- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

I nuovi anticoagulanti orali nel mondo reale: il valore aggiunto dei dati dei registri e degli studi osservazionali. Focus su apixaban

Francesco Pelliccia[1], Gaetano Tanzilli[1], Michele Schiariti[1], Nicola Viceconte[1], Cesare Greco[1], Carlo Gaudio[1,2]

[1]*Dipartimento "Attilio Reale", Sapienza Università di Roma, Roma*
[2]*Fondazione Eleonora Lorillard Spencer Cenci, Roma*

Anticoagulant therapy has been used with great effect for decades for the prevention of stroke among patients with atrial fibrillation. In recent years, the therapeutic armamentarium has been strengthened considerably, with the addition of anticoagulants acting through novel pathways. The currently available novel agents are apixaban, rivaroxaban and dabigatran. These novel oral anticoagulants (NOACs) were approved for use on the basis of major clinical trials clearly demonstrating improved risk reductions compared to warfarin for stroke and/or major bleeding events. In these studies, apixaban and dabigatran 150 mg each significantly reduced the risk of stroke, while apixaban and dabigatran 110 mg reduced the risk of major bleeding compared to warfarin. Extrapolating the results of the randomized clinical trials on NOACs to all patients is not possible, as the strict design of clinical trials yields information that is directly applicable to a relatively narrow spectrum of patients. To control for confounding variables, randomized studies restrict enrolment to a prespecified set of criteria that do not necessarily reflect the profiles of all those who could potentially benefit from these agents. Research continues using the trial databases, in an attempt to better identify patient subgroups who do or do not benefit from each of the agents.

At the European Society of Cardiology (ESC) annual meetings in London in 2015 and in Rome in 2016, there were several presentations and posters providing this type of evidence. Perhaps more important, as real-world experience with these agents grows, we are beginning to obtain meaningful new information about the NOACs in everyday use. This has involved the study of large databases including patients receiving these medications in clinical situations less stringently defined than in the randomized clinical trials. These include purpose-built registries, observational studies, and analyses of healthcare administrative databases. At both ESC meetings in 2015 and 2016, a wealth of information was presented using these types of sources. In many cases, these new data reinforce the key learnings from the randomized clinical trials. The following report provides highlights of registry and other post-marketing data presented at both ESC meetings in 2015 and 2016.

Key words. Atrial fibrillation; Oral anticoagulants; Prevention.

G Ital Cardiol 2016;17(12 Suppl 3):3S-21S

INTRODUZIONE

La terapia anticoagulante è stata usata per decenni con ottimi risultati per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche dei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Negli ultimi anni, la gamma di possibili strategie terapeutiche si è notevolmente rafforzata grazie all'aggiunta di nuovi anticoagulanti orali (NAO) che hanno meccanismi d'azione del tutto differenti da quelli dei tradizionali warfarin e dei derivati cumarinici.

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Francesco Pelliccia Dipartimento "Attilio Reale", Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
e-mail: francesco.pelliccia@uniroma1.it

I nuovi agenti attualmente disponibili sono apixaban, rivaroxaban ed edoxaban, che agiscono inibendo in modo diretto il fattore X attivato (Xa), e dabigatran, un inibitore diretto della trombina per via orale. I NAO sono stati approvati per l'uso sulla base di grandi studi clinici randomizzati che hanno chiaramente dimostrato la loro superiorità rispetto al warfarin sia in termini di riduzione del rischio tromboembolico che in termini di riduzione degli eventi emorragici maggiori.

Nella pratica clinica, tuttavia, non è possibile estrapolare i risultati dei trial clinici randomizzati a tutti i pazienti del mondo reale perché, come è ormai largamente riconosciuto, il rigido disegno degli studi clinici produce informazioni che sono applicabili a uno spettro relativamente ristretto di pazienti. I trial randomizzati, infatti, devono limitare al massimo l'effetto delle variabili potenzialmente confondenti ma per questa ragione includono spesso tipologie di pazienti che non riflet-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

tono necessariamente i profili di tutti coloro che potrebbero potenzialmente beneficiare di nuovi farmaci.

Queste considerazioni rendono ragione del perché la ricerca scientifica continui ad analizzare i database dei trial clinici randomizzati nel tentativo di migliorare l'identificazione dei sottogruppi di pazienti che possono beneficiare maggiormente di ciascuno dei nuovi agenti. Proprio questi aspetti sono stati al centro degli ultimi congressi della Società Europea di Cardiologia (ESC) sia nel 2015 a Londra che nel 2016 a Roma. Durante questi importantissimi meeting europei è stato sottolineato come stia rapidamente crescendo anche l'esperienza con i nuovi farmaci nel mondo reale grazie alle nuove ricerche osservazionali che hanno permesso di valutare pazienti trattati con i NAO in situazioni cliniche meno rigorosamente definite che nei trial clinici randomizzati.

Ormai vi è accordo unanime nel considerare incontrovertibile che i NAO sono efficaci per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA, sebbene non siano comunque esenti da rischi, e che sembrano esserci differenze clinicamente significative tra gli agenti attualmente disponibili in commercio.

Il presente articolo si propone di riportare i principali dati sui NAO in generale, e su apixaban in particolare, presentati ai congressi 2015 e 2016 dell'ESC. In particolare, vengono qui analizzati i dati forniti dalle sottoanalisi dei grandi trial clinici randomizzati, i dati post-marketing provenienti dai database statunitensi e i dati derivati dai registri internazionali in corso.

I VECCHI E NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Per oltre 50 anni, la classe dei farmaci anticoagulanti orali è stata rappresentata solo dal warfarin e dai derivati cumarinici. L'azione anticoagulante del warfarin si deve all'azione antagonista nei confronti della forma attiva della vitamina K, che impedisce l'inizializzazione e l'avanzamento del processo di coagulazione. Affinché possa attivarsi la cascata coagulativa, è nota infatti la necessità di modificazioni post-trascrizionali, nella fattispecie gamma-carbossilazioni, a carico di fattori solubili plasmatici. Questo meccanismo cruciale è garantito dall'attività di un enzima che utilizza come cofattore la vitamina K in forma ridotta. Tutti questi eventi richiedono un periodo temporale che può andare dalle 12h alle 72h, lasso di tempo nel quale è generalmente massimo l'effetto terapeutico.

Oggi, nel tentativo di migliorare il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K e la qualità di vita dei pazienti, sono state commercializzate altre due classi di anticoagulanti orali: la classe degli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e la classe degli inibitori diretti del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban ed edoxaban). Diversamente da warfarin, i NAO sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile, motivo per cui non necessitano di un monitoraggio di routine, e presentano un numero relativamente limitato di interazioni con alimenti o farmaci. A differenza di warfarin, che inibisce la sintesi vitamina K-dipendente dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, i NAO inibiscono la coagulazione attraverso il legame diretto e specifico con il sito attivo della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban ed edoxaban).

I NAO hanno dimostrato di non essere inferiori rispetto a warfarin sia nella prevenzione di ictus/embolia sistemica, sia nella riduzione della mortalità per tutte le cause, con un profilo di sicurezza sull'emorragia intracranica sicuramente migliore. Le quattro molecole (apixaban, dabigatran, rivaroxaban ed edoxaban) si differenziano per il diverso profilo farmacologico: questo potrebbe essere una delle cause dei diversi risultati clinici di efficacia e di sicurezza ottenuti nei rispettivi trial di registrazione. Oltre che per il meccanismo d'azione, apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban si differenziano anche per parametri farmacocinetici che possono riflettere un diverso effetto nella pratica clinica quotidiana. Le caratteristiche delle molecole stesse e soprattutto i risultati dei trial clinici di confronto con warfarin aiutano il clinico nella scelta dell'anticoagulante per le diverse tipologie di pazienti (ad esempio, in caso di differente eliminazione renale).

Gli studi registrativi sono stati per apixaban il trial ARISTOTLE[1], per il dabigatran il trial RE-LY[2], per il rivaroxaban il trial ROCKET-AF[3] e per l'edoxaban il trial ENGAGE AF-TIMI 48[4]. Questi trial hanno avuto come obiettivo primario quello di dimostrare la non inferiorità dei NAO nei confronti del warfarin nel ridurre gli eventi di ictus/embolia sistemica. Provata la non inferiorità rispetto al warfarin, l'obiettivo secondario è stato quello più ambizioso di dimostrare la superiorità di apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban vs warfarin.

La Tabella 1 mostra i risultati chiave dei principali studi randomizzati e controllati condotti con i NAO[1-4]. In questi studi, apixaban e dabigatran 150 mg hanno ridotto significativamente il rischio di ictus, mentre apixaban, dabigatran 110 mg ed edoxaban 60-30 mg hanno ridotto il rischio di sanguinamento maggiormente rispetto a warfarin. Tutti e quattro i nuovi agenti alle dosi studiate hanno ridotto il rischio di emorragia intracranica e di sanguinamento. Infine, solo apixaban ha anche ridotto il rischio di morte per tutte le cause.

Lip et al.[5] hanno presentato lo studio "Comparative cost-effectiveness of oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients in the UK" che indica che apixaban sembra essere un trattamento più efficace anche dal punto di vista economico rispetto a warfarin o dabigatran. Premessa della ricerca è stata il fatto che al momento sono disponibili solo limitate informazioni circa il valore relativo della terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K rispetto ai NAO. Pertanto i ricercatori hanno valutato i rapporti costo-efficacia di warfarin, apixaban 5 mg (2 volte/die), dabigatran 150 mg e 110 mg (2 volte/die), rivaroxaban 20 mg (1 volta/die) ed edoxaban 30 mg e 60 mg (1 volta/die) nei pazienti con FA utilizzando la "efficiency frontier analysis". Le fonti dei dati sono state rappresentate dai risultati dei trial ARISTOTLE[1], RE-LY[2], ROCKET-AF[3], ENGAGE AF-TIMI 48[4] ed AVERROES[6], le tavole di sopravvivenza del Regno Unito, la letteratura pubblicata e i costi di riferimento del Servizio Sanitario britannico. Gli eventi clinici che sono stati presi in considerazione erano: ictus ischemico, emorragia intracranica, emorragie non maggiori, infarto miocardico, ospedalizzazione cardiovascolare e le cause di sospensione della terapia.

I risultati hanno messo in evidenza che warfarin, dabigatran e apixaban sono le strategie di trattamento ottimali dal punto di vista del rapporto costo-beneficio. A differenza degli altri due farmaci, tuttavia, apixaban è risultato il NAO che si associa al miglior punteggio di qualità di vita. Gli autori hanno pertanto concluso che apixaban rappresenta un'alternativa non solo efficace ma anche economicamente accettabile alla terapia anticoagulante a base di warfarin o dabigatran.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

Tabella 1. Principali endpoint dei trial regolatori condotti utilizzando i nuovi anticoagulanti orali.

Endpoint	Dabigatran vs warfarin				Rivaroxaban vs warfarin		Apixaban vs warfarin		Edoxaban vs warfarin			
	110 mg		150 mg						30 mg		60 mg	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Ictus	0.89 (0.73-1.09)	<0.001	0.65 (0.52-0.81)	<0.001	0.88 (0.75-1.03)	0.12	0.79 (0.66-0.95)	<0.01	1.13 (0.96-1.34)	0.005	0.87 (0.73-1.04)	<0.001
Sanguinamenti maggiori	0.80 (0.70-0.93)	0.003	0.94 (0.82-1.08)	0.41	1.04 (0.90-2.30)	0.58	0.69 (0.60-0.80)	<0.001	0.47 (0.41-0.55)	<0.001	0.80 (0.71-0.91)	<0.001
Sanguinamenti intracranici	0.29 (0.19-0.45)	<0.001	0.42 (0.29-0.61)	<0.001	0.67 (0.47-0.93)	0.02	0.42 (0.30-0.58)	<0.001	0.30 (0.21-0.43)	<0.001	0.47 (0.34-0.63)	<0.001
Mortalità totale	0.91 (0.80-1.03)	0.13	0.88 (0.77-1.00)	0.051	0.85 (0.70-1.02)	0.07	0.89 (0.80-0.99)	0.007	0.87 (0.79-0.96)	0.006	0.92 (0.83-1.01)	0.08

IC, intervallo di confidenza; RR, rischio relativo.

APIXABAN

Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa, rapidamente assorbito, con un'emivita di 12h, metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4-dipendenti e per il 25% escreto a livello renale. L'iter di sperimentazione clinica di apixaban è iniziato, analogamente a quello degli altri NAO, con la valutazione dell'efficacia antitrombotica in caso di interventi di chirurgia ortopedica.

Il programma di studi ADVANCE, che ha coinvolto circa 8000 pazienti, ha confrontato il trattamento con apixaban al dosaggio di 2.5 mg bid con enoxaparina 30 mg bid in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia del ginocchio (ADVANCE I)[7] e con enoxaparina 40 mg/die in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione totale di anca e ginocchio (rispettivamente ADVANCE 2 e ADVANCE 3)[8,9], documentando una riduzione nel numero totale di eventi tromboembolici associata a un trend sovrapponibile di sicurezza relativamente al tasso di sanguinamenti. Sulla base di questi dati, la Commissione Europea ha approvato l'uso di apixaban per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi in pazienti adulti che vengono sottoposti a interventi di sostituzione protesica dell'anca o del ginocchio.

La valutazione di apixaban nei pazienti affetti da FA è stata effettuata sia con uno studio di tipo differente rispetto a quelli di altri NAO, AVERROES[6], che con il trial regolatorio ARISTOTLE[1].

Il trial AVERROES

Nello studio AVERROES[6], apixaban al dosaggio di 5 mg bid è stato confrontato con aspirina alle dosi 81-324 mg/die in 5599 pazienti non eleggibili alla terapia anticoagulante orale con warfarin. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere una età >50 anni, FA documentata, almeno un fattore di rischio per ictus ed essere giudicati inadatti a ricevere un'antagonista della vitamina K per uno o più dei seguenti fattori: rischio tromboembolico basso (11%), trattamento rifiutato (15%), valutazione medica negativa del rapporto rischio-beneficio (circa tre quarti dei casi). Lo studio è stato prematuramente interrotto per l'evidenza di superiorità di apixaban in termini di efficacia nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto all'aspirina a qualsiasi dosaggio (1.6 vs 3.7%/anno), con una riduzione del 55% del rischio tromboembolico e un profilo di sicurezza paragonabile, con tasso di emorragie sovrapponibili tra i due gruppi di pazienti (1.4 vs 1.2%/anno). Come indicato dagli stessi autori nella discussione del trial, i risultati ottenuti consentono di affermare che apixaban rappresenta l'alternativa migliore oggi disponibile all'aspirina nei pazienti con FA considerati inadatti alla convenzionale terapia anticoagulante orale con inibitori della vitamina K.

Il trial ARISTOTLE

A settembre 2011 sono stati pubblicati i risultati più attesi per apixaban, ovvero quelli dello studio ARISTOTLE[1]. ARISTOTLE è stato un trial randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, che ha incluso 18 201 pazienti con FA e almeno un fattore di rischio aggiuntivo per ictus. Nella popolazione studiata il valore medio dello score $CHADS_2$ è stato 2.1, molto simile a quello dei pazienti arruolati nello studio RE-LY (trial che ha confrontato dabigatran con warfarin)[2]. La maggior parte dei pazienti (n=9120) sono stati randomizzati a ricevere 5 mg bid di apixaban (mentre un sottogruppo di pazienti selezionati, come quelli con almeno due caratteristiche fra età >80 anni, peso corporeo <60 kg o creatinina sierica >1.5 mg/

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

dl, ha ricevuto 2.5 mg bid) o warfarin (n=9081) la cui dose è stata aggiustata per mantenere un international normalized ratio (INR) fra 2.0 e 3.0. Il follow-up mediano è stato di 1.8 anni. Rispetto al warfarin, apixaban ha dimostrato sia la non inferiorità (p<0.001) che la superiorità (p=0.01) per l'endpoint composito primario di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica. Nell'analisi di efficacia primaria (intention-to-treat) la riduzione del rischio relativo è stata del 21%, con un tasso di eventi per anno di 1.27% per apixaban e 1.60% per warfarin (Figura 1). L'effetto più marcato è stato la riduzione del 49% dell'ictus emorragico (0.24 vs 0.47%/anno), mentre il tasso di ictus ischemico è stato equivalente. I risultati dello studio hanno anche dimostrato che apixaban è superiore a warfarin per l'outcome primario di sicurezza rappresentato dal sanguinamento maggiore, definito secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (p<0.001): apixaban ha infatti raggiunto una significativa riduzione del rischio, pari al 31%, con una percentuale di eventi annuali del 2.13% per apixaban e del 3.09% per warfarin (Figura 1). Con apixaban si è osservata anche una significativa riduzione del rischio di emorragie intracraniche, nella misura del 58% rispetto a warfarin (0.33 vs 0.80%/anno; p<0.001). Apixaban ha inoltre ridotto del 32% l'endpoint composito di sanguinamenti maggiori e sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti (secondo i criteri dell'ISTH) e del 29% i sanguinamenti totali. Apixaban ha poi ridotto dell'11%, rispetto a warfarin la mortalità per tutte le cause (p=0.047), con tasso annuale di eventi del 3.52% e del 3.94% rispettivamente (Tabella 2). Nel trial ARISTOTLE, gli eventi avversi sono stati simili nei gruppi di pazienti trattati con apixaban e con warfarin (81.5 vs 83.1%), così come gli eventi avversi gravi (35.0 vs 36.5%). L'interruzione del farmaco in studio è stata meno comune con apixaban rispetto a warfarin (25.3 vs 27.5%; p=0.001). Complessivamente, i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza sono stati omogenei in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati per regione geografica, precedente uso di warfarin, età, sesso, funzionalità renale e livello di rischio di ictus. Nell'arco di tempo di 1.8 anni, apixaban ha prevenuto 6 ictus (di cui 4 emorragici e 2 ischemici), 15 sanguinamenti maggiori e 8 decessi per 1000 pazienti trattati.

Sono diversi i punti di forza dell'ARISTOTLE: l'efficacia e la sicurezza dimostrate, e in particolare la riduzione statisticamente significativa della mortalità osservata per la prima volta in studi che hanno confrontato un NAO con warfarin in pazienti con FA. Da considerare anche l'assenza di altri effetti collaterali temuti come l'aumento degli infarti miocardici, delle emorragie gastroenteriche e delle emorragie cerebrali. Proprio la netta riduzione delle emorragie intracraniche è certamente il risultato clinicamente più rilevante. Nella pratica clinica, infatti, i due principali fattori che scoraggiano l'uso di warfarin sono costituiti dalla difficoltà a monitorare l'INR e dal rischio di emorragie maggiori, soprattutto cerebrali. In base ai dati dell'ARISTOTLE, apixaban appare un farmaco in grado di aumentare i pazienti candidabili all'anticoagulazione grazie alla consistente riduzione delle emorragie intracraniche.

ARISTOTLE: le sottoanalisi prespecificate

Tutte queste analisi successive alla pubblicazione originaria del trial erano state prespecificate dai ricercatori dell'ARISTOTLE e hanno preso in esame diversi aspetti, quali l'efficacia del farmaco, la sua sicurezza e le differenze con altri NAO.

Riduzione delle emorragie non maggiori

Bahit et al.[10] hanno presentato uno studio dal titolo "Less non-major bleeding with apixaban versus warfarin among patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial" nel quale è emerso che la frequenza di emorragie non maggiori nello studio ARISTOTLE è stata pari a 14.2% nei pazienti trattati con warfarin rispetto al 10.1% tra quelli trattati con apixaban, pari quindi a una riduzione del 32% del rischio con apixaban.

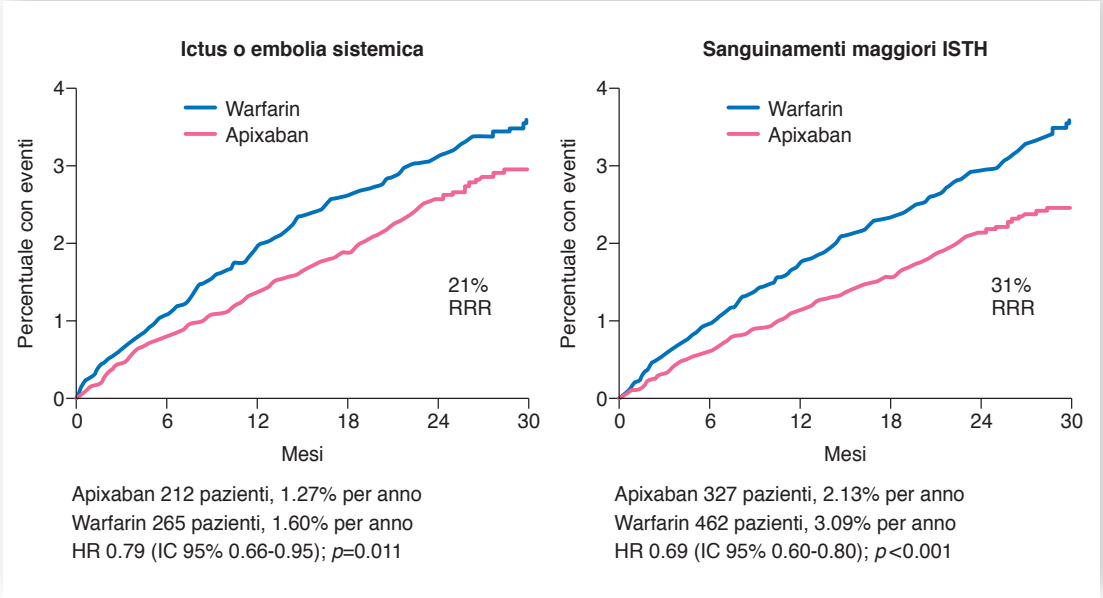

Figura 1. Studio ARISTOTLE: ictus (ischemico o emorragico) o embolia sistemica e sanguinamenti maggiori (in accordo alla definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]).
HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; RRR, riduzione relativa del rischio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

Tabella 2. Studio ARISTOTLE: efficacia di apixaban vs warfarin.

Outcome	Tasso di eventi (%/anno)		HR (IC 95%)	p
	Apixaban (n=9120)	Warfarin (n=9081)		
Ictus o embolia sistemica	1.27	1.60	0.79 (0.66-0.95)	0.011
Ictus	1.19	1.51	0.79 (0.65-0.95)	0.012
Ischemico o di origine incerta	0.97	1.05	0.92 (0.74-1.13)	0.42
Emorragico	0.24	0.47	0.51 (0.35-0.75)	<0.001
Embolia sistemica	0.09	0.10	0.87 (0.44-1.75)	0.70
Morte per tutte le cause	3.52	3.94	0.89 (0.80-0.998)	0.047
Ictus, embolia sistemica o morte per tutte le cause	4.49	5.04	0.89 (0.81-0.98)	0.019
Infarto miocardico	0.53	0.61	0.88 (0.66-1.17)	0.37

HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza.

Premessa degli autori è stato il fatto che, anche se minimizzare il rischio di sanguinamento maggiore è un obiettivo prioritario di ogni terapia antitrombotica, non è affatto trascurabile il rischio di emorragie non maggiori con i farmaci anticoagulanti. Questo aspetto, tuttavia, è stato spesso trascurato dai grandi trial clinici. Scopo dello studio è stato proprio quello di descrivere l'incidenza cumulativa e la sede degli episodi di emorragia non maggiore nel trial ARISTOTLE. Nella sperimentazione, 18 201 pazienti con FA sono stati randomizzati ad apixaban rispetto a warfarin, e seguiti poi con un follow-up mediano di 22 mesi. Complessivamente, nella loro sottoanalisi, Bahit et al.[10] hanno preso in considerazione i dati dei 18 140 i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.

I risultati della sottoanalisi hanno evidenziato che i sanguinamenti non maggiori sono stati 3 volte più frequenti dei sanguinamenti maggiori (12% [n=2204] vs 3.9% [n=692]). Analogamente alle emorragie maggiori, anche i sanguinamenti minori sono risultati meno frequenti con apixaban (10.1% [918/9088]) che con warfarin (14.2% [n=1286/9052]), con un hazard ratio (HR) apixaban vs warfarin pari a 0.68 (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.62-0.74) (Figura 2). Le manifestazioni più frequenti di emorragia non maggiore sono state: ematuria (16.4%), epistassi (14.8%), ematoma (11.5%) ed ecchimosi (10.1%). Gli episodi emorragici non maggiori ma clinicamente rilevanti si sono associati a un aumentato rischio di mortalità generale (HR 1.70, IC 95% 1.32-2.18). La necessità di ricorrere a una visita medica o chirurgica in seguito a un episodio emorragico non maggiore era più comune tra i pazienti in terapia con apixaban rispetto a quelli che ricevevano warfarin (78.8 vs 70.1%; p<0.0001). Al contrario, una variazione della terapia anticoagulante in atto (58.6 vs 50.0%; p<0.0001) oppure la sospensione del farmaco prescritto (5.1 vs 3.6%; p=0.102) sono state registrate più frequentemente con warfarin che con apixaban.

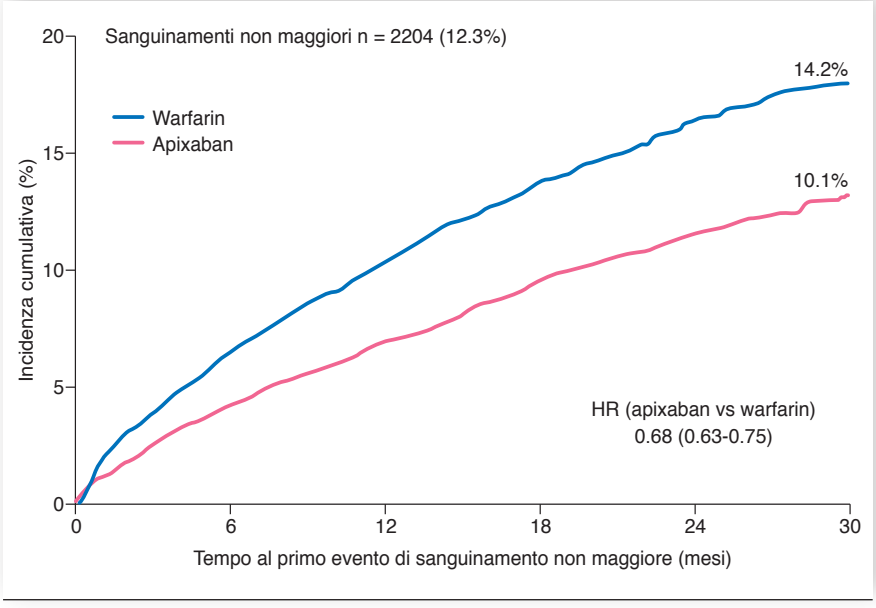

Figura 2. Studio ARISTOTLE: incidenza cumulativa di emorragie non maggiori con apixaban vs warfarin.
HR, hazard ratio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

In base a questi risultati, Bahit et al.[10] hanno concluso che le emorragie non maggiori sono comuni, sono associate a eventi avversi e sono meno frequenti con apixaban che con warfarin. Inoltre, in caso di sanguinamento non maggiore, la terapia con apixaban è stata interrotta meno frequentemente rispetto al warfarin. Questi risultati rafforzano l'opinione che apixaban sia più sicuro del warfarin nei pazienti con FA.

Vantaggi del dosaggio pieno di apixaban in funzione delle caratteristiche del paziente

Alexander et al.[11] hanno presentato una ricerca dal titolo "Stroke and bleeding outcomes with apixaban versus warfarin in patients with high creatinine, low body weight or high age receiving standard dose apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation", che ha preso in esame l'efficacia di apixaban quando impiegato al dosaggio pieno rispetto al dosaggio ridotto. In questa sottoanalisi, apixaban si è dimostrato più efficace e più sicuro del warfarin sia alla dose di 10 mg/die che alla dose di 5 mg/die, la quale veniva prescritta in presenza di almeno due delle condizioni precedentemente riportate. Un'analisi *post-hoc* ha mostrato come nel sottogruppo di pazienti che presentavano uno solo dei criteri di riduzione del dosaggio (età avanzata, basso peso, elevata creatininemia) apixaban riduceva in maniera significativa l'incidenza di eventi emorragici maggiori rispetto a warfarin.

Nel trial ARISTOTLE[1], la riduzione del dosaggio teneva conto di più fattori (almeno due tra età avanzata, basso peso, elevata creatininemia). Era tuttavia importante valutare anche il sottogruppo di pazienti che presentavano uno solo di questi criteri di riduzione, e che per tale motivo avevano ricevuto la dose piena del farmaco. La presenza di un fattore, infatti, viene considerata una condizione che può esporre i pazienti a maggiori concentrazioni del farmaco e quindi, almeno teoricamente, a un possibile maggior rischio di sanguinamenti. Questo spiega perché nel mondo reale il dosaggio ridotto di apixaban (2.5 mg bid) sia erroneamente preferito a volte a quello standard.

Con questo background, Alexander et al.[11] hanno condotto un'ulteriore analisi dei dati dell'ARISTOTLE al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di apixaban alla dose di 5 mg bid sia nei pazienti che non presentavano alcun criterio per la diminuzione della dose che in quelli che ne avevano uno solo (età ≥80 anni, creatinina ≥1.5 mg/dL, peso ≤60 kg).

Nello studio ARISTOTLE, i pazienti con due o più criteri per la riduzione del dosaggio che sono stati assegnati ad apixaban 2.5 mg bid (n=831) hanno avuto riduzioni simili di ictus/tromboembolismo ed emorragia maggiore rispetto ai pazienti assegnati ad apixaban 5 mg bid o a warfarin (n=17 370). Nella nuova sottoanalisi condotta da Alexander et al.[11], è stato fatto un confronto dell'outcome dei pazienti assegnati a ricevere apixaban alla dose di 5 mg bid stratificati in base alla presenza dei criteri di riduzione della dose. Tra i pazienti assegnati ad apixaban 5 mg o a warfarin, 4046 (23%) avevano un criterio di riduzione del dosaggio. Questi pazienti erano più anziani (77 vs 68 anni), pesavano di meno (70 vs 86 kg) e avevano una peggiore funzione renale (creatinina 1.07 vs 1.00 ml/min) rispetto ai pazienti senza criteri di riduzione della dose.

Durante il follow-up del trial, i pazienti con un criterio di riduzione della dose hanno avuto un maggior numero di ictus/tromboembolie ed emorragie maggiori rispetto ai pazienti senza nemmeno uno di tali criteri ma hanno comunque evidenziato risultati sovrapponibili a quelli dei pazienti trattati con warfarin sia per quanto riguardava la frequenza di ictus/tromboembolia (p=0.41) che di emorragia maggiore (p=0.65) (Tabella 3).

Tabella 3. Tassi di eventi tra i pazienti con uno e nessun criterio di riduzione della dose di apixaban.

Outcome per n. di criteri di riduzione del dosaggio	N. eventi (% per anno)		Apixaban vs warfarin HR (IC 95%)	p per interazione
	Apixaban (n=8665)[a]	Warfarin (n=8657)		
Ictus o embolia sistemica				0.36
1	63 (1.80)	67 (1.93)	0.94 (0.66-1.32)	
Nessuno	137 (1.10)	176 (1.42)	0.77 (0.62-0.97)	
Ictus ischemico				0.14
1	52 (1.49)	43 (1.23)	1.21 (0.81-1.81)	
Nessuno	100 (0.80)	118 (0.95)	0.84 (0.65-1.10)	
Emorragia maggiore				0.71
1	102 (3.24)	145 (4.79)	0.68 (0.53-0.87)	
Nessuno	204 (1.77)	279 (2.46)	0.72 (0.60-0.86)	
Emorragia intracranica				0.26
1	13 (0.41)	39 (1.26)	0.32 (0.17-0.60)	
Nessuno	37 (0.32)	74 (0.64)	0.49 (0.33-0.73)	
Mortalità totale				0.054
1	205 (5.74)	197 (5.50)	1.04 (0.86-1.27)	
Nessuno	322 (2.52)	390 (3.07)	0.82 (0.71-0.95)	
Mortalità cardiovascolare				0.26
1	101 (2.83)	97 (2.71)	1.04 (0.79-1.38)	
Nessuno	173 (1.35)	201 (1.58)	0.86 (0.70-1.05)	

IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio.
[a]sono inclusi i pazienti randomizzati ad apixaban 5 mg bid (dose standard).
Adattata da Alexander et al.[11].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

In base a questi risultati, Alexander et al.[11] hanno concluso che anche nei pazienti che hanno uno dei criteri di riduzione del dosaggio di apixaban, vale a dire età avanzata (≥80 anni), basso peso corporeo ≤60 kg) o disfunzione renale (creatininemia ≥1.5 mg/dl), apixaban alla dose di 5 mg bid è da considerarsi un dosaggio sicuro ed efficace, mentre una riduzione della dose è raccomandata solo quando sono presenti almeno due di questi criteri. Tali dati rinforzano il concetto che è inappropriato dimezzare il dosaggio di apixaban in presenza solo di un criterio di basso peso, età avanzata o creatininemia >1.5 mg/dl in quanto si può pagare un prezzo in termini di ridotta efficacia. È da ricordare comunque che la dose ridotta di apixaban (2.5 mg bid) va comunque riservata a tutti i pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min.

Apixaban versus rivaroxaban: un confronto simulato

Ishak et al.[12] hanno presentato uno studio dal titolo "A simulated head to head comparison of stroke and major bleeding with apixaban versus rivaroxaban in high risk NVAF Patients", nel quale i dati provenienti da studi randomizzati sono stati utilizzati anche per un confronto indiretto della frequenza di ictus ed emorragia maggiore con apixaban (studio ARISTOTLE) o rivaroxaban (ROCKET-AF).

I ricercatori sono partiti dall'osservazione che nessun studio di comparazione "testa-a-testa" è stato condotto a tutt'oggi al fine valutare l'efficacia relativa e la sicurezza dei NAO per il trattamento della FA. I confronti indiretti che sono stati eseguiti in passato sono stati condizionati dalle diverse caratteristiche dei pazienti inclusi nei vari trial e dalle differenti modalità di conduzione delle sperimentazioni.

Con questo background, Ishak et al.[12] hanno voluto valutare l'efficacia relativa e la sicurezza di apixaban e rivaroxaban sull'incidenza di ictus o embolia sistemica ed emorragie maggiori tenendo conto delle differenze nelle popolazioni di pazienti arruolati nelle varie sperimentazioni mediante l'utilizzo di una particolare tecnica statistica, il *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). Il MAIC si è basato sui dati a livello di pazienti provenienti dal trial ARISTOTLE per quanto riguardava apixaban e dal trial ROCKET-AF per rivaroxaban[3].

I risultati hanno evidenziato che i pazienti inclusi nel trial ROCKET-AF tendevano ad essere più anziani e a presentare un più alto profilo di rischio, come indicato dal punteggio $CHADS_2$ e dalla storia di malattia coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio. Il riposizionamento dei pazienti del trial ARISTOTLE per renderli confrontabili con quelli del trial ROCKET-AF ha generato un campione di 1537 pazienti per apixaban e 1574 per warfarin. Utilizzando l'analisi statistica MAIC, è stato evidenziato un rischio significativamente più basso di sanguinamenti maggiori con apixaban vs rivaroxaban (HR 0.74, IC 95% 0.67-0.82) e un rischio significativamente più basso di ictus o tromboembolismo sistemico (HR 0.88, IC 95% 0.80-1.00).

In base a questi risultati, Ishak et al.[12] hanno concluso che la tecnica MAIC suggerisce che l'uso di apixaban rispetto a rivaroxaban in pazienti ad alto rischio può essere associato a riduzione dei tassi di ictus/tromboembolia sistemica ed emorragia maggiore.

I REGISTRI INTERNAZIONALI GARFIELD-AF E GLORIA-AF

I grandi trial clinici, ARISTOTLE[1], RE-LY[2] e ROCKET AF[3] ed ENGAGE AF-TIMI 48[4] indicano chiaramente che i NAO sono gli anticoagulanti da preferire nei pazienti con FA non valvolare soprattutto quando sono presenti altri indici di rischio. I NAO sono chiaramente più efficaci quando i pazienti superano i 75 anni o presentano insufficienza renale e il loro utilizzo, che risulta particolarmente sicuro a dosaggio ridotto, si associa a una maggiore aderenza alla terapia anticoagulante rispetto ai vecchi anticoagulanti.

L'impiego dei NAO si va estendendo e spesso i medici devono affrontare situazioni inedite e non valutate nei trial clinici randomizzati. Per poter trovare risposta ai molti quesiti che scaturiscono dalla pratica clinica quotidiana sono stati avviati registri nazionali e internazionali finalizzati a raccogliere su ampie popolazioni dati incontrovertibili sulla sicurezza ed efficacia dei diversi NAO.

Il registro GARFIELD-AF

Vista la crescente importanza attribuita dalla comunità scientifica ai dati del mondo reale, è stato promosso nel 2009 il GARFIELD-AF, registro internazionale avviato subito dopo l'introduzione dei NAO. Il registro GARFIELD-AF è un'iniziativa di ricerca accademica indipendente che coinvolge moltissimi centri clinici di tutti i continenti, appartenenti a ben 35 paesi diversi[13].

Lo studio si prefigge di reclutare un totale di 57 000 pazienti con FA e con almeno un fattore di rischio per ictus. La maggior parte della popolazione inclusa nel registro è costituita da una popolazione non selezionata di pazienti arruolati meno di 8 settimane dopo la diagnosi di FA. Nel GARFIELD-AF non ci sono criteri di esclusione sulla base dei punteggi di rischio presenti. Una parte della popolazione arruolata (circa 5000 pazienti) è costituita da pazienti inclusi retrospettivamente, da 6 a 24 mesi dopo la diagnosi di FA. I soggetti vengono divisi in 5 coorti sequenziali dalla data della diagnosi. Il reclutamento dovrebbe essere completato entro l'estate 2016 e le analisi finali sono in programma per l'estate 2018. A seconda dell'anno di arruolamento di ciascun paziente, la durata del follow-up varia da un minimo di 2 a un massimo di 8 anni.

I dati del GARFIELD-AF dimostrano che da quando sono disponibili i NAO è aumentato il numero di pazienti con FA sottoposti ad anticoagulazione. La proporzione di pazienti trattata con un antagonista della vitamina K o con un NAO è infatti passata dal 57.5% nel biennio 2010-2011 al 71% nel biennio 2014-2015. La terapia anticoagulante, tuttavia, continua a non essere utilizzata estesamente soprattutto dai pazienti con comorbilità. Infatti, i dati ottenuti su 17 000 pazienti con un alto punteggio CHA_2DS_2-VASc evidenziano che la terapia anticoagulante non è stata prescritta nel 39% dei casi, specie se ultraottantenni, ipertesi o con altre patologie associate, che rappresentano proprio i sottogruppi di pazienti a maggior rischio di andare incontro a una delle temibili complicanze della FA.

Nel GARFIELD-AF, il 10.4% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca moderata o severa, il 10.1% un pregresso infarto miocardico e il 17.0% aveva oltre 80 anni. In questi sottogruppi, la mortalità cardiovascolare è stata più alta che nella popolazione generale, risultando rispettivamente pari a 4.7%, 4.2% e 4.1% l'anno, l'incidenza annuale di ictus è stata pari a 2.4%, 1.7% e 2.3%, mentre quella di emorragia maggiore è stata pari a 2.0%, 1.3% e 1.5%. Questi dati ribadiscono il fatto che la prescrizione della terapia anticoagulante deve essere considerata con maggiore frequenza proprio nei pazienti con FA che presentano comorbilità.

Più specificatamente, i dati presentati al Congresso ESC hanno riguardato 39 670 pazienti. Di questi, sono stati presentati i dati sugli eventi registrati nel primo anno di terapia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

in 28 624 pazienti e i dati di outcome a 2 anni in 17 162 pazienti[14].

Nella coorte di 17 162 pazienti seguiti per almeno 2 anni, l'età media dei pazienti era di circa 70 anni, con il 38% del totale che aveva una età ≥75 anni. Le comorbilità erano comuni, con il 78.1% dei soggetti che presentava ipertensione, il 22% diabete, il 20.6% insufficienza cardiaca congestizia, il 15% malattia vascolare (arteriopatia periferica o storia di sindrome coronarica acuta), il 13% un precedente ictus e il 10% malattia renale cronica di grado ≥3.

Molto interessante è stata l'analisi del tasso di eventi (ictus, emorragie maggiori, mortalità per qualsiasi causa) registrati nel corso del follow-up. La frequenza dei principali endpoint è risultata più elevata nel primo anno di terapia ma è poi stata più bassa nel secondo anno di osservazione (Figura 3).

Per quanto riguarda le differenze di outcome tra i due sessi, le donne erano 4-5 anni più grandi degli uomini al basale e avevano più di frequente un'età ≥75 anni (47% dei casi vs 30% degli uomini). La malattia vascolare è risultata più comune tra gli uomini (17.7 vs 11.9%), così come la storia di tabagismo (50.1 vs 15.9%). Dopo 1 anno, i tassi di eventi sono risultati più elevati nelle donne che negli uomini. L'incidenza di ictus o tromboembolismo è stata 1.62% per persona-anno per le donne e 1.17% per gli uomini, quella di emorragie maggiori è stata 0.93 vs 0.79%, e infine la mortalità per tutte le cause è risultata 4.48 vs 4.04%. L'efficacia della terapia anticoagulante nel ridurre il rischio è risultata significativamente e sostanzialmente maggiore negli uomini che nelle donne per tutti gli eventi (ictus e/o tromboembolismo, emorragia maggiore e mortalità per qualsiasi causa).

Un'ulteriore analisi dei dati del GARFIELD-AF ha riguardato il sottogruppo di pazienti con insufficienza renale moderata-severa. Gli autori dello studio hanno preso in considerazione i 17 165 pazienti nei quali erano disponibili dati sulla funzione renale ed era stato completato il follow-up a 1 anno. I 1757 pazienti che presentavano una disfunzione renale di stadio 3 sono risultati significativamente più anziani e più spesso di sesso femminile rispetto ai 15 408 pazienti che avevano una funzione renale classificata di stadio I o II. Essi inoltre avevano anche più comorbilità e avevano più elevati punteggi CHA_2DS_2-VASc e HAS-BLED. Nonostante l'uso più frequente della terapia anticoagulante e/o antiaggregante nei pazienti con stadio ≥3 (66.4 vs 60.1%), il rischio di ictus e/o eventi tromboembolici, la mortalità per tutte le cause e la mortalità cardiovascolare sono risultati più alti rispetto ai pazienti con stadio <3 (rispettivamente, HR 1.68, IC 95% 1.15-2.46; HR 1.94, IC 95% 1.59-2.37; HR 1.78, IC 95% 1.34-2.35). In base a questi risultati, Goto et al.[14] hanno concluso che l'insufficienza renale di grado moderato-severo è associata a una più alta incidenza di ictus e/o eventi tromboembolici, mortalità per tutte le cause e mortalità cardiovascolare nei pazienti con FA.

Il registro GLORIA-AF

GLORIA-AF è un altro registro globale osservazionale che si propone di monitorare nel tempo 56 000 pazienti, provenienti da circa 1000 centri specializzati nella cura della FA in 44 paesi[15]. Lo studio è ancora in corso e sta arruolando consecutivamente pazienti adulti con diagnosi recente (<3 mesi) di FA non valvolare e almeno un ulteriore fattore di rischio per ictus, come indicato da un punteggio CHA_2DS_2-VASc ≥1. Lo studio è articolato in tre fasi distinte. La fase I, un'analisi cross sectional, si è conclusa a gennaio 2013 ed ha preso in considerazione i pazienti trattati con il primo NAO commercialmente disponibile, il dabigatran. Sono invece attualmente in corso la fase II (in Europa, Asia, Nord America, America Latina, Africa, Medio Oriente) e la fase III (in Europa, Asia, Nord America). Lo scopo dello studio è caratterizzare la popolazione di pazienti con FA ad alto rischio e identificare gli indici predittivi e prognostici di differenti regimi terapeutici antitrombotici per la prevenzione dell'ictus nella pratica clinica nel mondo reale.

Per quanto riguarda la fase II, sono stati arruolati tra novembre 2011 e dicembre 2014 un numero totale di 15 092 pazienti. I risultati della fase II mostrano differenze regionali nella gestione dei pazienti con FA. In tutte le aree geografiche, eccezion fatta per l'Asia, vi è una chiara preferenza per l'uso dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K. Questi ultimi, tuttavia, restano ancora largamente impiegati nonostante l'uso crescente dei NAO nella pratica clinica. Sebbene i pazienti arruolati nello studio avessero un profilo di alto rischio, un'alta percentuale di casi è rimasta solo in terapia antiaggregante con aspirina o non è stata trattata affatto, fenomeno che è emerso più spesso in Asia. Rispetto alla fase I, i dati basali della fase II in Europa dimostrano che, da quando è stata introdotta la nuova terapia anticoagulante, si è verificato un aumento dell'uso dei NAO, un ridotto impiego dei vecchi anticoagulanti e un progressivo calo del numero di pazienti sotto-trattati.

Tra i 15 092 pazienti reclutati nella fase II, il 32.2% era seguito presso ospedali universitari, il 30% in studi specialistici, il 14.5% presso ospedali periferici e l'11.3% negli ambulatori dei medici di medicina generale. Le caratteristiche basali

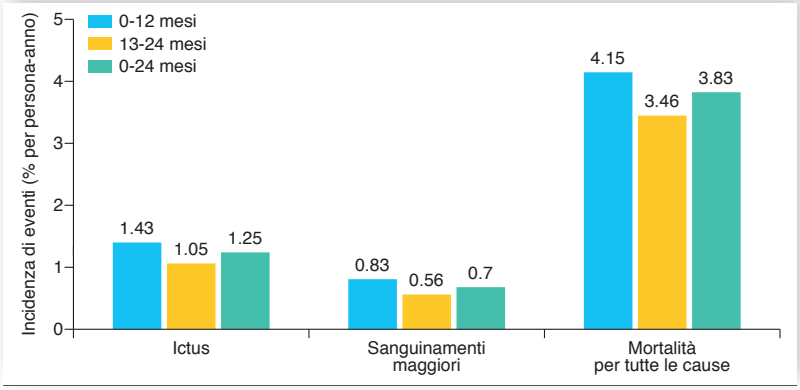

Figura 3. Frequenza di eventi maggiori nel registro globale GARFIELD-AF.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

dei pazienti erano per lo più simili a quelle del registro GARFIELD-AF. L'età media era 71.0 anni, il 74.6% aveva una storia di ipertensione, il 24.2% una insufficienza cardiaca congestizia, il 10.5% un pregresso ictus e il 10.6% un precedente infarto miocardico. La maggior parte dei pazienti aveva un punteggio $CHADS_2$ moderato (punteggio =1 nel 34.1% dei pazienti) o alto (punteggio ≥2 nel 57.8% dei pazienti). Tra i pazienti di fase II, una percentuale maggiore utilizzava un NAO (47.6%) piuttosto che warfarin (32.3%) (Figura 4). Da segnalare, però, che una minoranza consistente di pazienti non era in terapia anticoagulante al momento dell'inclusione nel registro, persino quando ad alto rischio.

Una prima analisi del registro è stata intitolata "Use of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and prior stroke: insights from the global GLORIA-AF registry"[16]. Background dello studio di Lip et al. è stato che i pazienti con FA che hanno una storia di pregresso ictus rappresentano la categoria a rischio più alto, dato che la probabilità di una recidiva di ictus è cospicua in assenza di terapia. Questi pazienti dovrebbero pertanto ricevere terapia anticoagulante orale. Partendo da questa evidenza, i ricercatori inglesi hanno esaminato la terapia dei pazienti inclusi nel registro GLORIA-AF in relazione alla storia di ictus. Complessivamente, sono stati presi in considerazione i dati di 10 675 pazienti inclusi nella fase II del registro, 999 dei quali avevano avuto un ictus. Tra i pazienti con pregresso ictus, il 6.5% assumeva un antagonista della vitamina K, il 6.1% era trattato con un antagonista della vitamina K associato a un antiaggregante, il 44.8% solo con un NAO e il 5.9% con un NAO in aggiunta a un antiaggregante. Non sono state registrate differenze tra maschi e femmine, sebbene l'associazione tra antagonista della vitamina K e un antiaggregante fosse più frequente nei maschi. In confronto, nei pazienti senza storia di ictus, i pazienti in terapia antiaggregante o senza terapia erano più frequenti (12.5 vs 7.8%). Tra quelli con pregresso ictus, le proporzioni di pazienti sottoposti alla sola antiaggregazione in Asia, Europa e Nord America erano pari a 22.8%, 9.3% e 5.6%, rispettivamente, mentre le proporzioni di pazienti non sottoposti a terapia in queste regioni erano 15.0%, 3.1% e 4.5%. In base a questi risultati, i ricercatori hanno concluso che ancor oggi una quota importante – il 16% – di pazienti con FA, pregresso ictus e CHA_2DS_2-VASc score di 5 non sono sottoposti a terapia anticoagulante e che questo gap di trattamento è particolarmente evidente in Asia rispetto a Europa e Nord America.

Una seconda analisi del registro GLORIA-AF condotta da Lip et al.[17] è stata intitolata "Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet therapy: insights from the GLORIA-AF registry". Lo studio ha mostrato che, nonostante il possibile rischio di un aumento delle complicanze emorragiche associato alla combinazione, circa il 5-7% dei pazienti di questo registro è stato trattato con un farmaco antiaggregante in aggiunta alla terapia anticoagulante orale. L'analisi di Lip et al. ha avuto per background l'osservazione che i farmaci antiaggreganti sono spesso prescritti insieme agli anticoagulanti orali nei pazienti con FA quando è presente una patologia vascolare associata e quindi un alto profilo di rischio. Le evidenze a sostegno di questa strategia, tuttavia, sono tuttora modeste mentre appare sicuro che vi sia un aumento del rischio di sanguinamento in generale e di emorragia cerebrale in particolare. I ricercatori hanno pertanto esaminato l'uso della terapia antiaggregante nel registro GLORIA-AF in relazione all'impiego degli antagonisti della vitamina K o dei NAO. Sono stati considerati i dati di 10 675 pazienti inclusi nella fase II.

La maggioranza era in terapia anticoagulante orale (n=8539, 80.0%), il 12.3% assumeva solo una terapia antiaggregante e il 7.6% non faceva terapia alcuna. L'antiaggregante era co-prescritto con un antagonista della vitamina K nel 5.4% dei casi e con un NAO nel 6.5% dei pazienti. Per quanto riguarda i maschi con FA, un antiaggregante era prescritto in caso di CHA_2DS_2-VASc score =1 nel 4.4% dei casi con un vecchio anticoagulante e nel 5.1% con un NAO, mentre in caso di CHA_2DS_2-VASc ≥2 era coprescritto con un antagonista della vitamina K nel 6.8% dei casi e con un NAO nell'8.5%. Per quanto riguarda i pazienti di sesso femminile con FA, un antiaggregante era prescritto in caso di CHA_2DS_2-VASc score =1 nel 2% con un vecchio anticoagulante e nell'1.2% con un NAO, mentre in caso di CHA_2DS_2-VASc ≥2 era coprescritto con un antagonista della vitamina K nel 4.5% dei casi e con un NAO nel 5.4%.

Lo studio ha anche evidenziato importanti differenze regionali nell'uso dei vari farmaci. Un antagonista della vitamina K e un antiaggregante erano usati più spesso in Nord America

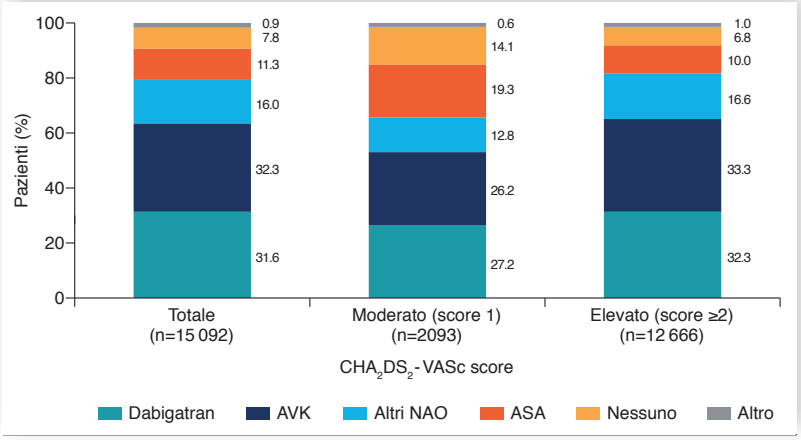

Figura 4. Il registro GLORIA-AF dimostra che una percentuale cospicua di pazienti non riceve alcuna terapia antitrombotica anche in caso di alto rischio.
ASA, aspirina; AVK, antagonisti della vitamina K; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

(6.6%) e Asia (6.7%), rispetto a Europa (4.2%) e America Latina (2.3%). Al contrario, un NAO con un antiaggregante era più frequentemente prescritto in Nord America (11.4%) e America Latina (11.1%), rispetto a Europa (4.0%) e Asia (3.1%).

I pazienti con FA e arteriopatia periferica usavano più spesso rispetto ai pazienti senza arteriopatia un vecchio anticoagulante con l'antiaggregante (10.1 vs 5.1%) o un NAO con l'antiaggregante (14.6 vs 6.2%), così come i pazienti con FA e malattia coronarica usavano più spesso dei pazienti senza cardiopatia ischemica un vecchio anticoagulante con l'antiaggregante (11.4 vs 3.8%) o un NAO con l'antiaggregante (15.2 vs 4.3%).

In conclusione, questi dati osservazionali mostrano che la terapia antiaggregante è prescritta in una minoranza di pazienti con FA in combinazione con anticoagulanti orali. La terapia di combinazione con antiaggreganti in pazienti che assumono terapia anticoagulante orale è 2-3 volte più comune quando coesiste arteriopatia periferica o una cardiopatia ischemica.

IL RISCHIO EMORRAGICO ASSOCIATO AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NEL MONDO REALE

MarketScan Earlyview Insurance Claims

Tepper et al.[18] hanno presentato lo studio intitolato "Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin" che ha incluso una delle serie di dati più interessanti presentati al congresso europeo 2015. Lo studio infatti ha avuto per obiettivo il confronto reale del rischio emorragico dei pazienti con FA non valvolare trattati con NAO.

I dati analizzati in questo studio provenivano da un ampio database sanitario degli Stati Uniti, il MarketScan Earlyview Insurance Claims. I ricercatori hanno identificato più di 60 000 pazienti adulti (di età ≥18 anni) che hanno ricevuto sin dall'inizio una terapia a base di un NAO o che sono passati da warfarin a un NAO durante il periodo compreso tra il 1° gennaio 2013 e il 31 ottobre 2014.

Complessivamente sono stati studiati 8785 pazienti con FA in cui era stato prescritto apixaban, 20 963 che ricevevano dabigatran e 30 529 che erano in trattamento con rivaroxaban. L'età media degli individui nel database erano simili nei tre gruppi di trattamento, anche se il gruppo rivaroxaban ha avuto una percentuale significativamente inferiore di pazienti di età ≥75 anni (34.5% vs 38.1% per apixaban e 38.0% per dabigatran). Le proporzioni di pazienti passati da warfarin in ogni gruppo sono state: 17.3% del gruppo apixaban, 15.7% del gruppo rivaroxaban e 4.4% del gruppo dabigatran. Altre differenze registrate nel gruppo trattato con apixaban sono state il fatto che assumevano più di frequente farmaci antipiastrinici, avevano più spesso comorbilità e presentavano punteggi CHA_2DS_2-VASc e HAS-BLED leggermente più alti rispetto ai pazienti trattati con dabigatran o rivaroxaban. Mentre la maggior parte degli endpoint erano simili, c'era un rischio significativamente più basso di sanguinamento gastrointestinale con apixaban rispetto a dabigatran. Il confronto tra apixaban e rivaroxaban (Figura 5) ha evidenziato che il rischio aggiustato di ciascun tipo di emorragia era significativamente più alto con rivaroxaban. Ciò ha comportato un rischio maggiore del 34% dei sanguinamenti maggiori (HR 1.34, IC 95% 1.20-1.51) e un rischio superiore al 39% di emorragie non maggiori ma clinicamente significative (HR 1.39, IC 95% 1.28-1.51).

Humedica Electronic Health Record

Lin et al.[19] hanno presentato uno studio intitolato "Real-world bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin: analysis of electronic health records" condotto utilizzando i dati de-identificati del database Humedica Electronic Health Record. Anche questi autori sono partiti dall'osservazione che con il recente avvento dei NAO, che non fondano il proprio meccanismo d'azione sull'antagonismo della vitamina K, è sicuramente migliorata la prevenzione delle complicanze tromboemboliche della FA non valvolare ma che tuttavia è necessario capire quali siano le effettive ricadute della nuova terapia nel mondo reale.

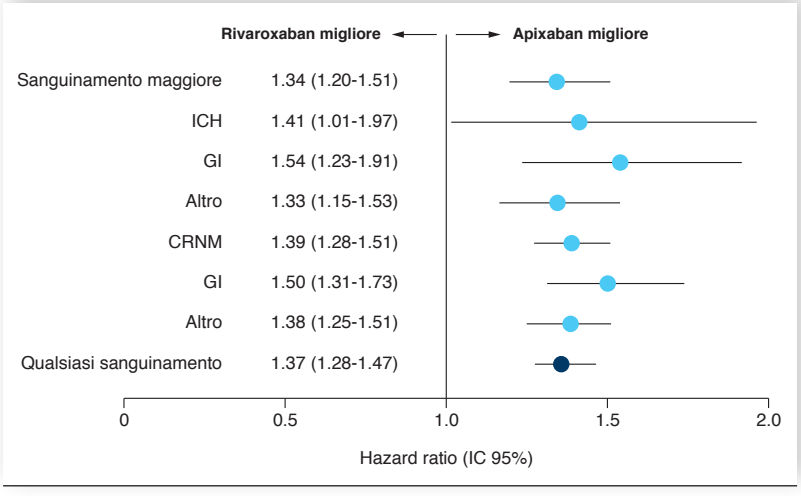

Figura 5. Dati del database della MarketScan Earlyview Insurance Claims. I livelli aggiustati di rischio delle varie forme emorragiche sono risultati inferiori con apixaban rispetto a rivaroxaban.
CRNM, sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante; GI, gastrointestinale; IC, intervallo di confidenza; ICH, sanguinamento intracranico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

Gli autori hanno quindi voluto valutare i tassi di emorragia tra i pazienti con FA che iniziano una terapia anticoagulante orale. A tal fine, hanno utilizzato i dati de-identificati estratti dal database Humedica Electronic Health Record, prendendo in considerazione i pazienti adulti sottoposti a terapia con un NAO nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2013 e il 30 giugno 2014. In base alla prescrizione iniziale, i pazienti sono stati assegnati al trattamento con apixaban, rivaroxaban, dabigatran e warfarin e sono poi stati seguiti durante il periodo di follow-up.

In totale sono stati selezionati 35 757 pazienti (2038 trattati con apixaban, 6407 con rivaroxaban, 2440 con dabigatran e 24 872 con warfarin). Dopo aver aggiustato i dati tenendo conto delle caratteristiche cliniche e demografiche basali, le coorti di pazienti assegnati a rivaroxaban e a warfarin hanno mostrato un rischio emorragico significativamente più elevato rispetto a quello registrato con apixaban nello stesso periodo (rispettivamente, HR 1.46, IC 95% 1.23-1.75 e HR 1.34, IC 95% 1.13-1.58). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra apixaban e dabigatran (HR 0.91, IC 95% 0.73-1.13).

Cerner Health Facts Hospital

Deitelzweig et al.[20] hanno discusso la presentazione dal titolo "Early assessment of bleeding-related hospital readmissions among nonvalvular atrial fibrillation patients treated with the new oral anticoagulants using an electronic medical record database in the US" riassumendo i dati derivati dal database del Cerner Health Facts Hospital.

Gli autori hanno premesso che i grandi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i NAO sono efficaci nel ridurre il rischio di ictus nei pazienti con FA, anche se sono state osservate percentuali differenti tra i vari farmaci nella riduzione di ictus e rischio di sanguinamento rispetto al warfarin. Scopo dello studio pertanto è stato quello di valutare la frequenza di riammissione in ospedale a causa di complicanze emorragiche nei pazienti con FA trattati con uno dei tre NAO, dabigatran, rivaroxaban e apixaban, disponibili negli Stati Uniti.

Lo studio ha preso in considerazione i pazienti di età ≥18 anni dimessi dal Cerner Health Facts Hospital dopo un ricovero ospedaliero con diagnosi di FA e nei quali era stato prescritto apixaban, dabigatran, o rivaroxaban nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2012 e il 31 agosto 2014. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base al tipo di NAO prescritto.

Tra i pazienti con FA inclusi nella popolazione studiata, 1813 avevano iniziato il trattamento con apixaban, 6637 con rivaroxaban e 5751 con dabigatran durante il ricovero ospedaliero. I pazienti in cui era stato prescritto apixaban avevano una maggiore età, presentavano comorbilità più gravi ed erano a rischio più alto di ictus ed emorragia (Tabella 4). Dopo aver aggiustato i dati per le caratteristiche basali dei pazienti, compresi il rischio tromboembolico e il rischio emorragico, rispetto al trattamento con apixaban, le probabilità di riammissione in ospedale a 30 giorni causate da eventi emorragici erano 1.68 (p=0.03) e 1.33 (p=0.25), rispettivamente, per i pazienti trattati con rivaroxaban e quelli trattati con dabigatran. Rispetto ad apixaban, l'uso di rivaroxaban e dabigatran era associato a un più lungo periodo di degenza ospedaliera per le riammissioni ospedaliere per emorragia (0.07 giorni, p=0.07 0.08, p=0.03, rispettivamente).

I DATI DI "REAL WORLD" DAL CONGRESSO ESC 2016

PharMetrics Plus

Deitelzweig et al.[21] hanno presentato uno studio intitolato "Major bleeding, hospitalisation rates and healthcare costs among non-valvular atrial fibrillation patients naive to oral anticoagulation and newly treated with novel oral anticoagulants", che descrive una analisi condotta usando i dati di un altro database sanitario degli Stati Uniti, il PharMetrics Plus.

Ancora una volta il background della ricerca è stato costituito dal fatto che attualmente ci sono poche evidenze circa l'efficacia e la sicurezza dei NAO nel mondo reale. A tal fine gli autori dello studio si sono prefissi di fornire una valutazione precoce di frequenza di emorragia, ospedalizzazione per tutte le cause e outcome economico in un campione di pazienti statunitensi rappresentativo della popolazione con FA in cui viene prescritta una terapia anticoagulante a base di NAO.

I pazienti selezionati per lo studio sono stati tutti quelli inseriti nel database PharMetrics Plus nel periodo compreso tra gennaio 2012 e gennaio 2014. Complessivamente, sono stati presi in considerazione 9150 pazienti con FA non valvolare che erano naïve alla terapia anticoagulante orale e avevano di recente iniziato un trattamento a base di un NAO quale dabigatran (23.5%), rivaroxaban (67.4%) o apixaban (15.0%). Il 71.4% dei pazienti era di sesso maschile e l'84% dei casi aveva iniziato la terapia nel 2013. L'età media era 63.4 anni e i pazienti del gruppo apixaban erano significativamente più anziani (p=0.0170). Il valore medio dello score $CHADS_2$ era 1.8. I pazienti trattati con dabigatran avevano uno score HAS-BLED leggermente inferiore (p=0.0025) e costi sanitari più bassi rispetto ai pazienti che ricevevano apixaban o rivaroxaban.

Quando confrontato con apixaban, il trattamento con rivaroxaban è risultato associato a un rischio significativamente aumentato di emorragia maggiore (HR 1.8, IC 95% 1.4-2.2; p<0.0001) e il trattamento con dabigatran è stato associato a un aumento del rischio di emorragia maggiore (HR 1.27, IC 95% 0.98-1.7; p=0.07). I pazienti trattati con rivaroxaban (HR 1.60, IC 95% 1.3-1.9) e con dabigatran (HR 1.4, IC 95% 1.1-1.7) hanno anche mostrato un rischio più alto di ospedalizzazione per tutte le cause rispetto ad apixaban. I pazienti con apixaban sono andati incontro a costi globalmente più bassi ($3581) rispetto a quelli in terapia con dabigatran ($4236; p<0.0001) e rivaroxaban ($4,144; p<0.0001) (Figura 6).

Tabella 4. Profilo di rischio dei pazienti inclusi nel database del Cerner Health Facts Hospital.

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	p
Età (anni)	74.9 ± 11.7	72.1 ± 12.6	72.4 ± 12.2	<0.001
Charlson comorbidity index	2.7 ± 2.3	2.4 ± 2.3	2.5 ± 2.2	<0.001
$CHADS_2$ score	2.4 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.2 ± 1.1	<0.001
HAS-BLED score	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.0	<0.001

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

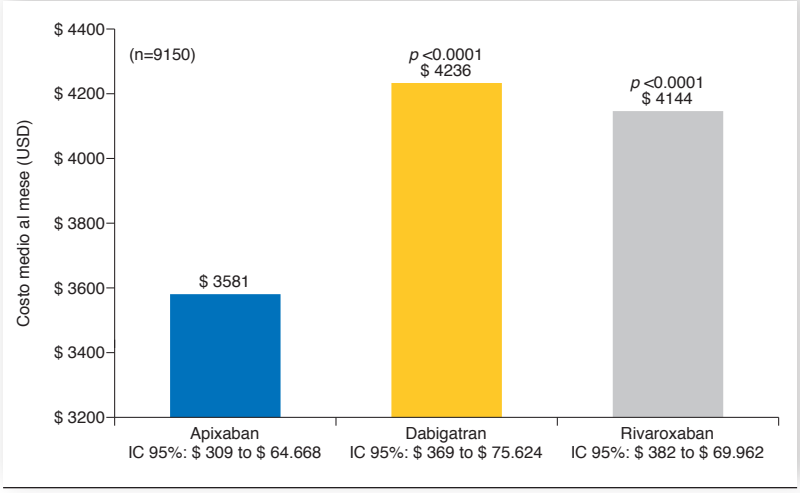

Figura 6. I costi sanitari registrati nel database statunitense PharMetrics Plus sono risultati notevolmente inferiori con apixaban rispetto a rivaroxaban o dabigatran.

IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA NELLA PRATICA CLINICA

È ormai accertato, difatti, che vi sia tuttora un'ampia quota di pazienti con FA in cui la terapia anticoagulante, pur essendo prescritta, non viene correttamente eseguita. Resta inoltre alta nel mondo reale la quota di pazienti che sospendono per varie ragioni l'anticoagulazione. Questi aspetti sono stati presi in considerazione in apposite ricerche condotte negli ultimi anni, in particolare il registro EORP-AF.

Il registro EORP-AF

L'EORP-AF è un programma europeo in corso che coinvolge 2634 pazienti con FA appartenenti a 9 diversi paesi, tutti curati da specialisti in cardiologia[22]. Il registro generale EORP-AF è stato disegnato per testare l'utilizzo e l'impatto dell'implementazione delle linee guida dell'ESC sui cardiologi europei.

Una terapia aderente alle linee guida per la prevenzione delle complicanze della FA è stata associata a un miglior outcome in termini di episodi tromboembolici ed emorragici così come riportato per la prima volta dalla EuroHeart Survey sulla FA condotta 10 anni or sono. Da allora, altre coorti osservazionali hanno confermato questo dato e persino i trial clinici dimostrano che una terapia aderente alle linee guida migliora gli endpoint di efficacia e sicurezza.

Nel studio pilota EORP-AF è stata inizialmente riportata un'alta percentuale di uso della terapia anticoagulante (quasi l'80% rispetto al 67% registrato nella EuroHeart Survey) ed è stato dimostrato che una maggiore aderenza alle linee guida risulta in un miglioramento degli outcome morte, tromboembolismo ed emorragia. I pazienti ad alto rischio, vale a dire quelli con CHA_2DS_2-VASc score 8-9, e i pazienti anziani hanno paradossalmente mostrato un minor uso di terapia anticoagulante e un maggior uso di aspirina.

Una sottoanalisi dell'EORP-AF ha dimostrato che vi sono differenze regionali nell'utilizzo della terapia anticoagulante orale. In particolare è stato messo in evidenza dall'analisi statistica multivariata che appartenere al Sud Europa rappresenta un indice predittivo significativo della minore aderenza alle raccomandazioni delle linee guida rispetto all'Europa Occidentale. È stato tuttavia ipotizzato che quando la terapia anticoagulante orale è prescritta in modo inappropriato (sovra-trattamento) potrebbe comportare un outcome sfavorevole.

I ricercatori hanno valutato i risultati sugli endpoint singoli e compositi di morte, tromboembolia e sanguinamento dei pazienti stratificati sulla base del rispetto o meno delle linee guida europee 2012 per la FA. Nell'ambito della popolazione dell'EORP-AF, è stato considerato un dataset di 2634 soggetti per valutare l'impatto dell'aderenza o della non aderenza alle linee guida. Di questi, 1602 (60.6%) erano aderenti alle linee guida mentre 458 (17.3%) erano sotto-trattati e 574 (21.7%) erano sovra-trattati.

Il trattamento non aderente alle linee guida si è confermato correlato all'area geografica dei pazienti e alle condizioni cliniche associate ma non all'età, al tipo di FA, ai sintomi o agli indici ecocardiografici. Il sovra-trattamento di per sé è risultato associato ai sintomi, usando lo score EHRA, così come ad altre comorbilità. Un trattamento antitrombotico aderente alle linee guida è risultato associato a una prognosi migliore. Difatti, i tassi di ictus o attacco ischemico transitorio, di ogni episodio tromboembolico, di emorragia e dell'endpoint composito che riuniva morte cardiovascolare, ogni tromboembolismo o il sanguinamento sono risultati significativamente migliori nei pazienti in cui la prescrizione della terapia anticoagulante orale era appropriata (Figura 7). Specificamente, l'endpoint combinato di morte per tutte le cause e ogni tipo di tromboembolismo è aumentato più del 60% con il sotto-trattamento (HR 1.679, IC 95% 1.202-2.347) o il sovra-trattamento (HR 1.622, IC 95% 1.173-2.23). Per l'endpoint combinato di morte cardiovascolare e ogni episodio tromboembolico o emorragico, il sovra-trattamento ha aumentato il rischio più del 70% (HR 1.722, IC 95% 1.200-2.470).

In base ai risultati dello studio, i ricercatori dell'EORP-AF hanno concluso che persino in questa coorte con alti tassi complessivi di uso della terapia anticoagulante orale, il trattamento aderente alle linee guida dell'ESC si associa a una prognosi significativamente migliore con una riduzione della mortalità, degli episodi tromboembolici, della mortalità cardiovascolare e delle emorragie. Queste nuove osservazioni sottolineano l'importanza dell'implementazione delle linee guida e dell'aderenza alle raccomandazioni dell'ESC per la prevenzione dell'ictus nella FA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

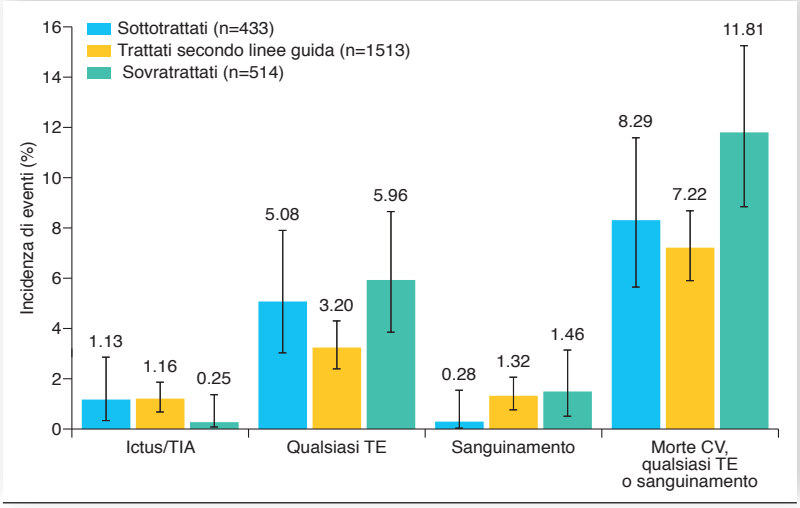

Figura 7. Nel registro EORP-AF, la frequenza dei vari componenti dell'endpoint composito sono risultati più bassi nei pazienti trattati in modo aderente alle linee guida.
CV, cardiovascolare; TE, tromboembolismo; TIA, attacco ischemico transitorio.

IL NUOVO SCORE DI RISCHIO ABC

Una delle principali novità è la proposta di un nuovo strumento per stratificare il rischio dei pazienti fibrillanti. Si tratta in verità di due nuovi score, denominati ABC-AF, uno per il rischio ischemico e uno per il rischio emorragico, che sono stati messi a punto per migliorare la performance degli attuali indici di rischio. Secondo quanto spiegato da Lars Wallentin, della Uppsala University, Svezia, i nuovi score si basano sulla combinazione di dati clinici e bioumorali. In particolare, lo score ABC-stroke considera età, storia di ictus, troponina I e BNP, mentre lo score ABC-bleeding include età, storia di emorragia, emoglobina, troponina T e GDF-15 (*growth differentiation factor-15*)[23]. Gli score sono stati identificati sulla base del trial ARISTOTLE con apixaban e sono stati successivamente validati nelle popolazioni dei trial STABILITY-AF e RE-LY. I risultati hanno evidenziato un maggior potere predittivo dello score ABC-stroke rispetto a CHA_2DS_2-VASc e ATRIA per il rischio tromboembolico e un maggior potere predittivo dello score ABC-bleeding rispetto a HAS-BLED o ORBIT per il rischio emorragico[24,25].

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE CON I NUOVI FARMACI ALLA LUCE DELLE RECENTI ACQUISIZIONI

Sebbene sia altamente efficace per ridurre il rischio tromboembolico dei pazienti con FA, la terapia anticoagulante orale con i NAO resta largamente sottoutilizzata. Secondo Christopher Granger, del Duke Clinical Research Institute, la causa va ricercata nei vari preconcetti legati all'anticoagulazione[26]. Per ottimizzare la prevenzione dell'ictus è però oggi possibile guardare alle lezioni che sono derivate dai trial condotti, a partire dallo SPAF fino al più recente ARISTOTLE. Un primo errore riguarda i benefici e i rischi dell'aspirina. L'aspirina non è né efficace né sicura in caso di FA. Dopo aver mostrato nel trial SPAF I condotto negli anni '90 una qualche utilità[27], l'aspirina non è risultata utile negli studi successivi soprattutto nei soggetti più anziani[28]. Il suo impiego va oggi attentamente valutato anche in associazione alla terapia anticoagulante perché la combinazione aumenta di molto l'incidenza di sanguinamento. Altro errore comune, emerso dall'analisi dei dati del registro GARFIELD-AF, è la mancata reintroduzione della terapia anticoagulante dopo un'emorragia[29]. È infatti dimostrato che il beneficio legato al ripristino dell'anticoagulazione supera ampiamente i rischi connessi con la sua sospensione. Altro preconcetto è legato al timore che le cadute cui vanno spesso incontro gli anziani rappresentino una controindicazione alla terapia anticoagulante[30]. Le cadute sono un fenomeno frequente negli anziani ed è stato dimostrato che fino a una frequenza di 295 cadute l'anno non è giustificato sospendere il trattamento. È comunque opportuno ricorrere a un anticoagulante sicuro. A questo proposito, proprio al recente Congresso ESC 2016, Rao et al.[31] hanno riportato dati del trial ARISTOTLE che dimostrano che tra i pazienti con storia di cadute frequenti l'incidenza di emorragia intracranica è stata inferiore all'80% nei pazienti trattati con apixaban rispetto a quelli con warfarin. Altro errore che si verifica spesso nella pratica clinica è l'esclusione dei pazienti con valvulopatia dalla terapia con i NAO. I nuovi farmaci, infatti, sono da evitare solo in caso di valvola cardiaca meccanica e di stenosi mitralica reumatica. Viene poi spesso affermato a torto che la FA parossistica, soprattutto in caso di un primo episodio o di episodi non frequenti, sia una situazione a basso rischio. Al contrario è ormai evidente che il rischio è del tutto simile a quello delle forme persistenti e quindi l'anticoagulazione è indicata anche in questi casi. Infine, non c'è più motivo di temere la mancanza di un antidoto ai NAO visto che sono ormai disponibili farmaci che ne antagonizzano gli effetti.

Come sottolineato sia dalle linee guida americane[32] che dalle recenti linee guida ESC 2016[33], lo screening della FA deve quindi entrare nell'iter diagnostico di tutti i pazienti. Infine, sappiamo oggi che anche i pazienti fibrillanti più giovani e senza altri fattori di rischio possono essere ad aumentato rischio di eventi avversi in generale e di decadimento cognitivo in particolare[34].

Un importante aspetto affrontato durante il Congresso ESC 2016 è stato il trattamento dei pazienti "difficili", così definiti perché presentano molteplici comorbilità e assumono contemporaneamente molti farmaci. Secondo quanto affer-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

mato da Harald Darius, Vivantes Neukoelln Medical Center, Berlin, Germania, i vari registri internazionali, quali Euro Heart Survey, AFNET, REALISE-AF, EORP, PREFER-AF[35-38], hanno documentato prevalenze elevate di insufficienza cardiaca, ipertensione e cardiopatia ischemica nei pazienti con FA, ma sono l'età avanzata e l'insufficienza renale a rappresentare le sfide terapeutiche maggiori. In questi sottogruppi, l'anticoagulazione viene ancora utilizzata in modo subottimale. Con il passare degli anni, difatti, si instaurano molte alterazioni multiorgano che influenzano la farmacocinetica degli anticoagulanti[39]. Ciononostante, i trial di valutazione dei NAO hanno evidenziato che i nuovi farmaci sono efficaci e sicuri anche nelle decadi più avanzate di vita. È quanto dimostrato con apixaban nel trial ARISTOTLE, in cui il 31% dei pazienti aveva >75 anni e oltre il 13% era over 80[1].

Un aspetto cruciale della terapia con i NAO trattato durante l'ESC 2016 ha riguardato le misure da attuare in caso di insufficienza renale, condizione associata alla FA nel 30-40% dei casi[40]. Come affermato da Stefan Hohnloser, della Goethe University, Francoforte, Germania, i pazienti fibrillanti con insufficienza renale cronica hanno maggiori incidenze di ictus ed emorragia rispetto ai pazienti con normale funzione renale[41]. Al momento, purtroppo, non sono disponibili trial randomizzati in pazienti con severa disfunzione renale, mentre è largamente documentato ormai che i NAO costituiscono una scelta ragionevole quando la FA si associa a una disfunzione renale lieve o moderata. Nel trial ARISTOTLE, in particolare, apixaban ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico rispetto a warfarin in misura simile nei pazienti stratificati in base alla funzione renale (normale, lieve disfunzione, moderata disfunzione), e il suo impiego si è associato a una più consistente riduzione degli episodi emorragici proprio nel sottogruppo di pazienti con maggior grado di disfunzione renale[42]. I trial randomizzati di fase III hanno definito gli aggiustamenti posologici richiesti in funzione del grado di compromissione renale con i vari NAO. Per quanto riguarda apixaban, vi è indicazione a utilizzare la dose ridotta di 2.5 mg bid solo quando sono presenti almeno due tra i criteri di riduzione del dosaggio: età ≥80 anni; peso corporeo ≤60 kg; creatinina ≥1.5 mg/dl[43]. Anche per i NAO esistono comunque controindicazioni d'uso quando la funzione renale è fortemente alterata. Le evidenze scientifiche nei pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min sono limitate e in questi pazienti i NAO non sono raccomandati fin quando non saranno disponibili i risultati dei trial in corso nei pazienti con insufficienza renale severa. Infine, la funzione renale va periodicamente monitorata in caso di terapia con i NAO al fine di aggiustare tempestivamente il dosaggio al variare delle condizioni renali[43]. A tale riguardo, Harald Darius ha riproposto le raccomandazioni 2015 della European Heart Rhythm Association (EHRA)[44], secondo le quali con i NAO non è richiesto un monitoraggio periodico dell'effetto anticoagulante ma è raccomandabile il controllo almeno annuale di emoglobina, funzione epatica e funzione renale. Questi controlli devono essere semestrali quando l'età supera i 75-80 anni e quando la clearance della creatinina scende al di sotto di 60 ml/min oppure ancora ogni qualvolta si verifichi una malattia intercorrente.

Ma quanto si adattano i dati sui NAO derivati dai trial clinici randomizzati, in generale, e in particolare quelli su apixaban ricavati dall'ARISTOTLE nella pratica clinica quotidiana? È stata questa la domanda posta durante il Congresso ESC 2016 a Gregory Lip, opinion leader dell'Università di Birmingham, UK, che ha in primo luogo sottolineato come sia essenziale continuare a verificare l'effettivo impatto dei NAO nella FA non valvolare nel mondo reale. I trial clinici randomizzati hanno difatti dimostrato che i NAO hanno un favorevole rapporto rischio/beneficio rispetto agli antagonisti della vitamina K nella FA persistente e parossistica. Nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, i medici sono chiamati a trattare pazienti fibrillanti differenti da quelli inclusi nei trial clinici randomizzati, quali i pazienti con comorbilità e che devono essere trattati cronicamente per lunghi periodi. Lip ha rivolto un importante monito sottolineando come i risultati delle ricerche osservazionali, non randomizzate presentino il limite del potenziale bias di selezione, dal momento che i gruppi trattati mostrano spesso differenze nelle caratteristiche cliniche. Inoltre, le definizioni e gli endpoint utilizzati sono spesso differenti da quelli dei trial clinici randomizzati e, nel caso di dati retrospettivi, gli eventi clinici non possono essere aggiudicati. Infine, sebbene le analisi siano in genere "aggiustate" per le caratteristiche demografiche e cliniche basali, esiste sempre il rischio di errori di attribuzione e il limite dei dati mancanti.

Lip et al.[45] hanno presentato uno studio che ha utilizzato il database Truven MarketScan® Commercial & Medicare. Sono stati inclusi in questo studio pazienti di età >18 anni affetti da FA non valvolare ai quali è stato prescritto per la prima volta un NAO. L'outcome primario è stato identificato nel sanguinamento maggiore che ha richiesto ospedalizzazione. Gli autori hanno impiegato il "propensity score matching" per bilanciare sesso, età, regione di provenienza, comorbilità al basale e terapie concomitanti. Sono stati analizzati oltre 45 360 pazienti, dei quali 15 461 (34.1%) trattati con warfarin, 7438 (16.4%) trattati con apixaban, 17 801 (39.2%) trattati con rivaroxaban e 4661 (10.3%) trattati con dabigatran. Rispetto ai pazienti trattati con warfarin, quelli trattati con apixaban (HR 0.53; IC 95% 0.39-0.71) e con dabigatran (HR 0.69; IC 95% 0.50-0.96) hanno mostrato un rischio inferiore di sanguinamenti maggiori. Nei pazienti trattati con rivaroxaban (HR 0.98; IC 95% 0.83-1.17) non sono state osservate differenze significative rispetto a warfarin nell'incidenza di sanguinamenti maggiori. Gli autori hanno confrontato i NAO tra loro e da questa analisi è stato evidenziato che i pazienti trattati con rivaroxaban hanno un rischio di sanguinamento maggiore significativamente più elevato rispetto a quelli trattati con apixaban (HR 1.82; IC 95% 1.36-2.43). Le differenze tra apixaban e dabigatran e tra dabigatran e rivaroxaban non sono state statisticamente significative. Tra i pazienti affetti da FA non valvolare che hanno iniziato un trattamento anticoagulante in un contesto "real world", quelli trattati con apixaban e dabigatran hanno mostrato un rischio di sanguinamenti maggiori più basso rispetto a quelli trattati con warfarin. Il trattamento con rivaroxaban, rispetto ad apixaban, è risultato associato ad un rischio di sanguinamenti maggiori significativamente più elevato (Figura 8).

In un altro studio, presentato da Yao et al.[46], è stato utilizzato un grande database assicurativo americano dal quale sono stati selezionati pazienti con FA non valvolare trattati con apixaban, dabigatran, rivaroxaban e warfarin tra ottobre 2010 e giugno 2015. Sono state create tre coorti di confronto mediante "propensity score matching": apixaban vs warfarin (n=15 390), dabigatran vs warfarin (n=28 614) e rivaroxaban vs warfarin (n=32 350). All'analisi di regressione di Cox, il trattamento con apixaban è risultato associato a un rischio inferiore di ictus ed embolia sistemica (HR 0.67, IC 95%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

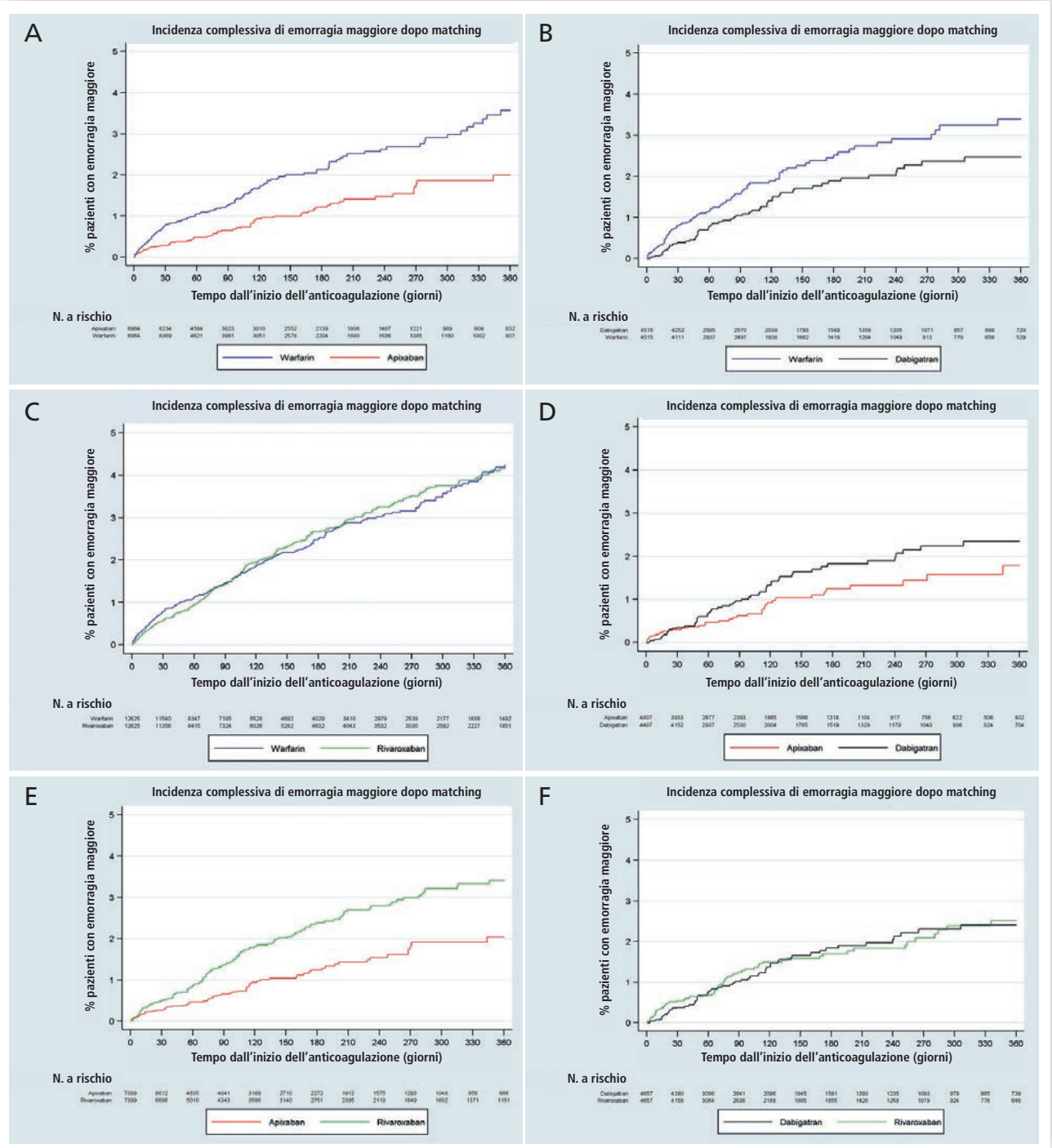

Figura 8. Confronto dell'incidenza complessiva di emorragia maggiore nelle coorti di pazienti trattate con warfarin o con un nuovo anticoagulante orale selezionate con il "propensity score matching": warfarin vs apixaban *(A)*; warfarin vs dabigatran *(B)*; warfarin vs rivaroxaban *(C)*; apixaban vs dabigatran *(D)*; apixaban vs rivaroxaban *(E)*; dabigatran vs rivaroxaban *(F)*. Adattata da Lip et al.[45].

0.46-0.98, p=0.04) mentre il trattamento con dabigatran e rivaroxaban è risultato avere un rischio simile (dabigatran: HR 0.98, IC 95% 0.76-1.26, p=0.98; rivaroxaban: HR 0.93, IC 95% 0.72-1.19, p=0.56). Relativamente all'outcome sanguinamento maggiore, apixaban e dabigatran sono risultati associati a un rischio più basso (apixaban: HR 0.45, IC 95% 0.34-0.59, p<0.001; dabigatran: HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, p<0.01) mentre con rivaroxaban è stato osservato un rischio simile (HR 1.04, IC 95% 0.90-1.20, p=0.60). Tutti i NAO sono stati associati a un rischio di sanguinamenti intracranici inferiore rispetto a warfarin (Figura 9).

Altra importante fonte di dati dal mondo reale è costituita dal Danish Retrospective Real-World Database, una ricerca condotta per valutare la frequenza di eventi tromboembolici ed emorragici con i NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K[47]. I ricercatori danesi hanno preso inizialmente in consi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

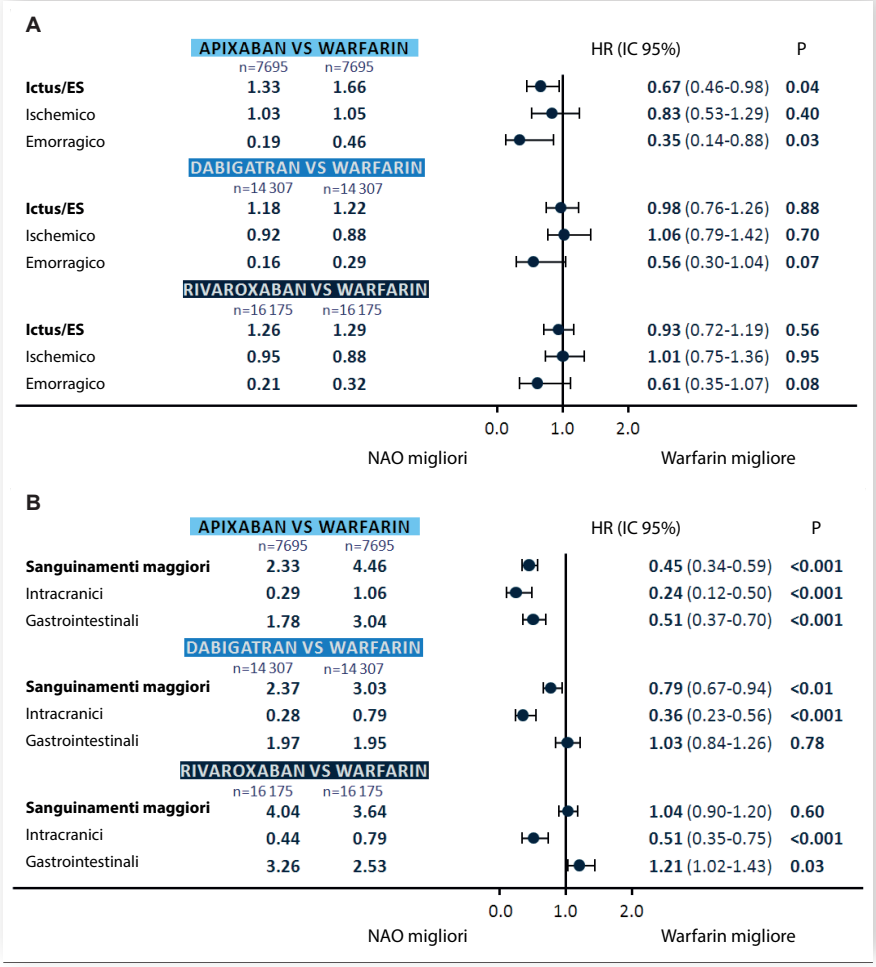

Figura 9. Incidenza di eventi tromboembolici e ictus emorragico *(A)* e di sanguinamenti maggiori *(B)* per 100 persone-anno con apixaban, dabigatran e rivaroxaban vs warfarin.
HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; ES, embolia sistemica.

derazione 61 678 pazienti inclusi nel database. Con la tecnica del "propensity score matching" sono stati selezionati gruppi omogenei di pazienti e, in particolare, 35 436 (57%) trattati con warfarin, 12 701 (21%) trattati con dabigatran 150 mg, 7192 (12%) trattati con rivaroxaban 20 mg e 6349 (10%) trattati con apixaban 5 mg. I risultati della ricerca danese non hanno evidenziato differenze tra i vari NAO e warfarin nei tassi di ictus ischemico (Figura 10A). Differenze statisticamente significative sono state invece riscontrate nel rischio di morte, di emorragia di qualsiasi tipo e di emorragia maggiore che è stato minore con apixaban e dabigatran rispetto a warfarin (Figura 10B). In base a questi importanti risultati, i ricercatori hanno concluso che tutti i NAO sembrano rappresentare un'alternativa sicura ed efficace al warfarin nella pratica clinica quotidiana.

I dati provenienti dal mondo reale consentono anche di rispondere al quesito se il profilo di rischio dei NAO osservato nei trial clinici randomizzati sia realmente riproducibile anche nella pratica clinica quotidiana. Una importante risposta è venuta dal confronto tra tre database retrospettivi, due americani e uno europeo. In particolare, Lin et al. hanno preso in esame i dati del Truven MaretScan Commercial and Medicare Supplemental database su pazienti americani[45], i dati del German Claims database su pazienti tedeschi[48] e i dati del Humedica de-identified EHR data che riguardano ancora pazienti statunitensi[49]. Il confronto statistico dei tassi di emorragia dei vari NAO rispetto a warfarin ha evidenziato risultati sempre a favore di apixaban e dabigatran rispetto a warfarin, mentre non si sono evidenziate differenze significative tra rivaroxaban e warfarin (Figura 11).

CONCLUSIONI

L'intero complesso di dati sui NAO presentati ai Congressi annuali dell'ESC sia nel 2015 a Londra che nel 2016 a Roma, e in particolare quelli emersi dai registri prospettici e dagli studi osservazionali post-marketing, forniscono impressionanti informazioni sui nuovi farmaci e rappresentano una definitiva conferma dei dati emersi dai grandi trial clinici regolatori.

Sebbene la metodologia sia differente, le ricerche osservazionali possono completare e aumentare l'importanza dei dati provenienti dai trial clinici randomizzati. Il confronto dei risultati degli effetti di ciascun NAO nel mondo reale è di grande interesse, in quanto le diverse definizioni di emorragia che erano state adottate nei trial randomizzati avevano limitato la possibilità di un confronto attendibile tra i diversi farmaci.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

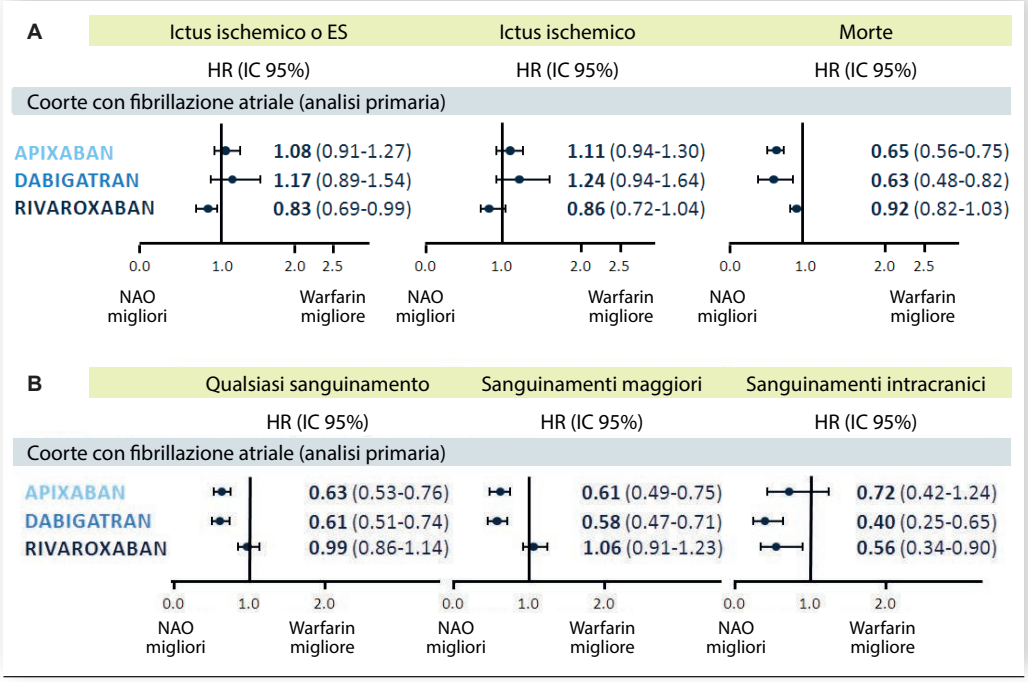

Figura 10. Differenze tra i vari nuovi anticoagulanti orali (NAO) vs warfarin nell'incidenza di ictus ischemico *(A)* e di sanguinamenti *(B)*.
HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; ES, embolia sistemica.

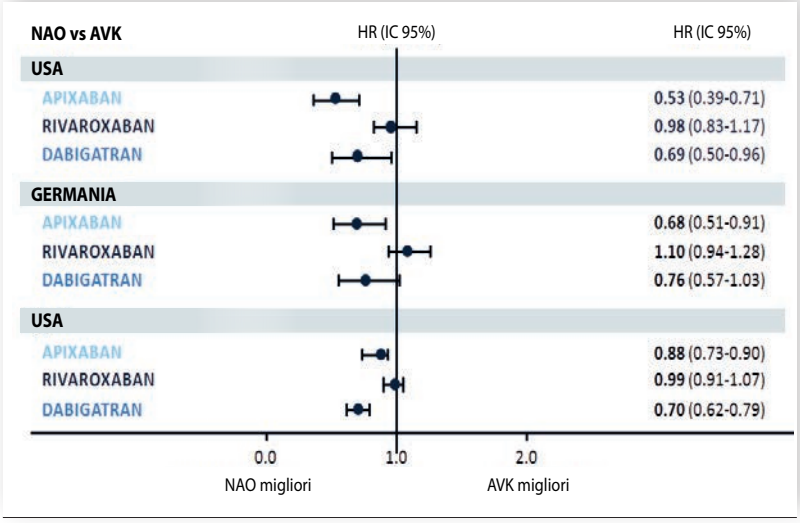

Figura 11. Incidenza di sanguinamenti con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) vs antagonisti della vitamina K (AVK) negli studi retrospettivi del mondo reale.
HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza.

I dati emersi durante gli ultimi due congressi europei consentono quindi di rassicurare medici e pazienti che le conclusioni dei trial regolatori erano corrette. Degno di nota è il fatto che in ampie serie di pazienti del mondo reale non si sono avute "sorprese", nel senso che non sono emersi eventi avversi non evidenziati dai trial clinici randomizzati di confronto.

In termini di differenze tra i vari NAO disponibili in commercio, i dati del mondo reale supportano i risultati dei principali studi regolatori circa le complicanze emorragiche. Nei trial clinici, apixaban e dabigatran sono risultati associati a una riduzione sostanziale e significativa del rischio relativo di emorragia rispetto al warfarin.

Le analisi dei database riportate ai congressi dell'ESC indicano che nel mondo reale apixaban e dabigatran si comportano in modo sostanzialmente simile per quanto riguarda la frequenza di emorragia, mentre sembrano esserci importanti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

e significative differenze a favore di apixaban rispetto a warfarin. L'osservazione che apixaban ha un favorevole rapporto costo-efficacia rispetto agli altri NAO appare altrettanto importante. I NAO sono più costosi di warfarin e, pertanto, appare cruciale prendere sempre in considerazione anche il costo associato alle nuove terapie.

Infine, un altro aspetto interessante evidenziato in questa rassegna è l'osservazione che la riduzione del dosaggio di apixaban non sembra essere necessaria per i pazienti con un solo criterio di rischio. Questa informazione appare cruciale per evitare la tendenza scientificamente non corretta a prescrivere in modo "eccessivo" il dosaggio ridotto di questo NAO nella pratica clinica quotidiana.

RIASSUNTO

Le possibili strategie terapeutiche per la profilassi delle complicanze tromboemboliche in caso di fibrillazione atriale si sono notevolmente ampliate negli ultimi anni con l'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) che hanno meccanismi d'azione del tutto differenti da quelli del tradizionale warfarin e dei derivati cumarinici. I NAO sono stati approvati per l'uso sulla base di grandi studi clinici randomizzati che hanno chiaramente dimostrato la loro superiorità rispetto al warfarin sia in termini di riduzione del rischio tromboembolico che in termini di riduzione degli eventi emorragici maggiori. Nella pratica clinica, tuttavia, non è possibile estrapolare i risultati dei trial randomizzati a tutti i pazienti del mondo reale perché, come è ormai largamente riconosciuto, il rigido disegno degli studi clinici produce informazioni che sono applicabili a uno spettro relativamente ristretto di pazienti. I trial randomizzati, infatti, devono limitare al massimo l'effetto delle variabili potenzialmente confondenti ma per questa ragione includono spesso tipologie di pazienti che non riflettono necessariamente i profili di tutti coloro che potrebbero potenzialmente beneficiare di nuovi farmaci. Proprio questi aspetti sono stati al centro degli ultimi congressi della Società Europea di Cardiologia (ESC) sia nel 2015 a Londra che nel 2016 a Roma. Durante questi importantissimi meeting europei è stato sottolineato come stia rapidamente crescendo anche l'esperienza con i nuovi farmaci nel mondo reale e che quindi scaturiscano nuove informazioni sulle modalità di impiego dei NAO nell'uso quotidiano. Il merito è senza dubbio delle nuove ricerche osservazionali che hanno permesso di valutare pazienti trattati con i NAO in situazioni cliniche meno rigorosamente definite di quelle dei trial clinici randomizzati.

Il presente articolo si propone di riportare i principali dati sui NOA in generale, e su apixaban in particolare, presentati ai congressi 2015 e 2016 dell'ESC. In particolare, vengono analizzati i dati forniti dalle sottoanalisi dei grandi trial clinici randomizzati, i dati post-marketing provenienti dai database statunitensi e i dati derivati dai registri internazionali in corso.

Parole chiave. Anticoagulanti orali; Fibrillazione atriale; Prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.

4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

5. Lip GY, Lanitis T, Kongnakor T, et al. Comparative cost-effectiveness of oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients in the UK [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):864.

6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.

7. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361:594-604.

8. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010;375:807-15.

9. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010;363:2487-98.

10. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Less non-major bleeding with apixaban versus warfarin among patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):338-9.

11. Alexander J, Andersson U, Lopes RD, et al.; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:673-81.

12. Ishak KJ, Phatak H, Rael M, et al. A simulated head to head comparison of stroke and major bleeding with apixaban versus rivaroxaban in high-risk NVAF patients [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):743-4.

13. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, et al.; GARFIELD-AF Investigators. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8(2 Suppl 1):S12-20.

14. Goto S, Atar D, Bassand JP, et al. Stroke, major bleeding, and mortality in newly diagnosed atrial fibrillation with moderate-to-severe chronic kidney disease: results from GARFIELD-AF [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):987.

15. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. Am Heart J 2014;167:329-34.

16. Lip GY, Halperin JL, Diener HC, et al. Use of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and prior stroke: insights from the global GLORIA-AF registry [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):243.

17. Lip GY, Halperin J, Diener HC, et al. Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet therapy: insights from the GLORIA-AF registry [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):235.

18. Tepper P, Mardekian J, Masseria C, et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):339.

19. Lin I, Masseria C, Mardekian J, et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:45:02

Real-world bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin: analysis of electronic health records [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):1084.

20. Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, et al. Early assessment of bleeding-related hospital readmissions among nonvalvular atrial fibrillation patients treated with the new oral anticoagulants using an electronic medical record database in the US [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):1083.

21. Deitelzweig S, Bruno A, Tate N, et al. Major bleeding, hospitalisation rates and healthcare costs among non-valvular atrial fibrillation patients naive to oral anticoagulation and newly treated with novel oral anticoagulants [abstract]. Eur Heart J 2015;36(Suppl 1):338.

22. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). Eur Heart J 2014;35:3365-76.

23. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al.; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:1582-90.

24. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet 2016;387:2302-11.

25. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. Circulation 2016 Aug 28 [Epub ahead of print].

26. Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015;36:653-6.

27. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-67.

28. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35:224-32.

29. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al.; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. PLoS One 2013;8:e63479.

30. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med 1999;159:677-85.

31. Rao M, Alexander JH, Wojdyla D, et al. Patients with atrial fibrillation and history of falls are at high risk for bleeding but have less bleeding with apixaban than warfarin: results from the ARISTOTLE trial [abstract]. Eur Heart J 2016;38(Suppl):1352.

32. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014;130:2071-204.

33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, 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 [Epub ahead of print].

34. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. J Am Coll Cardiol 2013;62:1990-7.

35. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422-34.

36. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al.; RealiseAF Investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. Heart 2012;98:195-201.

37. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace 2014;16:308-19.

38. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace 2014;16:6-14.

39. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al.; ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2015;36:3238-49.

40. Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJ, Huisman MV. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. J Thromb Haemost 2011;9:1652-3.

41. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 2009;119:1363-9.

42. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2012;33:2821-30.

43. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:451-60.

44. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17:1467-507.

45. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. Thromb Haemost 2016;116:975-86.

46. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5:e003725.

47. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016;353:i3189.

48. Hohnloser SH, Naebauer M, Kloss S. Risk of bleeding with non-vitamin K antagonists and phenprocoumon in routine care patients with non-valvular atrial fibrillation [abstract]. Eur Heart J 2016;38(Suppl):2608.

49. Lin I, Masseria C, Mardekian J, et al. Bleeding risk for non-valvular AF patients prescribed warfarin, or standard doses of apixaban 5 mg bid, dabigatran 150 mg bid or rivaroxaban 20 mg qd in real-world practice: findings from HER [abstract]. Eur Heart J 2016;38(Suppl):2065.