

Congresso ESC 2016 - Fibrillazione atriale, edoxaban (LIXIANA) efficace e sicuro nei pazienti affetti da fibrillazione atriale sottoposti a cardioversione

Presentati al congresso ESC di Roma e su The Lancet i risultati di ENSURE-AF, il nuovo trial clinico che valuta efficacia e sicurezza di edoxaban (LIXIANA®) nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a cardioversione elettrica. Il nuovo anticoagulante orale di Daiichi Sankyo sarà prescrivibile anche in Italia in fascia rimborsabile dal prossimo 9 settembre.

Roma, 31 agosto 2016 - Edoxaban (LIXIANA®) in monosomministrazione giornaliera, è efficace e sicuro anche per i pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) sottoposti a cardioversione elettrica, la procedura che utilizza scariche elettriche a bassa intensità per riportare alla normalità il ritmo cardiaco. E' quanto emerge dai risultati del nuovo studio ENSURE-AF, pubblicati sulla prestigiosa rivista The Lancet e presentati da Daiichi Sankyo a Roma durante una Hot Line Session del Congresso ESC. Questo nuovo anticoagulante orale sviluppato dalla casa farmaceutica giapponese, e distribuito in Europa con il nome commerciale LIXIANA, sarà prescrivibile anche in Italia in fascia rimborsabile dal prossimo 9 settembre, a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale n. 198 del 25 Agosto 2016 della Determina 1105/2016 che classifica Lixiana in classe A.

Con 2.199 pazienti affetti da FANV e sottoposti a cardioversione elettrica presso 239 centri clinici in Europa e America settentrionale, ENSURE-AF è ad oggi il più grande trial clinico su un anticoagulante orale non antagonista della vitamina K somministrato a questa popolazione di pazienti, e ha dimostrato che edoxaban in monosomministrazione giornaliera costituisce un'alternativa efficace e sicura al trattamento convenzionale rappresentato da enoxaparina e un antagonista della vitamina K (VKA), consentendo l'esecuzione di una rapida cardioversione con ecocardiogramma per via transesofagea (ETE). Infatti il farmaco ha soddisfatto gli endpoint primari dello studio, con un livello di efficacia e sicurezza comparabile a una somministrazione di enoxaparina/warfarin per la prevenzione dell'ictus e di altre complicanze tromboemboliche, e ha fatto registrare un'incidenza numericamente inferiore di mortalità cardiovascolare, emorragie gravi ed emorragie fatali.

*"I risultati di questo trial possono avere implicazioni cliniche significative per i pazienti non anticoagulati a cui è stata recentemente diagnosticata la FA e che vengono sottoposti a cardioversione. Secondo il protocollo dello studio, a questi pazienti è stata somministrata la terapia con edoxaban, e già due ore dopo l'inizio del trattamento è stato possibile programmare la procedura di cardioversione, con approccio guidato con ecocardiogramma per via transesofagea - ha spiegato il dott. **Andreas Goette**, primario del reparto di Cardiologia e terapia intensiva del St. Vincenz-Hospital Paderborn in Germania e sperimentatore principale dello studio - Dunque la dose di edoxaban in monosomministrazione giornaliera può essere una valida opzione di trattamento per i pazienti affetti da FANV sottoposti a cardioversione, come dimostrato dal più ampio set di dati prospettico mai utilizzato fino ad oggi per un anticoagulante orale non antagonista della vitamina K in questa condizione clinica".*

Il trial **ENSURE-AF** (EdoxabaN vs. warfarin in subjectS UndeRgoing cardiovErsion of Atrial Fibrillation) è uno

studio di fase IIIb prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco degli endpoint (PROBE), a gruppi paralleli, il cui scopo è valutare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in monosomministrazione giornaliera rispetto al trattamento enoxaparina/warfarin nei pazienti affetti da FANV e sottoposti a cardioversione elettrica. I soggetti sono stati randomizzati per la somministrazione di edoxaban 60 mg (o una dose ridotta di edoxaban 30 mg per specifici pazienti con insufficienza renale o basso peso corporeo o che assumevano inibitori della glicoproteina P) o di enoxaparina/warfarin ben gestiti (il tempo medio nel range terapeutico è stato del 70,8%) per 28-49 giorni.

Per l'endpoint composito primario di efficacia (ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare), edoxaban ha dimostrato un'incidenza simile rispetto a enoxaparina/warfarin (0,5% vs. 1,0% rispettivamente) (odds ratio [OR], 0,46; confidence interval (CI) al 95%, da 0,12 a 1,43). La principale differenza tra i gruppi di trattamento è stata determinata dalla mortalità cardiovascolare, con un evento nel gruppo edoxaban e cinque eventi nel gruppo enoxaparina/warfarin (0,1% vs. 0,5%, rispettivamente).

Per quanto riguarda l'endpoint composito principale di sicurezza (incidenza di emorragie maggiori ed emorragie non maggiori clinicamente rilevanti, CRNM), gli eventi si sono verificati nell'1,5% dei pazienti nel gruppo edoxaban e nell'1,0% del gruppo enoxaparina/warfarin (OR, 1,48; IC al 95%, da 0,64 a 3,55). La differenza è stata statisticamente non significativa. L'incidenza dell'emorragia maggiore è stata numericamente inferiore nel gruppo edoxaban rispetto al gruppo enoxaparina/warfarin (0,3% vs. 0,5%, rispettivamente) (OR: 0,61; IC al 95%, da 0,09 a 3,13). Nello studio non sono stati segnalati casi di emorragia intracranica per nessuno dei due gruppi di trattamento. Nessuna emorragia fatale è stata segnalata nel gruppo edoxaban, mentre vi è stato un caso nel gruppo enoxaparina/warfarin.

Il risultato dell'endpoint composito clinico netto (ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare ed emorragia maggiore) è stato dello 0,7% nel gruppo edoxaban e dell'1,4% nel gruppo enoxaparina/warfarin (OR=0,50; IC al 95%, da 0,19 a 1,25) durante l'intero periodo di studio. Da segnalare il fatto che il trial, pur non essendo sufficientemente potente per evidenziare differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli endpoint di efficacia o sicurezza, ha comunque fornito ulteriori informazioni sull'uso di edoxaban nella cardioversione elettrica della FANV.

Nello studio ENSURE-AF, i pazienti sono stati stratificati in base all'approccio usato per la cardioversione (con o senza ETE), all'assunzione o meno di terapia anticoagulante al momento della randomizzazione (ad es. pazienti che avevano già assunto anticoagulanti o pazienti che non li avevano mai assunti), e al dosaggio di edoxaban (60 mg o dose ridotta da 30 mg, entrambe in monosomministrazione giornaliera). I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 in due gruppi di trattamento per ciascun braccio. La dose di edoxaban era 60 mg una volta al giorno e ridotta a 30 mg per i pazienti che presentavano uno o più fattori di rischio (insufficienza renale, basso peso corporeo o uso concomitante di determinati inibitori della glicoproteina P). I pazienti nel gruppo enoxaparina/warfarin hanno ricevuto un trattamento standard ottimizzato, quelli con INR inferiore a 2 hanno iniziato il trattamento con almeno una somministrazione di enoxaparina e warfarin prima della cardioversione e hanno proseguito il trattamento anticoagulante fino al raggiungimento del range terapeutico (INR $\geq$ 2). L'enoxaparina è stata interrotta dopo il raggiungimento del range terapeutico. Gli esiti in termini di efficacia e sicurezza sono stati in linea rispetto alla coorte di studio, indipendentemente dalle strategie di cardioversione guidata con ETE, per i pazienti a cui non erano mai stati somministrati anticoagulanti in precedenza.

Il programma di ricerca clinica su edoxaban

Edoxaban è un inibitore orale del fattore Xa (pronunciato "Decimo A"), da assumere una volta al giorno. Il Fattore Xa è uno dei componenti chiave responsabili della coagulazione del sangue, quindi inibendolo il sangue risulta più fluido e meno propenso a coagularsi.

Daiichi Sankyo si impegna ad ampliare le conoscenze scientifiche su edoxaban con un vasto programma di ricerca dedicato a valutarne l'uso in una vasta gamma di patologie cardiovascolari, tipologie di pazienti e situazioni cliniche per la fibrillazione atriale (FA) e il tromboembolismo venoso (TEV). Il programma include molteplici trial randomizzati controllati (RCT), registri e studi non interventistici al fine di generare nuovi dati da studi clinici e da situazioni di vita reale, relativi al suo utilizzo nelle popolazioni affette da FA e TEV. Tra ricerche completate, in corso e future, Daiichi Sankyo prevede il coinvolgimento di 100.000 pazienti, inclusi i soggetti vulnerabili e a più alto rischio.

I trial randomizzati controllati includono:

- ENSURE-AF (Edoxaban vs. warfarin in subjects Undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation - Edoxaban vs. warfarin nei soggetti sottoposti a cardioversione della fibrillazione atriale) sui pazienti affetti da FA sottoposti a cardioversione elettrica;
- ENTRUST-AF PCI (Edoxaban Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI - Trattamento con edoxaban vs. VKA nei pazienti sottoposti a PCI), nei pazienti affetti da FA sottoposti a intervento coronarico percutaneo;
- Hokusai-VTE Cancer (Edoxaban in Venous Thromboembolism Associated with Cancer - Edoxaban nella tromboembolia venosa associata al cancro) nei pazienti colpiti da cancro e da un evento di TEV.

Inoltre, esistono studi di registri globali e regionali che forniranno importanti dati reali sull'uso di edoxaban e di altri anticoagulanti orali nella pratica quotidiana:

- ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with non valvular Atrial Fibrillation - Trattamento con edoxaban nella pratica clinica di routine nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare);
- ETNA-VTE (Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous Thromboembolism - Trattamento con edoxaban nella pratica clinica di routine nei pazienti con tromboembolia venosa);
- EMIT-AF/VTE (Edoxaban Management In diagnostic and Therapeutic procedures-AF/VTE - Gestione dell'edoxaban nelle procedure diagnostiche e terapeutiche relative a FA e TEV);
- Prolungamento di PREFER in FA (PREvention of thromboembolic events - European Registry - Prevenzione degli eventi tromboembolici - Registro europeo) nei pazienti affetti da FA.

Per maggiori informazioni visita il [Portale Lixiana dedicato alla stampa](#)

Riferimenti

Fonti bibliografiche

1. Goette, A, et al. Edoxaban versus enoxaparin / warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the randomized (ENSURE-AF) study. *The Lancet*. Pubblicazione online il 30 agosto 2016: <http://dx.doi.org/10.1016/>.
2. Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin/warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the randomized (ENSURE-AF) study. Presentato all'European Society of Cardiology. 30 agosto 2016. Roma, Italia.
3. National Heart, Lung and Blood Institute - What is Atrial Fibrillation. Disponibile su: www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/af/af_diagnosis.html. [Ultima consultazione: marzo 2016].
4. Iqbal MB, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ*. 2005;330(7485):238-43.
5. Camm A, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
6. Krijthe BP, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751.
7. Ball J, et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Card*. 2013;167:1807-1824.