

Malattie cardiovascolari: le disuguaglianze di genere e la mancata aderenza terapeutica impattano sugli esiti clinici dei pazienti. L'impegno di Daiichi Sankyo nel ridurre i gap con studi e approcci olistici alla cura

Esistono disuguaglianze nella cura delle malattie cardiovascolari che hanno un impatto sugli esiti clinici dei pazienti. I dati presentati da Daiichi Sankyo al Congresso ESC 2024 gettano una luce sulle disuguaglianze di genere nel trattamento dell'ipercolesterolemia: nonostante le raccomandazioni delle linee guida siano simili per i due sessi, non sono state prescritte terapie ipolipemizzanti al basale al 23,9% dei pazienti di sesso femminile rispetto al 20,7% dei pazienti di sesso maschile. [\[i\]](#)

La mancata aderenza al trattamento dei pazienti affetti da fibrillazione atriale può aumentare significativamente il rischio di ictus ed è influenzata da fattori quali età, sesso e peso corporeo. [\[ii\]](#)[\[iii\]](#)

Le comorbidità e la fragilità dei pazienti possono influenzare negativamente la gestione della malattia cardiovascolare. [\[iv\]](#)[\[v\]](#)[\[vi\]](#)

Londra, 2 settembre 2024 – Esistono disuguaglianze e ostacoli nella cura delle malattie cardiovascolari (CV) che hanno un impatto sugli esiti clinici dei pazienti, soprattutto nell'ambito della gestione dell'ipercolesterolemia e della fibrillazione atriale. E' quanto emerge dai dati delle sotto-analisi dello studio osservazionale SANTORINI e del programma di studio ETNA-AF, presentati da Daiichi Sankyo al Congresso 2024 della Società Europea di Cardiologia (ESC), per riaffermare il suo impegno a supportare in ambito cardiovascolare una migliore cura dei pazienti, attraverso approcci olistici per il trattamento di queste patologie.

Disuguaglianze di genere nel trattamento delle malattie CV e nel raggiungimento degli obiettivi di C-LDL

L'aumento del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) è un fattore chiave modificabile del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. È stato mostrato che per ogni riduzione di ~39 mg/dL di C-LDL, vi è una riduzione del 22% degli eventi cardiovascolari maggiori ad 1 anno. [\[vii\]](#)[\[viii\]](#) Secondo i dati dello studio osservazionale SANTORINI, in Europa le donne con un rischio CV alto o molto alto sono state sotto-trattate e hanno raggiunto in misura minore i livelli di C-LDL raccomandati dalle linee guida.¹

Nell'ambito del suo impegno ad ampliare le conoscenze mediche per aiutare a proteggere le persone dalle malattie cardiovascolari, Daiichi Sankyo progetta e finanzia studi come SANTORINI, che indagano le cause dell'impatto delle malattie cardiovascolari in Europa. Una nuova sotto-analisi dello studio SANTORINI, condotta su 5.197 pazienti di sesso maschile, con un'età media di 65 anni, e 2.013 di sesso femminile, con un'età media di 66 anni, ha mostrato che le pazienti di sesso femminile sono state sotto-trattate rispetto agli individui di sesso maschile, e un numero inferiore di esse ha raggiunto i livelli di C-LDL raccomandati dalle linee guida nell'ambito dello studio. ¹

Sebbene la percentuale di pazienti che raggiungevano gli obiettivi di C-LDL sia migliorata dal basale a 1 anno di follow-up, è stata maggiore nei maschi (rispettivamente 22,9% e 33,3%) che nelle femmine (16,9% e 24,6%).¹ Nonostante le raccomandazioni delle linee guida fossero simili, un numero maggiore di pazienti di sesso femminile non ha ricevuto terapie ipolipemizzanti al basale e a 1 anno di follow-up (rispettivamente 23,9% e 3,9%) rispetto ai maschi (20,7% e 2,7%).¹

“Sappiamo che la gravità delle malattie cardiovascolari per le donne è pari a quella degli uomini e che i pazienti di entrambi i sessi rimangono sotto-trattati. [\[ix\]](#)[\[x\]](#) Ma questa nuova sotto-analisi dello studio SANTORINI suggerisce ulteriormente che, nella pratica clinica, le donne nel complesso sono sotto-trattate in maniera sproporzionata e non sempre raggiungono gli obiettivi di C-LDL raccomandati”, ha dichiarato il prof. David Nanchen, Università di Losanna, Centro per le cure primarie e la salute pubblica (Unisanté),

“Questi risultati sottolineano la necessità di un'attenzione più diffusa al fine di gestire al meglio il rischio di malattie cardiovascolari nelle donne”.

L'impatto della mancata aderenza al trattamento sugli esiti dei pazienti

L'efficacia del trattamento della fibrillazione atriale attraverso l'anticoagulazione orale si basa sull'aderenza e sulla persistenza. La mancata aderenza a singoli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOACs) è stata associata a un aumento del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA).²

Daiichi Sankyo si è impegnata nel registro ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routiNe clinical prActice in patients with nonvalvular Atrial Fibrillation), che combina in un unico database i dati di diversi studi non-interventistici effettuati in Europa, Asia orientale e Giappone, al fine di approfondire l'impatto globale delle malattie cardiovascolari. Più di 28.000 pazienti sono stati inclusi in ETNA-AF, seguiti per quattro anni di follow-up in Europa e per due nei Paesi extraeuropei. [\[xi\]](#)

I risultati di una nuova sotto-analisi post hoc del programma ETNA-AF hanno mostrato che dei 9.417 pazienti [13.164 arruolati] (71,5%) che hanno completato lo studio di 4 anni, l'87,4% ha continuato a seguire il trattamento con edoxaban.³ L'interruzione e la non persistenza al trattamento erano entrambe associate a fattori quali l'aumento dell'età, il sesso maschile, gli estremi del peso corporeo, la bassa funzionalità renale, l'insufficienza cardiaca, la malattia vascolare, la malattia epatica cronica, l'uso di alcol, la fragilità percepita, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, il fumo, i sintomi correnti di FA e l'ablazione.³

“L'elevato numero di pazienti che ha proseguito il trattamento con edoxaban per tutta la durata dello studio di quattro anni, è una buona notizia per i nostri sforzi volti a mitigare la mancata aderenza terapeutica”², ha commentato il Prof. Raffaele De Caterina, MD, PhD, FESC, Direttore della Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa. “Ci auguriamo che i fattori associati alla non persistenza osservati nello studio possano aiutare anche lo sviluppo di strategie terapeutiche nella pratica clinica, a beneficio degli esiti dei pazienti”.

Trattamento dei pazienti con fragilità e comorbidità

Ostacoli come le multi-morbidità complesse, che impediscono di raccomandare l'anticoagulazione per la gestione della fibrillazione atriale non valvolare (FANV), sono significativi nei pazienti fragili. [\[xii\]](#) Per questo motivo, la prescrizione dei NOACs nella popolazione di pazienti fragili è inferiore al 50%.¹² I medici devono bilanciare il rischio di ictus e il rischio di emorragia quando prendono decisioni in merito alla prescrizione.¹²

La fragilità è una ragione comune per scegliere dosi non raccomandate di anticoagulanti orali e quindi i dati di follow-up a quattro anni dell'ETNA-AF sono stati utilizzati per valutare gli esiti clinici in questi pazienti. I pazienti con fragilità “percepita” o oggettiva trattati con una dose ridotta (non raccomandata) di 30 mg hanno mostrato un tasso più elevato di morte per tutte le cause rispetto a quelli trattati con dose di 60 mg (HR [IC 95%]: 1,44[1,06;1,96]), senza alcun effetto significativo sulle emorragie maggiori. Ciò suggerisce che la presenza di fragilità di per sé non dovrebbe necessariamente indurre a ridurre la dose.⁵

In una sotto-analisi separata dei dati, i pazienti sono stati suddivisi in terzili bassi, medi e alti in base all'indice di massa corporea (IMC), all'area di superficie corporea (ASC) e alla massa magra. I tassi di eventi tromboembolici sono stati bassi (0,7-0,9%/100/soggetti/anno) e simili tra i terzili. Tuttavia, sono stati osservati tassi più elevati di eventi emorragici nei terzili bassi ([2,2-2,4%]) rispetto a quelli medi ([1,5-1,8%]) e alti ([1,4-1,5%]) per ASC e massa magra. Ciò suggerisce che queste variabili dovrebbero essere tenute in considerazione più dell'IMC nell'analisi degli esiti dei pazienti trattati con edoxaban. ^{4,6}

“In Daiichi Sankyo continuiamo a tener fede al nostro impegno a lungo termine di fornire prove scientifiche che possano supportare il trattamento ottimale dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari e a trovare soluzioni per gli individui che sono stati sotto-trattati”, ha dichiarato il dott. Stefan Seyfried, Vice Presidente del Medical Affairs, Specialty Medicines, di Daiichi Sankyo Europa. “La nostra promessa ai pazienti è di continuare a far luce sulle disuguaglianze di trattamento e sui bisogni insoddisfatti nell'ambito delle cure

cardiovascolari, con l'obiettivo di ridurre il peso per i pazienti e per coloro che se ne prendono cura".

Lo studio SANTORINI

Lo studio SANTORINI è uno studio multinazionale, prospettico, osservazionale, non interventistico, che ha arruolato 9.602 pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto in 623 siti in 14 Paesi europei, in un periodo compreso tra marzo 2020 e febbraio 2021.¹⁰ L'obiettivo primario era quello di documentare, nella pratica clinica reale, in un anno di follow up, degli attuali approcci terapeutici di riduzione del C-LDL in soggetti appartenenti alle più alte categorie di rischio cardiovascolare (rischio alto e molto alto) che richiedevano un trattamento ipolipemizzante.¹⁰ Lo studio ha incluso sia pazienti già diagnosticati e trattati in precedenza, sia pazienti di nuova diagnosi che necessitavano di un trattamento.¹⁰

Sono stati inclusi dati completi al basale su 9.044 pazienti (età media: 65,3 ± 10,9 anni; 72,6% maschi).¹⁰

I medici hanno utilizzato le linee guida ESC/EAS 2019 come base per la classificazione del rischio CV nel 52% dei pazienti; il 29,2% dei pazienti è stato classificato ad alto rischio e il 70,8% a rischio molto alto.¹⁰ Dopo rivalutazione centrale, utilizzando le stesse linee guida, il 6,5% dei pazienti è stato classificato ad alto rischio, e il 91% a rischio molto alto. ¹⁰ Complessivamente, il 21,8% dei pazienti non aveva terapie ipolipemizzanti documentate, il 54,2% riceveva una monoterapia e il 24% una combinazione di terapie di riduzione dei lipidi.¹⁰ La mediana di colesterolo LDL era di 81mg/dL, C-LDL secondo la rispettiva classe di rischio delle linee guida ESC/EAS 2019.¹⁰

ETNA-AF

ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with nonvalvular Atrial Fibrillation) è un programma globale che combina dati da distinti studi non-interventistici condotti in Europa, Asia orientale e Giappone in un unico database. Più di 28.000 pazienti sono stati inclusi nei Registri ETNA-AF e seguiti per 2 anni (in Europa per 4 anni).¹¹ L'obiettivo primario di ETNA-AF è stato quello di raccogliere informazioni sull'uso di edoxaban nella pratica clinica quotidiana, inclusi i dati di efficacia e di sicurezza in pazienti non preselezionati, con FA non valvolare (FANV). [\[xiii\]](#) [\[xiv\]](#) [\[xv\]](#) [\[xvi\]](#) [\[xvii\]](#)

Riferimenti

[i] Nanchen, D., et al. Contemporary LDL-cholesterol management in male and female patients at high-cardiovascular risk: results from the European observational SANTORINI study. Oral presentation, ESC Congress 30 August 2024.

[ii] Vitolo, M., et al. The importance of adherence and persistence with oral anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021. 7;(F11): f81–f83

[iii] Diemberger, I., et al. Persistence and predictors for non-persistence to edoxaban therapy in patients with atrial fibrillation: 4-year follow-up data from the ETNA-AF-Europe study. ESC Congress 2024

[iv] Boriani, G., et al. Impact of differences in body mass index, body surface area and lean body mass on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation receiving edoxaban: 4-year follow-up data from ETNA-AF-Europe. ESC 2024

[v] Fumagalli, S., et al. Edoxaban dose, frailty, and outcomes in patients with atrial fibrillation: the ETNA-AF-Europe 4-year follow-up. ESC 2024

[vi] Boriani, G., et al. Impact of body weight and body mass index on clinical outcomes of edoxaban therapy in atrial fibrillation patients included in the ETNA-AF-Global registry. ESC 2024

[vii] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010. 376(9753): 1670–1681

[viii] NHS England. Improving lipid management to reduce cardiovascular disease and save lives. Available at: <https://www.england.nhs.uk/long-read/improving-lipid-management-to-reduce-cardiovascular-disease-and-save-lives/#:~:text=Raised%20LDL%20cholesterol%20is%20one.vascular%20events%20after%201%20year.> Last accessed August 2024.

[ix] ESC. Cardiovascular Disease in Women. Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Advocacy/women-and-cardiovascular-disease>. Last accessed August 2024.

[x] Ray, K.K., et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet*. 2023. 29: 100624.

[xi] Daiichi Sankyo Europe – About ENTA-AF (UK). Available at: <https://www.daiichi-sankyo.eu/media/about-etna-af-uk/>. Last accessed August 2024.

[xii] Bul, M., et al. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic

review. *Aging Medicine*. 2022. 6(2): 195–206

[xiii] 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 2024.

[xiv] 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 2024.

[xv] 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 2024.

[xvi] 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 2024.

[xvii] ETNA-AF-Japan. Available at: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000019728. Last accessed August 2024.