

Antonio Frittella,^{1,5} Antonio Lalli,^{2,5} Francesca Futura Bernardi^{3,6}

¹Dirigente Farmacista Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 1 centro.

²Dirigente Farmacista UO Farmacia Ospedale Madonna del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli.

³Dirigente Farmacista UOSD Farmacia A.O.U. Luigi Vanvitelli, Napoli.

⁴Referente Nazionale SIFO Società scientifiche nazionali, internazionali e no profit.

⁵Coordinatore Nazionale SIFO ASC Terapia del dolore.

⁶Coordinatore Nazionale SIFO ASC Malattie Autoimmuni.

Anticoagulanti orali nei pazienti con FANV: place in therapy e sostenibilità del sistema a diciassette mesi dall'introduzione della Nota AIFA 97

INTRODUZIONE

La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) nel rispetto del percorso decisionale introdotto diciassette mesi or sono dalla Nota AIFA 97.

La Nota AIFA 97 ha fornito una chiara guida alla prescrizione e una serie di raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina k (AVK) e nuovi anticoagulanti orali o anticoagulanti orali diretti (NAO/DOAC) nei pazienti con FANV, agevolando il percorso di presa in carico di una classe terapeutica fino al 18 giugno 2020 prescrivibile esclusivamente da parte dello specialista.

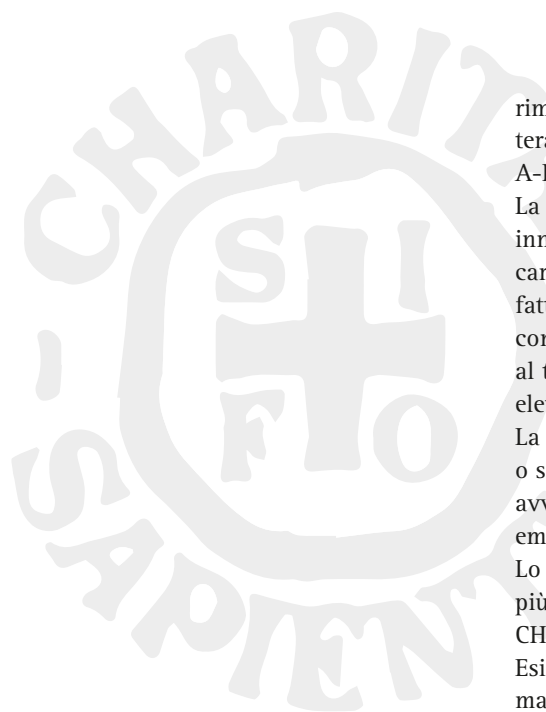
La Nota 97, predisposta dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha introdotto con la Determina DG/653/2020 per la durata di 120 giorni, urgenti disposizioni in corso di emergenza COVID-19, relative alla prescrizione da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale (MMG), dei nuovi NAO/DOAC, e degli AVK nei pazienti con FANV.

Nel suddetto periodo non è stata necessaria la compilazione del PT web AIFA che è stato sostituito dalla scheda di prescrizione e follow-up cartacea redatta da parte dello specialista o del MMG, che ogni regione ha potuto gestire come tale o informatizzandola, a seconda delle proprie esigenze organizzative.

I medicinali inclusi nella Nota 97 sono gli AVK: warfarin(Coumadin®) e acenocumarolo(Sintrom®); e i NAO/DOAC: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), edoxaban (Lixiana®) e apixaban (Eliquis®).

La Nota 97 definisce l'ambito di rimborsabilità, i NAO/DOAC sono classificati in fascia A-PHT-Nota 97 e regime di fornitura con ricetta ripetibile (RR) e gli AVK sono classificati in fascia A-Nota 97, RR. Inoltre, fornisce ai MMG e agli specialisti gli strumenti di natura tecnico-scientifica utili per una prescrizione efficace e in sicurezza della terapia anticoagulante ai pazienti con FANV, tenuto conto delle migliori evidenze scientifiche disponibili sul profilo beneficio-rischio dei medicinali in Nota.

Contestualmente all'approvazione della Nota 97, il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) dell'Agenzia ha condotto una negoziazione sui prezzi dei farmaci con le Aziende farmaceutiche interessate, al fine di garantire la sostenibilità del sistema e la continuazione delle modalità di prescrizione previste dalla Nota 97 anche successivamente al 31 marzo 2022, termine del periodo di emergenza COVID-19. È rimasto immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della



rimborsabilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle altre indicazioni terapeutiche, gli AVK sono classificati in fascia A (RR), mentre i DOAC, in fascia A-PHT-PT, e regime di fornitura con ricetta ripetibile limitativa (RRL).

La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento). La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA2DS2-VASc.^{2,3}

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti.^{4,9}

La terapia anticoagulante dovrà essere iniziata in tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc: >2 (se maschi) e >3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà, comunque, dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della Vitamina K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV.¹⁰

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up.¹¹⁻¹⁴

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica.

Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK.¹⁵

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili.^{16,17}

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

- a) I NAO/DOAC sono generalmente preferibili per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio

Tabella 1. Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. vit. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Pro farmaco	no	sì	no	no	no
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	--	Sì	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
Emivita Plasmatica T1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

¹ Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>² Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.³ Di Minno A et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.

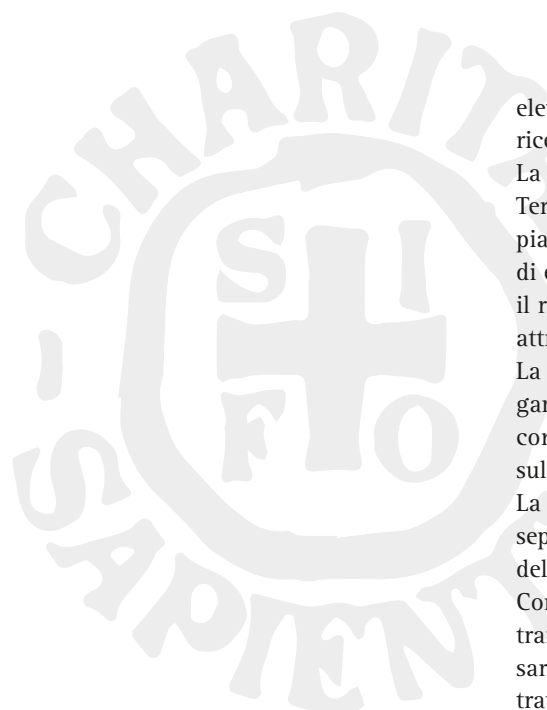
dell'INR;¹⁸⁻¹⁹ per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

- b) Gli AVK sono generalmente preferibili per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 ml/min); per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare. I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti. Si riportano in Tabella 1 le caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO.

INFORMATIZZAZIONE DELLE NUOVE SCHEDE PRESCRITTIVE

La Nota 97 ha introdotto regole specifiche e raccomandazioni per il medico rispetto alla prescrizione e all'uso appropriato di tutti i farmaci anticoagulanti orali, dagli inibitori della vitamina K, fino agli inibitori diretti della trombina o del fattore Xa. A seguito dell'adozione definitiva della Nota 97, avvenuta con la Determinazione AIFA n. 1034 del 14 ottobre 2020, il piano terapeutico dello specialista, precedentemente previsto, è stato affiancato da una scheda di prescrizione, valutazione, monitoraggio e follow-up, disponibile in forma dematerializzata sul portale Tessera Sanitaria (TS) di Sogei a partire dal 1° dicembre 2020, per ciascuna scheda inserita correttamente, il Sistema TS rilascia un numero di protocollo



elettronico univoco a cui sarà collegata ciascuna prescrizione farmacologica su ricetta dematerializzata.

La Nota 97, non ha dunque abrogato l'obbligo di compilazione dei Piani Terapeutici informatizzati (PT web-based) attualmente ancora disponibili sulla piattaforma AIFA da parte dei medici specialisti autorizzati, ma, durante la fase di emergenza, ha consentito anche ai MMG e a tutti i medici specialisti del SSN il rinnovo dei piani terapeutici già in uso o la prescrizione di nuovi trattamenti attraverso la compilazione della scheda prescrittiva introdotta dall'Agenzia. La versione informatizzata di tale scheda di prescrizione consente di continuare a garantire l'accesso a questa importante categoria di medicinali con una modalità controllata e sicura, un adeguato follow-up dei pazienti e un accesso omogeneo sul territorio nazionale.

La nuova piattaforma risulta già largamente utilizzata da MMG e specialisti, seppure con differenze tra le varie Regioni (di seguito una tabella di sintesi dell'attuale stato prescrittivo mediante sistema TS - Tabella 2).

Conseguentemente, anche al fine di consentire piena operatività delle prescrizioni tramite TS, il PT web-based AIFA, riservato alla sola prescrizione specialistica, sarà attivo fino al 31 marzo 2022. Pertanto, la prescrizione dei NAO nel trattamento della FANV tramite PT web-based AIFA non potrà più avvenire a partire dal 1° aprile 2022.

Si riportano in Tabella 2 i dati estratti nel mese di gennaio 2022 dal cruscotto del portale Tessera Sanitaria, relativamente alla quota percentuale dei Piani Terapeutici Elettronici (PTE) ad oggi generati nelle diverse regioni. Alcune regioni non hanno ancora iniziato le attività (in rosso quelle con una quota inferiore al 1%), in tutte le regioni le prescrizioni dei PTE sono fatti da MMG.

Tabella 2. Implementazione dei Piani Terapeutici Elettronici sul portale TS¹



Situazione attuale implementazione PTE su TS

Regione	Data prevista avvio PTE	Quota % PTE sul totale	Quota % PTE sul totale da MMG
010 - Piemonte	01-mar-21	10,8%	10,8%
020 - Val d'Aosta	01-mar-21	18,6%	18,6%
030 - Lombardia	19-apr-21	0,0%	0,0%
041 - Bolzano - P. A.	01-lug-21	-	-
042 - Trento - P.A.	01-lug-21	0,9%	0,9%
050 - Veneto	01-mar-21	7,4%	7,4%
060 - Friuli Venezia Giulia	30-apr-21	10,7%	10,7%
070 - Liguria	01-mag-21	5,3%	5,4%
080 - Emilia Romagna	15-mar-21	-	-
090 - Toscana	01-feb-21	-	-
100 - Umbria	data da comunicare	0,0%	0,0%
110 - Marche	01-feb-21 (MMG dal 01-dic-20)	6,6%	6,6%
120 - Lazio	data da comunicare	0,0%	0,0%
130 - Abruzzo	03-mag-21	10,4%	10,4%
140 - Molise	01-mar-21	1,3%	1,3%
150 - Campania	data da comunicare	0,0%	0,0%
160 - Puglia	01-apr-21	0,0%	0,0%
170 - Basilicata	02-gen-21	0,5%	0,5%
180 - Calabria	01-feb-21	41,3%	41,1%
190 - Sicilia	01-feb-21	28,1%	27,8%
200 - Sardegna	22-mar-21	3,7%	3,7%
Totale Italia		5,1%	5,1%

¹<https://www.aifa.gov.it/-/valutazione-della-nota-97-a-17-mesi-dall-introduzione> ("data di ultima consultazione 10/03/2022").

VALUTAZIONE DELLA NOTA AIFA 97 A 17 MESI DALL'INTRODUZIONE

Recentemente l'AIFA ha rivalutato l'introduzione della Nota 97 a 17 mesi dalla sua introduzione per la prescrizione della terapia anticoagulante nei pazienti affetti da FANV.

Il monitoraggio condotto dall'AIFA mostra che le dispensazioni erogate dei NAO/DOAC sono in aumento del 20,4% (Tabella 3) rispetto ai 17 mesi antecedenti l'introduzione della Nota; conteggiando più volte lo stesso soggetto nel periodo temporale in esame, nel caso di prescrizioni ripetute nel tempo. Il medesimo indicatore si assesta al 16,3% quando lo stesso soggetto viene conteggiato una sola volta nel periodo considerato.²⁰

Tabella 3. Dispensazioni dei NAO/DOAC erogate sul territorio nazionale¹

**consumatori dei NAO: analisi prescrizioni**

REGIONE	17 MESI ANTE	17 MESI POST	delta %
	(gennaio 19 - maggio 20)	(luglio 20 - novembre 21)	
PIEMONTE	656.580	749.068	14,1%
VALLE D'AOSTA	16.232	18.894	16,4%
LOMBARDIA	1.135.342	1.290.293	13,6%
PA BOLZANO	42.551	60.928	43,2%
PA TRENTO	39.523	59.350	50,2%
VENETO	584.759	808.739	38,3%
FRIULI VENEZIA GIULIA	183.928	229.424	24,7%
LIGURIA	296.476	333.110	12,4%
EMILIA ROMAGNA	482.282	671.546	39,2%
TOSCANA	411.250	589.498	43,3%
UMBRIA	244.049	282.699	15,8%
MARCHE	324.151	387.904	19,7%
LAZIO	1.156.144	1.340.158	15,9%
ABRUZZO	170.244	232.385	36,5%
MOLISE	42.473	47.945	12,9%
CAMPANIA	983.507	1.216.989	23,7%
PUGLIA	703.165	769.744	9,5%
BASILICATA	117.151	129.303	10,4%
CALABRIA	277.615	316.233	13,9%
SICILIA	481.260	551.775	14,7%
SARDEGNA	346.036	383.307	10,8%
ITALIA	8.694.718	10.469.292	20,4%

Lo stesso soggetto nel periodo considerato viene conteggiato più volte, nel caso di prescrizioni ripetute nel tempo

¹<https://www.aifa.gov.it/-/valutazione-della-nota-97-a-17-mesi-dall-introduzione> ("data di ultima consultazione 10/03/2022").

Le dispensazioni erogate degli AVK sono in decremento del 24,4% rispetto ai 17 mesi antecedenti l'introduzione della Nota; conteggiando più volte lo stesso soggetto nel periodo temporale in esame, nel caso di prescrizioni ripetute nel tempo. Il medesimo indicatore si assesta al 17,5% quando lo stesso soggetto viene conteggiato una sola volta nel periodo considerato.²⁰

Non si evidenziano importanti aumenti della spesa di NAO (Tabella 4): -1,7% rispetto ai 17 mesi antecedenti; mentre la spesa degli AVC si contrae del 26,5%, pertanto, l'applicazione della Nota 97 è avvenuta garantendo la sostenibilità.²¹ Permane nei dati una rilevante eterogeneità regionale.

L'Agenzia precisa nella metodologia dell'analisi che la fonte dei dati è il portale Tessera Sanitaria, l'ultima estrazione è stata effettuata il 17/01/2022 direttamente da cruscotto TS di Sogei. Sono state selezionate le ATC afferenti ai NAO ed AVK nel periodo temporale compreso tra gennaio 2019 e novembre 2021.

L'analisi è stata elaborata su 17 mesi dopo l'ingresso della Nota (a partire da luglio 2020 a novembre 2021).

I canali distributivi considerati sono stati: la convenzionata e la distribuzione per conto (DPC).

L'Agenzia chiarisce che la valorizzazione del canale DPC è avvenuta mediante imputazione dei prezzi presi dal flusso di Traccia a livello di mese – ATC – regione:

operativamente dopo aver scaricato dal cruscotto TS le confezioni dispensate in DPC per mese – regione – ATC, le stesse sono state valorizzate usando il prezzo medio ATC – mese – regione desunto dal flusso di traccia, come valori/unità, l'ultimo mese di Traccia considerato è stato agosto 2021.²²

Tabella 4. Spesa dei NAO/DOAC sul territorio nazionale¹



NAO: analisi a valori

REGIONE	17 MESI ANTE (gennaio 19 - maggio 20)	17 MESI POST (luglio 20 - novembre 21)	delta %
PIEMONTE	48.931.496	53.841.173	10,0%
VALLE D'AOSTA	1.562.062	1.715.640	9,8%
LOMBARDIA	191.846.824	127.720.990	-33,4%
PA BOLZANO	4.218.807	5.434.380	28,8%
PA TRENTO	3.421.390	4.864.975	42,2%
VENETO	48.400.241	58.448.423	20,8%
FRIULI VENEZIA GIULIA	12.712.983	17.549.708	38,0%
LIGURIA	27.145.261	22.648.935	-16,6%
EMILIA ROMAGNA	39.809.195	47.817.880	20,1%
TOSCANA	33.856.786	39.869.579	17,8%
UMBRIA	14.174.919	14.967.361	5,6%
MARCHE	19.959.282	21.668.956	8,6%
LAZIO	63.743.876	68.479.558	7,4%
ABRUZZO	12.329.147	16.191.894	31,3%
MOLISE	2.398.356	3.035.008	26,5%
CAMPANIA	55.318.891	58.442.347	5,6%
PUGLIA	46.858.765	51.136.401	9,1%
BASILICATA	6.382.643	7.265.521	13,8%
CALABRIA	18.482.006	18.338.020	-0,8%
SICILIA	46.826.851	46.141.337	-1,5%
SARDEGNA	20.103.264	21.009.940	4,5%
ITALIA	718.483.044	706.588.026	-1,7%

¹ <https://www.aifa.gov.it/-/valutazione-della-nota-97-a-17-mesi-dall-introduzione> ("data di ultima consultazione 10/03/2022").

In definitiva, nei primi 17 mesi di applicazione della Nota 97 rileviamo un incremento nel numero delle prescrizioni redatte ai soggetti che beneficiano dei NAO (+20,4% nel confronto tra il periodo Ante versus Post applicazione Nota); con una spesa sostenuta però analoga al periodo antecedente l'ingresso della Nota (-1,7%), pertanto possiamo ritenere sostenibile (anche in termini economici) l'impatto della Nota 97. Inoltre, dall'analisi della serie storica degli AVK (sia sui soggetti fruitori sia a valori) si evince una progressiva diminuzione nei consumi. Dal flusso di Traccia il dato dei NAO osservato nei primi 4 mesi del 2021 è di circa 343 milioni (se proiettato sull'anno 2021 genera una spesa di 515 mln).²² Il cruscotto di TS è già pronto per ricevere i PTE da parte di specialisti ed MMG, anche alla luce della prossima chiusura del PT web-based AIFA previsto per il 31 marzo 2022.

Si riporta in Tabella 5 la data prevista da ciascuna Regione per l'avvio dei Piani Terapeutici Elettronici (PTE), la quota percentuale delle ricette dematerializzate prescritte in Nota 97 con PTE sul totale delle ricette dematerializzate prescritte e la quota percentuale delle ricette dematerializzate prescritte con PTE da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) sul totale delle ricette dematerializzate (dati aggiornati al 7 febbraio 2022).

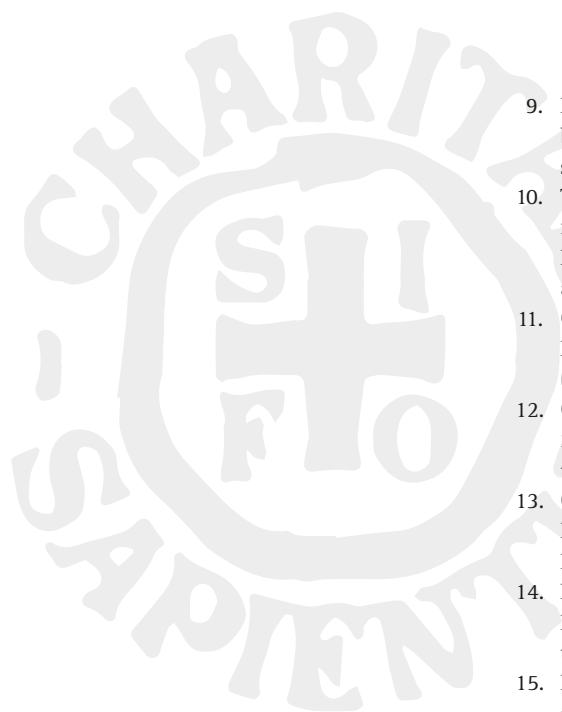
Tabella 5. Quota % ricette prescritte con PTE sul territorio nazionale¹

Regione	Data prevista avvio	Quota % ricette prescritte con PTE sul Totale	Quota % ricette prescritte con PTE sul Totale effettuate da MMG
010 - Piemonte	01-mar-21	14,7%	14,7%
020 - Val d'Aosta	01-mar-21	20,9%	20,9%
030 - Lombardia	19-apr-21	0,1%	0,1%
041 - Bolzano - P. A.	01-lug-21	0,0%	-
042 - Trento - P.A.	01-lug-21	2,3%	2,1%
050 - Veneto	01-mar-21	10,9%	10,9%
060 - Friuli Venezia Giulia	30-apr-21	15,4%	15,3%
070 - Liguria	01-mag-21	8,9%	8,9%
080 - Emilia Romagna	15-mar-21	0,0%	0,0%
090 - Toscana	01-feb-21	-	-
100 - Umbria	data da comunicare	0,0%	0,0%
110 - Marche	01-feb-21 (MMG dal 01-dic-20)	8,6%	8,6%
120 - Lazio	data da comunicare	0,0%	0,0%
130 - Abruzzo	03-mag-21	14,7%	14,7%
140 - Molise	01-mar-21	1,6%	1,6%
150 - Campania	data da comunicare	0,0%	0,0%
160 - Puglia	01-apr-21	0,1%	0,1%
170 - Basilicata	02-gen-21	0,6%	0,6%
180 - Calabria	01-feb-21	49,3%	49,1%
190 - Sicilia	01-feb-21	35,2%	34,9%
200 - Sardegna	22-mar-21	5,2%	5,2%
Totale ITALIA		6,7%	6,7%

¹ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/Chiusura_piattaforma_ALFA_prescrizione_Fanv_PT-Web-based-ALFA.pdf (data di ultima consultazione 10/03/2022).

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). European Heart Journal 2016;37:2893-962. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964> (data di ultima consultazione 07/03/2022).
2. Lip GY, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY, et al. 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. <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.long> (data di ultima consultazione 05/03/2022).
4. 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 <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d124.long> (data di ultima consultazione 06/03/2022).
5. Gage BF, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713-9.
6. Pisters R, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093100.
7. Fang MC, 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;58:395-401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dihub> (data di ultima consultazione 03/03/2022).
8. O'Brien EC, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015;36:3258-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/> ("data di ultima consultazione 07/03/2022").



9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302-11.
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018;39:1330-93. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493> (data di ultima consultazione 06/03/2022).
11. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561> (data di ultima consultazione 04/03/2022).
12. Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432> (data di ultima consultazione 06/03/2022).
13. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:22:2093-104. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907> (data di ultima consultazione 05/03/2022).
14. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638> (data di ultima consultazione 03/03/2022).
15. López-López JA, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058. <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5058.long> (data di ultima consultazione 03/03/2022).
16. Almutairi et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Therapeutics* 2017;39(7):1456-78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358
17. Lip G, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol* 2016 Feb 1;204:88-94.
18. Gallagher AM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
19. Bai Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9-17. <https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850> (data di ultima consultazione 07/03/2022).
20. <https://www.aifa.gov.it/-/valutazione-della-nota-97-a-17-mesi-dall-introduzione> (data di ultima consultazione 10/03/2022).
21. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/Nota_97_17-mesi_02.03.2022.pdf (data di ultima consultazione 10/03/2022).
22. <https://www.aifa.gov.it/nota-97> (data di ultima consultazione 10/03/2022).