

AGGIORNAMENTO

EVIDENZE DI EFFICACIA E SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NEL PAZIENTE ANZIANO

New oral anticoagulants in elderly: evidence on efficacy and safety

LAURA GOBBI, GIOVANNI NANTE, ENZO MANZATO

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Clinica Geriatrica

SUMMARY

New oral anticoagulants (NAO) represent an alternative to antithrombotic therapy with vitamin K antagonists (AVK). Elderly patients have a higher thromboembolic risk and a higher bleeding risk than general population. Evidence from randomized clinical trials and “real world” data in elderly show that NAO are no-inferior to AVK in thromboembolic prevention. Evidence regarding safety outcomes in elderly show that NAO are associated with a lower intracranial bleeding risk than AVK and with a similar extracranial bleeding risk. In elderly patients apixaban and edoxaban seem to be having a good risk-benefit ratio. For a better therapy management elderly need a tighter clinical and lab monitoring than general population.

Key words: *New oral anticoagulants, elderly, non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.*

Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) rappresentano una alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K (AVK):

- nella riduzione dell'incidenza di ictus ed embolie sistemiche in corso di fibrillazione atriale non valvolare (FANV);

- nel trattamento o prevenzione delle trombosi venose profonde (TVP) e dell'embolia polmonare (EP).

La ricerca di anticoagulanti alternativi agli AVK è stata condotta al fine di sviluppare molecole egualmente efficaci nel prevenire gli eventi tromboembolici ma associate ad un minor rischio emorragico. Tre inibitori diretti del fattore X attivato (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) e un inibitore del fattore II attivato (dabigatran) sono stati studiati e comparati a warfarin negli studi di fase III in termini di efficacia e sicurezza.

Indirizzo per la corrispondenza

Giovanni Nante
Azienda Ospedaliera di Padova
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: giovanni.nante@sanita.padova.it

Nei pazienti affetti da FANV in termini di prevenzione degli ictus e delle embolie sistemiche:

- apixaban (1) e dabigatran (2) nella posologia 150 mg bid (2 somministrazioni die) si sono dimostrati superiori a warfarin;
- dabigatran 110 mg bid, edoxaban (3) e rivaroxaban (4) sono risultati invece non inferiori a warfarin.

I NAO nei pazienti affetti da FANV in termini di sicurezza:

- sono risultati associati ad un minor rischio di emorragie intracraniche rispetto a warfarin;
- nei pazienti trattati con apixaban, da-

bigatran 110 mg bid ed edoxaban le emorragie maggiori sono risultate meno frequenti che con warfarin. Nei pazienti trattati con dabigatran 150 mg bid e rivaroxaban il tasso di emorragie maggiori è risultato simile a warfarin;

- le emorragie gastrointestinali sono risultate meno frequenti rispetto a warfarin con edoxaban 30 mg od (1 somministrazione die), egualmente frequenti con apixaban e dabigatran 110 mg bid e più frequenti con dabigatran 150 mg bid, edoxaban 60 mg od e rivaroxaban;
- il tasso di mortalità per tutte le cause è risultato minore per apixaban ed edoxaban 30 mg od e sovrapponibile a war-

Tabella I - Studi registrativi di fase III condotti su pazienti con FANV a confronto.

	ARISOTELE (1) Apixaban	RE-LY (2) Dabigatran		ENGAGE-AF (3) Edoxaban		ROCKET-AF (4) Rivaroxaban
Caratteristiche pazienti						
Pazienti randomizzati, n	18.201	18.113		21.105		14.264
Età, anni [range]	70 [63-76]	72±9		72 [64-78]		73 [65-78]
Donne %	35	37		38		40
AVK-naïve	43	50		41		38
Antiaggregante	31	40		29		36
Outcomes vs warfarin		110 mg bid	150 mg bid	30 mg od	60 mg od	
Ictus ischemico RR (IC 95%)	0.79 (0.66-0.95)	0.91 (0.74-1.11)	0.66 (0.53-0.82)	1.13 (0.96-1.34)	0.87 (0.73-1.04)	0.88 (0.75-1.03)
Emorragie maggiori*	0.69 (0.60-0.80)	0.80 (0.69-0.93)	0.93 (0.81-1.07)	0.47 (0.41-0.55)	0.80 (0.71-0.91)	1.04 (0.90-1.20)
Emorragie maggiori + non maggiori clinicamente rilevanti**	0.68 (0.61-0.75)	0.78 (0.74-0.83)	0.91 (0.86-0.97)	0.62 (0.57-0.67)	0.86 (0.80-0.92)	1.03 (0.96-1.11)
Emorragie intracraniche	0.42 (0.30-0.58)	0.31 (0.20-0.47)	0.40 (0.27-0.60)	0.30 (0.21-0.43)	0.47 (0.34-0.63)	0.67 (0.47-0.93)
Emorragie gastrointestinali	0.89 (0.70-1.15)	1.10 (0.86-1.41)	1.50 (1.19-1.89)	0.67 (0.53-0.83)	1.23 (1.02-1.50)	3.2% vs 2.2%; p<0.001
Mortalità per tutte le cause	0.89 (0.80-0.99)	0.91 (0.80-1.03)	0.88 (0.77-1.00)	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.83-1.01)	0.85 (0.70-1.02)

*Emorragie maggiori definite secondo i criteri ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) (6): 1) emorragie fatali e/o 2) emorragie in siti od organi critici (intracraniche, intraspinali, intraoculari, retroperitoneali, intra-articolari, pericardiche, intramuscolari determinanti sindromi compartimentali) e/o 3) che determinino una caduta dei valori di emoglobina maggiore di 20 g/l (1,24 mmol/l) o che richiedano la trasfusione di 2 o più unità di emazie concentrate.

**Emorragie non maggiori clinicamente rilevanti definite secondo i criteri ISTH (6): qualsiasi segno o sintomo emorragico (come ad esempio un sanguinamento più profuso rispetto a quanto ci si aspetterebbe in una data circostanza clinica, inclusi sanguinamenti identificati da sole metodiche di imaging) che non rientra nella definizione di "emorragia maggiore" ISTH ma che possiede almeno una delle seguenti caratteristiche: 1) richiede un intervento da parte di un professionista sanitario, 2) comporta ospedalizzazione o un aumento del livello di cura, 3) comporta una valutazione mediante contatto diretto con un professionista sanitario (non comunicazione telefonica o a distanza).

Tabella 2 - Studi registrativi di fase III condotti su pazienti con TVP/EP a confronto.

	AMPLIFY (7) Apixaban	RE-COVER I + RE-COVER II (9) Dabigatran	Hokusai VTE (10) Edoxaban	EINSTEIN-DVT (II) EINSTEIN-PE (8) Rivaroxaban
Caratteristiche pazienti				
Pazienti randomizzati, n.	5.395	5.128	8.240	3.449 4.832
Età media anni	57	55	55.8	56.1 57.7
Comparazione	enoxaparina/ warfarin	iniezioni/warfarin	eparina/warfarin	enoxaparina/AVK enoxaparina/AVK
Outcomes vs terapia tradizionale				
Tromboembolismo RR (IC 95%)	0,84 (0,60-1,18)	1,09 (0,77-1,54)	0,89 (0,70-1,13)	0,68 (0,44-1,04) 1,12 (0,75-1,68)
Eventi emorragici maggiori	0,31 (0,17-0,55)	0,73 (0,48-1,11)	0,84 (0,59-1,21)	0,65 (0,33-1,30) 0,49 (0,31-0,79)
Eventi emorragici maggiori + non maggiori clinicamente rilevanti	0,44 (0,36-0,55)	0,62 (0,50-0,76)	0,81 (0,71-0,94)	0,97 (0,76-1,22) 0,90 (0,76-1,07)
Mortalità per tutte le cause	0,79 (0,53-1,19)	1,0 (0,67-1,51)	3,2% vs 3,1%	0,67 (0,44-1,02) 1,13 (0,77-1,65)

farin per dabigatran, edoxaban 60 mg od e rivaroxaban.

Nei pazienti affetti da TVP e/o EP i NAO si sono dimostrati, in termini di efficacia, non inferiori alla terapia tradizionale.

In termini di sicurezza:

- apixaban (7) e rivaroxaban impiegato nei pazienti con EP (8) sono risultati associati ad un minor tasso di emorragie maggiori rispetto alla terapia tradizionale; dabigatran (9), edoxaban (10) e rivaroxaban impiegato nei pazienti con TVP (11) hanno invece riportato tassi di emorragie maggiori sovrapponibili;
- le emorragie minori clinicamente rilevanti cumulativamente alle emorragie maggiori sono risultate meno frequenti con apixaban, dabigatran ed edoxaban rispetto alla terapia tradizionale. Tassi sovrapponibili si sono invece registrati con rivaroxaban.
- I NAO sono risultati associati a tassi di mortalità simili a quelli registrati con la terapia tradizionale.

Anziani e rischio tromboembolico

I soggetti in età avanzata risultano esposti ad un rischio tromboembolico più elevato rispetto alla popolazione generale, pertanto la popolazione anziana è quella che può maggiormente beneficiare della profilassi con la terapia anticoagulante.

Nei pazienti con più di 75 anni l'incidenza di FANV è pari a circa il 22 per 1.000 paziente/anno rispetto a il 6 per 1.000 paziente/anno registrato nella popolazione generale (12, 13); la prevalenza di FANV negli ultraottantenni varia dal 9 al 18% (14, 15). Il rischio di ictus ischemico dei pazienti affetti da FANV è del 5% anno, da 2 a 7 volte maggiore rispetto a quello dei pazienti in ritmo sinusale (16).

La correlazione tra età avanzata ed eventi tromboembolici viene coerentemente sottolineata dal principale strumento di valutazione del rischio tromboembolico nei pazienti affetti da FANV, punteggio CHA₂DS₂-VASc (17), che permette un'ac-

curata stratificazione dei pazienti a basso (0), medio (1) e alto rischio (≥ 2). Al di sopra dei 75 anni, il punteggio assegnato all'età risulta essere pari a quello attribuito ad un pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Tra i fattori di rischio indipendenti riconosciuti dal CHA₂DS₂-VASC score sono inoltre compresi l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ipertensione, il diabete, la storia di ictus e di altre malattie vascolari, comorbidità che hanno a loro volta un'elevata prevalenza nella popolazione anziana.

L'età è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di TVP e/o EP e loro recidive. L'incidenza del primo evento tromboembolico nella popolazione generale è di 1,43 per 1.000 paziente/anno suddivisa in: 0,93 per 1.000 per TVP e 0,50 per 1.000 per EP; nella fascia di età tra i 25 e i 30 anni è pari a 1 su 10.000 mentre nelle persone con più di 85 anni si verifica in 8 su 1.000 (18). I pazienti con più di 75 anni presentano tassi maggiori di mortalità secondaria agli eventi trombotici, a causa di una maggior incidenza di EP fatali e di comorbidità coesistenti (19).

Il Padua Prediction Score (20) è uno strumento validato per la stima del rischio di TVP/EP nel paziente internistico e computa la presenza di 11 fattori di rischio indipendenti, tra cui un'età maggiore di 70 anni ed altri elementi che presentano una maggior prevalenza nella popolazione anziana rispetto a quella generale quali: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, storia di ictus o di infarto miocardico, neoplasie, patologie infettive e immobilizzazione.

Anziani e rischio emorragico

La popolazione anziana presenta un maggior tasso di complicanze emorragiche secondarie alla terapia anticoagulante

rispetto alla popolazione generale per la presenza di comorbidità e polifarmacoterapia, con il rischio di interazioni farmacologiche ed eventi avversi ad esse correlati. L'età avanzata si associa inoltre ad alterazioni farmacocinetiche quali la diminuzione della funzionalità renale e/o epatica, che nel contesto di una terapia anticoagulante possono dare esito ad eventi emorragici. Per tale motivo la terapia anticoagulante risulta essere sottoprescritta nei pazienti anziani, in particolare nei soggetti con più di 80 anni (21).

Come per il rischio tromboembolico, sono stati creati degli score di rischio emorragico per i pazienti in terapia anticoagulante, di cui i più usati sono HAS-BLED (22) nei pazienti affetti da FANV ed HEMORR₂HAGES (23). L'importanza dell'età avanzata nel rischio di sanguinamento è sottolineata dal fatto che entrambi gli score la comprendono (≥ 65 anni per HAS-BLED e ≥ 75 anni per HEMORR₂HAGES).

Di particolare interesse sono le emorragie intracraniche, che sono 2,5 volte più comuni tra le persone di età maggiore di 85 anni: esse rappresentano la causa di quasi il 90% dei decessi per sanguinamento e determinano elevati tassi di disabilità tra i sopravvissuti (24). Di fronte a tale evidenza emergerebbe il principale vantaggio dell'utilizzo dei NAO rispetto agli AVK: la riduzione delle emorragie intracraniche, che è stata evidenziata da tutti gli studi di fase III.

Anziani e studi di fase III

Dalle analisi condotte nella sottopopolazione di ultra 75enni arruolati nello studio ARISTOTELE (25), apixaban si è dimostrato superiore a warfarin nella prevenzione degli eventi tromboembolici ed associato ad un minor tasso mortalità e di emorragie intracraniche ed extracraniche, eccetto per

quelle a sede gastrointestinale che hanno presentato un tasso sovrapponibile a warfarin, come riscontrato nella popolazione generale. Tali dati sono stati confermati anche per i soggetti ultra 80enni, che rappresentavano circa il 13% del campione, e per i soggetti con riduzione della funzionalità renale, condizione con elevata prevalenza nella popolazione anziana.

Negli ultra 75enni arruolati nello studio RE-LY (26), dabigatran 150 mg bid si è dimostrato superiore a warfarin nella prevenzione degli ictus e delle embolie sistemiche mentre dabigatran 110 mg bid non inferiore, come per l'intera popolazione studiata. Negli ultra 75enni le emorragie maggiori extracraniche sono risultate ugualmente frequenti con dabigatran 110 mg bid e più frequenti con dabigatran 150 mg bid, diversamente a quanto riscontrato nella popolazione generale, dove dabigatran 110 mg bid risultava associato a un minor tasso di eventi e dabigatran 150 mg bid presentava tassi sovrapponibili a warfarin. Le emorragie intracraniche sono risultate meno frequenti con entrambe le posologie come avvenuto per l'intera popolazione arruolata e i sanguinamenti gastrointestinali più numerosi con entrambe le posologie.

Nello studio EANGAGE-AF TIMI (27), nella sottopopolazione di ultra 75enni, edoxaban è risultato non inferiore a warfarin nella prevenzione di ictus ed embolie sistemiche. In termini di sicurezza gli eventi emorragici maggiori intracranici ed extracranici sono risultati meno frequenti con edoxaban. Le emorragie gastrointestinali sono risultate più frequenti con edoxaban 60 mg o rispetto a warfarin. Tali dati sono stati confermati anche per i soggetti ultra 80enni, che rappresentavano circa il 17% del campione.

Nei soggetti arruolati nello studio ROCKET-AF (28) con più di 75 anni, rivaroxaban è risultato non inferiore a warfarin

in termini di efficacia. Le emorragie intracraniche sono risultate meno frequenti con rivaroxaban. Le emorragie extracraniche sono risultate ugualmente frequenti rispetto a warfarin, eccetto quelle a sede gastrointestinale, che sono risultate più frequenti, come riscontrato nell'intera popolazione arruolata.

Per quanto riguarda gli studi condotti sui pazienti con TVP/EP, apixaban nello studio AMPLIFY (7), nella sottopopolazione di pazienti ultra 75enni, si è dimostrato ugualmente efficace rispetto alla terapia tradizionale ma più sicuro.

Dabigatran negli studi RECOVER I + II (9) negli ultra 75enni è risultato non inferiore alla terapia tradizionale ma non si è confermato il dato relativo ad una maggior sicurezza in termini di emorragie maggiori cumulativamente alle clinicamente rilevanti, come riscontrato nella popolazione generale studiata; il tasso di eventi emorragici è infatti risultato simile a quello rilevato nel gruppo trattato con la terapia tradizionale.

Edoxaban nello studio Hokusai VTE (10) nella sottopopolazione ultra 75enne ha dimostrato una riduzione delle recidive di TVP del 50% rispetto ai pazienti ultra 75enni trattati con terapia tradizionale, differenza che non è stata riscontrata nei pazienti di età minore. In termini di sicurezza edoxaban si è dimostrato non inferiore alla terapia tradizionale in tutte le fasce di età.

Negli studi EINSTEIN DVT + PE (29) nei pazienti ultra 75enni trattati con la terapia tradizionale il rischio di recidive risultava aumentato rispetto ai soggetti di età inferiore (3,7% vs 2,1%, $p=0,02$), trend che non si è confermato con rivaroxaban, con cui le recidive negli ultra 75enni hanno presentato un tasso simile ai pazienti più giovani (2,3% vs 2,0%, $p=0,07$). Inoltre nei pazienti trattati con rivaroxaban l'età sopra i 75 anni si è dimostrata associata ad un

tasso sovrapponibile di eventi emorragici rispetto ai soggetti di età inferiore (1,2% vs 0,9%, $p=0,62$) contrariamente a quanto riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con la terapia tradizionale: i soggetti ultra 75enni hanno presentato un tasso di eventi emorragici maggiore rispetto ai soggetti di età inferiore (4,5 vs 1,3%, $p=0,02$).

La terapia anticoagulante orale negli anziani con FANV viene raccomandata sulla base di un “net clinical benefit” positivo (cioè il numero degli eventi ischemici prevenuti dalla terapia anticoagulante meno il numero di eventi emorragici cerebrali causati dalla stessa), calcolato su pazienti trattati con warfarin rispetto a pazienti trattati con sola anti aggregazione o non trattati (30). I NAO nei pazienti ultra 75enni affetti da FANV arruolati negli studi registrativi, hanno dimostrato di prevenire efficacemente gli eventi ischemici e sono risultati associati ad un tasso di emorragie intracraniche minore, pertanto ci si attende un “net clinical benefit” positivo anche per questa nuova classe di anticoagulanti.

I primi registri osservazionali pubblicati hanno riportato un’incidenza di sanguinamento maggiore nel “mondo reale” nella popolazione anziana rispetto a quanto descritto negli studi registrativi. È

verosimile che questa differenza dipenda dal fatto che negli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti più “fragili”, con più comorbidità e in polifarmacoterapia, anche se questa tipologia di pazienti rappresenta una percentuale significativa di quelli visitati dai medici nella loro pratica quotidiana.

Lo studio multicentrico internazionale XANTUS (31) ha valutato prospetticamente 6.784 pazienti posti in terapia con rivaroxaban per FANV (età media 71,5 anni, 37% >75 anni); dopo un follow-up medio di 1 anno sono emersi tassi di eventi in crescita all’aumentare dell’età; in particolare i pazienti >75 anni presentavano un tasso di eventi tromboembolici pari al 2,3/100 pz/anno vs 1,8/100pz/anno dei pazienti con età compresa tra i 65 e i 75 anni e un tasso di eventi emorragici maggiori pari al 3,2/100 pz/anno vs 1,7/100 pz/anno dei pazienti con età compresa tra i 65 e i 74 anni. Inoltre dalla sottoanalisi dei pazienti in terapia con rivaroxaban a dose ridotta (15 mg od vs 20 mg od) si evidenziava un netto incremento degli eventi in questa popolazione (eventi tromboembolici 2,3 vs 1,6/100 pz/anno; eventi emorragici maggiori 3,1 vs 1,8/100 pz/anno; mortalità per tutte le cause 3,7 vs 1,4/100 pz/anno).

Un maggior tasso di eventi nei gruppi di pazienti in terapia con dose ridotta (mediamente più anziani e/o affetti da comorbidità) è stato riscontrato anche nei primi dati estrapolati dal registro prospettico tedesco (Dresden NOAC Registry (32, 33)) sui pazienti fibrillanti trattati con dabigatran ($n=341$) e rivaroxaban ($n=1.204$), dove il sottogruppo a dosaggio più basso (età media 78 e 79 anni rispettivamente) ha presentato tassi più elevati sia per gli eventi tromboembolici (2,88 vs 0,86/100 pz/anno per dabigatran e 2,7 vs 1,25/100 pz/anno per rivaroxaban) che per gli eventi emorragici maggiori (2,9 vs 1,7/100 pz/

Tabella 3 - Percentuali di soggetti ultra 75enni e ultra 80enni arruolati negli studi registrativi di fase III condotti su pazienti con FANV o TVP/EP

		≥75 anni	≥80 anni
Apixaban	ARISTOTELE	31%	13%
	AMPLIFY	14%	- ^
Dabigatran	RE-LY	41%	17%
	RE-COVER I-II	11%	-
Edoxaban	ENGAGE AF	40%	17%
	Hokusai-VTE	13%	-
Rivaroxaban	ROCKET AF	44%	25%
	EINSTEIN DVT-PE	15%	-

^ = dato non comunicato

anno per dabigatran e 4,5 vs 2,4/100 pz/anno per rivaroxaban).

Il registro prospettico danese (The Danish National Patient Register (34)) ha confermato un maggior tasso di eventi nella popolazione trattata a bassa dose per dabigatran ma non per rivaroxaban, anche se ciò potrebbe essere spiegato dalla maggiore età media dei soggetti trattati con rivaroxaban a dose piena. Nei pazienti fibrillanti trattati con dabigatran (n=8,08) il sottogruppo a dosaggio più basso (età media 80,8 anni vs 66,0 dei soggetti a dosaggio pieno) ha presentato un maggior tasso di eventi tromboembolici (4,7 vs 3,0/100 pz/anno) ed emorragici (4,1 vs 2,2/100 pz/anno). Relativamente ai pazienti in terapia con rivaroxaban (n=2.405), il sottogruppo a dosaggio più basso (età media 82,8 anni vs 72,8 dei soggetti a dosaggio pieno) ha presentato tassi simili per gli eventi tromboembolici (4,6 vs 4,2/100 pz/anno) e leggermente superiori per quelli emorragici (6,0 vs 5,2/100 pz/anno).

Per quanto riguarda gli studi di confronto versus gli AVK, Romanelli et al. (35) ha eseguito una metanalisi su 7 studi osservazionali retrospettivi di confronto tra dabigatran e warfarin, 4 dei quali riportavano dati di pazienti con età >75 anni (36-39). Nella popolazione generale (348.750 pazienti, follow-up medio di 2.2 anni) dabigatran è risultato efficace quanto warfarin nella prevenzione cardioembolica, si è confermato superiore per la protezione dalle emorragie intracraniche (HR 0,44 IC 95% 0,34-0,59 per la dose 150 mg bid e HR 0,49 IC 95% 0,34-0,72 per la dose 110 mg bid, p<0,001), mentre è risultato associato ad un aumento del rischio di emorragie gastrointestinali solo nel dosaggio di 150 mg bid. Nella sottoanalisi condotta nella popolazione ultra 75enne è emerso che l'impiego di dabigatran 150 mg bid comporta un aumento del 50% del rischio di emorragie

gastrointestinali rispetto alla popolazione più giovane; anche dabigatran 110 mg bid nella popolazione ultra 75enne sembrerebbe determinare un maggior tasso di eventi emorragici gastrointestinali.

Da alcuni database nazionali amministrativi è stato possibile ricavare dati di confronto fra tutte le molecole verso AVK, escluso edoxaban, non ancora commercializzato in modo estensivo. Yao et al. (40), utilizzando un vasto database assicurativo americano, ha analizzato una popolazione di 76.354 pazienti anticoagulati con NAO o AVK per FANV. I pazienti in terapia con apixaban (n=7.695, 46,4% ≥75 anni), dabigatran (n=14.307, 34,4% ≥75 anni) e rivaroxaban (n=16.175, 41,8% ≥75 anni) presentavano rispettivamente un'età media di 73, 70 e 72 anni. Dopo un follow-up medio di 0,6±0,7 anni, apixaban è risultato associato ad un minor rischio sia di ictus (HR 0,67 IC 95% 0,46-0,98, p=0,04) che di emorragie maggiori (HR 0,45 IC 95% 0,34-0,59, p<0,001), dabigatran (follow-up medio di 0,7±0,8 anni) ha presentato un rischio simile agli AVK per gli eventi tromboembolici (HR 0,98 IC 95% 0,76-1,26, p=0,98) ma più basso per gli eventi emorragici (HR 0,79 IC 95% 0,67-0,94, p<0,01) e rivaroxaban (follow-up medio di 0,6±0,7 anni) è stato associato ad un rischio simile agli AVK per entrambi gli outcomes (ischemie HR 0,93 IC 95% 0,72-1,19, p=0,56; emorragie HR 1,04 IC 95% 0,90-1,20, p=0,60).

Dabigatran è risultato impiegato in pazienti mediamente più giovani rispetto ad apixaban e a rivaroxaban, con un minor rischio basale di stroke (CHA₂DS₂-VASc mediano =3 vs 4) e ha presentato una maggior percentuale di pazienti trattati con il dosaggio pieno di farmaco e mai trattati prima con AVK: ciò potrebbe essere ascrivibile al fatto che, nel relativo studio registrativo, dabigatran ha presentato un buon rapporto rischio/beneficio nella popola-

zione al di sotto dei 75 anni, ma non nei soggetti più anziani; pertanto nel “mondo reale” è stato prescritto a soggetti con caratteristiche simili alla popolazione che, nello studio RE-LY, aveva tratto il maggior beneficio. Per inciso una considerazione simile potrebbe essere fatta per i pazienti trattati con rivaroxaban: lo studio ROCKET - AF, includendo una popolazione più anziana e a rischio tromboembolico ed emorragico più elevato, potrebbe aver portato nel “mondo reale” a prescrivere tale molecola maggiormente a pazienti anziani e più a rischio.

Nel sottogruppo di analisi sono emersi anche alcuni dati significativi:

- dabigatran è risultato associato ad un minor sanguinamento nei pazienti con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 2-3, ma simile agli AVK se $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$, inoltre il rischio di sanguinamento è risultato più basso nei pazienti mai anticoagulati prima e simile nei pazienti che provenivano da warfarin.
- Apixaban a dose ridotta ha presentato tassi di sanguinamento simili agli AVK, mentre i pazienti trattati con la dose più elevata hanno presentato molti meno eventi.
- Rivaroxaban ha presentato un numero di eventi ischemici ed emorragici maggiori simile a warfarin nei pazienti mai trattati con gli AVK, mentre ha presentato un numero maggiore di eventi nei pazienti che provenivano dagli AVK.

Questo andamento, peggiore per i pazienti che passano ad un NAO dopo un periodo di trattamento con warfarin, è stato osservato anche nel registro danese e confermato nella relativa sottoanalisi di confronto tra pazienti fibrillanti in prevenzione secondaria (41).

I dati dal “mondo reale” risultano ancora parziali e mancano studi osservazionali di confronto che indaghino il tasso di inciden-

za ed il profilo di rischio per eventi ischemici ed emorragici specificatamente nella popolazione ultra 75enne anticoagulata con farmaci di vecchia e nuova generazione.

La pratica clinica: trattare l'anziano nella quotidianità

Le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) (42) raccomandano i NAO come farmaci di prima scelta per i pazienti affetti da FANV (raccomandazione di classe I, livello A). Per i pazienti con FNAV già in terapia con AVK, qualora questa sia ben condotta, non è indicato il passaggio a NAO; tale passaggio viene consigliato qualora il tempo trascorso in range (ITR) non risulti ben controllato, nonostante una buona aderenza alla terapia (raccomandazione di classe IIb, livello B).

Le linee guida ESC relative al tromboembolismo polmonare (43), raccomandano nella fase acuta l'impiego di terapie anticoagulanti iniettive da embriacare con AVK, o l'impiego dei NAO (per entrambe le classi di farmaci raccomandazione di classe I, livello B). Nel trattamento prolungato, successivo alla fase acuta, i NAO possono essere considerati una alternativa agli AVK eccetto per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale o con neoplasie in atto (raccomandazione di classe IIa, livello B).

La terapia anticoagulante orale è indicata quando il rapporto rischio-beneficio risulta essere a favore del trattamento. Prima di prescrivere un NAO è importante valutare:

- la funzionalità renale, che condiziona la posologia o la non eleggibilità alla terapia del paziente (*Tabella 4*); la clearance della creatinina andrebbe stimata con la formula di Cockcroft-Gault. Tale formula è stata utilizzata negli studi registrativi anche nei pazienti anziani

Tabella 4 - Dose raccomandata secondo la funzionalità renale.

	CICr \geq 50 ml/min	CICr 49-30 ml/min	CICr 29-15 ml/min	CICr $<$ 15 ml/min
Apixaban	5 mg bid	5 mg bid	2,5 mg bid	x ⁽¹⁾
Dabigatran	150 mg bid	110 mg bid	x ^(1, 2)	x ⁽¹⁾
Edoxaban	60 mg od	30 mg od	30 mg od	x ⁽¹⁾
Rivaroxaban	20 mg od	15 mg od	15 mg od	x ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Non indicato; ⁽²⁾ Negli USA solamente è consentita una dose di 75 mg bid, per questi valori di clcr.

arruolati; nonostante i noti limiti (come la tendenza alla sottostima per l'età avanzata e la tendenza alla sovrastima nel sovrappeso/obesità), si tratta dello strumento di riferimento per il monitoraggio periodico della funzionalità renale dei pazienti che assumono i NAO.

- La funzionalità epatica, in quanto soggetti con enzimi epatici elevati oltre il doppio rispetto ai valori di riferimento, non sono stati inclusi negli studi di fase III; rappresentano delle controindicazioni all'anticoagulazione epatopatie con coagulopatie associate o epatopatie in fase acuta (epatiti e cirrosi).
- L'esame emocromocitometrico, in quanto anemia e piastrinopenia sono associati ad un maggior rischio emorragico; una piastrinopenia grave \leq 30.000 mm³ plts, rappresenta una controindicazione assoluta all'impiego dei NAO. I pazienti con una conta piastrinica compresa 100.000 e 30.000 mm³ plts non sono stati inclusi negli studi registrativi.
- L'assetto emocoagulativo, mediante test di primo livello come il tempo di protrombina PT e il tempo di tromboplastina parziale attivata aPTT, qualora non sia stato mai indagato e il paziente non sia già in terapia con altri anticoagulanti.

Controindicazioni assolute alla terapia con NAO, oltre alla piastrinopenia grave sono: lo stato di gravidanza, ipersensibilità agli AVK o ai NAO, eventi emorragici in atto e una diatesi emorragica.

Controindicazioni relative risultano

essere, oltre che le epatopatie, le coagulopatie e l'insufficienza renale: l'ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia (pressione sistolica $>$ 180 mmHg e/o pressione diastolica $>$ 100 mmHg), un peso corporeo $<$ 60 Kg e $>$ 120 kg e la concomitante assunzione di farmaci interferenti.

L'individuazione della molecola, appartenente alla classe dei NAO, più adatta al singolo paziente prevede la valutazione dei seguenti aspetti:

- quantità delle somministrazioni giornaliere, due per apixaban e dabigatran ed una per edoxaban e rivaroxaban. Questi ultimi sono indicati nei pazienti a rischio di bassa compliance (tipicamente anziani in polifarmacoterapia).
- Una storia di gastriti, ulcera peptica o malattia da reflusso gastro-esofageo, rende non consigliabile prescrivere dabigatran.
- Valutazione accurata dei farmaci assunti dal paziente e vaglio di eventuali interazioni (Tabella 5) che potrebbero esporre ad un'aumentata concentrazione plasmatica del NAO e quindi ad emorragie, o che potrebbero esporre ad una ridotta concentrazione dell'anticoagulante e di conseguenza ad eventi ischemici.
- Nei pazienti anziani è preferibile orientarsi verso le molecole che negli studi registrativi sono risultate associate ad un tasso di emorragie extracraniche minore nella sottopopolazione degli ultra 75enni: apixaban ed edoxaban.
- Nei pazienti con funzionalità renale ri-

Tabella 5 - Farmaci interferenti che possono determinare aumento o diminuzione dell'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica dei NAO [modificato da Heidbuchel H. et al. 2015 (44)].

	Via di interazione	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiacidi					
PPI, Idrossido di Mg	Assorbimento gi	Nessun effetto	-12-30%	Nessun effetto	Nessun effetto
Anti aritmici					
Amiodarone	Competizione moderata per gp-p	Ancora nessun dato disponibile	+12-60%	+40%	Effetto minore
Chinidina	Competizione per gp-p	Ancora nessun dato disponibile	+53%	+77%	Entità aumento non nota
Digossina	Competizione per gp-p	Ancora nessun dato disponibile	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto
Diltiazem	Competizione per gp-p + Debole inibizione cyp3a4	+ 40%	Nessun effetto	Ancora nessun dato disponibile	Effetto minore
Dronedarone	Competizione per gp-p + inibizione cyp3a4	Ancora nessun dato disponibile	+70-100%	+85%	Ancora nessun dato disponibile
Verapamil	Competizione per gp-p + Debole inibizione cyp3a4	Ancora nessun dato disponibile	+12-180%	+53%	Effetto minore
Antibiotici					
Claritromicina, Eritromicina	Competizione moderata per gp-p + inibizione cyp3a4	Ancora nessun dato disponibile	+15-20%	+90%	+30-54%
Rifampicina	Induttore gp-p/bcrp e cyp3a4/ cyp212	-54%	-66%	- 35% Ma aumento compensatorio metaboliti attivi	-50%
Anti funghi					
Fluconazolo	Inibizione moderata cyp3a4	Ancora nessun dato disponibile	Ancora nessun dato disponibile	Ancora nessun dato disponibile	+42% Se per via sistemica
Itraconazolo, Ketoconazolo, Posaconazolo, Voriconazolo	Potente competizione per gp-p + bcrp + inibizione cyp3a4	+100%	+140-150%	+87-95%	+160%
Anti infiammatori					
Naproxene	Competizione per gp-p	+55%	Ancora nessun dato disponibile	Nessun effetto, ma tempo di sanguinamento aumentato	Ancora nessun dato disponibile
Antivirali					
Inibitori proteasi HIV (es. ritonavir)	Competizione o induzione gp-p e bcrp + inibizione cyp3a4	Forte aumento	Ancora nessun dato disponibile	Ancora nessun dato disponibile	+153%
Immunosoppressori					
Ciclosporina, Tacrolimus	Competizione per gp-p	Ancora nessun dato disponibile	Non raccomandato	+73%	Ancora nessun dato disponibile
Statine					
Atrovastatina	Competizione per gp-p + inibizione cyp3a4	Ancora nessun dato disponibile	+18%	Nessun effetto	Nessun effetto
Altri farmaci					
Carbamazepina, Fenobarbital, Fentoina, Iperico	Induttori gp-p, cyp3a4/cyp2j2	-54%	-66%	-35%	-50%

- dotta è consigliabile optare per la molecola che nel relativo studio di fase III è risultata associata ad un minor tasso di eventi emorragici nei pazienti con insufficienza renale: apixaban.
- Nei pazienti con recente sanguinamento gastroenterico è preferibile orientarsi verso i farmaci che sono risultati associati ad un minor tasso di emorragie gastrointestinali: apixaban e dabigatran 110 mg bid (quest'ultimo ha presentato tale evidenza solo nei pazienti con età <75 anni).
 - Nei pazienti con elevato rischio emorragico, risultano consigliabili molecole che abbiano dimostrato superiorità nel profilo di sicurezza in termini di emorragie maggiori extracraniche: apixaban, dabigatran 110 mg bid ed edoxaban (nei soggetti ultra 75enni tali evidenze si sono riscontrate solo per apixaban ed edoxaban).
 - Una storia di ictus ricorrenti, nonostante una terapia con AVK ben condotta, orienta verso la molecola che è risultata maggiormente efficace nella prevenzione degli ictus ischemici ed emorragici: dabigatran 150 mg bid.
 - In caso di nutrizione mediante sondino naso gastrico o gastrostomia sono indicati apixaban e rivaroxaban, le cui compresse sono frantumabili.
- I NAO sono stati sviluppati per essere somministrati a dosi e intervalli prefissati, senza richiedere un monitoraggio bioumorale specifico come avviene invece per gli AVK; è bene non confondere questa "semplificazione" della gestione della terapia con l'inutilità di effettuare una sorveglianza del paziente: è necessaria infatti una valutazione di emocromo, della funzionalità prima dell'inizio della terapia e periodicamente durante il follow-up. È opportuno indagare e registrare gli eventuali eventi avversi o effetti collaterali in corso di terapia per una migliore gestione clinica.

Tabella 6 - Schema di gestione della sorveglianza del paziente in terapia con NAO [modificato da Heidbuchel H. et al. 2015 (44)].

Aspetto da indagare	Frequenza	Commenti
Eventi ischemici	Ad ogni visita	<ul style="list-style-type: none"> • Circolazione cerebrale (ictus, tia), sistemica e polmonare
Eventi emorragici	Ad ogni visita	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi emorragici minori - non maggiori e non clinicamente rilevanti: possibile prevenzione (es. Sospensione ppi, emorroidectomia)? Motivare il paziente ad assumere diligentemente la terapia • Eventi emorragici con impatto sulla qualità di vita o ad alto rischio: possibile prevenzione? È necessaria una rivalutazione dell'indicazione alla terapia o una riduzione della dose?
Effetti collaterali	Ad ogni visita	<ul style="list-style-type: none"> • Indagare con attenzione la possibile relazione con il nao: decidere di continuare la terapia (motivando la scelta), di sospendere temporaneamente (con bridging) o di cambiare farmaco anticoagulante
Altre terapie in atto	Ad ogni visita	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione di altri farmaci: possibili interferenze (tabella 5) • Valutare terapie e loro durata: anche un uso temporaneo e circoscritto può determinare un aumento del rischio emorragico e/o tromboembolico
Compliance	Ad ogni visita	<ul style="list-style-type: none"> • Istruire il paziente sulla corretta assunzione della terapia: rilevare l'aderenza ricordare l'importanza di attenersi allo schema terapeutico
Esami bioumorali	Annualmente Ogni 6 mesi Ogni 3 mesi	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromo, creatinina, funzionalità epatica • Se clcr 30-60 ml/min o se ≥75 anni • Se clcr 15-30 ml/min

ca e ai fini della farmacovigilanza. È altresì importante verificare periodicamente l'aderenza e la persistenza alla terapia, specie nei pazienti in età avanzata.

Schemi di sospensione pre-chirurgia maggiore e minore

I NAO presentano un meccanismo di inibizione diretta e selettiva e ciò permette una più rapida insorgenza dell'effetto anti-coagulante (alcune ore) ed una più rapida

scomparsa (mediamente 24 ore) rispetto agli AVK (mediamente 4-5 giorni), come avviene per gli anticoagulanti iniettivi. In previsione di un intervento chirurgico in elezione, la sospensione della terapia anti-coagulante con i NAO va stabilita in base alla molecola assunta, alla tipologia di procedura chirurgica e alle caratteristiche del paziente (funzionalità renale, anamnesi positiva per complicanze emorragiche e assunzione di farmaci concomitanti). La sospensione non richiede bridging.

Tabella 7 - Schema della sospensione della terapia anticoagulante con NAO in previsione di una procedura chirurgica elettiva [modificato da Heidbuchel H. et al. 2015 (44)].

Interventi che non richiedono necessariamente la sospensione dell'anticoagulazione					
<ul style="list-style-type: none"> • Procedure odontoiatriche quali estrazione di 1-3 denti, chirurgia parodontale, incisione di ascessi, posizionamento di impianti • Oftalmologia: interventi per cataratta e glaucoma • Endoscopia senza chirurgia • Chirurgia superficiale: incisione di ascessi, piccole escissioni dermatologiche 	La procedura può essere effettuata nel momento in cui la concentrazione del NAO è più bassa: <ul style="list-style-type: none"> - 12 ore dopo l'ultima somministrazione per apixaban e dabigatran; - 24 ore dopo l'ultima somministrazione per edoxaban e rivaroxaban. 				
	Interventi a basso rischio emorragico				
<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia con biopsia • Biopsia prostatica e vescicale • Studi elettrofisiologici o ablazione con catetere a radiofrequenza per tachicardia sopraventricolare • Angiografia • Impianto pacemaker ICD 	Sospendere l'uso dei NAO 24 ore prima della procedura nei pazienti con funzionalità renale normale. In caso di funzionalità renale ridotta sospendere secondo i tempi di sospensione per ogni singola molecola, calcolati in base alla clearance della creatinina:				
	CICr	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
	≥80 ml/min	≥24 h	24 h	≥24 h	≥24 h
	80-50 ml/min	≥24 h	≥36 h	≥24 h	≥24 h
	50-30 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥24 h
30-15 ml/min	≥36 h	non indicato	≥36 h	≥36 h	
Interventi a maggior rischio					
<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia spinale, epidurale, puntura lombare diagnostica • Chirurgia toracica • Chirurgia addominale • Chirurgia ortopedica maggiore • Biopsia epatica • Resezione prostatica transuretrale • Biopsia renale 	Sospendere l'uso dei NAO 48 ore prima della procedura nei pazienti con funzione renale normale. In caso di funzionalità renale ridotta sospendere secondo i tempi di sospensione per ogni singola molecola, calcolati in base alla clearance della creatinina:				
	CICr	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
	≥80 ml/min	≥48 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
	80-50 ml/min	≥48 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
	50-30 ml/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
30-15 ml/min	≥48 h	non indicato	≥36 h	≥48 h	

La terapia con NAO può essere ripresa dopo 6-8 ore dal termine della procedura qualora sussista un buon controllo dell'emostasi e secondariamente all'invasività dell'intervento chirurgico.

CONCLUSIONI

Le prime evidenze dagli studi registrativi (in cui la popolazione degli ultra 75enni rappresentava poco più di un terzo della popolazione arruolata e quella degli ultra 80enni il 10-15%), e dai dati provenienti dal mondo reale (poco numerosi, data la recente immissione in commercio) attestano che i NAO nella popolazione anziana non sono inferiori agli AVK nella prevenzione degli eventi trombo-embolici. In termini di sicurezza i NAO espongono i pazienti anziani ad un minor rischio emorragico cerebrale rispetto agli AVK, evidenza importante, in quanto le emorragie cerebrali sono più comuni tra le persone di età avanzata, rappresentano la causa di quasi il 90% dei decessi per sanguinamento e determinano elevati tassi di disabilità tra i sopravvissuti. Relativamente alle emorragie extracraniche l'impiego dei NAO nella popolazione anziana non risulta particolarmente vantaggioso rispetto agli

AVK. Alla luce dei dati attuali, nei soggetti di età avanzata sembra che la terapia anticoagulante orale con apixaban ed edoxaban possa garantire un buon rapporto rischio/beneficio.

I pazienti anziani posti in terapia con NAO richiedono controlli clinici, bioumorali e di verifica della compliance più serrati rispetto alla popolazione generale, al fine di una gestione volta a minimizzare i rischi associati alla terapia anticoagulante e a massimizzarne i benefici.

Glossario

AVK: antagonisti vitamina K

bid: 2 somministrazioni die

CICr: clearance della creatinina

EP: embolia polmonare

ESC: European Society of Cardiology

FANV: fibrillazione atriale non valvolare

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

NAO: nuovi anti coagulanti orali

od: 1 somministrazione die

PPI: inibitori pompa protonica

TIA: attacco ischemico transitorio

TVP: trombosi venosa profonda

RIASSUNTO

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) rappresentano una alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K (AVK) nella profilassi trombo-embolica. La popolazione anziana è caratterizzata da un maggior rischio trombo-embolico e da un maggior rischio emorragico rispetto alla popolazione generale. Le prime evidenze dagli studi registrativi e dal "mondo reale" attestano che i NAO nella popolazione anziana non sono inferiori agli AVK nella prevenzione degli eventi trombo-embolici. In termini di sicurezza i NAO espongono i pazienti anziani ad un minor rischio emorragico cerebrale rispetto agli AVK. Relativamente alle emorragie extracraniche l'impiego dei NAO negli anziani non risulta particolarmente vantaggioso rispetto agli AVK. Nei soggetti di età avanzata sembra che apixaban ed edoxaban possano garantire un buon rapporto rischio/beneficio. I pazienti anziani posti in terapia con NAO richiedono controlli clinici, bioumorali e di verifica della compliance più serrati rispetto alla popolazione generale, al fine di una gestione ottimale della terapia anticoagulante.

Parole chiave: Nuovi anticoagulanti orali, anziani, fibrillazione atriale non valvolare, trombosi venosa profonda, embolia polmonare.

Bibliografia

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 981-992.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1139-1151.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013; 369: 2093-2104.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 883-891.
5. Schulman S, Kearon C, On behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 692-694.
6. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos A.C, Schulman S, and for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 2119-2126.
7. Agnelli G, Buller H.R, Cohen A, Curto M, et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808.
8. Buller H.R, Prins M.H, Lensing A.W.A, Decousus H, Jacobson B.F, Minar E, Chlumsky E, Verhamme P, et al. for the EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287-1297.
9. Schulman s, Kakkar A.K, Goldhaber S.Z, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Vedel Christiansen A, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C for the RE-COVER II trial investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764-772.
10. Buller H.R, Décousus H, Grosso M.A, Mercuri M, Middeldorp S, Prins M.H, Raskob G.E, Schellong S.M, Schwocho L, et al. for the Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1406-1415.
11. Bauersachs R, Berkowitz S.D, Brenner B, Buller H.R, Decousus H, Gallus A.S, Lensing A.W, Misselwitz F, Prins M.H, Raskob G.E, et al. for the EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-2510.
12. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Granziere S, Cohen AT, Freedman SB. Increasing incidence of non-valvular atrial fibrillation in the UK: a cohort study 2001 to 2013. *Heart* 2015.
13. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2015 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-e322.
14. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370-2375.
15. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 47-53.
16. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1994; 154: 1449-1457.
17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-272.
18. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 692-699.
19. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Investigators R: Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008; 117: 1711-1716.
20. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2450-2457.

21. Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart*. 2013; 99: 127-132.
22. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
23. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal* 2006; 151: 713-719.
24. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2004; 141: 745-752.
25. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864-1872.
26. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
27. Kato E.T, Giugliano R.P, Ruff C.T, Koretsune Y, MD, Yamashita T, Kiss R.G, Nordio F, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003432
28. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET AF trial. *Circulation*. 2014; 130: 138-146.
29. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P and Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2014; 12: 21.
30. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012; 125: 2298-2307.
31. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1145-1153.
32. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015; 113: 1247-1257.
33. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski, Werth S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 939-949.
34. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 May 27.
35. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9: 126-134.
36. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015; 115: 152-160.
37. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131: 157-164.
38. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 18-24.
39. Thelus R, Villines TC, Coster TS. Dabigatran versus warfarin among patients with atrial fibrillation: real-world post-market results. *Circulation*. 2012; 126: A14877.
40. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Belolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
41. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Lane DA, Lip GY. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014; 127: 1172-1178.
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, et. al. 2016

- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016 Aug 27.
43. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
44. Heidbuchel H et al. Update European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonists in patients with non valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17: 1467-1507.