

Congresso ESC 2021. Nuovi dati supportano l'uso di LIXIANA® (edoxaban) in pazienti complessi con fibrillazione atriale (FA)

I dati del registro ETNA-AF-Europe forniscono approfondimenti su edoxaban nella pratica clinica quotidiana in popolazioni che includono pazienti fragili e pazienti con peggioramento della funzione renale. I risultati dello studio ENVISAGE-TAVI AF confermano che edoxaban è un'opzione di trattamento appropriata per i pazienti anziani con fibrillazione atriale con stenosi aortica grave a seguito di un impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI) eseguito con successo. Le evidenze presentate da Daiichi Sankyo Europa al Congresso Europeo di Cardiologia 2021.

Roma, 30 agosto 2021 – Al Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) 2021, Daiichi Sankyo Europa ha presentato una serie di nuovi dati su edoxaban, che includono approfondimenti sulla pratica clinica quotidiana, attraverso le evidenze dal registro ETNA-AF, e nuovi dati da studi clinici randomizzati sul profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban in pazienti con fibrillazione atriale (FA). I risultati dello studio ENVISAGE-TAVI AF, presentati come Hotline Session durante il Congresso, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di edoxaban con gli antagonisti della vitamina K (AVK) in pazienti con FA sottoposti con successo a impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI).^[i] I risultati del trial sono stati pubblicati contemporaneamente su [The New England Journal of Medicine \(NEJM\)](#).

La Guida Pratica EHRA^[1] aggiornata all'aprile 2021 sull'uso degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC)^[2] nei pazienti con fibrillazione atriale raccomanda l'uso dei NOAC come trattamento di prima linea dei pazienti con FA, e include una guida specifica sul trattamento di popolazioni di pazienti con fibrillazione atriale complessa, come quelli con diversi livelli di fragilità e quelli con insufficienza renale.^[iii] I dati presentati oggi completano ulteriormente le raccomandazioni della Guida Pratica per il trattamento dei pazienti con FA tramite l'uso di anticoagulanti orali diretti.

"Questi nuovi dati, in aggiunta alla Guida pratica EHRA recentemente aggiornata sull'uso dei NOAC nella fibrillazione atriale, forniscono prove scientifiche attese da tempo che saranno di enorme supporto per i clinici che devono trattare queste complesse popolazioni di pazienti con fibrillazione atriale", ha dichiarato **Hein Heidbuchel**, Direttore di Cardiologia all'Università di Anversa e past-president della European Heart Rhythm Association (EHRA). *"È ormai riconosciuto in tutto il mondo che gli anticoagulanti orali diretti sono la scelta preferita di trattamento per i pazienti con fibrillazione atriale. Avere ulteriori dati per aiutare a guidare gli operatori sanitari nelle specificità dell'anticoagulazione di queste popolazioni di pazienti porterà ulteriore chiarezza e fiducia alla comunità clinica".*

Registro ETNA AF-Europe: Peggioramento della funzione renale (WRF) e fragilità

Gli ePosters chiave presentati dal Registro ETNA-AF-Europe includono la valutazione del grado di peggioramento della funzione renale (WRF) e degli esiti clinici nei pazienti con FA trattati con edoxaban dopo due anni di follow-up, con o senza WRF. I risultati di 9.084 pazienti inclusi in questa analisi di sottogruppo hanno mostrato che c'è un basso rischio di WRF nei pazienti con FA trattati con edoxaban, e che la maggior parte dei pazienti trattati con edoxaban non ha avuto un peggioramento della funzione renale (89,9%). I risultati hanno anche rilevato che: ^[iii]

- I pazienti con WRF avevano una mortalità più elevata rispetto a quelli senza WRF (mortalità per tutte le cause: 3,78% vs. 1,90%; morte cardiovascolare: 2,06% vs. 0,92%, rispettivamente).
- I pazienti con WRF avevano tassi di sanguinamento maggiore e di ictus numericamente più alti rispetto a quelli con funzione renale non peggiorata.

- I tassi di emorragia intracranica sono rimasti bassi indipendentemente dal peggioramento della funzione renale (0,17% in quelli con WRF vs. 0,19% in quelli senza).

Un secondo ePoster chiave ha analizzato i risultati di efficacia e sicurezza nei pazienti soggettivamente vs. oggettivamente fragili. I risultati hanno mostrato che la presenza di fragilità (soggettiva oppure oggettiva) è un predittore di eventi cardiovascolari (CV) in pazienti con FA anticoagulati ed è associata a una prognosi peggiore degli eventi CV.^[iv] Questi risultati supportano l'idea che una valutazione completa della fragilità potrebbe migliorare la cura quotidiana dei pazienti con FA e sono in linea con le linee guida ESC 2020, che sottolineano l'importanza di includere la valutazione della fragilità nella gestione integrata della FA.^[v]

Lo studio ENVISAGE-TAVI AF

Inoltre, nella HotLine Session del Congresso ESC, sono stati presentati i risultati del trial ENVISAGE-TAVI AF. In questo studio multinazionale, randomizzato, di fase 3b, 1.426 pazienti anziani con comorbidità multiple sono stati inclusi e seguiti fino ad un massimo di tre anni dopo un impianto di TAVI eseguito con successo;^{1,[vi]} i risultati dello studio suggeriscono che edoxaban è un'opzione di trattamento appropriata per questi pazienti.^{1,6} Ad oggi, questo è l'unico studio sufficientemente ampio e statisticamente valido che confronta un NOAC con gli antagonisti della vitamina K (AVK) in pazienti con FA dopo TAVI.^{1,6}

*"La TAVI è un'opzione di trattamento consolidata per i pazienti con grave stenosi della valvola aortica, compresi quelli con FA e comorbidità multiple. - Ha spiegato **George Dangas**, MD, PhD, professore di Cardiologia e direttore dell'Innovazione Cardiovascolare presso il Zena e Michael A. Wiener Cardiovascular Institute dell'Icahn School of Medicine dell'ospedale Mount Sinai di New York - Nei pazienti con FA, l'anticoagulazione è necessaria per prevenire l'ictus, che può essere una complicazione devastante dopo la TAVI. ENVISAGE-TAVI AF dimostra che il trattamento con edoxaban può essere prezioso nella gestione di questa popolazione ad alto rischio di pazienti con FA dopo tale procedura".*

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di non-inferiorità di edoxaban rispetto agli AVK per gli eventi clinici avversi netti (NACE), tra cui mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, ictus ischemico, tromboembolismo sistemico, trombosi valvolare e sanguinamento maggiore così come definito dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH). I NACE si sono verificati in 170 pazienti trattati con edoxaban (17,3% all'anno) e, analogamente, in 157 pazienti trattati con AVK (16,5% all'anno).^{1,6}

Edoxaban ha anche mostrato tassi numericamente inferiori di mortalità per tutte le cause e di ictus ischemico (due dei sei eventi clinici individuali inclusi nel composito di NACE)^{1,6}

- La mortalità per tutte le cause si è verificata in 85 pazienti trattati con edoxaban e 93 pazienti trattati con AVK (7,8% vs 9,1% all'anno, rispettivamente).

- L'ictus ischemico si è verificato in 22 pazienti trattati con edoxaban e in 28 pazienti trattati con AVK (2,1% vs 2,8% all'anno, rispettivamente).

Lo studio non ha raggiunto il suo endpoint primario di sicurezza per il sanguinamento maggiore, a causa di un più alto numero di sanguinamento gastrointestinali nel braccio edoxaban.^{1,6}

Altri eventi emorragici maggiori, compresa l'emorragia intracranica, così come le emorragie fatali e pericolose per la vita, sono stati altrettanto rari in entrambi i bracci di trattamento edoxaban e AVK: ^{1,6}

Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 98 pazienti trattati con edoxaban e in 68 pazienti trattati con AVK (9,7% vs. 7,0% per anno, rispettivamente): ^{1,6}

- Il sanguinamento gastrointestinale maggiore si è verificato in 56 pazienti trattati con edoxaban e in 27 pazienti trattati con AVK (5,4% vs. 2,7% all'anno, rispettivamente).

- L'emorragia intracranica si è verificata in 16 pazienti trattati con edoxaban e in 21 pazienti trattati con AVK (1,5% vs. 2,1% all'anno, rispettivamente).

- Emorragie fatali si sono verificate in 11 pazienti trattati con edoxaban e in 10 pazienti trattati con AVK (1,0% vs. 1,0% per anno, rispettivamente).

- Emorragie pericolose per la vita si sono verificate in 17 pazienti trattati con edoxaban e in 19 pazienti trattati con VKA (1,6% vs. 1,9% all'anno, rispettivamente).

*"Questi risultati presentano evidenze che edoxaban è un'opzione di trattamento appropriata nei pazienti con FA post-TAVI, che sono tipicamente anziani e fragili. - Ha dichiarato il Prof. **Nicolas Van Mieghem**, ricercatore globale co-leader dell'Erasmus University Medical Center di Rotterdam. - "Abbiamo riscontrato più sanguinamenti maggiori gastrointestinali con edoxaban, che sono stati ben gestiti; nessuna differenza significativa si è invece riscontrata nei sanguinamenti intracranici o fatali".*

ETNA-AF-Europe e lo studio ENVISAGE TAVI-AF fanno parte di EDOSURE, un ampio programma di ricerca clinica per edoxaban che consiste in più di 10 studi randomizzati controllati, registri e studi non interventistici in una vasta gamma di condizioni cardiovascolari, tipi di pazienti e contesti clinici nella fibrillazione atriale (FA) e nel tromboembolismo venoso (TEV), che coinvolgono oltre 100.000 pazienti in tutto il mondo.

Riferimenti

[1] Dangas G. ENVISAGE-TAVI AF: edoxaban vs. vitamin K antagonists after TAVI in patients with atrial fibrillation.

Hot Line Presentation at ESC Congress 2021, 27–30 August.

[2] Steffel J, *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*. 2021; euab065, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.

[3] Gwechenberger M, *et al.* Low rate of worsening renal function during 2 years of treatment with edoxaban in patients from the ETNA-AF-Europe study. Poster 84715. Presented at ESC Congress 2021.

[4] Diemberger I, *et al.* The impact of subjective vs objective frailty on the effectiveness and safety outcomes in patients from ETNA-AF-Europe registry. Poster 84668. Presented at ESC Congress 2021.

[5] Hindricks G, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.

[6] Van Mieghem NM, *et al.* Edoxaban vs Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2111016> Last accessed August 2021.

[7] ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non Valvular Atrial Fibrillation (ETNA-AF-EU). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944019>. Last accessed August 2020.

[8] ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Atrial Fibrillation in Korea and Taiwan (ETNA-AF-KOR-TWN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951039>. Last accessed August 2020.

[9] ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (ETNA-AF-Hong Kong). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03247582>. Last accessed August 2020.

- [10] ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03247569>. Last accessed August 2020.
- [11] ETNA-AF-Japan. Available at: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000019728. Last accessed August 2020.
- [12] ClinicalTrials.gov. Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943785>. Last accessed August 2021.
- [13] National Heart, Lung and Blood Institute – What is Atrial Fibrillation. Available at: http://www.hlbj.nih.gov/health/dci/Diseases/af/af_diagnosis.html. Last accessed August 2021.
- [14] Iqbal MB, *et al.* Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ*. 2005;330(7485):238–43.
- [15] Camm AJ, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–2429.
- [16] 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.
- [17] Ball J, *et al.* Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Card*. 2013;167:1807–1824.