

# TRIPLICE TERAPIA CON EVENTUALE IMPIEGO DI NAO NEL PAZIENTE TRATTATO CON STENT

*C. Greco*

**Dipartimento di Medicina,  
UOC Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica,  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.**

Più del 20% dei pazienti con fibrillazione atriale ha in Europa anche una cardiopatia ischemica<sup>1</sup> e quindi un'indicazione ad un trattamento anticoagulante ed antiaggregante. L'associazione tra queste due terapie nelle occasioni in cui entrambe sono indicate, come soprattutto nel paziente trattato con stent ed in fibrillazione atriale, ha in realtà sempre rappresentato un problema di gestione clinica in ragione dell'atteso beneficio in termini di riduzione di eventi cardiovascolari e del timore di un incremento del rischio di sanguinamenti. In realtà, per ambedue le conseguenze, sia quella positiva che quella negativa, le evidenze sono ancora incomplete e non vi sono conferme definitive. Un'estesa analisi di technology assessment, ad esempio, solo due anni fa, concludeva che, per confermare il vantaggio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, derivante dall'aggiunta degli antiaggreganti agli anticoagulanti, nei pazienti con fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica, occorresse un trial randomizzato di vaste dimensioni<sup>2</sup>. La recente introduzione di nuovi antiaggreganti e di nuovi anticoagulanti ha poi di fatto generato una situazione in cui operare scelte o perfino dare delle indicazioni basate sull'evidenza, da parte delle stesse società scientifiche, risulta molto difficile. Cercheremo di evidenziare i punti fermi ed i problemi aperti in questo contesto clinico.

## **La triplice terapia antitrombotica aumenta il rischio di sanguinamenti**

Uno studio che ha influenzato gli orientamenti, forse anche oltre la sua stessa reale portata, è stato il WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral and coronary Stenting)<sup>3</sup>, in cui 573 pazienti, già in terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K e sottoposti ad angioplastica coronarica, venivano randomizzati ad assumere clopidogrel ed aspirina o clopidogrel e placebo. Ad un anno erano disponibili i dati di 278 pazienti: si verificavano episodi di sanguinamento nel 19.4% dei pa-

zienti in doppia terapia e nel 44% dei pazienti in tripla terapia (HR 0.36, 95% CI 0.26-0.50,  $p < 0.0001$ ). Nel braccio in doppia terapia, il 2.2% dei pazienti aveva episodi multipli di sanguinamento, che invece interessavano il 12% nell'altro braccio. La percentuale di pazienti che ricevevano almeno un'emotrasfusione era rispettivamente del 3.9% e del 9.5% nei due bracci, sempre a favore della doppia terapia (OR 0.39, 95% CI 0.17-0.84,  $p = 0.011$ ). Il WOEST era il primo studio, randomizzato sulla sicurezza della tripla terapia nei confronti della doppia; nello studio l'incidenza dei sanguinamenti appariva piuttosto elevata ma non era dissimile da quella registrata in ampi studi osservazionali.

In un'analisi retrospettiva di un Registro Nazionale Danese<sup>4</sup>, tra i pazienti dimessi dopo infarto miocardico acuto venivano analizzati 40.812 casi trattati con varie combinazioni tra antagonisti della vitamina K, aspirina e clopidogrel e ad un follow-up medio di 476.5 giorni veniva analizzata l'incidenza di morte, infarto miocardico ricorrente ed ospedalizzazione per sanguinamento. L'incidenza globale delle ammissioni per sanguinamento era del 4.6% ed andava dal 2.6% nei pazienti trattati con sola aspirina, 3.7% con aspirina e clopidogrel, al 4.3% con soli antagonisti della vitamina K, al 5.1% con aspirina ed antagonisti della vitamina K fino al 12% con la tripla terapia. Con la terapia con aspirina come riferimento, l'HR aggiustato per sanguinamento era 1.33 (95% CI 1.11-1.59) per il clopidogrel, 1.23 (0.94-1.61) per gli antagonisti della vitamina K, 1.47 (1.28-1.69) per aspirina più clopidogrel, 1.84 (1.51-2.23) per aspirina con antagonisti della vitamina K, 3.52 (2.42-5.11) per il clopidogrel con antagonisti della vitamina K e 4.05 (3.08-5.33) per la tripla terapia. L'NNH (numero di pazienti da trattare per avere un evento avverso) era rispettivamente negli stessi gruppi 81.2, 45.4, 15.2, ed infine 12.5 per la tripla terapia. In una seconda, successiva analisi su diversi registri danesi<sup>5</sup>, nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva o nel corso di un infarto miocardico, non si osservava alcun incremento di eventi cardiovascolari tra i pazienti trattati con dicumarolici e clopidogrel rispetto a quelli in cui veniva associata anche l'aspirina, gruppo in cui, invece, si registrava un incremento d'incidenza dell'ictus e della mortalità per tutte le cause (rispettivamente HR 1.52 95% CI:1.17-1.99 e HR 1.60, 95% CI:1.25-2.05). Nei pazienti trattati con dicumarolici e clopidogrel si registrava una tendenza non significativa alla riduzione di eventi emorragici rispetto alla triplice terapia (HR 0.78; 95% CI: 0.55-1.12).

Nell'ISAR-TRIPLE Trial (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation)<sup>6</sup>, studio randomizzato open label, 614 pazienti in terapia anticoagulante orale ed aspirina, sottoposti ad impianto di stent medicato coronarico, venivano randomizzati a ricevere clopidogrel per sei settimane o sei mesi. L'endpoint primario composito era costituito da morte, infarto miocardico, trombosi di stent, ictus o sanguinamenti maggiori TIMI a nove mesi. L'endpoint primario si verificava nel 9.8% nel gruppo trattato per sei settimane e nell'8.8% in quello trattato per sei mesi (HR 1.14; 95% CI: 0.68-1.91;  $p=0.63$ ). Non vi era una differenza significativa neanche per l'endpoint secondario di morte, trombosi di stent ed ictus ischemico (4% vs 4.3% HR: 0.93; 95% CI: 0.43-2.05;  $p=0.87$ ) o per quello dei sanguinamenti maggiori TIMI (5.3% vs 4% HR: 1.35; 95% CI: 0.64-2.84;  $p=0.44$ ). I risultati dello studio non confermano quanto evidenziato precedentemente e suggeriscono la necessità di valutare singolarmente il bilancio tra rischio trombotico

ed emorragico per scegliere la durata ottimale della tripla terapia. Un piccolo studio <sup>7</sup> ha analizzato una serie consecutiva di pazienti sottoposti ad impianto di stent e con indicazione ad anticoagulazione orale. I pazienti venivano trattati per sei mesi con dicumarolici ed aspirina ed uno tra clopidogrel e prasugrel. L'endpoint primario dello studio era composto dai sanguinamenti TIMI maggiori e minori a sei mesi. L'endpoint secondario era composto da morte, infarto miocardico, ictus ischemico, e trombosi di stent.

Solo il 5.6% dei pazienti riceveva in effetti il prasugrel. L'endpoint primario si verificava più frequentemente nel gruppo trattato con prasugrel (28.6% vs 6.7% HR 4.6; 95% CI: 1.9-11.4 p=0.001) mentre non vi erano differenze statisticamente significative per l'endpoint secondario (9.5% vs. 7.0% HR: 1.4, 95% CI: 0.3 to 6.1, p 0.61). Per quanto limitati, questi dati suggeriscono che la sostituzione del clopidogrel con il prasugrel nella triplice terapia comporta un significativo incremento del rischio emorragico.

Vi sono poi due studi ancora in corso sulla triplice terapia con dicumarolici. Il MUSICA-2 <sup>8</sup>, studio randomizzato open label, testerà, in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ed a rischio trombotico basso o moderato (CHADS<sub>2</sub> score ≤2), sottoposti ad angioplastica con stent, l'ipotesi che la doppia antiaggregazione, confrontata con la tripla terapia con antagonisti della vitamina K, riduca il rischio di sanguinamenti e non sia meno efficace nel prevenire le complicanze cardioemboliche. L'endpoint primario è composto da ictus, embolie sistemiche, morte, infarto miocardico, trombosi di stent e rivascolarizzazione del vaso trattato al follow-up di un anno. L'endpoint secondario è la combinazione di ogni evento cardiovascolare con i sanguinamenti maggiori e minori. Il LASER (Real Life Antithrombotic Stent Evaluation Registry) <sup>9</sup>, invece, è un registro prospettico realizzato sotto l'egida del Working Group on Thrombosis dell'ESC. Saranno inclusi 1.000 pazienti sottoposti ad angioplastica con impianto di stent, di cui la metà in terapia con dicumarolici e la metà non in terapia anticoagulante. Il registro dovrà documentare le modalità di trattamento utilizzate, gli eventi cardiovascolari associati e l'incidenza dei sanguinamenti, in modo da dare indicazioni sul campione di pazienti necessario per studi randomizzati di confronto tra triplice terapia ed altri trattamenti ottimizzati.

Sono poi in corso tre studi condotti con terapia anticoagulante con NAO. Il PIONEER AF-PCI <sup>10</sup> confronterà, in soggetti con fibrillazione atriale sottoposti ad angioplastica coronarica, la sicurezza di due differenti strategie di trattamento con rivaroxaban (2.5 mg x 2/dì seguiti da 15 mg/dì o 10 mg/dì in soggetti con insufficienza renale moderata) oppure con dicumarolici. Inoltre, i pazienti riceveranno una singola o doppia terapia antiaggregante che potrà comprendere anche i nuovi antiaggreganti piastrinici (prasugrel e ticagrelor). Il più vasto REDUAL-PCI <sup>11</sup>, analogamente, confronterà in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad angioplastica coronarica con stent in elezione o per sindrome coronarica acuta, l'associazione di dabigatran 110 mg x 2/dì e clopidogrel o ticagrelor e l'associazione tra dabigatran 150 mg x 2/dì e clopidogrel o ticagrelor con la tripla terapia con dicumarolici, aspirina e clopidogrel o ticagrelor. Obiettivo dello studio è dimostrare la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza di ambedue le associazioni di dabigatran ed un antiaggregante verso la triplice terapia con dicumarolici. L'efficacia sarà valutata con un endpoint composto di morte, infarto miocardico, ictus ed embolie sistemi-

che. Verrà inoltre confrontata l'incidenza dei sanguinamenti clinicamente rilevanti secondo la classificazione modificata dell'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Infine, nell'AUGUSTUS<sup>12</sup>, il cui arruolamento è iniziato nel settembre 2015, 4.600 pazienti con fibrillazione atriale e recente sindrome coronarica acuta/angioplastica elettiva, riceveranno tutti un inibitore del citocromo P2Y<sub>12</sub> e saranno randomizzati in un disegno fattoriale 2x2 ad apixaban 5 mg x 2/dì in open label verso dicumarolici e ad aspirina verso placebo in cieco. Le ipotesi dello studio sono che nella popolazione arruolata l'apixaban non sia inferiore ai dicumarolici in termini di sicurezza valutata sulla base dell'incidenza di sanguinamenti maggiori o non-maggiori rilevati secondo l'ISTH e che la singola terapia antiaggregante con inibitori del citocromo P2Y<sub>12</sub> sia superiore alla doppia antiaggregazione con un inibitore del P2Y<sub>12</sub> e l'aspirina.

Come si evince da questa rapida rassegna, le conoscenze su questo importante problema clinico sono ancora frammentarie e largamente incomplete; tuttavia, le raccomandazioni delle società scientifiche, che ora analizzeremo, sono basate su questi elementi.

### Raccomandazioni delle società scientifiche

Nel settembre 2013 l'American College of Cardiology ha scelto un gruppo interdisciplinare di esperti per analizzare alcuni aspetti problematici del trattamento anticoagulante tra cui le popolazioni speciali, ed in particolare quella dei trattati con anticoagulanti in associazione a singola e doppia antiaggregazione; i risultati del consenso di esperti sono stati recentemente pubblicati<sup>13</sup>.

Il panel, ricordando l'incremento di sanguinamenti registrato nel RELY tra i soggetti in cui gli antiaggreganti venivano aggiunti al warfarin (dal 2.8% al 4.8%/anno) o al dabigatran (da 2.6% a 4.4%) come anche nell'ARISTOTELLE, rimanda, per un orientamento definitivo agli studi randomizzati in corso, sopra citati. I suggerimenti contenuti nel documento di consenso statunitense, in realtà, riprendono le considerazioni di buon senso già sviluppate a partire degli studi citati nel paragrafo precedente, insieme a quelle dei documenti di consenso europei, ben più solidi e che tratteremo più avanti, oltre che delle Linee Guida ACC/AHA sulla fibrillazione atriale<sup>14</sup> basate in sostanza sui risultati dello studio WOEST.

Nel 2014 è stato pubblicato un primo documento di consenso specificamente dedicato al problema che stiamo trattando, redatto da una task force dell'ESC, EHRA, EAPCI ed ACCA<sup>15</sup>. Il documento era il risultato di un grande sforzo di sistematizzazione dei dati disponibili secondo un procedimento razionale, anche se, come riconosciuto dagli stessi estensori, in alcune aree il suo impianto poggiava comunque su assunzioni logicamente stringenti ma non del tutto dimostrate.

Oltre ad esaminare gli studi più recenti sull'associazione tra dicumarolici ed antiaggreganti, il documento analizza per la prima volta i dati disponibili sull'associazione tra NAO ed antiaggreganti. Dopo gli studi che hanno permesso l'autorizzazione all'uso dei NAO, era stato paventato un eccesso di eventi coronarici nei trattati con questi farmaci ed in particolare con dabigatran rispetto ai dicumarolici. In realtà, oltre ad essere di scarsa entità (0.19-

0.21%/anno), l'eccesso non era confermato quando venivano analizzati anche gli eventi infartuali silenti<sup>16</sup>; anche un Registro Nazionale Danese escludeva, nel mondo reale, l'esistenza di un eccesso di eventi infartuali connesso all'uso di dabigatran<sup>17</sup>. Gli altri elementi evidenziati nel documento di consenso possono essere così sintetizzati:

- a) il dabigatran aumenta il rischio di sanguinamenti, per lo più intestinali, nel contesto delle sindromi coronariche acute e quindi le sue dosi, in questo caso, vanno ridotte ai 110 mg x 2/dì, anche se il beneficio nel RELY veniva mantenuto anche nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica;
- b) l'apixaban, alla dose di 5 mg x 2/dì aumenta il rischio di sanguinamenti se associato a doppia antiaggregazione, mentre il vantaggio sul warfarin era mantenuto nell'ARISTOTELE anche nei soggetti trattati con aspirina<sup>18</sup>;
- c) nel ROCKET-AF i pazienti con pregresso infarto miocardico nel braccio trattato con rivaroxaban avevano una riduzione non significativa del rischio di eventi ischemici<sup>19</sup>. Le basse dosi di rivaroxaban, efficaci nel ridurre le recidive ischemiche dopo sindrome coronarica acuta (2.5 mg x 2/dì), non sono state testate per la prevenzione dell'ictus;
- d) non vi sono studi di confronto tra NAO e warfarin in pazienti con fibrillazione atriale e SCA e vi sono scarsissimi dati sull'associazione tra NAO e doppia antiaggregazione con aspirina ed inibitori del P2Y<sub>12</sub>, prasugrel e ticagrelor;
- e) una matanalisi ha evidenziato che l'associazione di dabigatran alla terapia antiaggregante riduce il rischio di eventi ischemici ma aumenta il rischio di sanguinamenti, soprattutto in caso di doppia antiaggregazione (HR 2.34 95% CI 2.06-2.66)<sup>20</sup>.

Pur con queste premesse, il panel ha ritenuto che il rischio connesso all'associazione dei NAO sia simile a quello che comporta l'associazione del warfarin alla terapia antiaggregante singola o doppia, raccomandando in ambedue i casi di usare basse dosi di aspirina, di utilizzare il clopidogrel e non i nuovi inibitori del citocromo P2Y<sub>12</sub>, di minimizzare la durata della triplice terapia e di usare le dosi ridotte di NAO nell'associazione.

Nel documento veniva suggerito, su quest'ultimo punto, un algoritmo basato sulla valutazione del rischio embolico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), del rischio emorragico (HAS BLED) e della forma clinica (cardiopatía ischemica stabile o sindrome coronarica acuta), algoritmo piuttosto complesso (fig. 1).

A distanza di un solo anno, nell'agosto 2015 veniva pubblicata, da parte della sola EHRA, una versione aggiornata del documento di consenso sull'uso dei NAO<sup>21</sup> che, nella parte dedicata ai pazienti con fibrillazione atriale e malattia coronarica, semplifica l'algoritmo decisionale nel contesto dell'associazione tra NAO ed antiaggreganti. L'aggiornamento suggerisce infatti, in caso di procedure elettive, una triplice terapia di un mese di durata, con successiva duplice terapia (anticoagulante più aspirina o clopidogrel), fino ad un anno e poi la sola anticoagulazione. Nel contesto di una sindrome coronarica acuta, invece, la triplice terapia va proseguita per sei mesi, con successivi sei mesi di duplice terapia ed anticoagulanti in monoterapia dopo un anno (fig. 2). Il documento suggerisce di tenere presenti i fattori che possono indurre a protrarre la triplice terapia come uso di DES di prima generazione, alto rischio aterosclerotico (stent nel tronco comune o nella discendente anteriore prossimale, stent in biforcazione prossimale, infarto miocardico ricorrente) associati a bas-

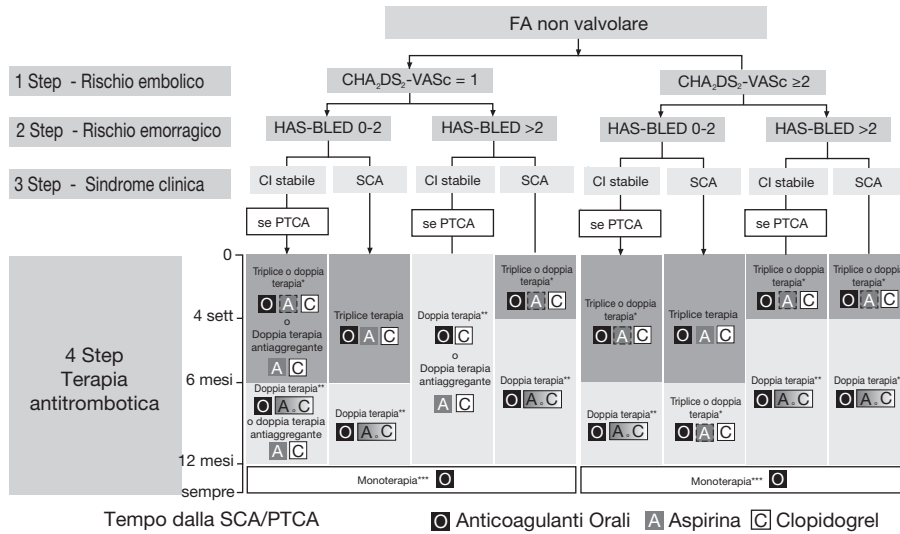


Fig. 1. Algoritmo decisionale proposto nel 2014 da ESC, EHRA, EAPCI ed ACCA (mod. da voce 15 della bibliografia).

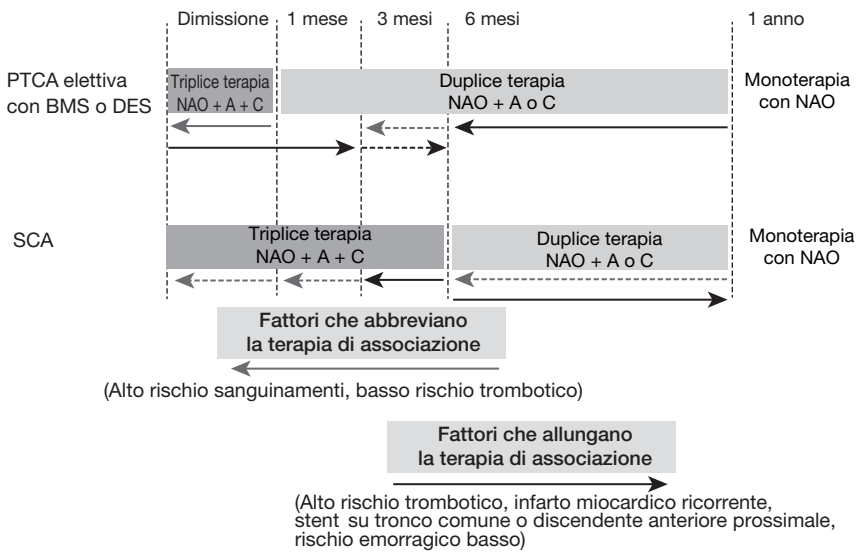


Fig. 2. Algoritmo decisionale semplificato proposto nel 2015 da EHRA (mod. da voce 21 della bibliografia).

so rischio emorragico; d'altra parte, il documento propone fattori che possono indurre a diminuire la durata delle triplice terapia, come l'elevato rischio emorragico o il basso rischio trombotico (valutato con il Syntax score nelle PTCA elettive o con il GRACE score >118 in caso di PTCA nel contesto di una sindrome coronarica acuta).

## Conclusioni

L'associazione della terapia antiaggregante ed anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale e sindrome coronarica acuta, o procedura elettiva di angioplastica coronarica, è un problema complesso, regolato oggi da indicazioni provenienti da un consenso di esperti e quindi con livello di evidenza basso. Per ottenere indicazioni fondate su elementi di maggiore sicurezza occorrerà attendere i risultati degli studi randomizzati in corso.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kirchoff P, Ammentorp B, Darius H *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16:6-14
- 2) Lane D, Raicherd S, Moore D *et al.* Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high risk patients in atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess* 2013; 17:1-188
- 3) Dewilde WJM, Orbans T, Vereught FWA *et al.* for the WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381:1107-15
- 4) Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374:1967-74
- 5) Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB *et al.* Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:981-9
- 6) Fiedler KA, Maeng M, Mehill J *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 28; 65(16):1619-2
- 7) Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J *et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2060
- 8) Sambola J, Montoro JB, De Blanco BG *et al.* Dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation plus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and low-to-moderate thromboembolic risk undergoing coronary stenting: design of the MUSICA-2 randomized trial. *Am Heart J* 2013; 166(4):669-75
- 9) LASER: Real Life Antithrombotic Stent Evaluation Registry. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00865163>
- 10) A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban (JNJ39039039; BAY-59-7939) and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) <http://clinicaltrials.gov>: NCT01651780
- 11) Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI) <http://ClinicalTrials.gov>:NCT02164864
- 12) Apixaban to Vitamin K Antagonist for the Prevention of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome/Percutaneous Coronary Intervention <http://ClinicalTrials.gov>:NCT0 2415400

- 13) *Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ et al.* Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1340-60
- 14) *January CT, Wann LS, Alpert JS et al.* 2014 ACC/AHA/HRS Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;129:
- 15) *Lip GH, Windecker S, Huber K et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur Heart J* 2014 Dec 1; 35(45):3155-79
- 16) *Connolly N.* Newly identified events in RELY *Engl J Med* 2010; 153:1875-76
- 17) *Larsen TB, Rasmussen LH, Skjot F et al.* Efficacy and safety of dabigatran exetilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2264-73
- 18) *Alexander JH, Lopes RD, Thomas L et al.* Apixaban versus warfarin with concomitant aspirin on patients with atrial fibrillation; insights from the ARISTOTELE Trial. *Eur Heart J* 2014 Jan; 35(4):224-32
- 19) *Manaffey KW, Stevens SR, White HD et al.* Ischemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2014; 34:233-41
- 20) *Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34:1670-80
- 21) *Heidbuchel H, Verhammer P, Alings M et al.* Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015 Oct; 17(10):1467-507