreas Götter³, Thomas W. Weiss⁴, Johannes Waltenberger⁵, Paulus Kirchhof¹

Institute

- 1 Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Hamburg
- 2 Swiss EP AG, Zürich, und Universität Zürich, Schweiz
- 3 Medizinische Klinik II, Kardiologie, St. Vincenz-Krankenhaus GmbH, Paderborn
- 4 Institut für Kardiometabolik, Karl-Landsteiner-Gesellschaft, St. Pölten und Medizinische Fakultät, Sigmund-Freud-Privatuniversität, Wien
- 5 Klinik für Innere Med. I, SRH Zentralklinikum Suhl GmbH, Suhl
- 6 Sana Hanse-Klinikum Wismar, Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Wismar

Schlüsselwörter

Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulantien, Vorhofflimmern, Schlaganfallprävention, Edoxaban, Real-world

Keywords

non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC), atrial fibrillation, stroke prevention, edoxaban, real-world

Artikel online veröffentlicht 3.7.2024

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2024; 149: e58–e66

DOI 10.1055/a-2328-7240

ISSN 0012-0472

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Leon Dinshaw

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg
leondinshaw@yahoo.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Orale Nicht-Vitamin-K-Antikoagulantien (NOAKs) sind sicher und wirksam in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern (AF). Es gibt jedoch nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Antikoagulation mit Edoxaban im deutschsprachigen Raum in der Routineversorgung. Wir berichten über die Ein-Jahres-Ergebnisse der Patienten, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH) im Rahmen der ETNA-AF-Europa-Studie mit Edoxaban zur Schlaganfallprävention behandelt wurden.

Methoden Die ETNA-AF-Europa-Studie (Clinicaltrials.gov: NCT02944019) ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, in die mit Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei AF behandelte Patienten (n = 13 092) aus 852 Zentren in 10 europäischen Ländern aufgenommen wurden. Die DACH-Kohorte besteht aus 5457 (41,7%) Patienten aus Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Resultate Die Patienten (74 Jahre, 2384 [44%] Frauen) hatten im Mittel einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 3,2 ± 1,4 – und eine labelkonforme Dosierung von Edoxaban wurde von 4309 Patienten (78,9%) eingenommen. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr traten bei 42 Patienten (0,8%/Jahr) ein Schlaganfall oder ein systemisch embolisches Ereignis auf, und bei 36 Patienten (0,7%/Jahr) kam es zu einem schweren Blutungsereignis, was bei 10 Patienten (0,2%/Jahr) auf eine intrakranielle Blutung und bei 13 Patienten (0,3%/Jahr) auf eine schwere gastrointestinale (GI) Blutung zurückzuführen war. Schwere und klinisch relevante, nicht schwere Blutungen zusammengenommen ereigneten sich bei insgesamt 72 Patienten.

ten (1,4%/Jahr) über den Beobachtungszeitraum. Die Gesamtmortalität lag bei 179 Patienten (3,4%/Jahr), wobei 85 (1,6%/Jahr) an einer kardiovaskulären Todesursache verstarben. Bei Patienten mit einem erhöhten Lebensalter, einem gebrechlichen Allgemeinzustand, einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 4 zeigten sich eine höhere Gesamtmortalität und eine höhere Rate von Schlaganfällen sowie schweren Blutungsereignissen.

Schlussfolgerung In Deutschland, Österreich und der Schweiz ist die Ereignisrate der Schlaganfälle und schweren Blutungen bei Patienten, die zur Schlaganfallprävention bei AF mit Edoxaban behandelt wurden, niedrig. Eine zunehmende Morbidität geht mit einer höheren Rate der relevanten klinischen Endpunkte einher.

ABSTRACT

Background Non-vitamin-K oral anticoagulants (NOACs) are safe and effective for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF). Data on the safety and efficacy of Edoxaban in routine care in Germany, Austria and Switzerland (DACH) are limited. We report one-year outcomes in patients with AF treated with Edoxaban in routine care.

Methods The ETNA-AF-Europe study (Clinicaltrials.gov: NCT02944019) is a multicenter, prospective, observational study that enrolled 13 092 patients with AF treated with Edo-

xaban from 852 sites across 10 European countries (Austria, Belgium, Germany, Ireland, Italy, the Netherlands, Portugal, Spain, Switzerland, and the United Kingdom). The DACH-cohort consists of 5457 (41,7%) patients of sites in Germany, Austria and Switzerland.

Results Patients had a mean age of 74 years (2384 [44%]women) and a mean CHA₂DS₂-VASc-score of 3.2 ± 1.4 . A label-conform dosing of Edoxaban was administered to 4309 patients (78,9%). At the one-year-follow-up a stroke or systemic embolism occurred in 42 patients (0,8%/year), and severe bleeding was reported in 36 patients (0,7%/year). Ten patients (0,2%/year) suffered intracranial and 13 patients (0,3%/year) gastrointestinal bleeding. Numbers of death from all causes and cardiovascular death occurred in 179 patients (3,4%/year) and 85 patients (1,6%/year), respectively. Age > 75 years, frailty and a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 were associated with a higher all-cause mortality – and those patients were more likely to suffer a stroke or a major bleeding event.

Conclusion In Germany, Austria and Switzerland in patients with AF on Edoxaban therapy for stroke prevention the number of stroke and major bleeding events is low. Increasing morbidity is associated with a higher number of important clinical events.

Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer Inzidenz von 1,5–3% in Europa [1]. Auch im deutschsprachigen Raum ist Vorhofflimmern mit Abstand die häufigste Herzrhythmusstörung und geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher [2]. Eine erhöhte Morbidität und Mortalität sind vor allem auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zurückzuführen, welches effektiv und sicher mit einer oralen Antikoagulation minimiert werden kann. Inzwischen sind die Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) oder direkten oralen Antikoagulanzen wie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban im klinischen Alltag weit verbreitet [3]. Nach den großen Zulassungsstudien, in denen eine Nichtunterlegenheit der NOAK zu einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im Hinblick auf die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern nachgewiesen wurde [4–7], konnten in den letzten Jahren zahlreiche Studien die vorteilhafte Therapie mit NOAK zeigen [3, 8, 9]. In der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von Vorhofflimmern wird daher die orale Antikoagulation (OAK) mit NOAK zur Schlaganfallprävention empfohlen (Klasse IA) und einer Therapie mit VKA vorgezogen [1] Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben..

Edoxaban ist der 3. direkte Faktor-Xa-Inhibitor, der nach der Zulassung zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern im klinischen Alltag Verwendung gefunden hat. Wie von der Zulassungsbehörde – der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) – gefordert, erfolgt eine PASS-Studie (post-authorisation safety study) zur Überwachung der Patientensicherheit und Wirksamkeit der Therapie im klinischen Alltag. Inzwischen sind Ergebnisse aus der

globalen und der europäischen Kohorte dieser Studie, Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation (ETNA-AF), veröffentlicht [10, 11]. Wir präsentieren hier Ergebnisse dieser Kohorte von 5457 Patienten aus dem deutschsprachigen Raum in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH).

Methoden

Die ETNA-AF-Europa-Studie (Clinicaltrials.gov:NCT02944019) ist eine multinationale, multizentrische Beobachtungsstudie als PASS, in die 13 092 mit Edoxaban behandelte Patienten aus 852 Zentren in 10 europäischen Ländern (Österreich, Belgien, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Schweiz und dem Vereinigten Königreich) aufgenommen wurden. Das Design der ETNA-AF-Europa-Studie erfolgte in enger Absprache mit der EMA und wurde bereits veröffentlicht [11]. Die Studie wurde durch institutionelle Prüfungskommissionen und unabhängige Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt und ist in Übereinstimmung mit den Regeln der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Eingeschlossen wurden unselektierte Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern („all comers“), die mit Edoxaban behandelt wurden. Nach Studieneinschluss wurden die Patienten prospektiv auf kardiovaskuläre Endpunkte wie Schlaganfall und Herzinfarkt, Blutungsereignisse sowie Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren mit jährlichen Untersuchungen weiterverfolgt, um Daten über die Sicherheit und Effektivität von Edoxaban in Europa unter Routine-

Bedingungen zu erheben. Schwere Blutungen wurden definiert als ein klinisch offenkundiges Blutungsereignis (d. h. eine Blutung, die durch eine Untersuchung oder radiologische Bildgebung sichtbar gemacht wird), welches mindestens einen der folgenden Punkte erfüllt: 1. tödliche Blutung, 2. symptomatische Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B.: retroperitoneal, intrakraniell, intraokular, intraspinal, intraartikulär, perikardial, intramuskulär mit Kompartment-Syndrom), 3. ein klinisch offenkundiges Blutungsereignis mit einem Abfall des Hämoglobin-Spiegels von 2,0 g/dL ($>1,24\text{mmol/L}$) oder mehr, oder mit einem Abfall des Hämatokrits von 6,0% oder mehr (bereinigt um Transfusionen). In der aktuellen Arbeit werden Ergebnisse der 5457 Patienten mit AF, die in Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zwischen Juni 2017 und Januar 2018 in die Studie ETNA-AF-Europe eingeschlossen wurden, zusammengefasst. Das vorliegende Manuskript zeigt das Ein-Jahres-Follow-up dieser Patienten.

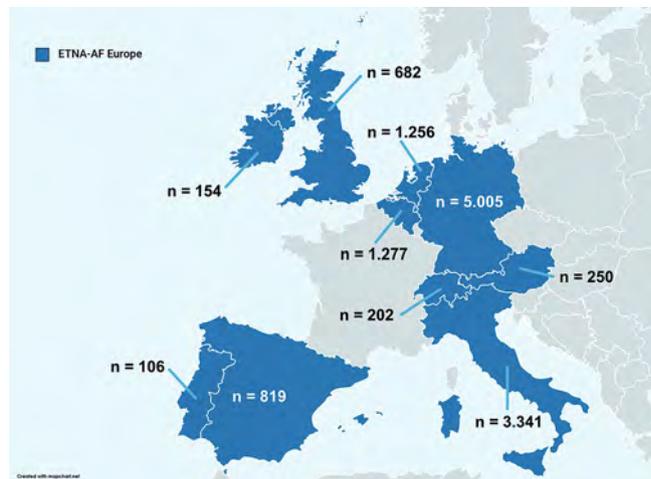
Statistische Analyse

Die Ausgangsmerkmale werden deskriptiv als Häufigkeiten (absolute und relative Häufigkeiten), Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), gerundet auf ganze Zahlen beschrieben. Basierend auf den gemeldeten Ereignissen werden deskriptiv annualisierte Ereignisraten (in % pro Jahr) für die wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte angegeben. Unter Berücksichtigung der realen Lebenssituation wird von einer Ereignisrate intrakranieller Blutungen von 0,35% (0,0035) pro Jahr ausgegangen. Für 4 Jahre ergibt sich daraus eine Rate von 1,4% (0,014). Zur Schätzung des 95%-Konfidenzintervalls (KI) mit einer Genauigkeit von $\pm 0,25\%$ für die Rate bei 1,4% (entsprechend einer relativen Präzision von 17,8%) werden 8485 Patienten benötigt. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von etwa 35% über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren dürften etwa 13 100 eingeschlossene Patienten eine vernünftige Schätzung der Ereignisrate ermöglichen. Weitere Analysen wurden gemäß den in der Design-Publikation geplanten Auswertungen durchgeführt [12]. Die hier dargestellten Ereignisse für ETNA-AF-Europe sind die Ereignisse, die von einem unabhängigen Ausschuss für klinische Ereignisse beurteilt wurden [12]. Kaplan-Meier-Kurven wurden verwendet, um die kumulativen Ereignisraten von Schlaganfall/systemischer Embolie (SE), schweren Blutungen und der Gesamtmortalität darzustellen.

Resultate

Baseline-Charakteristika

Es wurden 5457 Patienten (41,7%) von insgesamt 13 092 Patienten der ETNA-AF-Europa-Studie aus dem deutschsprachigen Raum analysiert (► **Abb. 1**). Die Baseline-Charakteristika der DACH-Region sind vergleichbar mit dem zusammengefassten Patientenkollektiv aus den weiteren europäischen Ländern der ETNA-AF-Europa-Studie (► **Tab. 1**). Die klinischen Charakteristika entsprechen denen einer typischen Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern, mittleres Alter 74 Jahre, 2384 Frauen (44%), mittlerer Body-Mass-Index 28. Die Art des Vorhofflimmerns und der Begleiterkrankungen sind ähnlich wie



► **Abb. 1** An der ETNA-AF-Europa-Studie teilnehmende Länder und Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten.

in der Gesamtkohorte. Lediglich die Diagnose „arterielle Hypertonie“ findet sich häufiger (83,6% vs. 77,1%), und die Diagnose „Herzinsuffizienz“ etwas seltener (11,8% vs. 14,2%) in der DACH-Region. Eine labelkonforme Dosierung von Edoxaban gemäß der Fachinformation der European Medicines Agency lag bei 4309 Patienten (78,9%) vor. Von den 4189 Patienten (76,7%), die 60 mg eingenommen hatten, lag bei 87,1% der Patienten eine labelkonforme Dosierung vor, während dies bei den 1268 Patienten, die 30 mg Edoxaban einnahmen, nur bei 52,0% der Fall war.

Mortalität, Schlaganfälle und Blutungsereignisse

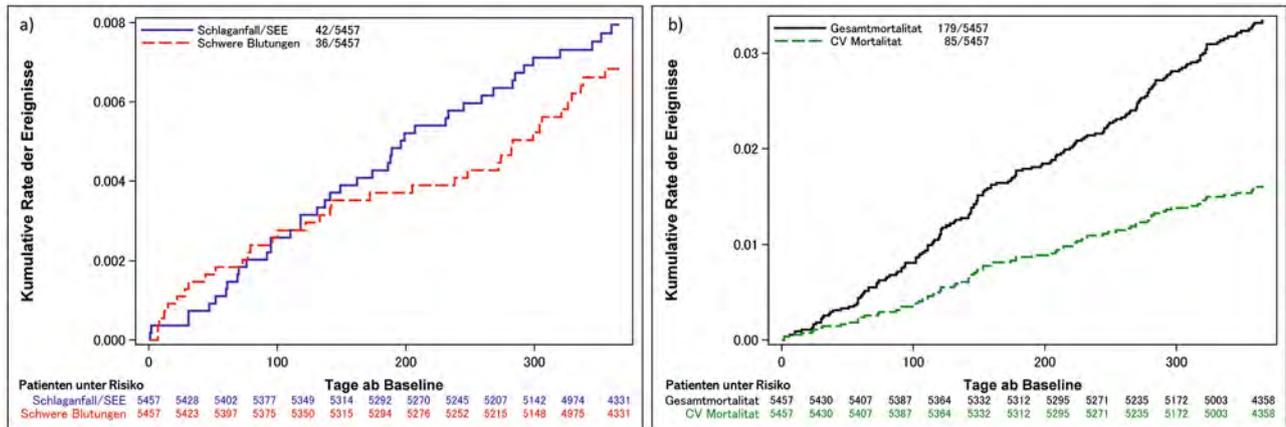
Der mittlere Behandlungszeitraum der Patienten beträgt 352 ± 49 Tage. Nach einem Jahr traten in den Ländern der DACH-Region bei 42 Patienten (0,8%/Jahr; 95%-KI 0,58–1,08) ein Schlaganfall oder ein systemisch embolisches Ereignis auf. Ein ischämischer Schlaganfall wurde bei 30 Patienten (0,6%/Jahr; 95%-KI 0,39–0,81) dokumentiert. Schwere Blutungsereignisse hatten 36 Patienten (0,7%/Jahr; 95%-KI 0,48–0,95) Patienten, wovon 10 (0,2%/Jahr; 95%-KI 0,09–0,35) auf intrakranielle Blutungen und 13 (0,3%/Jahr; 95%-KI 0,13–0,42) auf schwere gastrointestinale (GI) Blutungen zurückzuführen waren. Schwere und klinisch relevante, nicht schwere Blutungen zusammengenommen ereigneten sich bei insgesamt 72 Patienten (1,4%/Jahr; 95%-KI 1,08–1,73) über den Beobachtungszeitraum (► **Abb. 2**). Die Gesamtmortalität lag bei 179 Patienten (3,4%/Jahr; 95%-KI 2,92–3,93), wobei 85 (1,6%/Jahr; 95%-KI 1,29–1,99) an einer kardiovaskulären Todesursache verstarben (► **Tab. 2**).

Einflussgrößen für Schlaganfälle, schwere Blutungsereignisse und Gesamtmortalität

In den ► **Abb. 3–5** sind die Ereignisraten für Schlaganfälle, schwere Blutungsereignisse und die Gesamtmortalität in Abhängigkeit der eingenommenen Dosis von Edoxaban, des Lebensalters, des Gebrechlichkeitsstatus und des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Scores dargestellt. Hier wird deutlich, dass ein gebrechlicher Allgemeinzustand sowie ein $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 4 mit einem erhöhten Risiko der ge-

► **Tab. 1** Demografische Baseline-Charakteristika, klinische Merkmale, Begleiterkrankungen und Blutungsereignisse in der Anamnese der in ETNA-AF-DACH und ETNA-AF-Europa eingeschlossenen Patienten. Edox.: Edoxaban; SD: Standardabweichung; CRNM: klinisch relevante, nicht schwere Blutung; †ein Patient wurde mit einer Herzinsuffizienz in der Anamnese betrachtet, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: dokumentierte kongestive Herzinsuffizienz, oder – falls keine kongestive Herzinsuffizienz dokumentiert war – Dokumentation einer ischämischen Kardiomyopathie, Ejektionsfraktion <40%, häufige Dyspnoe (≥ 1/Tag) ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung und dokumentierte schwere Herzklappen-Erkrankung, koronare Herzerkrankung nach Myokardinfarkt, Herzklappenersatz oder Bluthochdruck, der mit ≥ 3 Medikamenten behandelt wird.

	ETNA-AF-DACH			ETNA-AF-Europa		
	Gesamt [N = 5457]	Edox. 60 mg [N = 4189]	Edox. 30 mg [N = 1268]	Gesamt [N = 13 092]	Edox. 60 mg [N = 9991]	Edox. 30 mg [N = 3101]
Männlich, n (%)	3073 (56,3)	2474 (59,1)	599 (47,2)	7430 (56,8)	6061 (60,7)	1369 (44,1)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	73,4 (9,5)	71,7 (9,4)	78,7 (7,9)	73,6 (9,5)	71,8 (9,1)	79,5 (7,9)
Nach Altersgruppen, n (%)						
< 65	884 (16,2)	814 (19,4)	70 (5,5)	1994 (15,2)	1861 (18,6)	133 (4,3)
≥ 65 bis <75	1751 (32,1)	1511 (36,1)	240 (18,9)	4456 (34,0)	3896 (39,0)	560 (18,1)
≥ 75 bis <85	2320 (42,5)	1665 (39,7)	655 (51,7)	5268 (40,2)	3710 (37,1)	1558 (50,3)
≥ 85	502 (9,2)	199 (4,8)	303 (23,9)	1372 (10,5)	523 (5,2)	849 (27,4)
Gewicht [kg], Mittelwert (SD)	83,2 (17,7)	85,0 (17,5)	77,5 (17,2)	81,0 (17,3)	83,5 (16,7)	72,9 (16,5)
Body-Mass-Index [kg/m ²], Mittelwert (SD)	28,5 (5,2)	28,8 (5,2)	27,6 (5,1)	28,1 (5,1)	28,6 (5,1)	26,5 (5,0)
Nachberechnete CrCl (Cockcroft-Gault-Methode) [ml/min], Mittelwert (SD)	78,5 (29,6)	83,8 (28,1)	49,6 (19,0)	74,3 (30,4)	82,1 (29,2)	50,3 (19,6)
Nachberechneter CHA ₂ DS ₂ VASc, Mittelwert (SD)	3,2 (1,4)	3,0 (1,4)	3,9 (1,3)	3,1 (1,4)	2,9 (1,4)	3,8 (1,3)
Nachberechneter HAS-BLED-Score, Mittelwert (SD)	2,5 (1,1)	2,4 (1,0)	2,9 (1,1)	2,5 (1,1)	2,4 (1,1)	2,9 (1,1)
Vorerkrankungen						
Art des Vorhofflimmerns, n (%)						
Paroxysmal	3006 (55,1)	2328 (55,6)	678 (53,5)	7039 (53,8)	5473 (54,8)	1566 (50,5)
Persistierend	1333 (24,4)	1065 (25,4)	268 (21,1)	3159 (24,1)	2496 (25,0)	663 (21,4)
Langanhaltend persistierend	94 (1,7)	63 (1,5)	31 (2,5)	322 (2,5)	234 (2,3)	88 (2,8)
Permanent	1018 (18,7)	730 (17,4)	288 (22,7)	2542 (19,4)	1763 (17,6)	779 (25,1)
fehlende Daten	6 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,2)	30 (0,2)	25 (0,3)	5 (0,2)
Diabetes Mellitus, n (%)	1438 (26,4)	1009 (24,1)	429 (33,8)	2879 (22,0)	2057 (20,6)	822 (26,5)
Bluthochdruck, n (%)	4563 (83,6)	3475 (83,0)	1088 (85,8)	10 088 (77,1)	7594 (76,0)	2494 (80,4)
Herzinsuffizienz (abgeleitet) †, n (%)	644 (11,8)	412 (9,8)	232 (18,3)	1854 (14,2)	1182 (11,8)	672 (21,7)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	500 (9,2)	335 (8,0)	165 (13,0)	1206 (9,2)	824 (8,2)	382 (12,3)
Periphere arterielle Erkrankung, n (%)	220 (4,0)	131 (3,1)	89 (7,0)	437 (3,3)	278 (2,8)	159 (5,1)
Ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte, n (%)	290 (5,3)	207 (4,9)	83 (6,5)	778 (5,9)	564 (5,6)	214 (6,9)
Herzklappen-Erkrankungen, n (%)	1142 (20,9)	841 (20,1)	301 (23,7)	2314 (17,7)	1608 (16,1)	706 (22,8)
Blutungsereignisse in der Anamnese						
Vorgeschichte von schweren oder CRNM-Blutungen, n (%)	95 (1,7)	53 (1,3)	42 (3,3)	270 (2,1)	160 (1,6)	110 (3,5)
Schwere Blutungen in der Vorgeschichte, n (%)	39 (0,7)	23 (0,5)	16 (1,3)	129 (1,0)	80 (0,8)	49 (1,6)



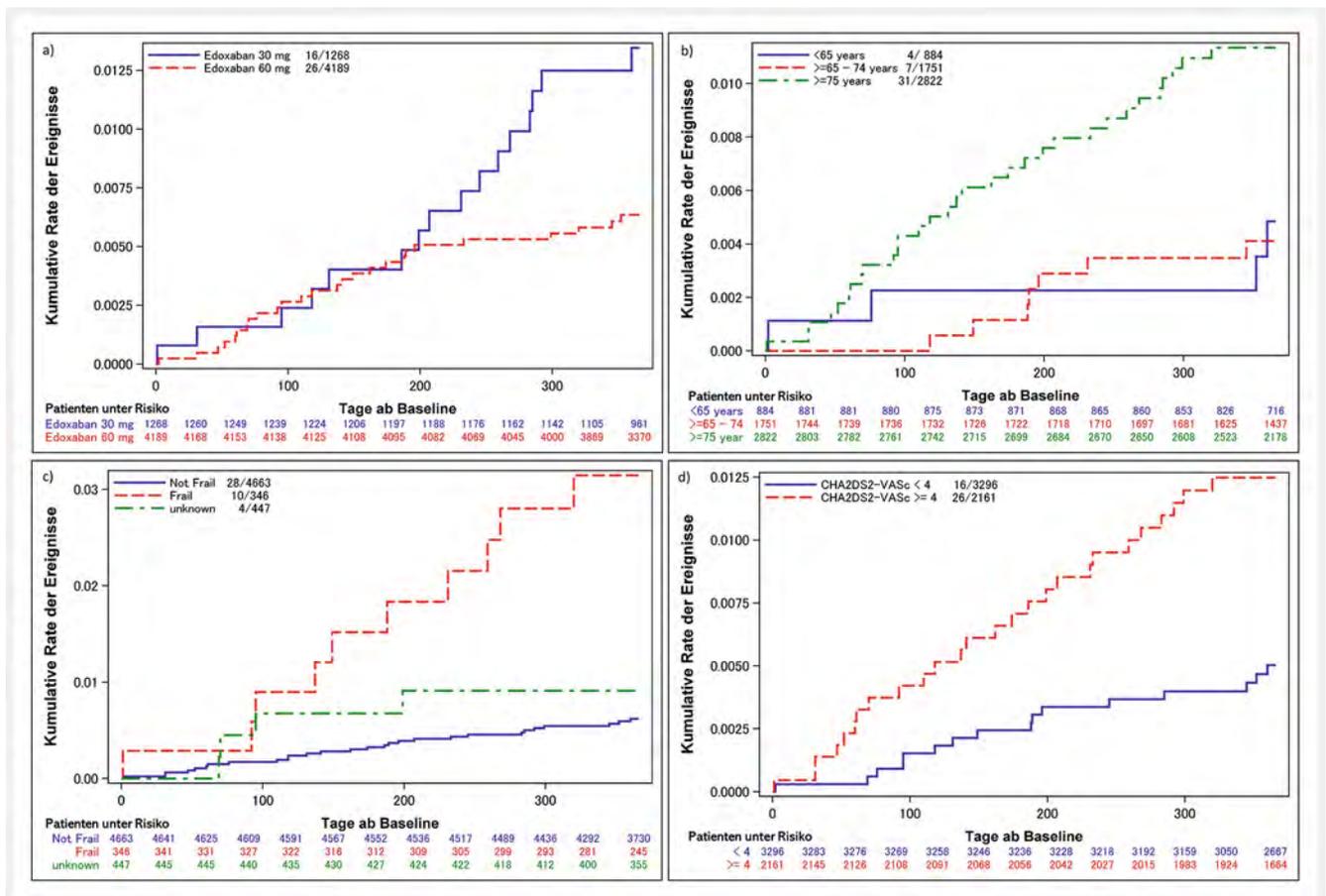
▶ **Abb. 2** Kaplan-Meier-Kurve mit kumulativen Ereignisraten für a) Schlaganfall/systemisch embolische Ereignisse (SEE) und schwere Blutungen und b) Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Mortalität (CV), bei Patienten nach einem Jahr Nachbeobachtung.

▶ **Tab. 2** Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der in ETNA-AF-DACH und ETNA-AF-Europa eingeschlossenen Patienten. Edox.: Edoxaban; CRNM: klinisch relevante, nicht schwere Blutung; GI: gastrointestinal; KI: Konfidenzintervall; †Anwendung eines konservativen Verfahrens, bei dem Patienten mit unbekannter oder unbestätigter Todesursache als kardiovaskuläre Todesfälle betrachtet wurden; ‡intrakranielle Blutungen enthalten epidurale, subdurale, subarachnoidale, intrazerebrale oder unbekannte Blutungen.

Ereignisraten im einjährigen Follow-up (Angabe als Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n (%)/Jahr) [95%-KI])	ETNA-AF-DACH			ETNA-AF-Europa		
	Gesamt [N=5457]	Edox. 60 mg [N=4189]	Edox. 30 mg [N=1268]	Gesamt [N=13 092]	Edox. 60 mg [N=9991]	Edox. 30 mg [N=3101]
Gesamt mortalität	179 (3,40) [2,92–3,93]	81 (1,99) [1,58–2,47]	98 (8,19) [6,65–9,99]	442 (3,50) [3,18–3,84]	231 (2,38) [2,09–2,71]	211 (7,19) [6,25–8,23]
Kardiovaskuläre Mortalität (Sensitivitätsanalyse)†	85 (1,61) [1,29–1,99]	39 (0,96) [0,68–1,31]	46 (3,85) [2,82–5,13]	206 (1,63) [1,42–1,87]	108 (1,11) [0,91–1,35]	98 (3,34) [2,71–4,07]
Schwere Blutung	36 (0,69) [0,48–0,95]	23 (0,57) [0,36–0,85]	13 (1,09) [0,58–1,87]	132 (1,05) [0,88–1,25]	85 (0,88) [0,70–1,09]	47 (1,61) [1,18–2,14]
Schwere oder CRNM-Blutung	72 (1,38) [1,08–1,73]	50 (1,23) [0,92–1,63]	22 (1,86) [1,16–2,81]	293 (2,35) [2,09–2,63]	200 (2,08) [1,81–2,39]	93 (3,22) [2,60–3,94]
Intrakranielle Blutung (ICH)‡	10 (0,19) [0,09–0,35]	8 (0,20) [0,08–0,39]	2 (0,17) [0,02–0,60]	30 (0,24) [0,16–0,34]	23 (0,24) [0,15–0,36]	7 (0,24) [0,10–0,49]
Schwere GI-Blutung	13 (0,25) [0,13–0,42]	6 (0,15) [0,05–0,32]	7 (0,59) [0,24–1,21]	51 (0,40) [0,30–0,53]	25 (0,26) [0,17–0,38]	26 (0,89) [0,58–1,30]
Schwere oder CRNM-GI-Blutung	28 (0,53) [0,35–0,77]	17 (0,42) [0,24–0,67]	11 (0,92) [0,46–1,65]	129 (1,03) [0,86–1,22]	80 (0,83) [0,66–1,03]	49 (1,68) [1,25–2,23]
Schlaganfall jeder Art	36 (0,69) [0,48–0,95]	24 (0,59) [0,38–0,88]	12 (1,01) [0,52–1,76]	91 (0,72) [0,58–0,89]	67 (0,69) [0,54–0,88]	24 (0,82) [0,53–1,22]
Schlaganfall (ischämisch)	30 (0,57) [0,39–0,81]	19 (0,47) [0,28–0,73]	11 (0,92) [0,46–1,65]	70 (0,56) [0,43–0,70]	50 (0,52) [0,38–0,68]	20 (0,68) [0,42–1,05]
Schlaganfall (hämorrhagisch)	3 (0,06) [0,01–0,17]	3 (0,07) [0,02–0,22]	0 (0,00) [0,00–0,31]	14 (0,11) [0,06–0,19]	12 (0,12) [0,06–0,22]	2 (0,07) [0,01–0,25]
Systemisches embolisches Ereignis (SEE)	6 (0,11) [0,04–0,25]	2 (0,05) [0,01–0,18]	4 (0,33) [0,09–0,86]	12 (0,10) [0,05–0,17]	7 (0,07) [0,03–0,15]	5 (0,17) [0,06–0,40]

► Tab.2 (Fortsetzung)

Ereignisraten im einjährigen Follow-up (Angabe als Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n (%/Jahr) [95%-KI])	ETNA-AF-DACH			ETNA-AF-Europa		
	Gesamt [N=5457]	Edox. 60 mg [N=4189]	Edox. 30 mg [N=1268]	Gesamt [N=13092]	Edox. 60 mg [N=9991]	Edox. 30 mg [N=3101]
Schlaganfall jeder Art oder SEE	42 (0,80) [0,58–1,08]	26 (0,64) [0,42–0,94]	16 (1,34) [0,77–2,18]	103 (0,82) [0,67–0,99]	74 (0,77) [0,60–0,96]	29 (0,99) [0,66–1,42]
Myokardinfarkt	27 (0,51) [0,34–0,75]	17 (0,42) [0,24–0,67]	10 (0,84) [0,40–1,54]	66 (0,52) [0,41–0,67]	44 (0,45) [0,33–0,61]	22 (0,75) [0,47–1,14]

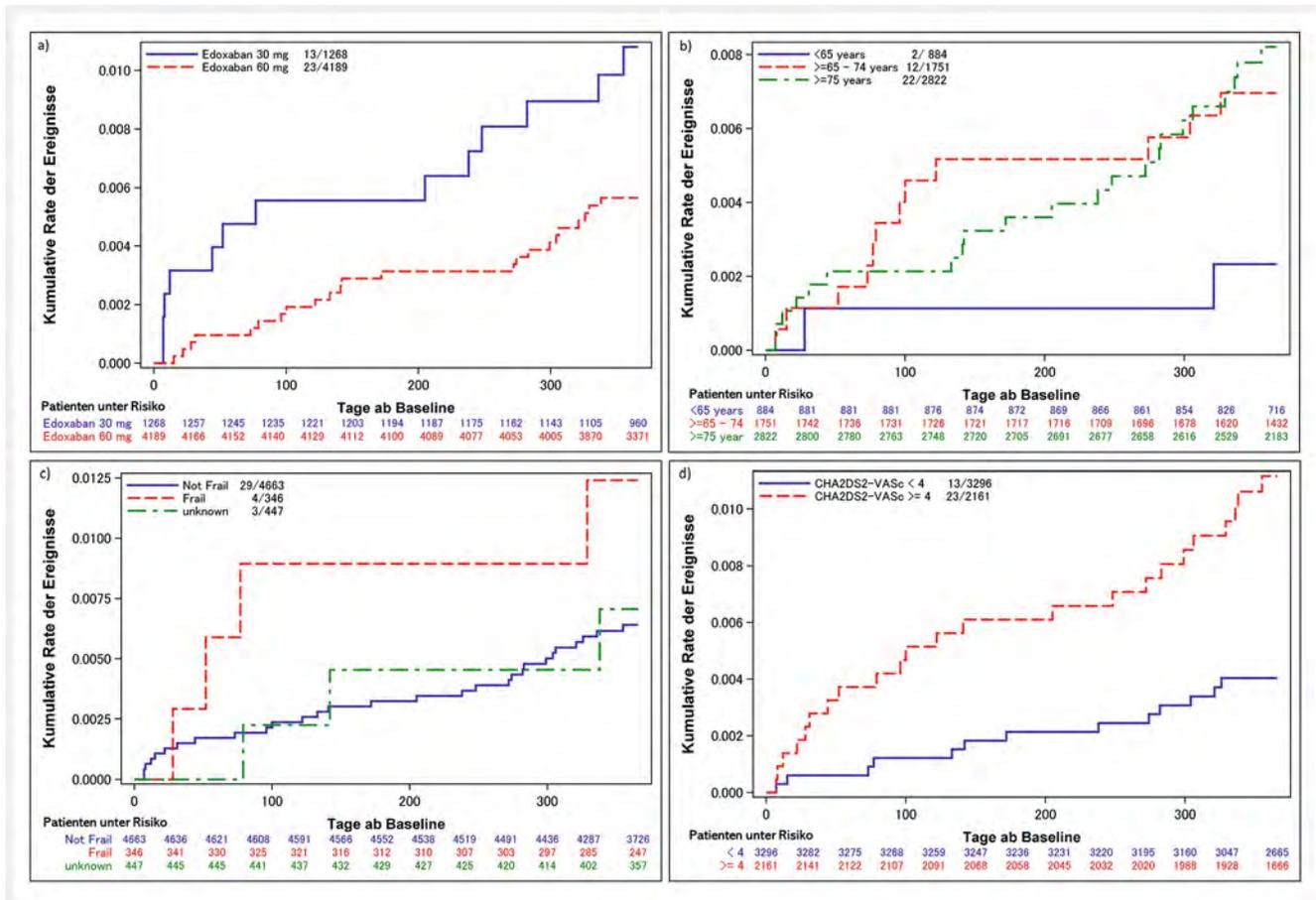


► Abb.3 Kaplan-Meier-Kurven, die die kumulativen Ereignisraten für Schlaganfall/systemisch embolischen Ereignisse (SEE) bei Patienten nach einem Jahr Nachbeobachtung zeigen, klassifiziert nach: **a** Edoxaban Dosis, **b** Altersgruppen, **c** Gebrechlichkeitsstatus und **d** CHA₂DS₂-VASc-Gruppen.

nannten klinischen Ereignisse einhergehen. Bei einem Lebensalter ≥ 75 Jahren besteht ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Gesamtmortalität, wobei schwere Blutungsereignisse bereits ab einem Lebensalter ≥ 65 Jahren verstärkt auftreten.

Diskussion

Die vorliegende Studie veranschaulicht zum einen die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Antikoagulation mit Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern in den deutschsprachigen Ländern [1]. Zum anderen wird durch die Auswertung der DACH-Region als Teil der ETNA-AF-Europa-Studie deutlich, dass die therapeutische Anwendung von Edoxaban im deutschsprachigen Raum zumeist in der empfohlenen Dosierung



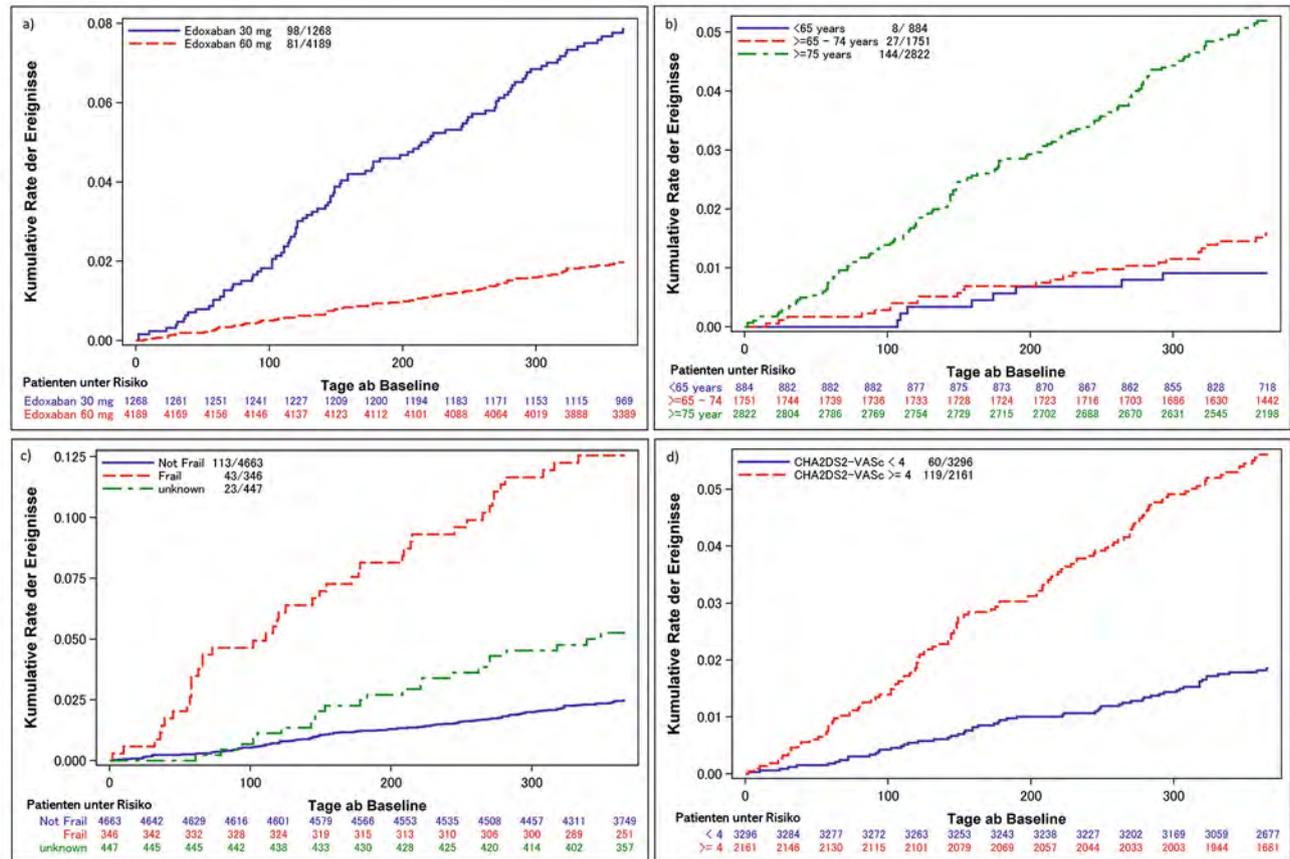
► **Abb. 4** Kaplan-Meier-Kurven, die die kumulativen Ereignisraten für schwerwiegende Blutungsereignisse bei Patienten nach einem Jahr Nachbeobachtung zeigen, klassifiziert nach: **a** Edoxaban-Dosis, **b** Altersgruppen, **c** Gebrechlichkeitsstatus und **d** CHA₂DS₂-VASc-Gruppen.

erfolgt [2]. Die Ergebnisse zeigen insgesamt niedrige Raten von schweren Blutungsereignissen und Schlaganfällen in dem Ein-Jahres-Follow-up. Ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten haben erwartungsgemäß ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie vervollständigen somit das Bild einer sicheren und effektiven Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern unter einer NOAK-Therapie im klinischen Alltag. Nach der randomisiert kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurde auch Edoxaban als 4. Therapeutikum zur oralen Antikoagulation seit 2015 im deutschsprachigen Raum eingeführt [4]. Für den direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran und die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban konnte die Sicherheit und Wirksamkeit im klinischen Alltag bereits durch zahlreiche Registerarbeiten und retrospektive Analysen bestätigt werden [3, 8, 9, 13]. Auch für die orale Antikoagulation mit Edoxaban konnte inzwischen in der größten Beobachtungsstudie, der Global-ETNA-AF-Studie, mit >26 000 Patienten weltweit, ein sicherer und wirksamer Schutz vor Schlaganfällen im klinischen Alltag nachgewiesen werden [10]. Die Ein-Jahres-Follow-up-Daten zeigten eine Ereignisrate von ca. 1%/Jahr für das Auftreten von Schlaganfällen oder schweren Blutungsereignissen [10]. Die Event-Raten aus der DACH-Kohorte für Schlaganfälle (0,69%/Jahr) und schwere Blutungsereignisse (0,69%/Jahr) liegen unter den

aus der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie publizierten Event-Raten für Schlaganfälle (1,5%/Jahr) und schwere Blutungsereignisse (2,7%/Jahr) – bzw. sind vergleichbar mit denen für die europäische Gesamtkohorte in ETNA-AF-Europe (0,72%/Jahr bzw. 1,05%/Jahr) [11], was die Sicherheit und Effektivität dieser Therapie im klinischen Alltag bestätigt.

In der aktuellen Studie zeigt sich in der DACH-Kohorte eine erhöhte Rate an schwerwiegenden Ereignissen – bei zunehmender Morbidität im Sinne von hohem Alter, Gebrechlichkeit (frailty) und bei multiplen Begleiterkrankungen, zusammengefasst als ein CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 4 . Diese Faktoren liegen gehäuft bei Patientinnen und Patienten vor, die mit einer reduzierten Dosis Edoxaban von 30 mg 1-mal täglich (► **Tab. 1**) in diesem Datensatz behandelt werden. Ein ähnlicher Zusammenhang findet sich auch bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Komorbiditäten, die mit einer reduzierten Dosis eines anderen NOAK behandelt werden [14–18]. Kürzlich publizierte Daten aus der EAST-AFNET-4-Studie legen nahe, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine frühe rhythmuserhaltende Behandlung – zusätzlich zur Antikoagulation und zur holistischen Behandlung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen – schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse verhindern kann [19]. Limitationen unsere Studie sind die geringere Patientenzahl in der ETNA-AF-DACH-Kohorte und regionale Besonderheiten (z. B. Häufigkeit von Laboruntersuchungen und



► **Abb.5** Kaplan-Meier-Kurven, die die kumulativen Ereignisraten für die Gesamtmortalität bei Patienten nach einem Jahr Nachbeobachtung zeigen, klassifiziert nach: **a** Edoxaban-Dosis, **b** Altersgruppen, **c** Gebrechlichkeitsstatus und **d** CHA₂DS₂-VASC-Gruppen.

Präferenz bestimmter Parameter, Meldeverhalten schwerwiegender Ereignisse, Vollständigkeit bei der Erfassung von Ereignissen u. ä.), die Verzerrungen und Einschränkungen der Ergebnisse nach sich ziehen könnten, da diese Randbedingungen nicht explizit untersucht wurden.

Schlussfolgerung

In Deutschland, Österreich und der Schweiz ist die Rate der Schlaganfälle und schweren Blutungen bei Patienten, die zur Schlaganfallprävention bei AF mit Edoxaban behandelt wurden, insgesamt niedrig. Eine zunehmende Morbidität der Patienten geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten bedeutsamer klinischer Endpunkte wie Schlaganfall, Blutung und Tod einher. Diese Ergebnisse der alltäglichen Behandlungspraxis in der deutschsprachigen Region sind mit dem gesamteuropäischen Raum vergleichbar.

KERNAUSSAGEN

- Unter einer oralen Antikoagulation mit Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern kommt es in der DACH-Region im klinischen Alltag selten zu Schlaganfällen oder schweren Blutungsereignissen im Ein-Jahres-Follow-up.
- Die Morbidität von Patienten geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten bedeutsamer klinischer Endpunkte wie Schlaganfall, Blutung und Tod einher.
- Die alltägliche Behandlungspraxis in der DACH-Region ist mit dem gesamteuropäischen Raum vergleichbar.

Interessenkonflikt

Dr. Steffel hat Beratungs- und/oder Vortragshonorare erhalten von Abbott, Alexion, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, BMS, Daiichi Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/MSD, Organon, Pfizer, Saja, Servier und WebMD. Er ist Miteigentümer von CorXL. Dr. Dinshaw hat Vortragshonorare erhalten von Abbott.

PK was partially supported by the European Union AFFECT-AF (grant agreement 847 770), and MAESTRIA (grant agreement 965 286), the British Heart Foundation (PG/17/30/32 961; PG/20/22/35 093; AA/18/2/34 218), the German Center for Cardiovascular Research, supported by the German Ministry of Education and Research (DZHK, grant numbers DZHK FKZ 81X2800 182, 81Z0710 116, and 81Z0710 110), the German Research Foundation (Ki 509 167 694), and the Leducq Foundation. PK receives research support for basic, translational, and clinical research projects from the European Union, the British Heart Foundation, the Leducq Foundation, the Medical Research Council (UK), and the German Center for Cardiovascular Research, from several drug and device companies active in atrial fibrillation, and has received honoraria from several such companies in the past, but not in the last 3 years. PK is listed as inventor on 2 issued patents held by the University of Hamburg (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015 140 571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016 012 783).

Literatur

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- [2] Eckardt L, Deneke T, Diener HC et al. Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Der Kardiologe* 2017; 11: 193–204
- [3] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962
- [4] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104
- [5] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ v et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
- [7] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151
- [8] Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. Real-world vs. randomized trial outcomes in similar populations of rivaroxaban-treated patients with non-valvular atrial fibrillation in ROCKET AF and XANTUS. *Europace* 2019; 21: 421–427
- [9] Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141–153
- [10] de Caterina R, Kim Y-H, Koretsune Y et al. Safety and Effectiveness of Edoxaban in Atrial Fibrillation Patients in Routine Clinical Practice: One-Year Follow-Up from the Global Noninterventonal ETNA-AF Program. *J Clin Med* 2021: 10
- [11] de Groot JR, Weiss TW, Kelly P et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: f30–f39
- [12] de Caterina R, Kelly P, Monteiro P et al. Characteristics of patients initiated on Edoxaban in Europe: baseline data from Edoxaban treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 165
- [13] Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018; 49: 98–106
- [14] Shimokawa H, Yamashita T, Uchiyama S et al. The EXPAND study: Efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 258: 126–132
- [15] Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H et al. Effectiveness and safety of long-term dabigatran among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice: J-dabigatran surveillance. *J Cardiol* 2019; 73: 507–514
- [16] Maura G, Blotière P-O, Bouillon K et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015; 132: 1252–1260
- [17] Steinberg BA, Shrader P, Pieper K et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018: 7
- [18] Inoue H, Umeyama M, Yamada T et al. Safety and effectiveness of reduced-dose apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A sub-analysis of the STANDARD study. *J Cardiol* 2020; 75: 208–215
- [19] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 1305–1316