

Dati di un anno di follow-up dei pazienti italiani con fibrillazione atriale trattati con edoxaban nello studio ETNA-AF Europe

Pietro Ameri^{1*}, Letizia Riva^{2*}, Matteo Toma¹, Giuseppe Di Pasquale², Raffaele De Caterina³

¹U.O. Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e UTIC, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, e Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi, Genova

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

³U.O.C. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, Pisa

Background. The ongoing prospective, single-arm, observational, phase 4 ETNA-AF Europe study is collecting real-world data about the safety and, secondarily, the effectiveness and therapeutic adherence of newly prescribed edoxaban for non-valvular atrial fibrillation in Europe.

Methods. At the end of enrollment in 2018, 13 980 subjects were included, of whom 3509 were Italian. Of them, 3341 (95.2%) had follow-up data available at 1 year.

Results. Their mean age was 75 ± 9.3 years, with 56.9% being ≥ 75 years old. The CHA₂DS₂-VASc score was ≥ 4 in 1380 (41.3%) patients. Overall, 662 patients (19.7%) were judged as "frail" by the investigators. Edoxaban 30 mg/day was given to 1048 (31.4%) subjects, who were older with more comorbidities and a lower estimated creatinine clearance than those prescribed the 60 mg/day dose. Overall, the rates of bleeding and thromboembolic events were low: major bleeding was 1.63%/year, intracranial hemorrhage 0.16%/year, stroke or systemic embolism 0.50%/year and all-cause mortality 3.72%/year. Rates were higher in subjects ≥ 75 years or with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 and in frail individuals. Remarkably, there was a trend for no increase in intracranial bleeding with more advanced age.

Conclusions. These findings confirm the favorable safety and effectiveness profile of edoxaban in atrial fibrillation patients in routine clinical care in Italy.

Key words. Atrial fibrillation; Edoxaban; Real world; Registry.

G Ital Cardiol 2020;21(7):546-557

INTRODUZIONE

I trial clinici controllati randomizzati costituiscono il metodo più affidabile per generare evidenze sull'efficacia e sulla sicurezza dei nuovi agenti terapeutici¹. Gli studi di "real

life" sono altrettanto importanti, perché forniscono informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti². Molto spesso sono le stesse Autorità Regolatorie internazionali nell'ambito dello sviluppo di un farmaco a richiedere alle Aziende Farmaceutiche studi di sicurezza post-autorizzazione (*post-authorization safety studies*, PASS), che vengono iniziati immediatamente dopo l'approvazione e l'immissione in commercio di quel dato farmaco³. Per PASS si intende, secondo l'art. 1 punto 15 direttiva 2010/84 della European Medicines Agency (EMA), un "qualsiasi studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza di un medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi".

Edoxaban, un inibitore diretto orale del fattore X attivato, altamente selettivo, in monosomministrazione giornaliera, è stato l'ultimo anticoagulante orale diretto (DOAC), dopo dabigatran, rivaroxaban ed apixaban, approvato nel 2015 dalla Food and Drug Administration americana e dall'EMA per la prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), nonché per il trattamento e la prevenzione delle recidive del tromboembolismo venoso. La dose di edoxaban raccomandata è 60 mg/die, da ridurre a 30 mg/die nei pazienti con clearance

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 11.12.2019; nuova stesura 05.01.2020; accettato 07.01.2020.

*Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del lavoro.

P.A. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi e partecipazioni ad Advisory e Scientific Boards da Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer e Daiichi-Sankyo, e un finanziamento non competitivo per la ricerca da Boehringer Ingelheim. L.R. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi e lavori scientifici da Boehringer Ingelheim, Bayer e Daiichi-Sankyo. G.D.P. è membro dello Steering Committee dello studio RE-LY nel quale ha avuto il ruolo di Coordinatore Nazionale per l'Italia. È membro degli Advisory Board di dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban.

Ha ricevuto onorari per relazioni a convegni da Boehringer Ingelheim, Bayer, BMS, Pfizer e Daiichi-Sankyo. R.D.C. è membro dello Steering Committee, Coordinatore Nazionale per l'Italia e co-autore degli studi APPRAISE-2, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 38, RE-DUAL PCI, e ha ricevuto onorari e fondi per la ricerca da Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Merck, Novartis, Portola, Roche e Sanofi-Aventis; è Principal Investigator del registro ETNA-AF.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Letizia Riva U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Largo Bartolo Nigrisoli 2, 40133 Bologna
e-mail: letizia.riva@ausl.bologna.it, pietro.ameri@unige.it

della creatinina compresa tra 15-50 ml/min e/o peso corporeo ≤ 60 kg e/o nei casi di uso concomitante di forti inibitori della P-glicoproteina, come ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo⁴.

Il Registro Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with nonvalvular Atrial Fibrillation Europe (ETNA-AF Europe) è stato disegnato come parte del "risk management plan" di edoxaban, con lo scopo di valutare rischi e benefici della molecola nei pazienti europei affetti da FA, ed è stato commissionato come PASS dall'EMA al momento dell'autorizzazione in commercio del farmaco. ETNA-AF Europe fa parte del programma globale ETNA-AF, che prevede lo svolgimento del registro anche in Giappone e in alcune regioni dell'Asia⁵. È stato recentemente pubblicato un articolo sulle caratteristiche al basale della coorte italiana di pazienti affetti da FA in trattamento con edoxaban arruolati nel registro ETNA-AF Europe⁶. Nel presente lavoro vengono presentati e analizzati i risultati principali della coorte italiana al primo anno di follow-up.

MATERIALI E METODI

ETNA-AF Europe è uno studio prospettico, non interventistico, di fase 4, che ha arruolato 13 980 pazienti in trattamento con edoxaban per la prevenzione del tromboembolismo associato a FA non valvolare, provenienti da 825 centri distribuiti in 10 nazioni europee (Austria, Belgio, Germania, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svizzera e Regno Unito) (vedi Appendice).

L'obiettivo principale di ETNA-AF Europe è di analizzare la sicurezza di edoxaban nel mondo reale, mediante la valutazione degli eventi emorragici, in particolare intracranici, di eventuali eventi avversi correlati al farmaco e della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. I componenti dell'endpoint primario di sicurezza sono: sanguinamenti maggiori, sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti, e sanguinamenti minori; eventi cardiovascolari che comportino l'ospedalizzazione; reazioni avverse a edoxaban; morte per qualsiasi causa e per cause cardiovascolari. Le definizioni dei sanguinamenti sono quelle della International Society on Thrombosis and Haemostasis, laddove un sanguinamento maggiore è tale se è fatale, o se avviene in una sede critica (sanguinamento intracranico, intraoculare, spinale, intrapericardico, retroperitoneale, intra-articolare, intramuscolare con sindrome compartimentale), o se determina una riduzione di ≥ 2 g/dl di emoglobina o richiede la trasfusione di ≥ 2 unità di emazie concentrate. Un sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante, invece, non soddisfa i suddetti criteri, ma impone attenzione medica (intervento medico, ricovero, valutazione clinica diretta)⁷. Gli endpoint secondari comprendono ictus ischemico ed emorragico, embolia sistemica, attacco ischemico transitorio, eventi cardiovascolari avversi maggiori, tromboembolismo venoso, sindrome coronarica acuta e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari.

Infine, ETNA-AF Europe si prefigge di analizzare l'aderenza al trattamento con edoxaban e la frequenza e i motivi dell'interruzione definitiva di questo trattamento.

I pazienti sono stati inclusi nello studio solo dopo che era già stata presa la decisione clinica di prescrivere edoxaban, senza alcuna influenza sul comportamento prescrittivo. L'arruolamento si è concluso a febbraio 2018, e in Europa è stato

condotto per il 40% da cardiologi, per un altro 40% da medici di medicina generale e per il restante 20% da specialisti in Medicina Interna o in Neurologia. Il follow-up previsto è di 4 anni, con visite annuali a 12, 24, 36 e 48 (± 2) mesi dalla prima valutazione, e di almeno 2 anni in caso di sospensione del trattamento con edoxaban.

I dati relativi alle visite a 12 mesi sono stati inseriti in un'apposita cartella clinica elettronica dagli investigatori partecipanti allo studio. Quelli presentati di seguito sono stati estratti in occasione della fotografia al 31 ottobre 2019.

Analisi statistica

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard e quelle categoriche come percentuale del totale. Gli eventi emorragici ed ischemici, e le morti al primo anno di follow-up sono quelli riportati dagli sperimentatori, e sono espressi come percentuali annualizzate. La mortalità cardiovascolare comprende anche eventi di morte che non sono stati giudicati come cardiovascolari, ma per cui la causa cardiovascolare non poteva essere esclusa.

RISULTATI

I dati ad 1 anno di follow-up riguardano 3341 dei 3509 pazienti (95.2%) italiani arruolati in ETNA-AF Europe. Le caratteristiche al basale di questi soggetti, riassunte in Tabella 1, sono del tutto simili a quelle dell'intera coorte italiana⁶. L'età media era 75.0 ± 9.3 anni, con predominanza di individui con età ≥ 75 o ≥ 85 anni (rispettivamente 56.9% e 13.9% del campione). Il punteggio CHA₂DS₂-VASc medio era 3.2 ± 1.4 e quello CHADS₂ 1.8 ± 1.1 , mentre il valore medio di HAS-BLED era 2.7 ± 1.1 . La forma parossistica rappresentava il tipo di FA più frequente (47% dei casi). La dose di 30 mg di edoxaban è stata prescritta a 1048 (31.4%) pazienti. L'età media dei soggetti trattati con edoxaban 30 mg/die era più alta di quella dei soggetti trattati con 60 mg/die (80.5 ± 7.6 vs 72.5 ± 8.9 anni); inoltre erano maggiori le percentuali di patologie associate.

La mortalità e le frequenze degli eventi emorragici ed ischemici durante il primo anno di osservazione della coorte di pazienti italiani inclusi in ETNA-AF Europe sono presentate nella Tabella 2. Per quanto concerne l'endpoint primario, l'1.6% dei soggetti ha presentato sanguinamenti maggiori, l'1.1% sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti e lo 0.16% sanguinamenti intracranici. Di 120 pazienti morti a 12 mesi (3.7%), 59 (1.8%) sono deceduti per causa cardiovascolare.

Le percentuali di pazienti in cui si è verificato uno degli endpoint secondari di efficacia sono state: 0.5% per ictus ischemico o embolia sistemica, 0.4% per ictus di qualsiasi causa e 0.4% per infarto miocardico. Sono stati osservati solo 2 casi di ictus emorragico, in pazienti definiti dagli sperimentatori ipertesi. Coerentemente con le caratteristiche dei pazienti trattati con la dose di 30 mg/die, in questo gruppo di pazienti è stata osservata una più alta percentuale di eventi (Tabella 2). Per completezza, la Tabella 2 riporta anche i tassi di incidenza degli eventi emorragici ed ischemici di interesse verificatisi nello studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48⁸.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione italiana arruolata nel registro ETNA-AF Europe.

Parametri	Totale	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg
N. pazienti	3341 (100%)	2293 (68.6%)	1048 (31.4%)
Sesso maschile	1809 (54.1%)	1374 (59.9%)	435 (41.5%)
Età (anni)	75.0 ± 9.34	72.5 ± 8.98	80.5 ± 7.60
Sottogruppi per età (anni)			
<65	394 (11.8%)	364 (15.9%)	30 (2.9%)
65-74	1045 (31.3%)	879 (38.3%)	166 (15.9%)
≥75	1901 (56.9%)	1050 (45.8%)	851 (81.3%)
75-84	1438 (43.1%)	911 (39.7%)	527 (50.3%)
≥85	463 (13.9%)	139 (6.1%)	324 (30.9%)
Peso corporeo (kg)	76.1 ± 14.90	79.7 ± 14.05	68.3 ± 13.70
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 4.53	27.9 ± 4.38	25.2 ± 4.34
Sottogruppi per BMI (kg/m ²)			
<18.5	47 (1.4%)	5 (0.2%)	42 (4.1%)
18.5-24.9	1082 (32.8%)	593 (26.1%)	489 (47.7%)
25.0-29.9	1466 (44.5%)	1098 (48.4%)	368 (35.9%)
≥30.0	699 (21.2%)	572 (25.2%)	127 (12.4%)
Clearance della creatinina (ml/min)	68.8 ± 26.46	78.3 ± 24.30	48.3 ± 17.97
Pazienti che soddisfano almeno un criterio di riduzione del dosaggio di edoxaban	1049 (31.4%)	242 (10.6%)	807 (77.0%)
CHADS ₂ score	1.8 ± 1.04	1.7 ± 1.01	2.1 ± 1.01
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.2 ± 1.35	3.0 ± 1.32	3.8 ± 1.24
<4	1961 (58.7%)	1542 (67.2%)	419 (40.0%)
≥4	1380 (41.3%)	751 (32.8%)	629 (60.0%)
HAS-BLED	2.7 ± 1.10	2.5 ± 1.10	3.0 ± 1.03
Fragilità			
Sì	662 (19.8%)	264 (11.5%)	398 (38.0%)
No	2569 (76.9%)	1960 (85.5%)	609 (58.1%)
Non nota	110 (3.3%)	69 (3.0%)	41 (3.9%)
Se fragile, aumentato rischio di cadute			
Sì	402 (60.7%)	169 (64.0%)	233 (58.5%)
No	234 (35.3%)	84 (31.8%)	150 (37.7%)
Non noto	26 (3.9%)	11 (4.2%)	15 (3.8%)
Età secondo la fragilità (anni)			
Fragili	81.7 ± 6.71	79.4 ± 6.97	83.3 ± 6.08
Non fragili	73.2 ± 9.10	71.6 ± 8.79	78.5 ± 7.96
Storia precedente di malattia cardiovascolare			
Ipertensione	2706 (81.0%)	1860 (81.1%)	846 (80.7%)
Scoperto cardiaco	299 (8.9%)	165 (7.2%)	134 (12.8%)
Infarto miocardico	176 (5.3%)	104 (4.5%)	72 (6.9%)
Precedente storia di diabete mellito			
	618 (18.5%)	404 (17.6%)	214 (20.4%)
Precedente storia di ictus ed emorragia intracranica			
Ictus ischemico	170 (5.1%)	104 (4.5%)	66 (6.3%)
Emorragia intracranica	10 (0.3%)	6 (0.3%)	4 (0.4%)
Precedente storia di sanguinamento			
Maggiore	34 (1.0%)	17 (0.7%)	17 (1.6%)
Maggiore o non maggiore clinicamente rilevante	67 (2.0%)	34 (1.5%)	33 (3.1%)
Tipo di fibrillazione atriale			
Parossistica	1578 (47.2%)	1099 (47.9%)	479 (45.7%)
Persistente	842 (25.2%)	625 (27.3%)	217 (20.7%)
Persistente di lunga durata o permanente	920 (27.5%)	568 (24.8%)	352 (33.6%)

BMI, indice di massa corporea.

Tabella 2. Endpoint primari e secondari nella popolazione italiana arruolata nel registro ETNA-AF Europe e in ENGAGE AF-TIMI 48.

Tassi di eventi annualizzati per, n (%/anno)	ETNA-AF Italia			ENGAGE AF-TIMI 48
	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg	Totale	
N. pazienti	2293 (68.6%)	1048 (31.4%)	3341 (100.0%)	7035 (100%)
Mortalità totale	63 (2.83%)	57 (5.70%)	120 (3.72%)	773 (3.99%)
Mortalità cardiovascolare	28 (1.26%)	31 (3.10%)	59 (1.83%)	530 (2.74%)
Sanguinamenti maggiori	27 (1.22%)	25 (2.53%)	52 (1.63%)	418 (2.75%)
Sanguinamenti CRNM	20 (0.90%)	16 (1.61%)	36 (1.12%)	1214 (8.67%)
Sanguinamenti maggiori o CRNM	47 (2.14%)	41 (4.18%)	88 (2.77%)	1528 (11.10%)
Sanguinamenti gastrointestinali maggiori	11 (0.50%)	15 (1.51%)	26 (0.81%)	232 (1.51%)
Sanguinamenti intracranici	3 (0.13%)	2 (0.20%)	5 (0.16%)	61 (0.39%)
Qualsiasi ictus o embolia sistemica	8 (0.36%)	8 (0.80%)	16 (0.50%)	296 (1.57%)
Ictus ischemico	6 (0.27%)	6 (0.60%)	12 (0.37%)	236 (1.25%)
Ictus emorragico	2 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	49 (0.26%)
Infarto miocardico	8 (0.36%)	5 (0.50%)	13 (0.40%)	133 (0.70%)

CRNM, clinicamente rilevanti non maggiori.

CHA₂DS₂-VASc score

Il 41.3% dei pazienti italiani in ETNA-AF Europe all'arruolamento aveva un punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 . Come prevedibile, gli eventi ischemici sono stati più frequenti in questo gruppo che in quello con CHA₂DS₂-VASc <4 (0.8% vs 0.3%). D'altra parte, e coerentemente con il fatto che alcuni fattori di rischio per il tromboembolismo comportano anche una maggior predisposizione al sanguinamento, anche gli eventi emorragici si sono verificati più spesso nei soggetti con CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 rispetto a quelli con punteggio <4 (sanguinamento maggiore 2.1% vs 1.3%; sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante 1.4% vs 1.0%). Infine,

sia la morte per qualsiasi causa che quella per cause cardiovascolari è avvenuta più spesso nella sottopopolazione con CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 (Tabella 3).

Età

Stratificando i pazienti per fasce di età, rispettivamente <65 anni, 65-74 anni e ≥ 75 anni, si osserva un progressivo e atteso aumento della frequenza di eventi emorragici e tromboembolici (Tabella 4). Ugualmente, con il passare degli anni, aumenta il tasso di morte (1.3%/anno per età <65 anni vs 4.6%/anno per età ≥ 75 anni), compresa quella cardiovascolare (0.8%/anno per età <65 anni vs 2.2%/anno per età ≥ 75 anni). Ciò

Tabella 3. Endpoint primari e secondari nella popolazione italiana arruolata nel registro ETNA-AF Europe categorizzata in base al rischio tromboembolico secondo CHA₂DS₂-VASc score.

Tassi di eventi annualizzati per, n (%/anno)	ETNA-AF Italia	
	CHA ₂ DS ₂ -VASc score <4	CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 4
N. pazienti	1961 (58.7%)	1380 (41.3%)
Mortalità totale	51 (2.68%)	69 (5.22%)
Mortalità cardiovascolare	24 (1.26%)	35 (2.65%)
Sanguinamenti maggiori	24 (1.26%)	28 (2.14%)
Sanguinamenti CRNM	18 (0.95%)	18 (1.37%)
Sanguinamenti maggiori o CRNM	42 (2.23%)	46 (3.54%)
Sanguinamenti gastrointestinali maggiori	15 (0.79%)	11 (0.84%)
Sanguinamenti intracranici	2 (0.11%)	3 (0.23%)
Qualsiasi ictus o embolia sistemica	5 (0.26%)	11 (0.83%)
Ictus ischemico	4 (0.21%)	8 (0.61%)
Ictus emorragico	1 (0.05%)	1 (0.08%)
Infarto miocardico	8 (0.42%)	5 (0.38%)

CRNM, clinicamente rilevanti non maggiori.

Tabella 4. Endpoint primari e secondari nella popolazione italiana arruolata nel registro ETNA-AF Europe categorizzata per età.

Tassi di eventi annualizzati per, n (%/anno)	ETNA-AF Italia		
	<65 anni	65-75 anni	≥75 anni
N. pazienti	394 (11.8%)	1045 (31.3%)	1901 (56.9%)
Mortalità totale	5 (1.30%)	32 (3.16%)	83 (4.55%)
Mortalità cardiovascolare	3 (0.78%)	16 (1.58%)	40 (2.19%)
Sanguinamenti maggiori	3 (0.78%)	11 (1.09%)	38 (2.10%)
Sanguinamenti CRNM	1 (0.26%)	7 (0.69%)	28 (1.55%)
Sanguinamenti maggiori o CRNM	4 (1.04%)	18 (1.80%)	66 (3.68%)
Sanguinamenti gastrointestinali maggiori	1 (0.26%)	5 (0.50%)	20 (1.10%)
Sanguinamenti intracranici	1 (0.26%)	1 (0.10%)	3 (0.16%)
Qualsiasi ictus o embolia sistemica	2 (0.52%)	6 (0.59%)	8 (0.44%)
Ictus ischemico	1 (0.26%)	4 (0.40%)	7 (0.38%)
Ictus emorragico	1 (0.26%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Infarto miocardico	2 (0.52%)	6 (0.59%)	5 (0.27%)

CRNM, clinicamente rilevanti non maggiori.

nonostante, la quota di morti cardiovascolari è risultata più bassa nelle fasce di età più alte (60% di tutte le morti per <65 anni, 50% per 65-74 anni e 48.2% per ≥75 anni). Il dato di particolare interesse, e in controtendenza, è il non aumento (numericamente: la riduzione) delle emorragie intracraniche osservato nella fascia di età più avanzata (0.26%/anno per età <65 anni vs 0.16%/anno per età ≥75 anni), a conferma della sicurezza di edoxaban.

Fragilità

Nell'inserire le informazioni relative ai pazienti reclutati, gli investigatori di ETNA-AF Europe dovevano indicare se li ritenessero "fragili", esclusivamente sulla base del loro giudizio e del significato che attribuivano alla parola. Così facendo, la grande maggioranza di pazienti (2569 [76.9%]) è stata definita "non fragile", a fronte di 662 pazienti (19.8%) definiti invece come tali. L'età di questi ultimi era più alta rispetto a quella del gruppo "non fragile". Analizzando il dosaggio di edoxaban impiegato, si osserva che il 38% dei pazienti a cui è stato prescritto edoxaban 30 mg/die è stato anche considerato "fragile", mentre la stessa definizione è stata attribuita solo all'11.5% degli individui trattati con edoxaban 60 mg/die. Conseguentemente, l'età media dei soggetti "fragili" con prescrizione di edoxaban 30 mg/die era 83.3 ± 6.1 anni, mentre l'età media dei pazienti "non fragili" avviati a edoxaban 60 mg/die era 73.2 ± 9.1 anni. A prescindere dal dosaggio utilizzato, il 60% circa dei pazienti definiti fragili è stato ritenuto dagli sperimentatori anche a rischio di cadute (Tabella 1). Independentemente dai criteri soggettivi utilizzati per la stima della fragilità, i pazienti ritenuti fragili sono quelli che nell'arco dei 12 mesi effettivamente hanno sviluppato più eventi, sia di tipo tromboembolico che emorragico (Tabella 5).

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati relativi al primo anno di follow-up della coorte italiana dello studio ETNA-AF Europe fornisce importanti informazioni circa la sicurezza e l'efficacia di edoxaban nella

realità clinica del nostro Paese. In oltre 3300 pazienti, 12 mesi di terapia con edoxaban per la prevenzione del cardioembolismo da FA hanno sortito una frequenza di 1 emorragia intracranica ogni 625 individui trattati e 1.6 emorragie maggiori ogni 100 pazienti. Gli eventi tromboembolici sono stati 1 su 200 soggetti cui è stato prescritto edoxaban. Il significato di questi numeri è ben reso dal confronto con quelli ottenuti da studi analoghi, ma riguardanti pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K. Per esempio, in 1361 soggetti con FA ed età mediana pari a 76 anni in acenocumarolo e con tempo in range terapeutico del 100% perché presso un centro dedicato, l'incidenza di sanguinamento intracranico era 1 su 114 e quella di emorragie maggiori 2.8 su 100⁹. A riprova di un buon profilo di sicurezza-efficacia di edoxaban nella pratica clinica italiana, metà delle morti osservate nell'arco di 1 anno di trattamento con edoxaban sono state non cardiovascolari, e pertanto per definizione non correlabili a sanguinamenti o eventi ischemici.

Nel complesso, i pazienti italiani seguiti in ETNA-AF Europe sono anziani: infatti, oltre la metà aveva almeno 75 anni all'arruolamento e poco meno del 15% aveva almeno 85 anni. Questo dato è coerente con l'aspettativa di vita in Italia, una delle più lunghe al mondo¹⁰, e rende la coorte italiana di ETNA-AF Europe particolarmente interessante in quanto rappresentativa di una popolazione geriatrica con FA, colta in minor misura dalla maggior parte degli altri studi osservazionali.

A fronte dell'età media di 75 anni dei soggetti italiani in ETNA-AF Europe, l'età media era 69 anni in GARFIELD¹¹ e nel registro promosso dalla Società Europea di Cardiologia¹², 70 anni in ORBIT-AF II¹³, 71.5 anni in PREFER-AF¹⁴ e XANTUS¹⁵, 73 anni in GLORIA-AF¹⁶, e tra 71 e 74 anni in una serie di analisi basate su dati amministrativi danesi¹⁷⁻¹⁹.

Il fatto che, nonostante l'età media della popolazione arruolata e la percentuale di pazienti con età ≥75 anni e ≥85 anni, il dosaggio di edoxaban 60 mg/die sia stato utilizzato in più dei due terzi dei pazienti dimostra che gli sperimentatori nella prescrizione si sono attenuti alla scheda tecnica del farmaco, in cui l'età, di per sé, non è un criterio di riduzione

Tabella 5. Endpoint primari e secondari nella popolazione italiana arruolata nel registro ETNA-AF Europe categorizzata in base allo stato di fragilità.

Tassi di eventi annualizzati per, n (%/anno)	ETNA-AF Italia	
	Fragile	Non fragile
N. pazienti	662 (19.8%)	2569 (76.9%)
Mortalità totale	48 (7.65%)	68 (2.73%)
Mortalità cardiovascolare	25 (3.99%)	31 (1.24%)
Sanguinamenti maggiori	18 (2.91%)	33 (1.33%)
Sanguinamenti CRNM	12 (1.93%)	22 (0.89%)
Sanguinamenti maggiori o CRNM	30 (4.90%)	55 (2.23%)
Sanguinamenti gastrointestinali maggiori	9 (1.45%)	17 (0.68%)
Sanguinamenti intracranici	2 (0.32%)	3 (0.12%)
Qualsiasi ictus o embolia sistemica	7 (1.12%)	9 (0.36%)
Ictus ischemico	6 (0.96%)	6 (0.24%)
Ictus emorragico	0 (0.00%)	2 (0.08%)
Infarto miocardico	4 (0.64%)	6 (0.24%)

CRNM, clinicamente rilevanti non maggiori.

del dosaggio. La discrepanza tra la percentuale dei pazienti anziani e quella dei pazienti che sono stati definiti "fragili" conferma inoltre che l'età non rappresenta un requisito intrinseco per sviluppare fragilità²⁰.

Stanti le caratteristiche anagrafiche della popolazione italiana arruolata nell'ETNA-AF Europe, appare rilevante il bilancio tra sicurezza ed efficacia di edoxaban nel cospicuo gruppo di pazienti con età ≥ 75 anni. In essi, come atteso, si osserva una frequenza di sanguinamenti maggiore rispetto agli individui più giovani, essendo l'età un potente fattore di rischio per eventi sia emorragici che ischemici²¹. D'altra parte è interessante notare come gli eventi ischemici, in questo gruppo di pazienti, siano invece occorsi con frequenza comparabile a quella rilevata nelle fasce di età più basse e i sanguinamenti intracranici siano stati addirittura meno nei soggetti con ≥ 75 anni che in quelli con < 65 anni. L'emorragia intracranica ha conseguenze devastanti soprattutto nell'anziano, ed ipertensione arteriosa ed età sono riportati tra i principali fattori di rischio²². In ENGAGE AF-TIMI 48, edoxaban ha dimostrato una riduzione del 53% del rischio di sanguinamento intracranico rispetto a warfarin con "international normalized ratio" ben gestito, con un tasso di incidenza di 0.40/100 pazienti/anno vs 0.85/100 pazienti/anno⁸. Va notato che i pazienti della coorte italiana in ETNA-AF Europe, rispetto a quelli in ENGAGE AF-TIMI 48, avevano un rischio emorragico moderato (HAS-BLED medio 2.7 ± 1.1 vs 1.6 ± 0.9) perché qualsiasi evento tende ad essere riportato più spesso, e quindi tende a risultare più frequente, in un trial controllato randomizzato piuttosto che in uno studio osservazionale²³. Pur riconoscendo questi limiti, anche la percentuale annua registrata di sanguinamenti maggiori e di sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti è stata più bassa in ETNA-AF Europe di quanto osservato nel trial clinico di riferimento. Pertanto, la bassa incidenza dell'emorragia intracranica nei pazienti italiani di ETNA-AF Europe, indipendentemente dall'età, conferma ed anzi rinforza la nozione che edoxaban è un farmaco assai utile nei confronti di questo temibile esito. Un'evidenza indiretta del beneficio di edoxaban è anche fornita dalla proporzione di morti

cardiovascolari, che diminuisce progressivamente andando dalle fasce di età più basse a quelle più alte, possibilmente anche per la complessiva riduzione del rischio emorragico.

In ETNA-AF Europe scompenso cardiaco, infarto miocardico e ictus/attacco ischemico transitorio erano registrati nella cartella clinica elettronica se avvenuti nei 12 mesi precedenti, con conseguente sistematica sottostima della prevalenza di questi elementi del punteggio⁶. Tuttavia, anche assumendo che il CHADS₂ medio sarebbe potuto essere un po' più alto del valore osservato (1.8 ± 1.0), il rischio tromboembolico della coorte italiana di ETNA-AF Europe era più basso di quello dei pazienti di ENGAGE AF-TIMI 48, in cui il criterio di arruolamento era un punteggio CHADS₂ ≥ 2 . Questo aspetto potrebbe aver determinato la più bassa incidenza di ictus ischemici in ETNA-AF rispetto a quanto osservato in ENGAGE AF-TIMI 48. I risultati qui discussi, quindi, completano i dati di sicurezza ed efficacia di edoxaban, oltreché nella popolazione dei soggetti anziani ad alto rischio, anche nella popolazione dei soggetti a rischio più basso.

Differenze nel disegno, nello svolgimento e nel tipo di popolazione studiata rendono aleatorio il confronto sistematico tra i dati di ETNA-AF Europe e quelli di altri studi osservazionali di pazienti con FA in terapia anticoagulante orale. A scopo soltanto descrittivo, possono essere citati i tassi di incidenza di eventi emorragici e tromboembolici cruciali nel determinare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco anticoagulante nella pratica clinica. Un'emorragia maggiore è stata riportata per 2.3-3.9/100 pazienti/anno trattati con dabigatran, apixaban o rivaroxaban e censiti dal registro attuato nel distretto amministrativo di Dresda in Germania (età media 75-76 anni, CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 nel 90-93% dei soggetti). Nella stessa popolazione, l'incidenza di ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica è stata 1.7-1.9/100 pazienti/anno²⁴⁻²⁶. In XANTUS (età media 71.5 anni, CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 nel 78%) 2.1/100 pazienti/anno hanno presentato un sanguinamento maggiore, e 0.7/100 pazienti/anno un ictus¹⁵.

Un soggetto su 5 incluso in Italia in ETNA-AF Europe è stato giudicato "fragile" dall'investigatore, che ne ha raccolto

i dati per l'arruolamento. Sebbene non fosse proposta alcuna definizione di "fragilità", gli individui classificati tali erano molto anziani ed effettivamente ad alto rischio di eventi emorragici ed ischemici, con frequenze 2-3 volte maggiori di quelle riscontrate nei "non fragili". Pertanto, il concetto di fragilità cui hanno fatto riferimento i medici italiani partecipanti in ETNA-AF Europe corrisponde ad una categoria di soggetti definita, nei confronti della quale devono essere compiuti sforzi per ottimizzare la gestione del rischio cardiovascolare. Numerose scale sono disponibili per valutare la fragilità²⁷, che sarà comunque oggetto di analisi successive insieme ai fattori che la caratterizzano, per comprenderne l'impatto sugli esiti dei pazienti italiani arruolati nel registro ETNA-AF Europe. Attualmente la fragilità non è un criterio per la scelta della dose ridotta dei DOAC. Eventuali futuri studi clinici randomizzati permetteranno di valutare il dosaggio degli inibitori del fattore Xa più adeguato alla popolazione geriatrica fragile.

CONCLUSIONI

L'analisi del primo anno di follow-up dei pazienti italiani coinvolti nel registro ETNA-AF Europe conferma il profilo di sicurezza e di efficacia nella vita reale di edoxaban per la profilassi del cardioembolismo associato a FA nella realtà clinica comune. L'impiego di edoxaban riguarda una popolazione eterogenea, che comprende sia soggetti ultraottantenni e fragili sia individui a basso rischio.

RIASSUNTO

Razionale. Il Registro ETNA-AF Europe è uno studio osservazionale prospettico di fase 4 in corso finalizzato alla raccolta di dati provenienti dal mondo reale sulla sicurezza e, in secondo luogo,

sull'efficacia e sull'aderenza terapeutica di edoxaban prescritto in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare.

Materiali e metodi. Nel Registro ETNA-AF Europe sono stati arruolati 13980 pazienti, che saranno monitorati per 4 anni. In Italia sono stati arruolati 3509 pazienti. Questa analisi include i risultati della visita di follow-up di 3341 pazienti italiani (95.2% di tutti i pazienti arruolati in Italia) che hanno completato il primo anno di follow-up.

Risultati. Si tratta di una popolazione anziana, con più del 55% dei pazienti con età ≥ 75 anni. La percentuale di pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 è stata del 41.3%. Quasi il 20% di tutti i pazienti è stato definito "fragile" dagli sperimentatori. La maggior parte dei pazienti (68.7%) ha ricevuto la dose di edoxaban 60 mg/die. I pazienti trattati con edoxaban 30 mg/die (31.3%) hanno un'età più avanzata, un più basso filtrato glomerulare e un rischio maggiore sia di ictus sia di sanguinamento. Nel complesso, l'incidenza di eventi clinici in ETNA-AF Italia è stata bassa: sanguinamento maggiore 1.63%/anno, emorragia intracranica 0.16%/anno, ictus o evento embolico sistemico 0.50%/anno e mortalità per tutte le cause 3.72%/anno. I tassi di emorragie maggiori, ictus o evento embolico sistemico e mortalità per tutte le cause sono stati più elevati nei pazienti più anziani, in quelli con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 e in quelli "fragili", così come nei pazienti che hanno ricevuto edoxaban 30 mg/die (in linea con le caratteristiche di questo gruppo). I tassi di emorragia intracranica, invece, sono risultati bassi indipendentemente dalla dose di edoxaban assunta e dall'età dei pazienti.

Conclusioni. I dati di 1 anno di trattamento con edoxaban dei pazienti affetti da fibrillazione atriale confermano la sicurezza e l'efficacia del farmaco nella pratica clinica quotidiana della realtà italiana.

Parole chiave. Edoxaban; Fibrillazione atriale; Mondo reale; Registro.

APPENDICE

Centri e sperimentatori italiani dello studio ETNA-AF Europe

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città
Prof. Agnelli Giancarlo	Ospedale Santa Maria della Misericordia	Perugia
Prof. Agostoni Piergiuseppe	Centro Cardiologico Monzino	Milano
Prof. Ammirati Fabrizio	Ospedale G.B. Grassi-ASL Roma D	Roma
Prof. Barbieri Enrico	Ospedale Sacro Cuore Don Calabria	Negrar
Dr. Bolognese Leonardo	Ospedale San Donato	Arezzo
Prof. Boriani Giuseppe	Policlinico di Modena	Modena
Prof. Calò Leonardo	Ospedale Policlinico Casilino-ASL Roma B	Roma
Prof. Capucci Alessandro	Ospedali Riuniti - AOU Ospedali Riuniti	Ancona
Prof. Cittadini Antonio	Università degli Studi Federico II di Napoli	Napoli
Prof. De Angelis Giuseppe	Ospedale di Rho - ASST Rhodense	Rho
Prof. De Caterina Raffaele	Ospedale Cisanello	Pisa
Prof. Fedele Francesco	Policlinico Umberto I	Roma
Prof. Ferri Claudio	Ospedale San Salvatore	L'Aquila
Dr. Gigantino Alberto	A.O.U. OO.RR. San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona	Salerno
Prof. Greco Cesare	Ospedale San Giovanni Addolorata	Roma
Prof. Indolfi Ciro	Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini	Catanzaro
Prof. Landolfi Raffaele	Fondazione Policlinico Universitaria A. Gemelli	Roma
Prof. Marchionni Niccolò	A.O.U. Careggi	Firenze
Dr. Marcucci Rossella	A.O.U. Careggi	Firenze

(continua)

Centri e sperimentatori italiani dello studio ETNA-AF Europe (segue)

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città
Prof. Margonato Alberto	Ospedale San Raffaele	Milano
Prof. Mazzone Antonino	Ospedale Civile - U.O. Medicina Interna	Legnano
Prof. Meloni Luigi	AOU Cagliari-Presidio San Giovanni di Dio	Cagliari
Prof. Menichelli Maurizio	Ospedale Fabrizio Spaziani-ASL	Frosinone
Prof. Murialdo Giovanni	UO Medicina Interna Universitaria IRCCS Ospedale San Martino Ist	Genova
Prof. Nigro Gerardo	Ospedale Monaldi	Napoli
Prof. Nodari Savina	Ospedale Spedali Civili - ASST Spedali Civili	Brescia
Prof. Oltrona Visconti Luigi	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	Pavia
Prof. Parati Gianfranco	Istituto Scientifico Ospedale San Luca	Milano
Prof. Patti Giuseppe	Policlinico dell'Università Campus Bio-Medico	Roma
Prof. Pengo Vittorio	Policlinico Azienda Ospedaliera	Padova
Prof. Perticone Francesco	Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini	Catanzaro
Prof. Quaglione Raffaele	Policlinico Umberto I	Roma
Prof. Rapacciolo Antonio	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	Napoli
Dr. Silvestri Federico	Ospedale Civile di Latisana	Udine
Prof. Tamburino Corrado	Ospedale Ferrarotto	Catania
Prof. Tondo Claudio	Centro Cardiologico Monzino	Milano
Dr. Tuccillo Bernardo	Ospedale Santa Maria di Loreto Mare	Napoli
Prof. Violi Francesco	Policlinico Umberto I	Roma
Prof. Volpe Massimo	A.O. Sant'Andrea	Roma
Prof. Favale Stefano	Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico Bari	Bari
Dr. Agosti Sergio	Ospedale San Giacomo	Novi Ligure
Dr. Perna Gian Piero	Ospedali Riuniti - AOU Ospedali Riuniti	Ancona
Dr. Petacchi Rossella	Ospedale San Bartolomeo	Sarzana
Dr. Achilli Felice	Ospedale San Gerardo-ASST	Monza
Dr. Adragna Nicola	Villa Maria Eleonora	Palermo
Dr. Ameri Pietro	IRCCS Ospedale San Martino Ist	Genova
Dr. Amico Antonio Francesco	San Giuseppe Copertino	Galatina
Dr. Amico Francesco	A.O. Cannizzaro - U.O. Cardiologia	Catania
Dr. Anastasio Luigi	Presidio Ospedaliero G. Jazolino	Vibo Valentia
Dr. Andò Giuseppe	A.O. Universitaria Policlinico G. Martino	Messina
Dr. Anselmi Maurizio	Ospedale Girolamo Fracastoro	San Bonifacio
Dr. Antonicelli Roberto	INRCA Ancona	Ancona
Dr. Arena Giuseppe	Ospedale Civile USL1	Massa Carrara
Dr. Aschieri Daniela	Ospedale Unico della Valtidone	Castel San Giovanni
Dr. Azzolini Paolo	Ospedale S. Giovanni Calabita Fatebenefratelli Isola Tiberina	Roma
Dr. Baccarini Stefano	Ospedale di Fidenza	Fidenza
Dr. Baldini Umberto	Ospedale di Livorno	Livorno
Dr. Balsamo Michele	Ospedale San Camillo De Lellis	Manfredonia
Dr. Barba Francesca	Ospedale Cardinale Panico	Tricase
Dr. Barbato Ornella	Ospedale Civile di Mirano	Mirano
Dr. Bartolini Claudia	Media Valle del Tevere	Perugia
Dr. Beltrame Angela	Ospedale Ca' Foncello	Treviso
Dr. Bertorelli Marcello	Ospedale Santa Maria	Borgo di Val di Taro
Dr. Bolzani Virginia	Ospedale Maggiore della Carità	Novara
Dr. Bongiorno Maria Grazia	Nuovo Ospedale Santa Chiara	Pisa
Dr. Brunetti Natale Daniele	Ospedali Riuniti	Foggia
Dr. Bruzzese Giuseppe	Ospedale dei Pellegrini	Napoli
Dr. Bucciarelli Paolo	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Milano
Dr. Cafro Andrea	Ospedale Bolognini - ASST Bergamo Est	Seriate
Dr. Caldarola Pasquale	Ospedale San Paolo	Bari
Dr. Caliendo Luigi	P.O. Santa Maria della Pietà U.O. Cardiologia-UTIC	Nola
Dr. Callerame Mariella	Ospedale Vito Fazzi	Lecce

(continua)

Centri e sperimentatori italiani dello studio ETNA-AF Europe (segue)

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città
Dr. Candelmo Fiore	Ospedale Moscati	Avellino
Dr. Cannone Michele	Ospedale Civile Bonomo	Andria
Dr. Capogrosso Paolo	Ospedale S. Giovanni Bosco	Napoli
Dr. Caramanno Giuseppe	Ospedale S. Giovanni di Dio	Agrigento
Dr. Carazza Tiziana	P.O. S.O. Padre Antero Micone	Genova
Dr. Carbonieri Emanuele	Ospedale Orlandi	Bussolengo
Dr. Cariello Francesco	Casa di Cura Tricarico Rosano	Cosenza
Dr. Carini Massimo	Ospedale di Oglio Po-ASST di Cremona	Oglio Po
Dr. Carletti Roberto	Ospedale Morgagni - Pierantoni	Forlì
Dr. Carrabba Nazario	A.O.U. Careggi	Firenze
Dr. Casu Gavino	San Francesco	Nuoro
Dr. Cavallini Claudio	Santa Maria della Misericordia	Perugia
Dr. Cemin Roberto	Ospedale di Bolzano	Bolzano
Dr. Chiarandà Giacomo	P.O. Gravina e San Pietro	Caltagirone
Dr. Cireddu Manuela	Ospedale San Raffaele	Milano
Dr. Cirrincione Vincenzo	Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello Presidio Ospedaliero C.T.O.	Palermo
Dr. Clemente Michele Antonio	Ospedale Madonna delle Grazie	Matera
Dr. Colivicchi Furio	Ospedale San Filippo Neri- ASL Roma E	Roma
Dr. Colonna Paolo	Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico Bari	Bari
Dr. Contarini Marco	Ospedale Umberto I	Siracusa
Dr. Cosentino Eugenio	Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi	Bologna
Dr. Cosmi Franco	Ospedale Santa Margherita	Cortona
Dr. Costantino Marco Fabio	Ospedale San Carlo	Potenza
Dr. Costoli Alessandro	P.O. di Grosseto	Grosseto
Dr. Cuccia Claudio	Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero	Brescia
Dr. Cupini Letizia Maria	Ospedale S. Eugenio-ASL Roma C	Roma
Dr. D'Ambrosio Cristina	Ospedale F. Veneziale	Isernia
Dr. Danzi Gian Battista	Ospedale Santa Corona	Pietra Ligure
Dr. De Benedittis Giuseppina	Cittadella della Salute	Lecce
Dr. De Cesare Nicoletta	Policlinico San Marco	Zingonia
Dr. De Luca Nicola	Ospedale Civile Spirito Santo	Pescara
Dr. Di Belardino Natale	Ospedale di Anzio-Nettuno-ASL Roma H	Anzio
Dr. Di Lorenzo Luigi	Ospedale San Rocco U.O. Cardiologia	Sessa Aurunca
Dr. Di Pasquale Giuseppe	Ospedale Maggiore di Bologna	Bologna
Dr. Di Pede Francesco	Ospedale San Donà U.O. Cardiologia	San Donà di Piave
Dr. Diemberger Igor	Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi	Bologna
Dr. D'Onofrio Antonio	Ospedale Monaldi	Napoli
Dr. Diomedì Marina	U.O.C. Stroke Unit Policlinico Tor Vergata	Roma
Dr. Ghezzi Francesca	Ospedale M. Bufalini	Cesena
Dr. Erba Nicoletta	A.O. di Lecco	Lecco
Dr. Feola Mauro	Ospedale di Fossano U.O. Riabilitazione Cardiologica	Fossano
Dr. Fresco Claudio	A.O.U. Santa Maria della Misericordia	Udine
Dr. Fucili Alessandro	Arcispedale S. Anna	Ferrara
Dr. Gallone Giuseppe	Policlinico di Monza	Monza
Dr. Giustetto Carla	Ospedale Molinette	Torino
Dr. Grimaldi Massimo	Ospedale Ecclesiastico Miulli	Acquaviva delle Fonti
Dr. Guarini Pasquale	Casa di Cura Privata Villa dei Fiori	Mugnano di Napoli
Dr. Guarnera Salvatore	Centro Clinico Diagnostico G.B. Morgagni Centro Cuore	Pedara
Dr. Gulizia Michele	Garibaldi-Nesima	Catania
Dr. Iacovoni Attilio	ASST Papa Giovanni XXIII	Bergamo
Dr. Laffi Mattia	Ospedale Villa Scassi	Genova
Dr. Lagioia Rocco	Fondazione Salvatore Maugeri	Cassano delle Murge
Dr. Landolina Maurizio Eugenio	Ospedale Maggiore di Crema - ASST	Crema

(continua)

Centri e sperimentatori italiani dello studio ETNA-AF Europe (segue)

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città
Dr. Licciardello Giovanni	Ospedale E. Muscatello	Augusta
Dr. Liso Armando	Casa di cura Città di Lecce	Lecce
Dr. Lodigiani Corrado	Istituto Clinico Humanitas	Milano
Dr. Lopriore Vincenzo	Ospedale San Giacomo	Monopoli
Dr. Lunati Maurizio	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Milano
Dr. Lupi Alessandro	Ospedale Castelli	Verbania
Dr. Mariani Antonio	Ospedale di Senigallia	Senigallia
Dr. Mattei Luisa	Ospedale di Gorizia	Gorizia
Dr. Mauro Ciro	A.O. di Rilievo Nazionale A. Cardarelli e A.O.R.N. Santobono-Pausilipon	Napoli
Dr. Mazzone Carmine	Ospedale Maggiore Centro Cardiovascolare	Trieste
Dr. Melillo Guido	Istituto Dermatopatico dell'Immacolata IDI-IRCCS	Roma
Dr. Milli Massimo	Ospedale Santa Maria Nuova	Firenze
Dr. Modugno Giuseppe	Ospedale Civile Vittorio Emanuele II	Bisceglie
Dr. Moizi Maurizio	Ospedale di Sondrio - ASST Valtellina e Alto Lario	Sondrio
Dr. Napoletano Cosimo	Ospedale Civile Giuseppe Mazzini	Teramo
Dr. Nassiacos Daniele	Ospedale di Saronno - ASST Valle Olona	Saronno
Dr. Nicolis Daniele	Ospedale Pieve di Coriano - ASST di Mantova	Pieve di Coriano
Dr. Noussan Patrizia	Ospedale San Giovanni Bosco	Torino
Dr. Pagliani Leopoldo	Ospedale Riabilitativo di Motta di Livenza	Motta di Livenza
Dr. Paloscia Leonardo	Ospedale Civile Spirito Santo	Pescara
Dr. Paloscia Leonardo	Ospedale Civile Spirito Santo	Pescara
Dr. Pardi Stefano	Ospedale Santa Scolastica di Cassino-ASL di Frosinone	Cassino
Dr. Passamonti Enrico	Ospedale di Cremona - ASST di Cremona	Cremona
Dr. Pattacini Corrado	Centro TAO Ospedale Di Vaio	Fidenza
Dr. Piacenti Marcello	Fondazione Toscana G. Monasterio Dip. Elettrofisiologia Interventistica	Pisa
Dr. Piemontese Carlo	Ospedale S. Anna - ASST Lariana	Como
Dr. Piovaccari Giancarlo	Ospedale Infermi	Rimini
Dr. Porcu Maurizio	Azienda Ospedaliera Brotzu	Cagliari
Dr. Ramondo Angelo	Ospedale San Bortolo	Vicenza
Dr. Rebullà Eduardo	Casa di Cura Candela - Dipartimento di Cardiologia	Palermo
Dr. Reggiani Albino	Ospedale di Mantova - ASST di Mantova	Mantova
Dr. Renda Giulia	Ospedali Riuniti SS. Annunziata	Chieti
Dr. Riccardi Riccardo	Ospedale Edoardo Agnelli	Pinerolo
Dr. Riccioni Graziano	Ospedale San Camillo De Lellis	Manfredonia
Dr. Rigo Fausto	Ospedale dell'Angelo	Mestre
Dr. Rillo Mariano	Casa di Cura Villa Verde	Taranto
Dr. Risaliti Filippo	Nuovo Ospedale di Prato - Santo Stefano Dip. Area Medica	Prato
Dr. Romano Ilaria	Ospedale Bassini - ASST Milano Nord	Cinisello Balsamo
Dr. Rubino Gaspare	Ospedale Paolo Borsellino	Marsala
Dr. Saccà Salvatore	Ospedale Civile di Mirano	Mirano
Dr. Sangiuolo Raffaele	Ospedale Buonconsiglio Fatebenefratelli	Napoli
Dr. Sanmartino Antonio	Ospedale Humanitas Gardenigo U.O. Cardiologia	Torino
Dr. Santi Roberto	A.O. Nazionale SS. Antonio Biagio e Cesare Arrigo	Alessandria
Dr. Sarli Giovanni	Ospedale di Frascati - Cardiologia	Frascati
Dr. Sarullo Filippo Maria	Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli	Palermo
Dr. Scaccia Alberto	Ospedale SS. Trinità di Sora-ASL di Frosinone	Sora
Dr. Scherillo Marino	Ospedale Civile Rummo	Benevento
Dr. Scipione Pietro	Ospedale Fabriano - ASUR Marche	Fabriano
Dr. Senatore Gaetano	Ospedale Civile di Ciriè	Ciriè
Dr. Sganzerla Paolo	Ospedale Treviglio Caravaggio - ASST Bergamo Ovest	Treviglio
Dr. Sibillio Gerolamo	Ospedale Santa Maria delle Grazie	Pozzuoli
Dr. Solimene Francesco	Clinica di Montevergine-ASL di Avellino	Mercogliano
Dr. Sollazzo Vito	Ospedale Civile Ospedale Masselli-Mascia	San Severo

(continua)

Centri e sperimentatori italiani dello studio ETNA-AF Europe (segue)

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città
Dr. Stabile Giuseppe	Clinica Mediterranea	Napoli
Dr. Storti Cesare	Istituto Città di Pavia - Cardiologia	Pavia
Dr. Terrosu Pierfranco	Ospedale SS. Annunziata	Sassari
Dr. Trianni Massimo	Cittadella della Salute	Lecce
Dr. Urbinati Stefano	Ospedale di Bellaria	Bologna
Dr. Valle Roberto	Ospedale di Chioggia	Chioggia
Dr. Vannucchi Vieri	Ospedale Santa Maria Nuova	Firenze
Dr. Varbella Ferdinando	Ospedale degli Infermi di Rivoli	Torino
Dr. Verlato Roberto	Ospedale di Camposampiero	Camposampiero
Dr. Vetrano Alfredo	Ospedale S. Anna e S. Sebastiano	Caserta
Dr. Villani Giovanni Quinto	Ospedale Guglielmo da Saliceto	Piacenza
Dr. Zacà Valerio	Ospedale Le Scotte	Siena
Dr. Zennaro Mauro	Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense	Modena

BIBLIOGRAFIA

- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med* 2006;4:104-8.
- Camporese G, Simioni P, Bernard E. Primo anno di edoxaban in Italia: dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. *Patient and Cardiovascular Risk* 2018;2:3-10.
- European Medicines Agency. Lixiana: summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf [accessed January 7, 2019].
- De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al. Design and rationale of the Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with Atrial Fibrillation in Europe (ETNA-AF Europe) study. *J Cardiovasc Med* 2019;20:97-104.
- Riva L, Diemberger I, Di Pasquale G, Attena E, Sangiuolo R, De Caterina R. Lo studio ETNA-AF: dati basali della popolazione italiana e confronto con la popolazione europea nei pazienti affetti da fibrillazione atriale trattati con edoxaban. *G Ital Cardiol* 2019, in corso di stampa. doi: 10.1714/99999.31990.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:2119-26.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in pa-

tients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.

- Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants compared with optimally acenocoumarol anticoagulated “real-world” in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2018;122:785-92.
- Riumallo-Herl C, Canning D, Salomon JA. Measuring health and economic wellbeing in the Sustainable Development Goals era: development of a poverty-free life expectancy metric and estimates for 90 countries. *Lancet Glob Health* 2018;6:e843-58.
- Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al.; GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132-40.
- Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al.; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace* 2018;20:747-57.
- Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al.; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007633.
- 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 (PREVER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.

- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al.; GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:777-85.
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjædgaard 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.
- Nielsen TB, Skjøth F, Søgaard M, Kjædgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
- Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;17:187-93.
- Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J* 2007;83:16-20.
- Kato ET, Goto S, Giugliano RP. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev* 2019;49:115-24.
- An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke* 2017;19:3-10.

- 23.** Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, Lip GY, Califf RM, Lopes RD. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining "real-world data" within the broader data universe. *Eur Heart J* 2018;39:2932-41.
- 24.** Helmert S, Marten S, Mizera H, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Thrombolysis* 2017;44:169-78.
- 25.** Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2015;113:1247-57.
- 26.** Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115:939-49.
- 27.** Walker DM, Gale CP, Lip G, Martin-Sanchez FJ, et al. Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:176-93.