

## Congresso ESC 2022. Fibrillazione atriale in pazienti complessi: edoxaban efficace e sicuro anche nei pazienti FA con fragilità, diabete mellito e insufficienza cardiaca. I dati del registro ETNA-AF

I dati real-world del Registro ETNA-AF-Europe, presentati al congresso ESC2022, confermano il profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban nella pratica clinica quotidiana in sottopopolazioni di pazienti complessi con fibrillazione atriale (FA), compresi quelli fragili, con insufficienza cardiaca o diabete insulino-dipendente. Il programma globale ETNA-AF, che include ETNA-AF-Europe, è il più grande studio prospettico non interventistico su un singolo anticoagulante orale non antagonista della vitamina K (NOAC) mai condotto fino ad oggi.

*Monaco, 28 agosto 2022* – Nuovi dati provenienti dal Registro ETNA-AF-Europe, dopo due anni di follow up, confermano il profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban nella pratica clinica quotidiana in sottopopolazioni di pazienti complessi con fibrillazione atriale (FA), compresi quelli fragili, con insufficienza cardiaca o diabete insulino-dipendente. I risultati di queste sottoanalisi, presentati a Barcellona durante il Congresso della Società Europea di Cardiologia, si aggiungono al corposo numero di evidenze scientifiche sull'efficacia e la sicurezza di edoxaban già ottenute nei precedenti studi clinici randomizzati in varie popolazioni di pazienti affetti da FA.

### Risultati del registro ETNA-AF Europe

I dati di un'analisi multivariata del registro ETNA-AF su pazienti con FA e **diabete mellito** trattati con edoxaban, dimostrano che i pazienti che assumevano insulina erano associati a un rischio maggiore di ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o evento embolico sistemico. L'aumento del rischio non è invece emerso nei pazienti con diabete mellito non trattati con insulina.<sup>1</sup>

I pazienti con FA insulino-dipendenti hanno avuto esiti peggiori, tra cui un rischio più elevato di ictus, attacco ischemico transitorio e evento embolico sistemico (HR [95%CI] aggiustato per HbA1c (2,13 [1,12-4,05], p=0,0205) e di morte per tutte le cause (1,83 [1,35-2,49], p=0,0001) rispetto a quelli con diabete non trattato con insulina.<sup>1</sup>

La sottoanalisi ha valutato i risultati di sicurezza ed efficacia nei pazienti con FA (N=13.167) in trattamento con edoxaban per due anni, esplorando tre sottogruppi: 1) quelli con diabete trattato con insulina (n=605); 2) quelli con diabete non trattato con insulina (n=2.151); 3) quelli senza diabete concomitante (n=10.248).<sup>1</sup>

Nei pazienti affetti da FA, l'**insufficienza cardiaca** è un altro fattore di rischio ben noto per l'ictus e l'evento embolico sistemico, ma non è stato stabilito se questo rischio varia in base alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF).<sup>2</sup> La LVEF può essere una misura della gravità dell'insufficienza cardiaca: una LVEF inferiore al 40% indica un'insufficienza cardiaca più grave.<sup>2</sup> Una sottoanalisi ha esaminato l'impatto della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca sui pazienti con FA in trattamento con edoxaban. Dei 13.133 pazienti, 1.854 (14,1%) avevano un'insufficienza cardiaca diagnosticata; il dato sulla LVEF era disponibile per 1.489 (80,3%), ed era <40% in 671 (43,9%) e ≥40% in 857 (56,1%).<sup>2</sup> I pazienti con insufficienza cardiaca erano più spesso uomini e leggermente più anziani rispetto a quelli senza (54% maschi, 73,5 anni vs 74,6 anni, rispettivamente), e presentavano un maggior numero di comorbidità cardiovascolari.<sup>2</sup> Alla fine dei due anni di follow-up, i dati hanno mostrato che i pazienti affetti da insufficienza cardiaca mostravano tassi più elevati di ictus ischemico/evento ischemico transitorio, sanguinamento maggiore, emorragia intracranica, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause, con gli esiti peggiori; con

emorragia maggiore (HR 2,01, 95% CI [1,49-2,71] e morte per tutte le cause (HR 2,62 [2,28-3,02]) significativi.<sup>2</sup> Pertanto, l'insufficienza cardiaca è un elemento predittore di un esito peggiore nella FA.<sup>2</sup> Questi risultati sono stati coerenti quando è stata presa in considerazione la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.<sup>2</sup>

I **pazienti fragili** sono particolarmente vulnerabili all'ictus in presenza di fibrillazione atriale; tuttavia, sono spesso sotto-trattati a causa dell'aumento del rischio di sanguinamento.<sup>3</sup> Molti medici stimano la fragilità dei pazienti utilizzando la loro esperienza clinica piuttosto che punteggi validati.<sup>3</sup> In una sotto-analisi di pazienti con FA e stimata fragilità da parte degli Sperimentatori trattati con edoxaban, un follow-up di due anni degli esiti clinici ha rilevato che, per entrambi i sessi analizzati separatamente, il rischio di ictus o evento embolico sistemico (EES), di sanguinamento maggiore o di morte per tutte le cause era più alto nei pazienti fragili rispetto a quelli non fragili.<sup>3</sup> La differenza di rischio di ictus o EES tra pazienti fragili e non fragili era maggiore per gli uomini (HR 3,77, 95% CI [2,25-6,31]) rispetto alle donne (HR 2,18, 95% CI [1,34-3,55]).<sup>3</sup> Questi dati, considerati insieme alla definizione rivista di fragilità dell'EHRA, evidenziano l'importanza di utilizzare un sistema di punteggio validato nella pratica clinica per identificare e gestire i pazienti fragili, soprattutto perché la FA potrebbe peggiorare lo stato di fragilità di un paziente.<sup>3, [1]</sup>

Dal 2021, la Guida pratica dell'EHRA sull'uso dei NOAC nei pazienti con fibrillazione FA, ne raccomanda l'uso come trattamento di prima linea, e include indicazioni specifiche per il trattamento di popolazioni complesse di pazienti con FA, come quelli con diversi livelli di fragilità.<sup>5</sup> Le linee guida sulla FA considerano i NOAC come la scelta preferenziale di anticoagulanti, in quanto presentano un migliore rapporto efficacia/sicurezza e un effetto anticoagulante prevedibile rispetto al warfarin, senza la necessità di un monitoraggio quotidiano della coagulazione.<sup>5</sup>

I dati presentati questa settimana al Congresso ESC sottolineano ulteriormente le raccomandazioni della Guida Pratica per il trattamento con NOAC dei pazienti affetti da FA. *"Questi nuovi dati sulla popolazione affetta da fibrillazione atriale con diabete, insufficienza cardiaca o fragilità confermano la vulnerabilità di queste popolazioni a rischio"*, ha dichiarato **Raffaele De Caterina**, Professore Ordinario di Cardiologia presso l'Università di Pisa e Direttore della Divisione di Cardiologia Universitaria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, *"Oggi più che mai dobbiamo considerare come i pazienti affetti da fibrillazione atriale con comorbidità possano essere meglio supportati nella loro cura e nel loro trattamento personalizzato. Gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K sono un'opzione terapeutica consolidata per queste specifiche popolazioni di pazienti, ma è rassicurante disporre di questi ulteriori dati che possono guidare i medici nella scelta della terapia più opportuna."*

## Risultati del registro globale ETNA-AF

Oltre ai dati della coorte europea di pazienti, i dati di tre abstract di sottoanalisi del programma globale ETNA-AF si aggiungono alla ricchezza dei dati di sicurezza ed efficacia di edoxaban. Questi includono:

- Risultati di efficacia e sicurezza a due anni in 27.333 pazienti trattati con edoxaban con e senza storia di sanguinamento maggiore.
- Efficacia e sicurezza nel mondo reale del trattamento con edoxaban in 27.333 pazienti con e senza storia di insufficienza cardiaca
- Efficacia e sicurezza di edoxaban in pazienti con e senza storia di ictus ischemico.

*"La ricchezza dei dati presentati all'ESC riafferma il consolidato profilo di sicurezza ed efficacia di edoxaban e fornisce ulteriori indicazioni sulla gestione dei pazienti con comorbidità"*, ha dichiarato il dottor **Stefan Seyfried**, Vicepresidente, Medical Affairs Specialty Medicines, Daiichi Sankyo Europa, *"Gli approfondimenti di studi randomizzati e di studi di real life, come il registro ETNA-AF Europe e Global, ci aiutano a comprendere meglio le esigenze delle popolazioni di pazienti più a rischio di fibrillazione atriale, tra cui le persone fragili e quelle affette da diabete e insufficienza cardiaca. Siamo lieti di poter fornire ai medici*

*ulteriori dati per supportarli nella pratica clinica e a gestire al meglio i pazienti con esigenze complesse".*

## Riferimenti

- [<sup>1</sup>] Patti, G., *et al.* Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with or without concomitant diabetes after two years of edoxaban treatment: ETNA-AF-Europe registry. Abstract 82516 Presented at ESC Congress 2022.
- [<sup>2</sup>] Ameri, P., *et al.* Two-year outcomes of patients with atrial fibrillation and heart failure: the ETNA-AF-Europe registry. Poster 82529. Presented at ESC Congress 2022
- [<sup>3</sup>] De Vries, TAC., *et al.* Perceived frailty and clinical outcomes in men and women with atrial fibrillation treated with edoxaban: insights from the 2-year follow-up of ETNA-AF-Europe. Poster 82523. Presented at ESC Congress 2022
- [<sup>4</sup>] De Caterina, R., *et al.* Design and rationale of the Exodaban Treatment in routine clinical practice for patients with Atrial Fibrillation in Europe (ETNA-AF-Europe) study. *J Cardiovasc Med.* 20(2):97–104.
- [<sup>5</sup>] 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. *Europace.* 2021; 23: 1612–1676.