

Il trattamento di pazienti molto anziani con fibrillazione atriale non valvolare. La preziosa opportunità offerta dai Nuovi Anticoagulanti Orali, da usare con attenzione

Treatment of very old patients with non valvular atrial fibrillation. The valuable opportunity offered by New Oral Anticoagulants, to be cautiously used

Francesco Orso¹, Riccardo Barucci¹, Stefania Fracchia¹,
Giulio Mannarino¹, Alessandra Pratesi¹, Francesco Fattiolli²

ABSTRACT: *Treatment of very old patients with non valvular atrial fibrillation. The valuable opportunity offered by New Oral Anticoagulants, to be cautiously used. F. Orso, R. Barucci, S. Fracchia, G. Mannarino, A. Pratesi, F. Fattiolli.*

Atrial Fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia and its incidence increases with age reaching a 10% prevalence in the oldest old. Patients with AF have a five-fold increase in the risk of stroke. Current guidelines on AF management recommend the prescription of oral anticoagulant therapy in patients at medium and high risk of thromboembolic events. Advanced age is a risk factor for stroke in AF, but despite clear evidences a high rate of OAT under prescription is reported and particularly in the oldest old. Among the main causes of this phenomenon an enhanced risk of bleeding is often reported: this due to several factors: risk of falls, the presence of comorbidity and polypharmacy and a reduction in compliance and adherence that are common in the elderly. In recent years the international

scenario in the management of OAT has significantly changed since the introduction of the new oral anticoagulants (NOA): Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, and two oral factor Xa inhibitors Rivaroxaban and Apixaban, which have all been tested in randomized clinical trial (RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE) which have demonstrated non inferiority compared to warfarin in the prevention of thromboembolic events with an optimal safety profile. NOA could be an important therapeutic opportunity for stroke prevention in elderly patients with AF even if the substantial differences in mean age, anthropometric measures and comorbidity of the patients enrolled in these trials compared with those of the real world setting, oblige some caution and discussion.

Keywords: *atrial fibrillation, new oral anticoagulants, warfarin, stroke, thromboembolic events, elderly.*

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 151-160.

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze: ¹ SOD Cardiologia e Medicina Geriatrica; ² SOD Riabilitazione Cardiologica.

Corresponding author: Prof. Francesco Fattiolli; Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica Università di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, SOD Riabilitazione Cardiologica, Via delle Oblate 4, 50141 Florence, Italy; E-mail address: francesco.fattiolli@unifi.it

La fibrillazione atriale: focus sull'oldest old

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e la sua incidenza aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo una prevalenza del 10% nei pazienti di età ≥ 80 anni e del 18% oltre gli 85 anni [1]; in base ai cambiamenti demografici in atto nei paesi ad alto e medio reddito, entro il 2050 circa il 50% dei pazienti affetti da FA avrà un'età superiore agli 80 anni. I pazienti affetti da FA presentano un rischio di essere colpiti da ictus cinque volte maggiore rispetto alla popolazione normale ed uno stroke su cinque è attribuibile a tale aritmia. L'ictus ischemico correlato a FA è spesso fatale ed i pazienti che sopravvivono presentano un elevato rischio di disabilità, nonché un maggior rischio di recidiva [2]. Le attuali Linee Guida sulla FA della Società Europea di

Cardiologia (ESC) raccomandano nei pazienti a medio ed alto rischio di eventi tromboembolici la terapia anticoagulante orale (TAO), mentre nei pazienti a basso rischio risulta indicata la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico o nessuna terapia [2]. In soggetti di età >75 anni affetti da FA il rischio annuo di tromboembolismo si attesta attorno al 4%, per cui, in assenza di un eccessivo rischio emorragico, viene posta indicazione alla TAO, che in questi soggetti risulta prescritta in misura ampiamente ridotta.

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) possono rappresentare una valida opzione terapeutica per pazienti anziani e molto anziani affetti da FA non valvolare. Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare le evidenze sull'impiego dei NAO in questa categoria di pazienti, evidenziando i potenziali benefici ed anche i rischi legati al loro impiego.

Gestione e trattamento farmacologico della fibrillazione atriale nel paziente anziano

Malgrado le evidenze scientifiche ed i documentati benefici clinici, molti studi hanno dimostrato che la TAO è poco prescritta nei pazienti in età geriatrica. Dati del registro REPOSI che includeva pazienti anziani ricoverati in reparti di medicina interna con diagnosi di FA all'ingresso, identificano l'età avanzata (>80 anni) come predittore indipendente di mancata prescrizione della terapia anticoagulante [3]. Nello studio ATRIA [4] nei pazienti anziani con FA non valvolare, la TAO era usata solo nel 60% degli individui tra 65-84 anni e solamente nel 35% di quelli con più di 85 anni. Dati sostanzialmente sovrapponibili si ritrovano nel registro ATA-AF che, pur suggerendo un'influenza del setting assistenziale nella sottoprescrizione della TAO in pazienti affetti da FA non valvolare ad alto rischio (46.5% medicina vs 65.9% cardiologia $p < 0.001$), riportano una correlazione inversa tra prescrizione di TAO ed età avanzata che è risultata essere anche in questo caso fattore predittivo indipendente di non prescrizione (età ≥ 75 vs 65-74 anni $p < 0.001$) [5]. L'età avanzata rappresenta dunque uno dei principali predittori di mancata profilassi con anticoagulanti [6], sebbene questi siano generalmente ben tollerati ed efficaci anche nella popolazione anziana e molto anziana nel prevenire gli eventi cerebrovascolari [7].

Spesso al posto della terapia anticoagulante orale viene prescritta terapia antiaggregante con aspirina a dosaggi variabili da 75 mg a 300 mg o con aspirina associata a clopidogrel 75 mg. Nello studio BAFTA (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) nei pazienti in età >75 anni con FA, l'uso del warfarin riduceva significativamente l'incidenza degli eventi primari (ictus, embolia sistemica) rispetto all'aspirina, senza un significativo incremento dei sanguinamenti maggiori [7]. Una metanalisi che ha incluso quasi trentamila pazienti (età media 71 anni) con FA non valvolare ha dimostrato una chiara superiorità del warfarin rispetto alla terapia antiaggregante nel ridurre la frequenza dell'ictus cardioembolico (approssimativamente del 40%), con un minor rischio di emorragie extracraniche [8] che, soprattutto a livello gastrointestinale, si associano ad una elevata morbilità e mortalità nella popolazione anziana. Anche alla luce di questi dati le Linee Guida ESC sulla gestione dei pazienti affetti da FA hanno ristretto l'indicazione all'utilizzo dell'aspirina nella prevenzione degli eventi cardioembolici solo ai pazienti che rifiutano la terapia anticoagulante e come seconda scelta rispetto all'associazione aspirina/clopidogrel nei pazienti con rischio di sanguinamento non basso [2]. Questa associazione, nello studio ACTIVE A, si è infatti dimostrata superiore rispetto al trattamento con sola aspirina determinando una riduzione del 28% nella frequenza di ictus ischemici anche se al prezzo di un incremento significativo dei sanguinamenti maggiori [9]. Tuttavia l'associazione aspirina/clopidogrel è risultata inferiore nello studio ACTIVE W nel confronto con warfarin sulla prevenzione degli eventi cardioembolici senza una significativa differenza in termini di sanguinamento nei due bracci di trattamento, ed è quindi da considerare come seconda scelta rispetto alla terapia anticoagulante [10].

La terapia anticoagulante nei soggetti anziani: focus sulle motivazioni principali della ridotta prescrizione

L'età avanzata rappresenta un fattore di rischio indipendente di eventi trombotici, insieme alla presenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, pregresso stroke/TIA, condizioni ad elevata incidenza nella popolazione anziana [11]. La correlazione tra età e rischio trombotico viene coerentemente sottolineata nel principale score di rischio di eventi tromboembolici utilizzato nei pazienti con FA non valvolare (CHA₂DS₂-VASc), in cui all'età ≥ 75 anni viene assegnato un punteggio di 2, allo stesso livello dell'item "pregresso ictus/TIA" [12]. La conseguenza di questa valutazione del rischio dovrebbe tradursi in una maggiore attenzione per la profilassi anticoagulante nella popolazione anziana, mentre si osserva un ridotto trattamento per le ragioni che sono illustrate di seguito.

Età e rischio di sanguinamento

Il rischio di sanguinamento è una delle motivazioni principali del non utilizzo di anticoagulanti nei soggetti molto anziani. Una recente analisi retrospettiva di coorte condotta nel Regno Unito su oltre ottantamila pazienti, mostra come l'età >80 anni risulti un fattore indipendentemente associato alla non prescrizione di TAO [13]. I dati epidemiologici dimostrano che gli eventi emorragici hanno un'incidenza che aumenta con l'età [14], anche indipendentemente dalle terapie in corso [7, 15]; inoltre, nello strumento di valutazione del rischio emorragico maggiormente utilizzato (HAS-BLED) l'età >65 anni aumenta di un punto il punteggio totale dello score [16]. Nonostante ciò, i dati di letteratura non sono concordi sulla presenza di una correlazione tra età e rischio emorragico e solo alcuni degli studi disponibili hanno evidenziato una associazione di rischio indipendente tra età avanzata e incidenza di sanguinamento. Le popolazioni studiate hanno incluso pazienti in terapia con warfarin, in terapia con warfarin versus ASA e in terapia con warfarin versus altri anticoagulanti. In uno studio scandinavo prospettico di coorte l'età avanzata e la presenza di ulcera peptica risultavano essere gli unici due indicatori associati a sanguinamenti maggiori/fatali in analisi multivariata, con un incremento per anno rispettivamente del 4% e del 5% [17], in accordo con precedenti dati di metanalisi [18].

Evidenze più recenti sembrerebbero tuttavia confutare l'esistenza di una associazione indipendente tra età e sanguinamenti. Sia lo studio BAFTA [7], che il WASPO (The Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF) [19] – entrambi trial clinici randomizzati Warfarin versus ASA – dimostrano come non vi sia una differenza significativa nel rischio di emorragie maggiori anche nelle fasce di età rispettivamente >75 anni e >80 anni. Un ampio studio prospettico condotto in Italia (EPICA) su oltre quattromila ultraottantenni in TAO, conferma che in analisi multivariata competitiva restano indipendentemente associati al rischio di sanguinamento solo la presenza di neoplasia in fase attiva, la storia di pregressi sanguinamenti e la storia di cadute, tanto che gli autori concludono che

l'età non è un fattore di rischio indipendente [20]. Anche in uno studio di coorte prospettico, condotto in una popolazione simile per caratteristiche clinico-epidemiologiche [21], all'analisi multivariata l'età non risultava associata a un maggior rischio di sanguinamento, a differenza di polifarmacologia, INR fuori range, scarsa educazione alla terapia anticoagulante. La mancanza di omogeneità dei risultati di questi studi lascia comunque ancora irrisolto il quesito dell'associazione indipendente tra età e sanguinamento.

Rischio di caduta e rischio di sanguinamento

Il rischio di caduta è un altro frequente motivo di mancata prescrizione della terapia anticoagulante in soggetti molto anziani con FA. In un ampio studio retrospettivo nel quale sono stati arruolati circa 1200 pazienti ad elevato rischio di caduta e quasi 20.000 pazienti con FA [22] di cui il 48% in TAO, è stato dimostrato che i pazienti ad elevato rischio di cadute mostravano una aumentata incidenza di emorragie intracraniche traumatiche rispetto a quelli a basso rischio. Inoltre, negli stessi pazienti, la mortalità a 30 giorni dopo una emorragia intracranica era significativamente più elevata nei pazienti a cui era stato prescritto il warfarin. Tuttavia, malgrado l'attesa associazione tra rischio di caduta ed emorragia intracranica, gli stessi autori hanno osservato che i pazienti a maggiore rischio di caduta e con un concomitante alto rischio tromboembolico beneficiavano della terapia anticoagulante con una riduzione del rischio relativo del 25% per morte extraospedaliera, ospedalizzazione per ictus ischemico, infarto miocardico ed emorragia.

In una metanalisi è stato dimostrato che per i pazienti anziani con FA la scelta della terapia medica ottimale per la prevenzione dell'ictus ischemico dipende da molti fattori tra cui l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, il diabete o un precedente attacco ischemico; tuttavia la propensione a cadere non rientra tra questi [23]. In una persona che assume warfarin, le emorragie subdurali correlate alle cadute sono ritenute estremamente infrequenti; nei pazienti anziani con FA e rischio cardioembolico maggiore del 6% all'anno, il beneficio della terapia anticoagulante è decisamente superiore rispetto al rischio di sviluppare emorragie maggiori. È stato calcolato che un anziano dovrebbe cadere più di 300 volte all'anno per superare il beneficio clinico derivante dalla terapia con warfarin. Anche in un recente studio prospettico [24] che ha coinvolto pazienti con età media di 72 anni dimessi con TAO, dei quali circa il 60% ad elevato rischio di caduta, non corrispondeva un elevato rischio di sanguinamenti maggiori a distanza di 12 mesi.

In ogni caso, una delle principali limitazioni di questi studi risiede nel fatto di non definire in maniera univoca e sistematica il rischio di caduta.

Rischio emorragico e tromboembolico: gli strumenti di valutazione

Rischio emorragico

Alcuni dei fattori di rischio per lo sviluppo di emorragie maggiori sono l'età, la comorbidità e la polifarmacoterapia: frequentemente gli eventi emor-

ragici maggiori sono causati da specifici fattori come l'uso di antiinfiammatori non steroidei, antiaggreganti, steroidi o abuso alcolico che, se evitati, possono ridurre grandemente il rischio [1].

Nel corso degli anni sono stati sviluppati vari strumenti per il calcolo del rischio emorragico; tra i principali vi sono HAS-BLED [25], ATRIA [26] ed HEMORR₂HAGES [27].

HAS-BLED [Hypertension, Abnormal Liver/Renal Function, Stroke History, Bleeding Predisposition, Labile INRs, "Elderly" (Age >65), Drugs/Alcohol Usage] deriva dall'analisi del rischio emorragico di una rilevante coorte di pazienti del registro Euro Heart Survey on atrial fibrillation [28] della ESC nel quale sono stati arruolati più di 5000 pazienti (età media 66 anni) sia ambulatoriali che ospedalizzati, provenienti da 35 paesi, con un follow-up di circa un anno. La principale forza di questo strumento risiede nella facilità di utilizzo in quanto le informazioni per il calcolo del punteggio possono essere rapidamente disponibili. Le principali limitazioni [25] sono legate alla brevità del periodo di follow-up della survey, con una probabile sottostima della frequenza di sanguinamento e dall'elevato numero di pazienti persi al follow-up (circa il 25%) costituiti da soggetti con comorbidità, trasferiti nelle nursing home o deceduti che, per quanto affermato dagli stessi autori, erano rappresentati in prevalenza da soggetti molto anziani.

ATRIA (The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation study) derivato dall'omonimo studio è uno score di rischio emorragico contenente solamente cinque variabili (anemia, insufficienza renale, età, ipertensione e anamnesi positiva per emorragie maggiori) [15]. La frequenza dei sanguinamenti maggiori varia dallo 0,4% (0 punti) al 17,3% (10 punti) all'anno. Sono state sviluppate tre categorie: pazienti a basso rischio (0-3 punti con 0,8% di frequenza di sanguinamento maggiore), rischio intermedio (4 punti, rischio 2,6%) e rischio elevato (5-10 punti, rischio 5,8%) [15].

HEMORR₂HAGES deriva dall'analisi del National Registry of Atrial Fibrillation [27]. È composto da 11 variabili a cui viene assegnato un punto ad eccezione dell'anamnesi positiva per sanguinamenti maggiori a cui viene dato un punteggio di 2.

Il confronto tra i tre strumenti effettuato su una coorte di pazienti con FA arruolati nello studio AMADEUS, ha dimostrato una modesta capacità di predire eventi emorragici di tutti e tre gli score nell'individuare il sanguinamento clinicamente rilevante, con una migliore qualità di HAS-BLED che è l'unico ad avere una significativa performance predittiva per emorragia intracranica [29]. Questi risultati supportano l'indicazione ad utilizzare HAS-BLED come score di valutazione del rischio emorragico come raccomandato dalle ultime Linee Guida ESC [2], con non marginali limitazioni per l'utilizzo nei molto anziani citata in precedenza.

Rischio tromboembolico

Anche l'identificazione di vari fattori di rischio per l'ictus cardioembolico in pazienti con FA ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di numerosi score di rischio. Il più semplice è il

CHADS₂ [30], costituito da 5 variabili: Cardiac failure, Hypertension, Age (>75 anni), Diabetes, Stroke. Il punteggio massimo raggiungibile è 6, con una frequenza di ictus cardioembolico per anno che va da 1,9% (0 punti) a 18,2% (6 punti). Negli studi di popolazione, l'applicazione di questo punteggio ha generato un esteso gruppo di pazienti con rischio intermedio (circa il 60% del campione con punteggio 1-2) per cui si è reso necessario un nuovo strumento che riuscisse a stratificare meglio questa categoria di soggetti. È stato elaborato il **CHA₂DS₂-VASc** score [31] che include: Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (2 punti), Diabetes, Stroke (2 punti), Vascular disease, Age 65-74, and Sex category (femmina). Analogamente al CHADS₂, con un punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 è indicata la terapia anticoagulante orale, con punteggio = 1 è da preferire la terapia anticoagulante orale, con punteggio = 0 aspirina o nessuna terapia; da sottolineare che nello strumento il peso dell'item "età ≥75 anni" è di 2 punti.

I NAO nella fibrillazione atriale non valvolare

Negli ultimi due anni lo scenario internazionale sulla gestione dell'anticoagulazione nella FA ha subito un significativo cambiamento, grazie alla commercializzazione dei Nuovi Anticoagulanti Orali: Dabigatran, inibitore orale della trombina, Rivaroxaban ed Apixaban, inibitori orali del fattore Xa. I principali studi che hanno portato alla validazione di que-

sti farmaci (RELY per Dabigatran; ROCKET-AF per Rivaroxaban; ARISTOTLE per Apixaban) [32-34] sono stati condotti per dimostrare la non inferiorità e/o superiorità in confronto al warfarin nella prevenzione dell'ictus nella FA non valvolare, escludendo i pazienti portatori di protesi valvolare e valvulopatia reumatica. Gli end point primari di efficacia erano rappresentati dalla riduzione di stroke ed embolia sistemica. I tre farmaci hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al warfarin; ad esempio il Dabigatran, al dosaggio di 150 mg BID, ha dimostrato la superiorità soprattutto sulla riduzione dell'ictus ischemico e della mortalità per cause vascolari. Le tre molecole sono risultate sicure, con riduzione dei sanguinamenti maggiori soprattutto intracranici, di facile somministrazione e gestione. Negli studi ARISTOTLE e RELY, l'outcome primario era il sanguinamento maggiore, mentre nel ROCKET-AF era dato dall'associazione fra sanguinamenti maggiori e minori. I criteri di inclusione/esclusione dei tre studi erano abbastanza omogenei e la popolazione dei soggetti inclusi era simile per età, percentuale di donne, peso medio e storia di pregresso infarto miocardico. I pazienti arruolati nell'ambito del ROCKET-AF erano più comorbosi rispetto a quelli inclusi negli altri trial come risulta dalla Tabella 1: la quota di diabete mellito, insufficienza cardiaca e pregressa malattia trombo-embolica era molto più alta, con una percentuale elevata (87%) di pazienti con CHADS₂ ≥3. In questo gruppo di pazienti una metanalisi [35] sembrava indicare un minor numero

Tabella 1. - Caratteristiche delle popolazioni arruolate nei trial sui NAO (RE-LY/Dabigatran; ROCKET-AF/Rivaroxaban; ARISTOTLE/Apixaban)

Caratteristiche	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 20 mg	Apixaban 5 mg
Arruolati	6015	6076	7131	9120
Età (anni ± DS)	71.4±8.6	71.5±8.8	Mediana 73	69.1±9.6
Età > 75 anni*	41	43	31	
Età > 80 anni*	17	25	NR	
Peso Kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.1	82
Donne*	35.7	36.8	39.7	35.5
FA parossistica*	32.1	32.6	17.5	15.1
FA persistente/permanente*	67.8	67.4	81.1	84.9
Pregresso ictus/TIA*	19.9	20.3	54.9°	19.2°
Pregresso IMA*	16.8	16.9	16.6	14.5
Insufficienza cardiaca*	32.2	31.8	62.6	35.5
Diabete mellito*	23.4	23.1	40.4	25.0
Ipertensione*	78.8	78.9	90.3	87.3
CHADS2 score ≥ 3*	32.7	32.6	87.0	30.2
GFR < 50 ml/min*	17	19	16.5	

*= %

di emorragie maggiori con Apixaban rispetto a Dabigatran e Rivaroxaban. La probabilità di interruzione del farmaco era sovrapponibile nei tre studi indipendentemente dal farmaco utilizzato: in un follow up di 24 mesi la percentuale di interruzioni di terapia era del 21.2% per Dabigatran 150 mg (vs 16.6% per warfarin), del 34.7% per Rivaroxaban (vs 33.5% per warfarin) e del 25.3% per Apixaban (vs 27.5% per warfarin). Alla luce di questi risultati i NAO sono stati inclusi nelle Linee Guida ESC [1] come anticoagulanti orali alternativi ai dicumarolici nella FA non valvolare con CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (IA) o ≥ 1 (IIaB), soprattutto nei pazienti con effetti collaterali ai dicumarolici o difficoltà nel mantenere o monitorizzare il range terapeutico di INR.

I NAO negli oldest old: efficacia e sicurezza

Se confrontiamo le caratteristiche generali dei pazienti arruolati nei tre grandi trial sui NAO con quella dei pazienti dell'ampio registro italiano che maggiormente si avvicina al mondo reale (ATA-AF) [5] colpisce la differenza di età: nel registro ATA-AF, l'età media è di 77 anni, con una elevata percentuale di ultraottantenni che rappresentano più di un terzo della casistica, mentre l'età media dei pazienti nei trial è decisamente inferiore (70 anni, 71 anni e 73 anni circa rispettivamente per ARISTOTLE, RELY e ROCKET AF) (Tabella 2). Questa osservazione conferma la distanza che, in generale, intercorre tra il "mondo degli studi clinici" ed il "mondo reale" quando si considerano i risultati nella prospettiva della applicabilità alla popolazione anziana. Anche

recentemente è stato calcolato come in oltre due terzi dei trial l'età media non superi i 73 anni, e che oltre il 75% dei soggetti vengono esclusi per comorbidità, di fatto la popolazione di anziani "fragili" che al di sopra degli 80 anni può rappresentare dal 15 al 30% degli individui [36-37].

Allo scopo di valutare quanto i risultati siano applicabili anche agli anziani, i risultati sugli outcome di efficacia (stroke/tromboembolismo) e sicurezza (emorragie intracraniche e sanguinamenti maggiori) di RELY, ARISTOTLE, ROCKET-AF, sono stati confrontati con quelli ottenuti nel sottogruppo dei pazienti ultra75enni e ultra80enni. I risultati generali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti dai pazienti di età più avanzata: per l'efficacia è mantenuta la superiorità o non inferiorità rispetto a warfarin e per la sicurezza è mantenuta la superiorità rispetto a warfarin nell'incidenza di emorragie intracraniche. Per quanto riguarda invece i sanguinamenti maggiori extracranici i risultati rimangono sovrapponibili in ARISTOTLE e ROCKET-AF mentre in RELY i dati relativi agli anziani si discostano significativamente dai risultati generali dello studio: il rischio di emorragie maggiori extracraniche negli anziani è significativamente più elevato nel braccio randomizzato a Dabigatran 150 mg BID rispetto a warfarin; nel braccio Dabigatran 110 mg BID è mantenuto solo un trend di significatività a favore di warfarin su questo outcome di sicurezza. Da qui l'indicazione a preferire la dose ridotta di Dabigatran per età >80 anni, ed a valutare l'indicazione a ridurre la dose in base al rischio individuale nei pazienti tra 75 e 80 anni. Tuttavia, nonostante queste

Tabella 2. - Caratteristiche delle popolazioni con FA arruolate in alcuni registri nazionali ed internazionali

Caratteristiche	PREFER (47)	PREFER Italia	RECORDAF (48)	GARFIELD (46)	AF-NET (49)	EPICA (20)	ATA-AF (5)
Arruolati	7243	1888	5604	9288	7907	3015	7148
Età media anni	71,5	70,9	66	69,9	68,3	83	77
Età > 75 anni*	44,7	42,1	NR	34		100	
Peso Kg/ BMI	NR	NR	NR	-/27,4	NR	NR	74 \pm 15/ $>$ 25
Donne*	39,8	42,6	42,8	43	38,4	54,9	47
FA parossistica*	30		52,3	28	30,2	NR	24
FA persistente o permanente*	70		47,7	43	52,3	NR	76
Pregresso ictus/TIA*	8,4	6,5	5,7	14	10,5	19,6	14,6
Pregresso IMA*	10,7	11,3	NR	10	13,2	24,4	19,9
Insufficienza cardiaca*	21,3	19,4	25,9	21	36,9	27,4	27,7
Diabete mellito*	22,4	19,2	15,7	21	21,6	18,3	22,4
Ipertensione*	72	75,3	68	78	69,2	75,6	75,2
CHADS ₂ ≥ 2 *	84,1	83,4	NR	55,4	NR	~84	64,2
GFR < 60 *	10	9,3	NR	13	NR	NR	NR

NR = dato Non Riportato * = %

analisi tendenzialmente incoraggianti su efficacia e sicurezza dei NAO, persistono perplessità per la non totale applicabilità dei risultati nella pratica clinica [38]: i soggetti definiti “anziani” nei trial sono diversi in quanto sostanzialmente “più sani” e più “giovani” rispetto ai pazienti del mondo reale: queste differenze che riguardano in particolare il peso, la presenza di comorbidità, di polifarmacoterapia e soprattutto di insufficienza renale, possono determinare ampie variazioni nella risposta al trattamento con i NAO che devono essere valutate con molta attenzione.

Peso

Non ci sono evidenze per considerare valori estremi di peso corporeo come fattore di rischio indipendente per sanguinamento o trombosi (negli score di rischio emorragico e trombotico non viene incluso), tuttavia rientra tra i fattori individuali che influenzano la risposta alle terapie. È noto che l'ampiezza della risposta ai farmaci dipende anche dalla concentrazione del farmaco al sito di azione, che a sua volta è correlata al volume di distribuzione, direttamente proporzionale al peso corporeo. Maggiore è il volume di distribuzione, minore risulta la concentrazione del farmaco nei diversi distretti. Pertanto, per poter generalizzare i risultati dei trial clinici al mondo reale, sarebbe necessaria una omogeneità del peso corporeo (o del BMI) tra popolazione degli studi e popolazione reale. Come si può osservare nella Tabella 1 e nella Tabella 2, il peso medio delle popolazioni dei trial è maggiore di quello della popolazione reale: in ATA-AF il peso medio era di 74 Kg, circa 8 Kg in meno rispetto ai trial sui NAO [5]. In RELY il peso non rientra direttamente nei criteri di randomizzazione o di esclusione dallo studio, ma è indirettamente considerato in quanto per il calcolo della clearance della creatinina (CLcr) viene utilizzata la formula di Cockcroft-Gault (esclusi dallo studio i pazienti con CLcr < 30 ml/min). Lo stesso avviene in ROCKET-AF (esclusi dallo studio i pazienti con CLcr < 30 ml/min; pazienti con 30-49 ml/min randomizzati a dose ridotta di rivaroxaban 15 mg OD). Al contrario, in ARISTOTLE il peso rientra direttamente nei criteri di riduzione della dose: i pazienti vengono randomizzati ad apixaban 2.5 mg BID se presenti 2 criteri su 3 tra peso < 60 Kg, età > 80 anni e creatininemia > 1.5 mg/dl, oppure se CLcr 15-29 ml/min anche isolata.

Nelle attuali indicazioni al trattamento sono presenti le seguenti raccomandazioni per i 3 farmaci, non derivanti tuttavia da specifiche osservazioni sperimentali:

- Dabigatran: “non è necessario un aggiustamento della dose, ma si raccomanda uno stretto controllo clinico in pazienti con peso < 50 Kg.”
- Rivaroxaban: “I valori estremi di peso corporeo (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo un'influenza ridotta sulle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (meno del 25%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose”.
- Apixaban: “la dose raccomandata è 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con almeno due delle seguenti caratteristiche: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg, o creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dl”.

Anche relativamente al peso corporeo, i risultati dei trial vanno considerati con cautela proprio per la mancanza di omogeneità tra le caratteristiche dei pazienti studiati e dei pazienti del mondo reale.

Comorbidità e polifarmacoterapia

I pazienti arruolati nei trial clinici sui NAO presentavano un limitato numero di comorbidità, caratteristica qualificante invece, assieme alla polifarmacoterapia, il profilo clinico degli oldest old. I fattori di esclusione erano rappresentati oltre che dalle valvulopatie, dalla presenza di anemia, trombocitopenia, concomitante terapia antiaggregante e comorbidità tali da determinare ridotta aspettativa di vita rispetto alla durata del trial (solo in RE-LY), insufficienza renale severa oltre ad anamnesi positiva per ictus a 14 gg di distanza e a 3/6 mesi nei casi di stroke severo (quest'ultimo non presente per ARISTOTLE dove criterio di esclusione era la presenza di stroke nei 7 gg precedenti). Per la terapia farmacologica, in ROCKET-AF vi sono limitate le informazioni sulla terapia farmacologica; i pazienti arruolati in RELY ed ARISTOTLE ricevevano farmacoterapia multipla, tuttavia dai dati pubblicati non risulta chiaramente la reale entità della terapia in atto e delle combinazioni presenti [6, 38].

Non esistono dati circa la maggiore sicurezza ed efficacia dei NAO nei pazienti con storia di sanguinamento intra o extracranico pregresso, in quanto tale dato anamnestico rappresentava un criterio di esclusione dalla sperimentazione clinica di Dabigatran e Rivaroxaban (in ARISTOTLE il 16.7% dei pazienti presentava anamnesi positiva per sanguinamento ma non ne viene specificata la tipologia e se vi fossero criteri di esclusione per questo item). Sempre nelle Tabelle 1 e 2 vengono sintetizzate le comorbidità dei pazienti arruolati nei trial sui NAO e nei vari registri che hanno incluso pazienti in età geriatrica.

Insufficienza renale

Numerosi studi hanno dimostrato che una peggior funzione renale è associata con un maggior rischio di sanguinamento durante terapia anticoagulante e ciò ha determinato la controindicazione all'utilizzo dei NAO in presenza di filtrato glomerulare al di sotto di 30 ml/kg/min. Nei pazienti anziani l'età è notoriamente associata ad un progressivo peggioramento della funzione renale [39]: infatti lo score HASBLED include sia l'età che la funzione renale e viene incluso come criterio di eleggibilità all'utilizzo dei NAO e più in generale alla terapia anticoagulante [16]. Nei trial la percentuale di pazienti con filtrato glomerulare (FG) < 50 ml/Kg/min era del 17% in ARISTOTLE, 19% in RELY, 20-22% in ROCKET-AF [32-34], in accordo con l'età media dei pazienti. Nel mondo reale la situazione è molto diversa: nel registro EPICA, che ha incluso un elevato numero di pazienti ultraottantenni con FA, il FG era in più del 60% dei casi < 50 ml/Kg/min [3].

Uno dei principali problemi è quale sia il metodo migliore per stimare il FG, sapendo che la creatininemia è sicuramente un parametro non sufficientemente attendibile [40] in particolare nel paziente anziano, in quanto le formule più utilizzate, Cockcroft-Gault formula (C-G), Modification of Diet in Renal

Disease (MDRD) equation [41] e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [42] non sono state validate nei soggetti in età geriatrica. Sappiamo che nel paziente anziano la C-G tende a sottostimare la funzione renale, mentre l'MDRD a sovrastimarla nei casi di insufficienza renale moderata-severa; differenza che tende a ridursi in caso di funzione renale conservata. Uno studio [39] condotto su 1414 ultraottantenni, ha sottolineato che utilizzare MDRD invece che C-G come metodica per la valutazione del FG al fine di individuare i pazienti cui somministrare Rivaroxaban o Dabigatran, ampliava il numero degli eleggibili a terapia (+14,9% per Dabigatran, solo 0,3% per Rivaroxaban con limite inferiore 15 ml/kg/min), ma anche il numero dei sanguinamenti. Inoltre, se veniva usato MDRD c'era un alto numero di sovraddosaggio di Rivaroxaban (+13,5%). Ciò a dimostrare che è necessario servirsi della più rigida formula di C-G per individuare pazienti da escludere per il trattamento con NAO, e in maniera indiretta che la funzione renale è correlata con un maggior rischio di sanguinamento soprattutto con questa categoria di farmaci che hanno escrezione, anche e talora prevalentemente, renale. Gli autori suggeriscono anche che la C-G non solo deve essere utilizzata nei pazienti di età > 80 anni, ma anche nei pazienti di peso < 60 kg, in cui spesso il calo ponderale è associato a perdita di massa magra e a sarcopenia, condizioni che oltretutto conducono ad una riduzione della creatinemia e quindi ad una sottostima di una eventuale disfunzione renale.

Il profilo di sicurezza del warfarin è probabilmente maggiore nei pazienti con insufficienza renale. In realtà però, uno studio [40] condotto su pz ultraottantenni (range di età 80-102) ha dimostrato che anche con dicumarolici l'insufficienza renale è correlata con un rischio di sanguinamento statisticamente significativa in pazienti con FG <30 ml/min rispetto a quelli con FG >60 ml/min, indipendentemente dalla metodica di misurazione del FG. Inoltre, nel caso fosse usata la FC-G anche un FG di 30-60 ml/min correlava con un rischio significativamente più alto di sanguinamento maggiore.

In sintesi, le LG [2] raccomandano l'uso dei NAO con le seguenti modalità:

- Dabigatran per filtrato >30 ml/min con riduzione di dose a 110 QD con filtrato 30-49 ml/min.
- Rivaroxaban >30 ml/kg/min con riduzione di dose a 15 QD con filtrato 30-49 ml/min.
- Apixaban >30 ml/kg/min con riduzione di dose a 2,5 BID con filtrato 30-49 ml/min.

Viene raccomandata una valutazione basale della funzione renale con successive rivalutazione mediante misurazione del FG 2-3 volte l'anno. Risulta controindicato l'uso dei NAO nei pazienti con FG <30 ml/min [2]. Al contrario, nelle recenti Linee Guida AHA/ACC in pazienti con FG 15-30 ml/min si possono utilizzare, oltre al warfarin, dabigatran 75 mg BID (dosaggio non disponibile in Italia) e rivaroxaban 15 mg QD [43].

Occorre tuttavia specificare che le indicazioni date dalle Linee Guida AHA/ACC sono basate soltanto su estrapolazioni derivate dal profilo farmacocinetico dei NAO e non sulla base dei risultati dei trial clinici.

Confronto tra NAO ed antagonisti della vitamina K: vantaggi e svantaggi nell'oldest old

Se nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K la concentrazione ematica di farmaco può essere monitorata mediante INR con i NAO ciò non avviene. Le interazioni dei dicumarolici sul metabolismo di farmaci ed alimenti sono numerose e ben conosciute, mentre non lo sono altrettanto per quanto riguarda i NAO; è noto che essi sono substrato della glicoproteina P (P-GP, una proteina di membrana con funzione di pompa di efflusso per xenobiotici coinvolta nei processi di resistenza multifarmaco) e che vengono in parte metabolizzati dal gruppo CYP (superfamiglia enzimatica di emoproteine fondamentale per la detossificazione degli xenobiotici ed il metabolismo dei farmaci), che pertanto possono modificarne la concentrazione ematica. Esistono inoltre numerosi farmaci il cui metabolismo è modulato da P-GP, quali carvedilolo, amiodarone, clatritromicina, ciclosporina, altiazem, propafenone, simvastatina, verapamil, rosuvastatina, paclitaxel; non è però noto quanto il metabolismo di tali farmaci possa influenzare la biodisponibilità dei NAO, in quanto non sono stati effettuati finora studi al riguardo eccetto che per volontari sani, le cui caratteristiche in termini di farmacocinetica non sono ovviamente paragonabili a quelle degli oldest old.

Un ulteriore aspetto che viene valorizzato è quello della maggiore aderenza terapeutica con i NAO. Tuttavia per quanto concerne il paziente geriatrico vi sono alcune riserve circa la facilitazione di utilizzo: secondo scheda tecnica, Dabigatran non può essere spezzato o "masticato" e questo può rappresentare una criticità nel paziente anziano affetto da decadimento cognitivo; inoltre Dabigatran non può essere somministrato per sondino naso-gastrico o naso-enterico. L'assenza di indicazione a conservazione in comuni dispenser con gli altri farmaci può infine ulteriormente ridurre la aderenza terapeutica in questa tipologia di pazienti. La breve emivita di Dabigatran ed Apixaban ne richiede una duplice assunzione giornaliera, come noto correlata con un rischio aumentato di incostante assunzione della terapia: il salto di dose può comportare una instabilità di efficacia terapeutica, i cui effetti possono essere amplificati in considerazione della difficoltà al monitoraggio ematico del farmaco rispetto agli antagonisti della vitamina K [38]. Il monitoraggio della anticoagulazione che si può rendere necessario in condizioni di urgenza/emergenza è reso difficoltoso dalla notevole variabilità interindividuale della velocità di eliminazione plasmatica dei NAO in quanto mancano dati farmacocinetici e farmacodinamici, soprattutto nei pazienti molto anziani. Infine, in considerazione della possibilità nell'oldest old di rapida variazione della funzionalità renale, la mancanza del monitoraggio dell'effetto anticoagulante potrebbe in questi soggetti rappresentare un elemento aggiuntivo di rischio [38].

Il problema della aderenza alla terapia nei pazienti anziani si pone per qualsiasi farmaco e diventa prioritario in caso di farmaci salvavita e per di più gravati da possibili severi effetti indesiderati, come gli anticoagulanti. La scarsa aderenza alla terapia farmacologica può essere secondaria a diversi fattori:

decadimento cognitivo, assenza di un care-giver, polifarmacologia, difficoltà pratiche nell'assunzione (ipovisus; disfagia). La Tabella 3 mostra vantaggi e svantaggi generali della terapia con warfarin, che risultano prioritari nel trattamento del paziente anziano, in quanto tendenzialmente meno compliant, comorboso, trattato con polifarmacologia. La Tabella 4 mostra vantaggi e svantaggi della terapia con NAO, sempre con riferimento al paziente anziano.

Conclusioni

Deve essere considerata con molta attenzione la possibilità di generalizzare i risultati dei trial ai pazienti molto anziani e si rendono necessari studi indipendenti di efficacia e sicurezza [44]. Attualmente sono in corso due registri post marketing sugli outcome dei NAO nella popolazione reale: il GLORIA-AF [45] ed il GARFIELD [46]. Recentemente la FDA ha pubblicato un primo report post marketing degli eventi emorragici in pazienti in terapia con Dabigatran versus warfarin, ottenuto tramite dati amministrativi e dati delle assicurazioni: da queste prime informazioni dal mondo reale non ci sarebbe evidenza di un aumentato rischio emorragico del Dabigatran versus warfarin [43].

Al **momento attuale** si ritiene di poter concludere, estrapolando le principali osservazioni riportate dagli autorevoli Autori citati nella rassegna, che **nell'oldest old**:

- Se la terapia con warfarin è gestibile in modo adeguato, non indicazione a switch a NAO.
- Dabigatran è preferibile se la clearance della creatinina è > 50 ml/min.
- Apixaban è preferibile se la clearance della creatinina è 30-50 ml/min;
- Rivaroxaban può essere preferibile quando c'è rischio di ridotta aderenza.
- Sono raccomandabili controlli frequenti della funzione renale e per ogni variazione dello stato clinico.
- È indispensabile una estrema cautela in presenza di comorbidità e/o politerapia.

Riassunto

La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e la sua incidenza aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo nell'oldest old una prevalenza del 10%. I pazienti affetti da FA presentano un rischio di essere colpiti da ictus cinque volte maggiore rispetto alla popolazione nor-

Tabella 3. - Vantaggi e svantaggi degli antagonisti della vitamina K nell'oldest old

VANTAGGI	SVANTAGGI
Compresse divisibili	Risposta scarsamente prevedibile
Esistenza di antidoto	Necessità di monitoraggio INR e finestra terapeutica stretta (INR 2-3)
Possibile monitorare efficacia della terapia con dosaggio INR	Interazioni con numerosi farmaci
Possibile monitorare compliance alla terapia con dosaggio INR	Interazioni con numerosi cibi
<i>Lenta insorgenza/termine di azione: vantaggio per pazienti con aderenza non ottimale</i>	<i>Lenta insorgenza/termine di azione: svantaggio per necessità di bridge therapy iniziale</i>

Tabella 4. - Vantaggi e svantaggi dei NAO nell'oldest old

VANTAGGI	SVANTAGGI
Dosaggio fisso	Assenza di dati su possibilità di dividere/frantumare le compresse
Non necessario monitoraggio	Assenza di test di laboratorio semplici per monitorare aderenza alla terapia
Minori interazioni con cibi/farmaci (dati scarsi)	Assenza di antidoto
<i>Rapida insorgenza/termine di azione: vantaggio per non necessità di bridge therapy</i>	<i>Rapida insorgenza/termine di azione: svantaggio per pazienti con aderenza non ottimale</i>
Unico dializzabile	Somministrazione BID
	Non divisibile (capsule); non dispensabile; non dati su somministrazione per SNG e PEG
	Somministrazione BID
Somministrazione OD	

male. Le attuali Linee Guida sulla FA raccomandano nei pazienti a medio ed alto rischio di eventi tromboembolici l'introduzione di terapia anticoagulante orale (TAO). L'età avanzata rappresenta un fattore di rischio per eventi tromboembolici e malgrado chiare evidenze nei soggetti anziani e molto anziani esiste una sottoprescrizione di TAO. Fra le principali cause di questo fenomeno troviamo la preoccupazione per l'aumentato rischio emorragico in questi pazienti legato a vari fattori quali un maggior rischio di caduta, una ridotta compliance e aderenza ai trattamenti, la presenza di comorbidità e polifarmacoterapia. Negli ultimi anni lo scenario internazionale sulla gestione dell'anticoagulazione nella FA ha subito un significativo cambiamento grazie alla disponibilità dei nuovi anticoagulanti orali (NAO): Dabigatran, un inibitore orale della trombina, e due inibitori orali del fattore Xa, Rivaroxaban e Apixaban, che sono stati testati in trial clinici randomizzati (RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE) che hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus cardioembolico con un ottimo profilo di sicurezza. I NAO potrebbero essere un'importante risorsa terapeutica per la prevenzione dell'ictus tromboembolico nei soggetti anziani anche se le differenze in termini di età media, misure antropometriche e comorbidità dei soggetti anziani arruolati nei trial sopracitati e di quelli del mondo reale impongono cautela e alcune attente riflessioni.

Parole chiave: fibrillazione atriale, nuovi anticoagulanti orali, warfarin, ictus, eventi tromboembolici, anziani.

Bibliografia

1. Sinnaeve PR, Van de Werf F. Do ingredients make the difference?: finding the best cocktail of an anticoagulant with antiplatelets. *Circulation* 2013 Feb 5; 127(5): 566-8.
2. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 Nov; 33(21): 2719-47.
3. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Marengoni A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med* 2010 Dec; 21(6): 516-23.
4. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999 Dec 21; 131(12): 927-34.
5. Di PG, Mathieu G, Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Vescovo G, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013 Sep 10; 167(6): 2895-903.
6. Mannucci PM. Thromboprophylaxis in the oldest old with atrial fibrillation: between Scylla and Charybdis. *Eur J Intern Med* 2013 Jun; 24(4): 285-7.
7. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Aug 11; 370(9586): 493-503.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 Jun 19; 146(12): 857-67.
9. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 May 14; 360(20): 2066-78.
10. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 10; 367(9526): 1903-12.
11. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007 Aug 7; 69(6): 546-54.
12. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124.
13. Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart* 2013 Jan; 99(2): 127-32.
14. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005 Jul 11; 165(13): 1527-32.
15. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006 Aug; 54(8): 1231-6.
16. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jan 11; 57(2): 173-80.
17. Wallvik J, Sjalander A, Johansson L, Bjuhr O, Jansson JH. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007 Jun; 25(2): 123-8.
18. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993 Sep; 95(3): 315-28.
19. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Chaner KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007 Mar; 36(2): 151-6.
20. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011 Aug 16; 124(7): 824-9.
21. Kagansky N, Knobler H, Rimón E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004 Oct 11; 164(18): 2044-50.
22. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005 Jun; 118(6): 612-7.
23. 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 Apr 12; 159(7): 677-85.

24. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, *et al.* Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012 Aug; 125(8): 773-8.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov; 138(5): 1093-100.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, *et al.* A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jul 19; 58(4): 395-401.
27. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, *et al.* Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 Mar; 151(3): 713-9.
28. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, *et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005 Nov; 26(22): 2422-34.
29. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012 Aug 28; 60(9): 861-7.
30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun 13; 285(22): 2864-70.
31. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 Feb; 137(2): 263-72.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361(12): 1139-51.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 15; 365(11): 981-92.
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 8; 365(10): 883-91.
35. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012 Jul 1; 5(4): 480-6.
36. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B, Sanchez-Castellano C, Sanchez-Garcia E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013 May; 61(5): 734-8.
37. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012 Aug; 60(8): 1487-92.
38. Stollberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2013 Dec; 30(12): 949-58.
39. Douville P, Martel AR, Talbot J, Desmeules S, Langlois S, Agharazii M. Impact of age on glomerular filtration estimates. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jan; 24(1): 97-103.
40. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003 Feb 10; 163(3): 356-60.
41. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16; 130(6): 461-70.
42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5; 150(9): 604-12.
43. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Jr., Cigarroa JE, *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. *J Am Coll Cardiol* 2014 Mar 28.
44. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012 Mar 1; 366(9): 864-6.
45. <https://www.gloria-af.com>. 2014. Ref Type: Online Source
46. www.tri-london.ac.uk/garfield. 2014. Ref Type: Online Source
47. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De CR, Le Heuzey JY, Schilling RJ, *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 Jan; 16(1): 6-14.
48. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, *et al.* Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2011 Jul 26; 58(5): 493-501.
49. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, *et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009 Apr; 11(4): 423-34.