

Antithrombotic therapy in seniors with atrial fibrillation

Antitrombotická liečba u seniorov s fibriláciou predsiení

Olexa P

TOPCARE s.r.o., private health center, Košice, Klinika Gerontológie a Geriatrie, LF UPJŠ a LVN, Košice, Slovenská republika

Olexa P. **Antithrombotic therapy in seniors with atrial fibrillation.** Cardiology Lett. 2018;27(1):31–35

Abstract. Seniors with atrial fibrillation have a high risk of ischaemic stroke, having a higher risk with increasing age. However, there is a growing risk of bleeding complications correlated with increased age. Oral anticoagulants present an effective prevention of thromboembolic events, but this treatment is even safer than warfarin for an elderly population. Warfarin and antiplatelet therapy with ASA currently does not have adequate evidence-based medicine available and is not recommended. The results of randomised control studies show that if a patient meets the criteria, they should be treated with NOAK, regardless of age. The highest representation of old and very old seniors was in ENGAGE-AF, followed with dabigatran in RELY. This review article points to the need to increase the awareness of the professional public of the benefits of oral anticoagulants in the group of old patients with AFib. Fig. 2, Tab. 1, Ref. 21, online full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: anticoagulants – old age – security – efficiency

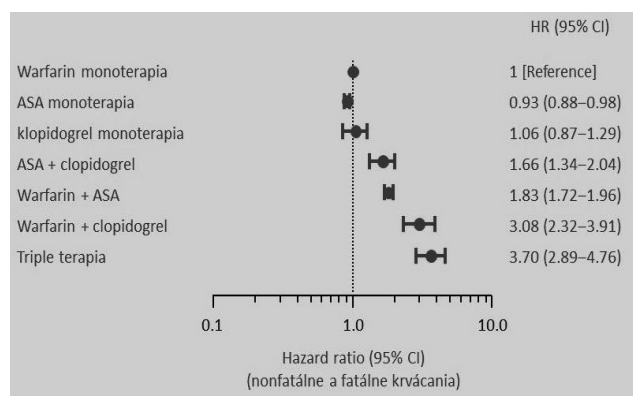
Olexa P. **Antitrombotická liečba u seniorov s fibriláciou predsiení.** Cardiology Lett. 2018;27(1):31–35

Abstrakt. Seniori s fibriláciou predsiení (FP) majú najvyššie riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP). S vekom stúpa nielen relatívne riziko vzniku CMP, ale aj riziko vzniku krvácajúcich komplikácií. Orálne antikoagulanty predstavujú účinnú prevenciu tromboembolických príhod, pričom terapia tzv. novými direktnými antikoagulantami (NOAK) je u seniorov s FP bezpečnejšia ako terapia warfarínom. Výsledky randomizovaných štúdií ukazujú, že ak pacient spĺňa indikačné kritériá, mal by byť liečený NOAK bez zretela na vek. Warfarín a antiagreganciá nemajú v súčasnosti k dispozícii adekvátnu medicínu dôkazov, ktorá by ich zvýhodňovala v liečbe seniorov s FP. Napriek dostupnosti nových poznatkov vo forme odporúčaní odborných spoločností stále pretrvávajú rezervy v iniciácii a manažmente antikoagulačnej terapie v starobe. To poukazuje na potrebu stáleho zvyšovania povedomia odbornej verejnosti o prínose perorálnych antikoagulantov práve v skupine seniorov s FP. Cieľom tejto prehľadovej práce je prezentovať výsledky medicíny dôkazov antikoagulantov práve v najväčšej populácii chorých s FP, t. j. u chorých v starobe. Obr. 2, Tab. 1, Lit. 21, online full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: antikoagulanty – staroba – bezpečnosť – účinnosť

Manažment liečby fibrilácie predsiení (FP) podlieha v ostatných rokoch dynamickým zmenám. Skracujúce sa intervaly medzi publikovaním jednotlivých verzií Odporúčaní a ich aktualizácií sú dôsledkom získavania nových poznatkov v tejto oblasti s potrebou ich rýchleho zavádzania do klinickej praxe. Väčšina zmien sa týka indikácií antitrombotickej liečby. Zmeny

vyvolal príchod liekovej skupiny tzv. nových direktných antikoagulantov (NOAK) do klinickej praxe (1). Seniori starší ako 65 rokov, a predovšetkým vo veku nad 75 rokov sú najpočetnejšou skupinou pacientov s FP, ale súčasne aj najviac ohrození nesprávnou indikáciou tejto terapie. Odopieranie správnej liečby seniorom kvôli vysokému veku, neprimeraným obavám



Obrázok 1 Porovnanie rizika krvávacích komplikácií podľa modalít antikoagulačnej liečby (upravené podľa 4)

Figure 1 Comparison of bleeding risk complications according to the modalities of anticoagulant therapy (Edited from the scheme published by 4).

ASA – kyselina salicylová (salicylic acid)

o bezpečnosť starého pacienta, či z neznalosti záverov medicíny založenej na dôkazoch platnej pre seniorov je negatívnym javom, označovaným ako ageizmus. Príčinou je nesprávne vnímanie vysokého veku ako hlavného rizikového faktora vzniku krvácaní, čo napokon vedie k nepodaniu adekvátnej liečby. Benefity antikoagulačnej liečby sa takto odopierajú starým pacientom, t. j. skupine chorých s FP, ktorá najviac profituje z antikoagulancií vzhľadom na prevenciu vzniku ischemickej cievnej mozgovej porážky (CMP). Cieľom tejto práce je objektívne prezentovať výsledky medicíny založenej na dôkazoch pre použitie antitrombotickej liečby v skupine chorých s najvyšším výskytom FP i CMP, v skupine starých a veľmi starých pacientov.

Antikoagulačná liečba v starobe – analýza údajov

Efekt kyseliny acetylsalicylovej (ASA) v prevencii tromboembolizmu je nedostatočný bez zreteľa na vek pacientov s FP. Riziko vzniku krvávacích komplikácií spojených s terapiou ASA je podobne vysoké ako pri liečbe warfarínom (1 – 4) (**obrázok 1**). Použitie monoterapie ASA v prevencii ischemickej CMP sa v súčasnosti už nepovažuje za správny postup (1). Ani podávanie kombinácie ASA a klopidoogrelu by sme v súlade s dnes platnými odporúčaniami ESC pre liečbu pacientov s FP nemali odporúčať, s výnimkou tých chorých s FP, ktorí odmietajú antikoagulanciá (1). Zavedenie týchto poznatkov do praxe je mimoriadne dôležité, pretože ASA alebo klopidoogrel sa napriek platným odporúčaniam používajú u seniorov s FP stále mimoriadne často (5, 6).

Warfarín v starobe

Antikoagulačná liečba warfarínom znižuje riziko vzniku ischemickej CMP u chorých s FP viac ako liečba ASA (2, 3). Údajov medicíny dôkazov o porovnaní účinnosti warfa-

rínu a placeba, respektíve warfarínu a ASA máme dostatok ešte z obdobia pred nástupom NOAK. Metaanalýzy, ako napríklad Hartova alebo VanWalravenova štúdia ukázali, že liečba warfarínom u chorých s FP znižuje výskyt CMP až o 64 % a riziko smrti o 26 % oproti ASA (2, 3). Do týchto analýz však bolo zaradených len asi 20 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Chorí vo veku nad 80 rokov do analýz zaradení vôbec neboli (2, 3). Tieto skutočnosti ukazujú, že v minulosti sme nemali dostatok údajov medicíny založenej na dôkazoch o efektivite a bezpečnosti warfarínu u seniorov. Napriek tomu sa warfarín používal aj u starých a veľmi starých jedincov. O preskripcii warfarínu a ASA v podmienkach slovenských nemocníc v období pred nástupom NOAK máme málo informácií. Jednou z originálnych prác z tzv. reálneho života je práca Slezákovéj et al. (5). Autorka hodnotila preskripciu warfarínu u 292 pacientov vo veku ≥ 65 rokov s CHADS₂ skóre ≥ 2 , bez kontraindikácií pre antikoagulačnú terapiu warfarínom, ktorí boli hospitalizovaní na geriatrických oddeleniach bratislavských nemocníc. Medzi skupinou warfarínom liečených a neliečených pacientov sa nezistil významný rozdiel v hodnote skóre CHADS₂ (3,3 vs. 3,4), ani v hodnote skóre CHA₂DS₂-VASc (5,2 vs. 5,2). V oboch skupinách išlo o pacientov s veľmi vysokým tromboembolickým rizikom, a mali sa začať liečiť warfarínom. Warfarín však prepúšťacie správy odporúčali len u 110 (37,7 %) chorých s FP. Väčšinu preskripcie tvorila ASA a zriedkavejšie klopidoogrel. Príčiny nedostatočnej preskripcie warfarínu neboli podrobne analyzované. V mnohých prípadoch išlo iste o prejav ageizmu spôsobeného nadmernými obavami lekárov zo vzniku krvácania. Hoci je známe, že riziko krvávacích príhod s vekom rastie, riziko vzniku CMP rastie takmer exponenciálne (1). V súčasnosti je analýz, ktoré sledujú preskripciu antikoagulancií v podmienkach Slovenska, viac. Zdrojom sú údaje z registra SAPHIS (organizovaný s podporou Slovenskej gerontologickej a geriatrickej spoločnosti) (6) a perspektívne to budú údaje z registra SLOVIFB (organizovaný s podporou Slovenskej asociácie srdcových arytmií), kde ešte oficiálnu publikáciu výsledkov očakáme.

Direktné antikoagulanciá v starobe

Dnes máme v klinickej praxi k dispozícii dve skupiny látok, ktoré môžu slúžiť ako alternatíva warfarínu. Sú to priame inhibitory trombínu (tzv. gatrany) a priame inhibitory aktivovaného faktora Xa (tzv. xabany). Registrácia direktných antikoagulancií bola založená na výsledkoch randomizovaných klinických štúdií, ktoré porovnávali NOAK s warfarínom vzhľadom na jeho účinnosť a bezpečnosť. Zastúpenie seniorov starších ako 65 rokov, respektíve 75 rokov bolo v týchto prácach rozdielne – zobrazuje ho **tabuľka 1**. Najvyšší počet seniorov vo veku nad 65 rokov mala štúdia RELY s dabigatranom, najviac veľmi starých pacientov vo veku nad 75 rokov bolo zaradených do štúdie ENGAGE-AF s edoxabanom. Zastúpenie seniorov v randomizovaných

Tabuľka 1 Zastúpenie seniorov v klinických štúdiách s novými antikoagulanciami. Zdroj: vlastná analýza

Table 1 Representation of the elderly population in large clinical trials with the new direct anticoagulants. Source: author's own analysis

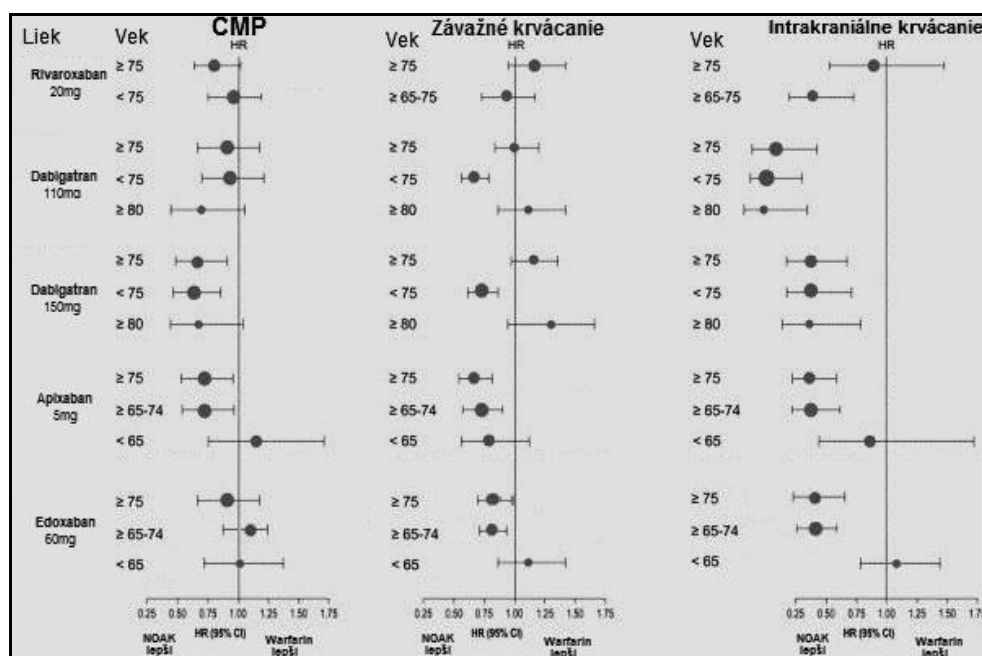
	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
Celkový počet	18 113	14 264	18 201	21 105
Vek > 65 rokov	15 132 (84 %)	10 970 (77 %)	12 148 (67 %)	12 600 (74 %)
Vek > 75 rokov	7 258 (40 %)	6 274 (44 %)	5 642 (32 %)	8 474 (40 %)

štúdiách je dôležité pre mieru extrapolácie výsledkov štúdií do procesu individuálneho výberu liečiva pre seniora v našej každodennej praxi.

Dabigatran u seniorov

Klinická štúdia RELY (7) porovnávala účinnosť a bezpečnosť dabigatranu s warfarínom v prevencii tromboembolických príhod u chorých s FP. Zaradených bolo viac ako 18 000 pacientov, až 84 % z nich bolo vo veku nad 65 rokov a 40 % vo veku nad 75 rokov (tabuľka 1). Pri analýze zameranej na účinnosť a bezpečnosť inovatívnej liečby v rôznych vekových skupinách sa ukázalo, že dabigatran v dávke 150 mg je účinnejší ako warfarín bez zreteľa na vek chorého, v dávke 110 mg bol rovnako účinný ako warfarín, s benefitom jednoznačne nižšieho výskytu krvácajúcich komplikácií vo všetkých vekových kategóriách. Pri dávke 150 mg bolo riziko výskytu krvácajúcich komplikácií na úrovni warfarínu aj v skupine najstarších pacientov nad 75 rokov

(7) (obrázok 2). Hoci v klinickej štúdii RELY viedla liečba dabigatranom k významnému nárastu výskytu nezávažných krvácaní do GITu, používanie dabigatranu v tzv. reálnej klinickej praxi (RWD – z anglického real world data) žiadne zvýšenie výskytu GIT, alebo iných hemorágií nepotvrdilo. Bezpečnosť liečby dabigatranom u seniorov konzistentne potvrdili výsledky nezávislých analýz a metaanalýz realizovaných bez finančnej podpory farmaprostredia. Tepper et al. (8) sledovali bezpečnosť terapie NOAK vo veľkom súbore pacientov evidovaných v databáze amerických zdravotných poisťovní v rokoch 2013 – 2014. Priemerný vek súboru bol asi 70 rokov. Zaradených bolo 60 277 pacientov (20 963 dabigatran, 30 529 rivaroxaban, 8 785 apixaban). Po približne dvoch rokoch sledovania sa ukázalo, že liečba dabigatranom a apixabanom sa spájala s najnižším výskytom intrakraniálneho, veľkého alebo akéhokoľvek iného typu krvácania. Iba liečba rivaroxabanom viedla v tejto skupine starých a veľmi starých pacientov k významne vyššiemu výskytu všetkých



Obrázok 2 Účinnosť a bezpečnosť direktných antikoagulancií v najčastejších dávkach v porovnaní s warfarínom u chorých v starobe (upravené podľa citácií č. 18, 20) a z vlastnej analýzy RKŠ

Figure 2 Efficacy and safety of direct anticoagulants in the most common doses compared with warfarin in the old population. (Edited from the scheme published in 18, 20) and from the results of author's analysis.

vek udaný v rokoch (age given in years), HR – hazard ratio, CI – konfidenčný interval (confidence interval)

typov krvácaní (8). Na európskom kontinente publikoval analýzu registra zdravotných poisťovní Lin et al. (9). Do sledovania bolo zaradených 35 757 seniorov s priemerným vekom približne 70 rokov. Analýza bezpečnosti liečby ukázala, že riziko vzniku krvácania bolo približne rovnaké pri liečbe dabigatranom a apixabanom, a pritom významne nižšie v porovnaní s liečbou warfarínom a rivaroxabanom (9). V roku 2016 Graham et al. publikovali analýzu údajov získaných z databázy americkej poisťovne Medicare (10). Išlo o rozsahom doteraz najväčšiu analýzu – zahŕňala viac ako 118 000 pacientov liečených antikoagulanciami v rokoch 2011 – 2014. Prácu organizačne a finančne zastrešovala FDA, aby výsledky boli objektívne a neutrálne. Išlo o seniorov vo veku ≥ 65 rokov liečených dabigatranom 150 mg, alebo rivaroxabanom 20 mg (52 240 dabigatran, 66 651 rivaroxaban). Výsledky ukázali, že liečba rivaroxabanom sa spájala s vyšším výskytom veľkého extrakraniálneho krvácania, veľkého GIT krvácania a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s dabigatranom. V skupine pacientov ≥ 75 rokov sa liečba rivaroxabanom spájala navyše aj so vzostupom celkovej mortality (10).

Rivaroxaban u seniorov

Klinická štúdia ROCKET-AF porovnávala účinnosť a bezpečnosť liečby rivaroxabanom s liečbou warfarínom. Randomizovaných bolo viac ako 14 000 pacientov, z nich 77 % bolo vo veku nad 65 rokov a 44 % nad 75 rokov (11). Analýza výsledkov ukázala, že rivaroxaban je účinnejší ako warfarín len u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, pritom výskyt významných krvácaní bol aj u najstarších pacientov nižší ako pri liečbe warfarínom. U mladších pacientov bola dokázaná len noninferiorita rivaroxabanu proti warfarínu (11) (**obrázok 2**). Podobne ako dabigatran, má aj rivaroxaban k dispozícii údaje tzv. RWD analýz, no realizovaných s podporou farmaprostredia – XANTUS, REVISIT-US, RELIEF (12 – 14). Výsledky subanalýz týchto registrov, zamerané na benefit a bezpečnosť rivaroxabanu u seniorov, však nie sú k dispozícii. Výsledky prác v štúdiu o dabigatrane u seniorov (8 – 10), ktoré porovnávali benefity a riziká liečby rivaroxabanom a ostatnými NOAK v starobe, nás nútia k vyššej opatrnosti pri výbere rivaroxabanu u pacientov s FP v starobe. Príčinou je konzistentne dokumentovaný vyšší výskyt rôznych typov krvácaní pri užívaní rivaroxabanu v porovnaní s liečbou ostatnými NOAK konzistentne vo všetkých analýzach registrov realizovaných bez podpory farmaprostredia (8 – 10). Tieto závery potvrdili aj výsledky metaanalýzy publikovanej Bay et al. (15). Tá ukázala, že rivaroxaban bol v sledovaných prácach rovnako účinný ako dabigatran v redukcii tromboembolických komplikácií FP, no riziko vzniku závažných krvácaní, krvácaní do GIT-u, ako aj celková mortalita bolo u rivaroxabanu významne vyššie. Výskyt závažných krvácaní bol približne rovnaký ako pri liečbe warfarínom, významne nižší bol iba výskyt intrakraniálneho krvácania (15).

Apixaban u seniorov

V štúdiu ARISTOTLE bolo sledovaných 18 000 jedincov, z nich 67 % vo veku nad 65 rokov a 32 % nad 75 rokov. Výsledky štúdie ukázali, že superiorna účinnosť a bezpečnosť apixabanu proti warfarínu zostáva zachovaná aj u chorých v starobe (16) (**obrázok 2**). Tieto pozitívne výsledky z randomizovanej klinickej štúdie potvrdili aj výsledky analýz údajov získaných z veľkých registrov zdravotných poisťovní, ktoré boli citované vyššie (8 – 10). V práci Kambalea et al. sa apixaban ukázal byť významne bezpečnejší v porovnaní s warfarínom u seniorov nad 65 rokov, ale aj u chorých vo vysokom veku ≥ 75 rokov. V tejto práci vykazoval apixaban vyššiu účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s warfarínom aj v skupine fragilných pacientov so zvýšeným rizikom pádov a krvácania, u ktorých sa v reálnom živote obávame začať s terapiou antikoagulanciami (17).

Edoxaban u seniorov

Randomizovaná klinická štúdia ENGAGE-AF TIMI-48 s edoxabanom sledovala doteraz najväčší súbor viac ako 21 100 pacientov s nevalvulárnou FP. Štúdia ENGAGE-AF bola pre geriatrickú kardiológiu dôležitá aj vzhľadom na doteraz najpočetnejšie zastúpenie starých a veľmi starých pacientov (**tabuľka 1**) (18). Subanalýzy výsledkov štúdie dokázali najväčšiu účinnosť edoxabanu práve u najstarších pacientov. Mladší pacienti vo veku ≤ 75 rokov liečení edoxabanom rokov mali v porovnaní s warfarínom nižší výskyt tromboembolických komplikácií. Bezpečnosť inovatívnej liečby bola v skupine najstarších seniorov významne vyššia v porovnaní s warfarínom. Najnižšie relatívne riziko akéhokoľvek krvácania, závažných krvácaní a intrakraniálnych krvácaní mala skupina najstarších pacientov (18). Dôležité výsledky pre geriatrickú populáciu pacientov priniesli aj výsledky ďalšej subanalýzy RKŠ ENGAGE-AF, ktorá porovnávala liečbu edoxabanom vs. warfarín u 900 fragilných pacientov so zvýšeným rizikom pádu a krvácania. Výsledky ukázali, že liečba edoxabanom je účinnejšia, ale aj bezpečnejšia ako štandardná terapia warfarínom aj v tejto rizikovej populácii. Inovatívna liečba viedla k jednoznačnému poklesu rizika výskytu závažných krvácaní, intrakraniálneho krvácania, ale čo je najvýznamnejšie, viedla aj k zlepšeniu prežívania takto liečených seniorov (19). Tieto pozitívne výsledky edoxabanu zo štúdie ENGAGE-AF ešte neboli overené výsledkami z RWD registrov, ktoré ešte nemáme k dispozícii, pretože liečivo bolo zavedené do klinickej praxe len nedávno.

Záver

Zhrnutím prezentovaných údajov môžeme konštatovať, že antikoagulačná liečba priamo antikoagulanciami je plne indikovaná a bezpečná aj v starobe. Liečba NOAK je aj v pokročilej starobe bezpečnou a účinnou voľbou, a to

aj v skupine fragilných pacientov (19, 20). Ak starý pacient nemá kontraindikácie, netreba s ňou váhať. Napriek všeobecne dostupným výsledkom RKŠ a výsledkom analýz zdravotníckych registrov pacientov z reálnej praxe sme ešte stále často svedkami nedostatočnej a nesprávnej indikácie direktných antikoagulancií u geriatrických pacientov. Podľa výsledkov analýz, ktoré sledujú správnosť manažmentu starých pacientov s FP v našej i zahraničnej klinickej praxi (5, 6, 20, 21), sme stále príliš často svedkami negatívneho vplyvu ageizmu, ktorý sa prejavuje vo forme nepodania indikovanej antikoagulačnej terapie, respektíve voľbou nesprávnej terapie ASA alebo klopidoogrelom (1). Odstránenie negatívnych ageistických postupov z našej klinickej praxe je možné len opakovanou prezentáciou, a osvojením si výsledkov medicíny založenej na dôkazoch.

Literatúra

- Kirchhoff P, Benussi, S, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 38:2893-2962.
- Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410-1416.
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and Clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-1441.
- Slezáková V, Varga Z, Potočárová M, et al. Antikoagulačná terapia u geriatrických pacientov s fibriláciou predsiení. *Klin Farmakol Farm* 2013;27: 13-17.
- Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Echokardiografia a fibrilácia predsiení u seniorov: údaje zo štúdie SAFIS. *Cardiology Lett*. 2016;26:443-448.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1351.
- Tepper PG, Liu X, Hamilton M, Mardekian J, et al. Ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation at warfarin initiation: assessment via a large insurance database. *Stroke* 2017;48:1487-1494.
- Lin I, Masseria C, Mardekian J, et al. Real-world bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin: analysis of electronic health records. *Eur Heart J* 2015;36(Abstract Supplement):1084.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-1671.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
- Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:2047-2053.
- Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T, et al. Real-Life Evidence of Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation – the RELIEF study. *Int J Cardiol* 2016;203:882-884.
- Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48:01-07.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Kamble S, Pan X, Phatak H, et al. Real World comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on warfarin versus apixaban 5mg bid, dabigatran 150 mg bid, or rivaroxaban 20 mg QD. *Circulation* 2015;132:A18465.
- Kato ET, Giugliano RP, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am Heart Assoc* 2016;5:216.
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1169-1178.
- Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215-224.
- Mandeep SV, Stewart D. Optimizing the use of oral anticoagulant therapy for atrial fibrillation in primary care: a pharmacist-led intervention. *Int J Clin Pharm* 2017;39:173-180.