

Az antikoaguláció szerepe a stroke-megelőzésben: a megfelelő NOAC-dózis választása

Oláh László

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Oláh László egyetemi tanár, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: olah@med.unideb.hu

A pitvarfibrilláció (PF) a népesség öregedésével egyre gyakoribb, s az iszkémiás stroke rizikóját ötszörösére emelve jelentősen hozzájárul a stroke-ok nagy számához. A PF okozta stroke-rizikó nagymértékben csökkenthető az antikoaguláns szerek használatával. Az elmúlt évtizedben megjelent új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) számos előnnyel rendelkeznek a warfarinnal szemben. Bár a NOAC-ok esetében nincs szükség folyamatos dózismódosításra, az összes NOAC esetén döntenünk kell, hogy standard, vagy csökkentett dózist javasoljunk.

A valóélet-adatok azt mutatták, hogy a pitvarfibrilláló betegek sokkal gyakrabban (36-64%-ban) kapnak csökkentett adagú NOAC-ot a mindennapi gyakorlatban, mint a klinikai vizsgálatokban. Az előírásoknak megfelelő (on-label) csökkentett dózisú NOAC-ok hatásossága és biztonságossága hasonló volt a warfarinhoz, de az apixaban esetén a major vérzések, a dabigatran esetén pedig a halálozás rizikója kisebb volt a warfarinhoz képest. Az off-label NOAC-dózisok használata szintén nem elhanyagolható: az előírtól kisebb adagot a betegek kb. 20%-a, nagyobb adagot 5%-a kap. A nagy metaanalízisek eredményei szerint az on-label adagoláshoz képest az off-label aludozírozás esetén nem csökken a major vérzés rizikója, de nő a halálozás és a tromboembóliás események száma, vagyis a dóziscsökkentés ellenére nem nő a biztonság, de romlik a hatásosság. Az off-label túldozírozás esetén nő a major vérzések és a halálozás rizikója, s a várttal ellentétben nem csökken a stroke kockázata.

A közlemény a NOAC-ok off-label adagolásának a gyakoriságára, s a dozírozással kapcsolatos potenciális veszélyekre hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, új típusú orális antikoagulánsok, stroke, major vérzés, off-label dozírozás

The role of anticoagulation in stroke prevention: selection of the appropriate NOAC dose

Atrial fibrillation (AF) in the aging population is becoming more prevalent and by increasing the risk of stroke fivefold, it contributes significantly to the large number of strokes. The stroke risk in AF can be substantially reduced by the use of oral anticoagulants. New types of oral anticoagulants (NOACs) emerged in the last decade have several advantages over warfarin. Although no frequent dose adjustment is required for NOACs, decisions to prescribe the available standard or reduced dose should be made.

Real world data have shown that patients with AF in the every-day practice receive a reduced dose of NOACs much more frequently (36-64%) than in the clinical trials. The efficacy and safety of on-label reduced-dose NOACs were similar to those of warfarin. However, apixaban had a lower risk of major bleeding, and dabigatran was associated with a lower risk of mortality compared with warfarin. The use of off-label NOAC doses is also not negligible: the prevalence of off-label underdose and overdose rates were 20% and 5%, respectively. Compared to on-label dosing, large meta-analyses showed that off-label use of the reduced-dose NOACs (underdosing) did not decrease the risk of major bleeding, but was associated with higher risk of thromboembolic events and mortality, i.e. underdosing was associated with reduced effectiveness without a safety benefit. Off-label use of the standard dose (overdosing) increased the risk of major bleeding and mortality and, contrary to expectations, did not reduce the risk of stroke.

This summary draws attention to the frequency of off-label dosing of NOACs and the potential hazards associated with inappropriate NOAC dosing.

Keywords: atrial fibrillation, new types of oral anticoagulants, stroke, major bleeding, off-label dosing

Öregedő társadalmunkban a pitvarfibrilláció (PF) egyre nagyobb jelentőséggel bír. A betegség egyik legfontosabb szövődménye a stroke, amelynek rizikóját a PF átlagosan 5-szörösre emeli, s amelynek kialakulását az orális antikoagulánsok jelentősen tudják csökkenteni. Hatásosságuknak, biztonságosságuknak, előnyösebb mellékhatásprofiljuknak, kiszámíthatóbb farmakokinetikájuknak, a rendszeres hatásmonitorozás szükségtelen voltának, és egyszerűbb adagolásuknak köszönhetően az elmúlt évtizedben megjelenő új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) fokozatosan veszik át a K-vitamin-antagonisták szerepét az alvadégszabályozásban.

A jelenleg elérhető NOAC-ok közé tartozik a direkt trombin-inhibitor dabigatran, valamint a Xa-faktor-inhibitor rivaroxaban, apixaban és edoxaban. Bár ezeknél a gyógyszereknél rendszeres INR-ellenőrzés nem szükséges, vagyis fix adagolás javasolt, mégis az összes NOAC esetében meg kell határoznunk, hogy a standard adagot adjuk, vagy csökkentett dózist javasolunk. A NOAC-ok lehetséges dózissai, valamint a dóziscsökkentés indikációi az 1. táblázatban láthatók. Mint látni fogjuk, a PF-fel élő betegek jelentős része kap indokoltan (on-label), vagy indokolatlanul (off-label) csökkentett adagú NOAC-ot, emiatt ezek hatásának ismerete elengedhetetlen. A vizsgálatokban a hatásosságot a stroke vagy szisztémás embolizáció (S/SE), míg a biztonságosságot a major vérzések előfordulása alapján mérik. A közleményben először a kontrollált klinikai vizsgálatokban, majd a való életben alkalmazott csökkentett adagú NOAC-ok hatását, végül az off-label, indokoltól eltérő adagban adott NOAC-használat következményeit vizsgáljuk.

A csökkentett NOAC-dózis alkalmazásának vizsgálata a klinikai tanulmányokban

A ROCKET AF-vizsgálatban azokban a PF-fel élő betegekben csökkentették az adagot 15 mg-ra, akikben a

kreatinin-clearance (CrCl) 50 ml/perc alatt volt (1). Ez alapján 1474 beteg kapta a kisebb adagú rivaroxabant, s bennük mind a S/SE, mind az elsődleges biztonságossági végpontként szereplő major és nem major, klinikailag releváns vérzések rizikója hasonló, míg a fatális vérzések rizikója kisebb volt a warfarinhoz képest.

A RE-LY-vizsgálatban két fix dózisu dabigatran és a warfarin hatását és biztonságosságát hasonlították össze pitvarfibrilláló betegekben (2). A csökkentett adagú NOAC-ok közül, kontrollált körülmények között, azaz klinikai vizsgálat keretein belül, a 2×110 mg dabigatran az erre a vizsgálati karra került 6015 beteggel a legalaposabban vizsgált szer. A 2×110 mg dabigatran a hatásosság, vagyis S/SE szempontjából noninferior, a biztonságosság (major vérzés) tekintetében pedig superior volt a warfarinhoz képest (szignifikánsan kevesebb major vérzéses esemény a kisebb dózisu dabigatran csoportban). Fontos hangsúlyozni, hogy előírás szerint a kor tekintetében csak 80 éves kor fölött kell a dabigatran adagját 2×110 mg-ra csökkenteni, s a 30-50 ml/min közötti kreatinin-clearance sem jelenti automatikusan a dabigatranadag csökkentésének szükségességét. Ebben a közepesen csökkent vesefunkciójú és a 75–80 év közötti betegcsoportban csak akkor indokolt a 2×150 mg dózis 2×110 mg-ra csökkentése, ha egyidejűleg egyéb, nagy vérzésrizikót jelentő betegség is jelen van (3–5).

Az ARISTOTLE-vizsgálatba bevont PF-fel élő betegekben az apixaban adagját akkor csökkentették 2×2,5 mg-ra, ha az alábbi 3 kritériumból legalább 2 teljesült: legalább 133 µmol/l kreatininszint, legalább 80 éves kor és legfeljebb 60 kg testtömeg (6). (A 221 µmol/l fölötti kreatinínérték, vagy a 25 ml/min alatti CrCl a kizárási kritériumok között szerepelt.) A vizsgálatban mindössze 821 betegben teljesült az említett 3 kritériumból kettő, közülük 428 beteg kapott 2×2,5 mg apixabant és 403-an kerültek a warfarinkarra. Ezzel az alacsony beteg-

1. TÁBLÁZAT. Új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) alkalmazása, adagolása és adásuk ellenjavallatai pitvarfibrilláló betegekben

NOAC	Embóliás esemény megelőzésére hazánkban használt dózisek	Ajánlás a csökkentett adag alkalmazására	Adás ellenjavallatát képezi
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • 1×20 mg, • 1×15 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–49 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min • HIV proteáz-gátlók (ritonavir) • azol típusú gombaellenes szerek • dronedaron
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • 2×150 mg, • 2×110 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 év fölött • verapamil • egyéb vérzéses rizikótól függően mérlegelendő az alábbi esetekben: 75 év fölötti kor, CrCl: 30–49 ml/min, gastritis, reflux 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <30 ml/min • azol típusú gombaellenes szerek • HIV proteáz-gátlók (ritonavir), • takrolimus, ciklosporin, dronedaron
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • 2×5 mg, • 2×2,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 az alábbiak közül: kor ≥80 év, kreat ≥133 µmol/l, testtömeg ≤60 kg • CrCl: 15–29 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min • azol típusú gombaellenes szerek • HIV proteáz-gátlók (ritonavir)
Edoxaban	<ul style="list-style-type: none"> • 1×60 mg, • 1×30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–49 ml/min • testtömeg ≤60 kg • ciklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol adás 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min

CrCl: kreatinin clearance

számmal, a csökkentett dózisu NOAC-ok közül a 2×2,5 mg dózisu apixaban a legkevésbé vizsgált gyógyszer kontrollált vizsgálati körülmények között. A kis elemszámú alcsoport adatai szerint a kisebb adagú apixaban a warfarinhoz képest a S/SE szempontjából non-inferior, míg a major vérzések tekintetében superior volt a warfarinhoz képest.

Az ENGAGE AF-TIMI-vizsgálatba beválasztott pitvarfibrilláló betegeket 3 csoportba randomizálták: a kisadagú (30 mg) edoxabancsoportba, a nagy adagú (60 mg) edoxabancsoportba, és a warfarincsoportba (7). Amennyiben valamelyik edoxabancsoportba randomizált beteg CrCl-e 30-50 ml/min között volt (30 ml/min alatti CrCl kizárási kritérium volt), vagy verapamilra, kinidinre, dronedaronra volt szüksége, vagy a testtömege a 60 kg-ot nem haladta meg, az edoxaban adagját felezték. A fenti, dóziscsökkentést indokló kritériumok egyikének a randomizáció idején 1785 beteg felelt meg, akikben a S/SE aránya hasonló (noninferior), míg a major vérzések aránya kisebb volt (superior) a warfarincsoporthoz képest.

A csökkentett dózis alkalmazásának vizsgálata a valóélet-adatok alapján

A rivaroxaban adagját a ROCKET AF-vizsgálatban az esetek 20,7, az apixaban dózist az ARISTOTLE-vizsgálatban 4,6, az edoxaban adagját az ENGAGE AF-TIMI-vizsgálatban 25,4%-ban csökkentették az előre meghatározott klinikai paraméterek alapján. (A RE-LY-vizsgálatban nem a klinikai paraméterek alapján csökkentették a dabigatran dózist, hanem 50-50%-ban randomizálták a dabigatran vizsgálati karon lévő betegeket a 2×150 mg és a 2×110 mg csoportba). A valóélet-adatok azt mutatták, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban sokkal gyakrabban (36-64%-ban) kapnak a PF-fel élő betegek csökkentett adagú NOAC-ot, mint a klinikai vizsgálatokban (8–16), ezért a csökkentett NOAC-dózisok hatásosságának és biztonságosságának ismerete elengedhetetlen. Tekintettel arra, hogy kontrollált keretek között csak kevés beteg kapott csökkentett dózist, szükség van a való életből származó adatok elemzésére.

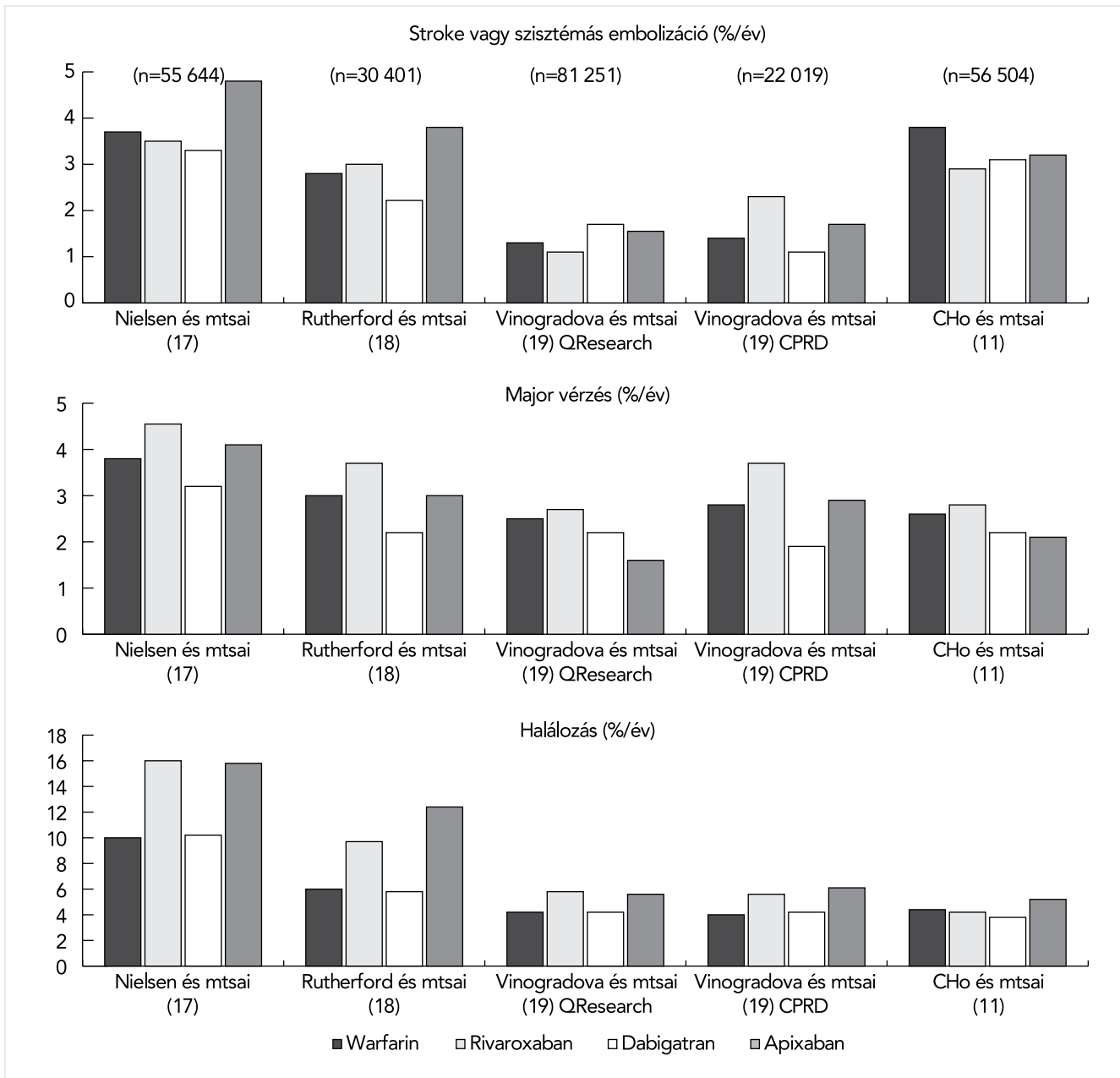
Nielsen és munkatársai dán (17), Rutherford és munkatársai norvég (18), Vinogradova és munkatársai brit (19), Cho és munkatársai koreai (11) pitvarfibrilláló betegekben vizsgálták a csökkentett adagú NOAC-ok hatását a warfarinhoz képest. A brit vizsgálatban a QResearch és CPRD (Clinical Practice Research Datalink) adatbázis adatait használták. Az 1. ábra a fenti vizsgálatokban a warfarin és a csökkentett dózisban adott NOAC-ok mellett leírt S/SE, major vérzés és halálozás előfordulási gyakoriságát mutatja. A csökkentett NOAC-dózist szedő dán és norvég betegekben, valamint a CPRD-adatbázisban szereplő brit betegekben mind a S/SE, mind a major vérzés a dabigatran szedőkben volt a legala-

csenyebb. A QResearch adatbázis és a koreai betegek adatai alapján a hatásosság terén lényeges különbség nem volt a csökkentett adagban alkalmazott NOAC-ok között, míg a biztonságosság terén az apixabancsoportban volt a legkevésbé major vérzés. A halálozás a fenti vizsgálatok mindegyikében a dabigatrancsoportban volt a legkisebb. A nyers incidenciaadatok mellett Wang és munkatársai (20) 14 vizsgálatot magába foglaló metaanalízise, valamint a fenti tanulmányok is elemezték a sokkal informatívabb, warfarinhoz viszonyított, egyéb rizikófaktorokat is tekintetbe vevő, megfelelő korrekciók elvégzése után számolt, a S/SE-ra, major vérzésekre és halálozásra vonatkozó korrigált relatív rizikókat (2. ábra). A csökkentett dózisu NOAC-ok a hatásosságot jelző S/SE-rizikó tekintetében hasonlóak, vagy kedvezőbbek voltak a warfarinhoz képest. A biztonságosságot illetően az apixaban emelendő ki, amely mellett a major vérzés rizikója a legtöbb vizsgálatban kisebb, míg a rivaroxabant szedőkben hasonló vagy nagyobb, a dabigatrancsoportban hasonló vagy kisebb volt, mint a warfarincsoportban. A mortalitás szempontjából a dabigatran érdemel említést, amely mellett a halálozási rizikó az európai vizsgálatokban a warfarinhoz hasonló, ezzel szemben a rivaroxabant és apixabant szedőkben a warfarintól rosszabb volt. Az edoxabanról, a relatív késői forgalomba hozatal miatt, az adatok korlátozottak, de Wang és munkatársai az edoxabant szedőkben a warfarinnál kedvezőbb hatást közöltek mind a hatásosság, mind a biztonságosság terén. Wang és munkatársai metaanalízisükben kiemelték, hogy az ázsiai és nem ázsiai betegek másként reagáltak a csökkentett adagú NOAC-kezelésre. Míg a csökkentett dózisu NOAC-ok mellett az ázsiai betegekben mind a S/SE, mind a major vérzések és az összhála-lozás aránya messze kedvezőbb volt a warfarinhoz képest, addig az európai és észak-amerikai populációban nem volt szignifikáns eltérés a csökkentett adagú NOAC-ot és a warfarint kapók eredményei között (20).

A kontrollált és valóélet-adatok eredményei alapján elmondható, hogy pitvarfibrilláló betegekben a hatásossági és biztonságossági végpontok tekintetében a dóziscsökkentés kritériumainak betartása mellett adott csökkentett dózisu NOAC-ok a warfarin alternatívájának tekinthetők. Külön említést érdemel az apixaban, amely a major vérzések terén, valamint a dabigatran, amely a halálozás tekintetében jobban teljesített, mint a warfarin. (A csökkentett adagú edoxaban való életben mutatott hatásáról egyelőre kevés adat áll rendelkezésre.)

Az off-label alul-, vagy túldozírozás előfordulása a valóélet-adatok alapján

A való életben a kisebb dózisu NOAC-ot kapók magas aránya részben érthető, hisz a gyógyszerek alkalmazási előíratai megengedőbbek a klinikai vizsgálat be-
választási kritériumainál. Mégis, a csökkentett adagok

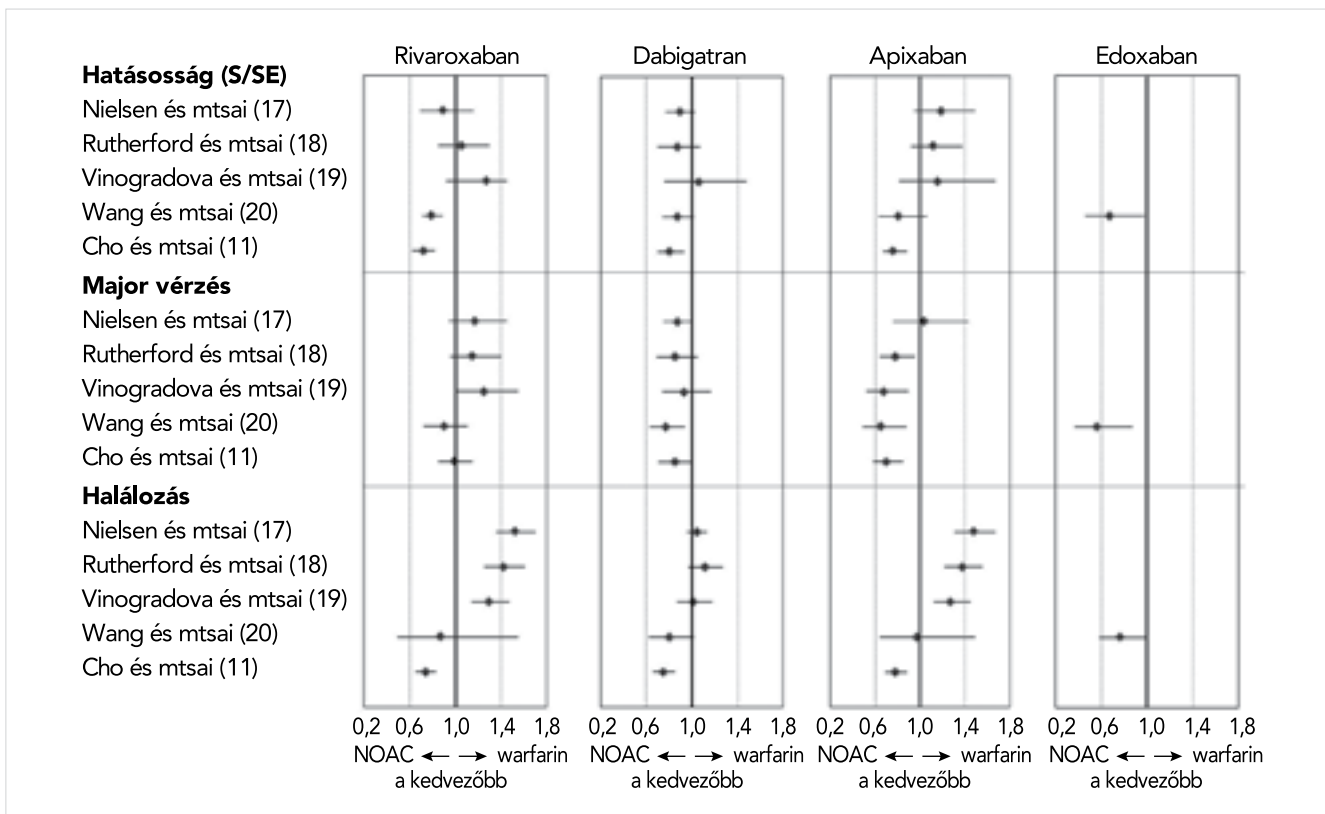


1. ÁBRA. A warfarin és a csökkentett dózisban adott új típusú orális antikoagulánsok adása esetén mért stroke/szisztémás embolizáció, major vérzés és halálozás éves incidenciája pitvarfibrilláló betegeknél a valóélet-adatok alapján. A felső ábrarész oszlopdiaagramjai fölött lévő számok a vizsgálatban résztvevő pitvarfibrilláló betegek számát jelzik.

rendelésének nagy aránya azt sejteti, hogy a NOAC-ok felírásakor az orvosok időnként eltérhetnek az alkalmazási előíratban foglaltaktól (off-label dózishasználat). Ez lehet a csökkentett adag használata a standard dózis helyett, amely aludozírozást, de lehet a standard dózis használata a csökkentett adag helyett, amely túldozírozást jelent.

A pitvarfibrilláló betegeknél történő off-label NOAC-dózishasználat vizsgálatára irányuló legnagyobb tanulmányt Shen és munkatársai közzölték, akik 23 tanulmányt és 162 474 PF-fel élő beteg adatát magába foglaló metaanalízist végeztek (21). Azt találták, hogy az

off-label dózishasználat 24% (95% CI: 19–28%) volt; a rivaroxabant 27, az edoxabant 26, az apixabant 24, a dabigatrant 18%-ban használták az előírtól eltérő adagban. A NOAC-ok off-label kisebb adagban történő alkalmazása az esetek 20%-ában (95% CI: 16–24%) fordult elő; az aludozírozás a legritkébb a dabigatran (13%), a leggyakoribb az apixaban (22%) és rivaroxaban (22%) esetében volt, míg az edoxabant szedők 18%-ban kaptak az előírtól kisebb adagot (p=0,02). Az előírtól nagyobb dózist sokkal ritkébban alkalmaztak (5%; 95% CI: 3–7%), s ez legritkébb az apixaban (2%), leggyakoribb az edoxaban (9%) esetében volt. A



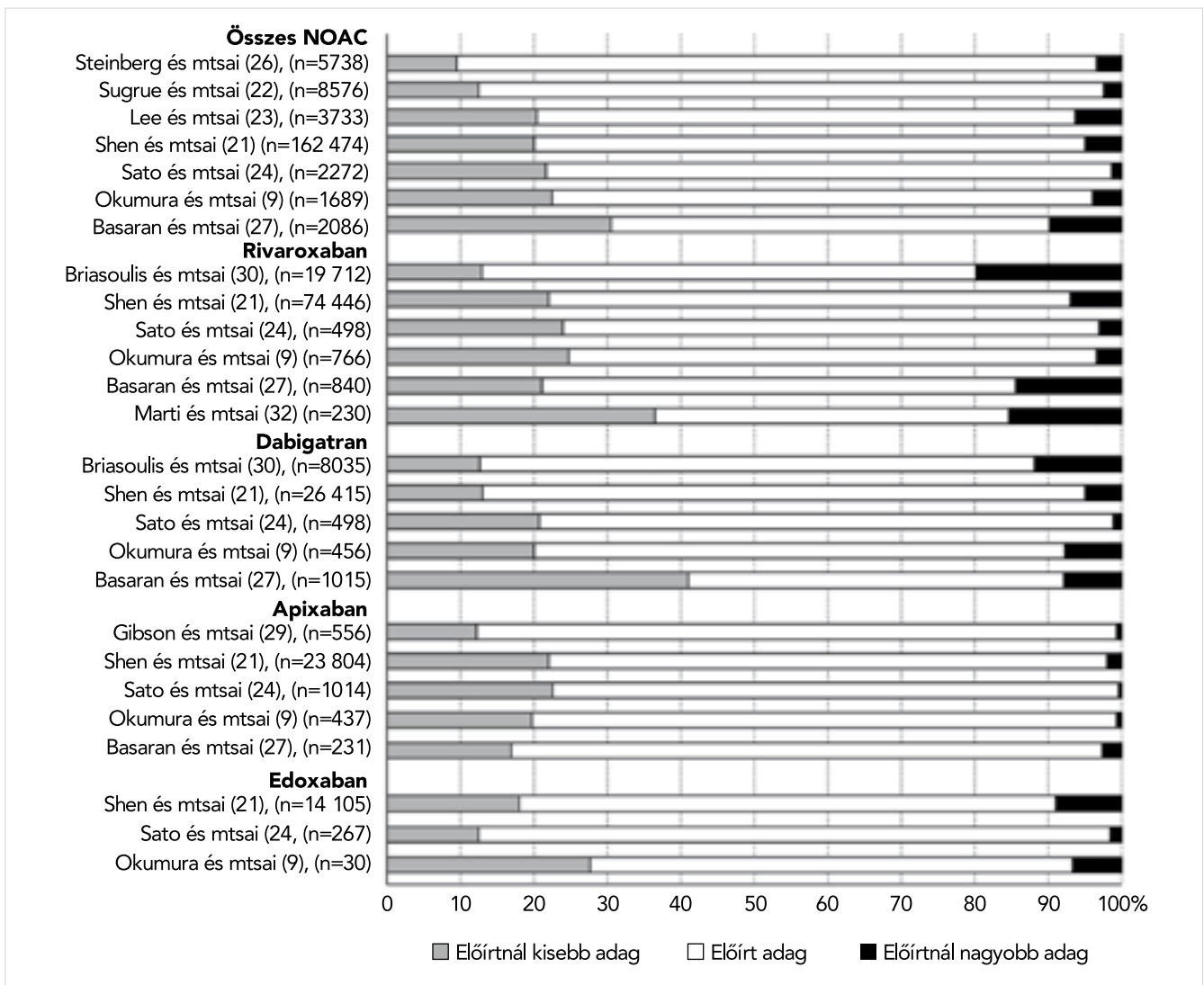
2. ÁBRA. A pitvarfibrilláló betegekben csökkentett dózisban adott új típusú orális antikoagulánsok hatásossága és biztonságossága a warfarinhoz képest a valóélet-adatok alapján (relatív rizikó és 95% konfidencia-intervallum) A hatástalanság vonalát (vastag fekete vonal) metsző konfidencia-intervallumok a szignifikáns különbség hiányát, míg a hatástalanság vonalát nem metsző konfidencia-intervallumok a NOAC-ok (hatástalanság vonalától balra), vagy a warfarin (hatástalanság vonalától jobbra) szignifikánsan kedvezőbb hatását jelzik. Rövidítések: S/SE: stroke, vagy szisztémás embolizáció

regionális különbségek vizsgálata rámutatott, hogy a NOAC-ok off-label használata Ázsiában volt a leggyakoribb (32%), és Észak-Amerikában a legritkább (14%), míg Európa ebből a szempontból a két földrész között foglalt helyet (22%). A kisebb betegszámon alapuló, illetve az egyes NOAC-ok off-label dózishasználatának arányát vizsgáló tanulmányok eredményei széles határok között ingadoznak (3. ábra). Pitvarfibrilláló betegekben az előírtnál kisebb adag alkalmazása az összes NOAC esetén 9,4–39,0%, a rivaroxaban használatakor 8,0–36,4%, a dabigatran adásakor 7,5–41,0%, az apixaban esetén 11,8–22,5%, az edoxabant kapókban pedig 12,4–27,6% között volt. Az előírtnál nagyobb adag használatának gyakorisága az összes NOAC-ra vonatkoztatva 1,3–9,8%, a rivaroxaban esetén 3,1–35,4%, a dabigatranra nézve 1,2–11,9%, az apixaban adásakor 0,4–2,6%, az edoxaban esetén pedig 1,5–9,0% volt (9,21–36). Az off-label adagolás hátterét vizsgálva japán szerzők a járóbetegekben 3-szor gyakoribbnak találták a nem megfelelő dózisválasztást, mint a fekvőbetegek esetében (37, 38), s a magas HAS-BLED score is közel 2-szeresére növelte (OR: 1,87, 95% CI: 1,42–2,51) az off-label alacsony adagú NOAC-felírást valószínűségét (38).

Az off-label alul-, vagy túldozírozás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata a valóélet-adatok alapján

Az alul- vagy túldozírozás esetén előforduló S/SE, illetve vérzésemények előfordulási gyakoriságának vizsgálata a klinikai tanulmányok célkitűzésein kívül esik, s ezekre a kérdésekre csak a valóélet-adatok feldolgozása adhat választ.

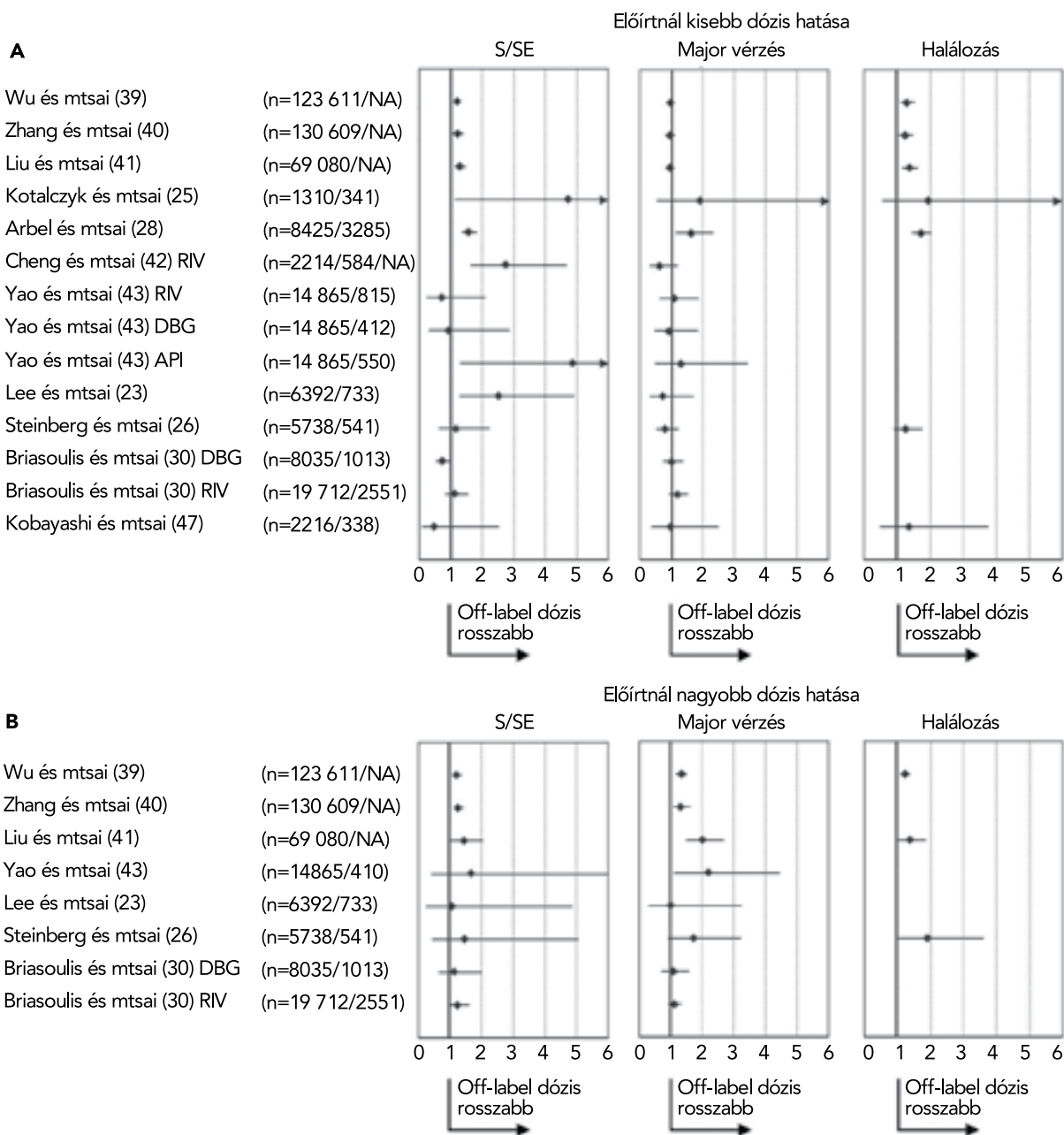
2021-ben 3 nagy, részben egymást átfedő metaanalízis eredménye is megjelent az off-label adagú NOAC-ok PF-fel élő betegekben tapasztalt hatásosságáról, biztonságosságáról, s a kezelés mellett jelentkező összes halálozásról (39–41). Mindhárom elemzés (Wu és munkatársai, Zhang és munkatársai, Liu és munkatársai) több mint 10 tanulmány adatait tartalmazta, s egybehangzóan azt igazolta, hogy az előírt dózis adásához képest a NOAC-ok dózisának indokolatlan csökkentése szignifikánsan növelte a S/SE és a halálozás rizikóját, ugyanakkor nem csökkent a major vérzések száma, vagyis úgy csökkent a hatásosság, hogy nem nőtt a biztonságosság (4. ábra). Az indokolatlanul nagyobb NOAC-adag használata, vagyis a túldozírozás a major vérzés és a halálozás rizikója mellett paradox módon



3. ÁBRA. Az off-label NOAC-használat százalékos gyakorisága pitvarfibrilláló betegekben az összes és az egyes NOAC-okra vonatkoztatva. (Az ábrán csak azoknak a közleményeknek az adatait tüntettük fel, amelyek az előírtnál nagyobb és kisebb adagú off-label használat gyakoriságát is közölték.) A szerzők utáni oszlopban szereplő számok a vizsgálat alapjául szolgáló betegszámot jelölik

még a S/SE rizikóját is fokozta, azaz mind a hatásosságot, mind a biztonságosságot rontotta (4. ábra). Hasonló következtetésre jutottak más szerzők is (8, 25, 28, 42), rámutatva arra, hogy az indokolatlan aluldozírozás úgy csökkenti a NOAC-ok hatásosságát, hogy közben nem csökken, sőt olykor nő is a vérzéses szövődmények rizikója (28). Az egyes NOAC-ok off-label adagolásának következményeit vizsgáló tanulmányok közül említést érdemel Yao és munkatársai tanulmánya, amelyben 14 865 pitvarfibrilláló, NOAC-ra beállított betegben a vesefunkciót jelző kreatinin és eGFR-érték alapján következtettek a potenciális alul-, vagy túldozírozás előfordulására (43). A csökkent vesefunkció ellenére standard adagú, vagyis potenciálisan az előírtnál nagyobb adagú NOAC-kezelésben részesülő betegekben a vérzéses rizikó 2-szeres volt a csökkent adagú kezelésben részesülőkhez

képest, miközben a S/SE gyakorisága nem lett kevesebb. Azokban, akik az előírtnál potenciálisan kisebb adagú NOAC-kezelésben részesültek, a vérzéses rizikó nem csökkent, de az apixabancsoportban a S/SE rizikója közel 5-szörös volt a standard dózisu apixabant kapókhöz képest, miközben a dabigatran- és rivaroxabankezelést kapókban a hatásosság terén nem volt különbség a javasolt és a javasolttól alacsonyabb dózist kapók között (4. ábra). Barra és munkatársai is az off-label csökkent adagú apixabanszedés veszélyeire hívták fel a figyelmet (44). Ők egy kis elemszámú vizsgálatban (n=224) arra mutattak rá, hogy a csökkentett dózisu apixabant szedők kb. 90%-a nem felelt meg a dóziscsökkentés kritériumainak, s a tromboembóliás események előfordulási gyakorisága ebben a csoportban kiemelkedően magas (10,7%) volt a rivaroxabancsoporthoz (3,6%) és a 2x75 mg dabigatrant szedőkhöz



4. ÁBRA. Az off-label, előírtnál kisebb (A) és előírtnál nagyobb (B) dózisban adott NOAC-ok hatásossága és biztonságossága pitvarfibrilláló betegekben (relatív rizikó és 95% konfidencia-intervallum). A szerzők utáni oszlopban látható számok a tanulmányba bevont betegek/az analízisbe bevont off-label adagot kapó betegek számát jelölik. A statisztikai analízis során az off-label adagban adott NOAC-ok hatását az előírt adagban használt NOAC-adagolás során kapott értékekhez hasonlították. Ez alól Lee és munkatársai analízise képezett kivételt, amelynek során az off-label adagban adott NOAC-ok hatását klinikai jellemzőikben hasonló, warfarint szedő betegek adataihoz hasonlították. A hatástalanság vonalát (vastag fekete vonal) metsző konfidencia-intervallumok a szignifikáns különbség hiányát, míg a hatástalanság vonalát nem metsző konfidencia-intervallumok az off-label NOAC-dózis szignifikánsan kedvezőbb (hatástalanság vonalától balra), vagy az off-label NOAC-adag szignifikánsan rosszabb (hatástalanság vonalától jobbra) hatását jelzik.
 Rövidítések: RIV: rivaroxabanra vonatkozó elemzés; DBG: dabigatranra vonatkozó elemzés; API: apixabanra vonatkozó elemzés; NA: nincs adat; Ahol az egyes NOAC-okra vonatkozó jelölés nincs, ott az összes NOAC-ra vonatkozó elemzés történt

(5,1%) képest. A tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a nagyszámú off-label dóziscsökkentés az apixabancsoportban rontotta a gyógyszer hatásosságát, s ezáltal növelte a tromboembóliás események rizikó-

ját. Az előbb említett tanulmányhoz hasonlóan Shinoda és munkatársai 120 apixabant szedő, pitvarfibrilláló beteg adatát átnézve azt találták, hogy az indokolatlanul alacsony apixabanadag mellett a visszatérő iszkémiás

stroke aránya szignifikánsan nagyobb volt (20%), mint az előírt apixabandózsist kapó (1,9%, $p=0,014$) betegekben (45). Laboratóriumi vizsgálatok azt jelezték, hogy normális vesefunkció mellett 75 évnél fiatalabb betegekben a $2 \times 2,5$ mg apixaban szedése 50%-kal kisebb plazmakoncentrációt eredményez, mint a standard apixabanadag szedése, amely a szubterápiás plazmaszint révén megmagyarázza a magasabb tromboembóliás kockázatot (46).

Megjegyzendő, hogy bár a fenti vizsgálatok statisztikai elemzése során korrigált adatokat adtak meg, az előírt dózisu kezelést kapókhöz képest az off-label alacsonyabb adaggal kezelt betegek többnyire idősebbek voltak, vesefunkciójuk rosszabb volt, és több vaszkuláris rizikófaktorral rendelkeztek, vagyis mind a hatásossági, mind a biztonságossági végpont tekintetében nagyobb rizikóval bírtak (28). Ezért tekinthető hiánypótlónak az a *Lee és munkatársai* által jegyzett koreai tanulmány, amelyben csupán 3733 NOAC-ot szedő PF-fel élő beteg adatát elemezték, de az indokolatlanul alacsony, vagy magas NOAC-adagok hatását nem az előírt dózisu NOAC-ot, hanem 2659 warfarint szedő beteg adataihoz hasonlították, s ez lehetőséget adott arra, hogy hasonló klinikai jellemzőkkel bíró csoportok hatásossági és biztonságossági paramétereit vessék össze (23). A relatíve kis elemszámú tanulmány azt mutatta, hogy az ajánlottnál kisebb adagú NOAC-ot szedőkben az embóliás események előfordulásának a valószínűsége 2,5-3,0-szor nagyobb volt a warfarinkezelésben részesülő betegekhez képest, míg a major vérzések veszélye az ajánlottnál kisebb adagú NOAC-ot szedőkben nem különbözött szignifikánsan a warfarint szedők eredményétől (4. ábra). Ez a vizsgálat is megerősítette tehát azt a megfigyelést, miszerint a NOAC-ok off-label dóziscsökkentéséért nagy árat fizetnek a betegek, hisz úgy nő az S/SE gyakorisága, hogy nem csökken a vérzéses események száma.

A fenti vizsgálatokkal ellentétben, ha ritkábban is, de előfordultak olyan közlések (22, 24, 26, 30, 47), amelyek nem találtak szignifikáns különbséget az off-label és on-label NOAC-adagolásban részesült betegek hatásossági és biztonságossági eredményei között (4. ábra).

Az indokolatlan dóziscsökkentés háttere

Bár az elérhető tanulmányokban nagy az off-label csökkentett adagot kapók aránya, érdemes tudni, hogy ez a probléma Ázsiában sokkal súlyosabb, mint Európában, vagy Amerikában. Ázsiában egyrészt gyakoribbak a cerebrális vérzések (az összes stroke 15-28%-a, szemben az amerikai és európai népességgel, ahol ez csupán 8-15%), így az ettől való félelem is nagyobb (48, 49). Másrészt az ázsiaiak másként reagálhatnak egy-egy NOAC-ra. *Wang és munkatársai* a III. fázisú klinikai vizsgálatok metaanalízise, valamint valóélet-adatok

alapján is azt találták, hogy a NOAC-ok az ázsiai betegekben hatásosabbak és biztonságosabbak voltak, mint a nem-ázsiai betegekben (20, 50). Ezt a népcsoportok közötti különbséget az ázsiai betegek adatait is tartalmazó metaanalízisek eredményeinek értékelése során szem előtt kell tartani.

Érdemes megvizsgálni, hogy mi eredményezi az indokolatlan dóziscsökkentést (aluldozírozás), vagy a dóziscsökkentés indokolatlan elmaradását (túladozírozás). Az aluldozírozás hátterében nyilvánvalóan a vérzésektől, elsősorban az intracranialis vérzésektől való félelem áll, és a felíró orvosok azt gondolják, hogy a csökkentett dózisu NOAC mellett csökken a vérzés rizikója. Az előző részben említett vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy az indokolatlan dóziscsökkentés esetén a major vérzések valószínűsége nem csökken, közben viszont rosszabb lesz a kisebb adagban adott NOAC hatásossága. A dózis megállapításánál tehát tudnunk kell, hogy a dózis csökkentésével több S/SE-t fogunk okozni, vagyis pont a NOAC-beállítás célját, a kardioembóliás események rizikójának a csökkentését hiúsíthatjuk meg, miközben nem csökken a vérzések száma. Gondolni kell arra is, hogy a NOAC-ok rizikója a warfarinhoz képest pont a rettegett intracranialis vérzések szempontjából csupán a fele a warfarin adásakor tapasztaltak, s ezekben az esetekben a NOAC-ok egy sokkal biztonságosabb alternatívát kínálnak a warfarinhoz képest (1, 2, 6, 7). Az aluldozírozáshoz képest a túladozások jóval ritkábbak, s ennek hátterében inkább az ismeretek hiánya, vagy a megfelelő dózis végig nem gondolása, semmint a kardioembóliás rizikócsökkentés fokozásának a szándéka áll. Jó példa az ismerethiányra az a tanulmány, amelyben az apixaban-aluldozírozás fő oka az volt, hogy az apixabanadag csökkentésénél megkövetelt 3 kritérium közül, már 1 kritérium jelenléte esetén (ez általában a 80 éves, vagy afölötti kor volt) is a csökkentett adagot írták (29). Említést érdemel egy érdekes közlemény (51), amelyben orvosok NOAC-okkal kapcsolatos ismereteit vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy a NOAC-dozírozással kapcsolatban feltett 4 kérdés mindegyikére csupán az orvosok 35%-a adott helyes választ, s az orvosok közel 30%-a az előírtnál kisebb adagot javasolt volna. Mindez arra utal, hogy az orvosok számottevő része nincs tisztában a NOAC-ok adagolásának szabályaival, illetve kérdéses esetekben nem ellenőrzi a hivatalos alkalmazási előiratban foglaltakat (29, 51, 52). Az indokolatlan dóziscsökkentés okait keresve a kort, a magas CHA_2DS_2 -VASc és HAS-BLED-értéket, az antiplatelet-szedést, a kreatininértéket és/vagy CrCl-t, illetve az anamnézisben szereplő veseelégtelenséget találták jelentősnek (22-24, 53).

Mielőtt azonban elhamarkodott következtetéseket vonnánk le, tudni kell, hogy sokszor tudatosan írnak off-label adagot a kollégák a PF-fel élő betegnek, mert valamiért, okkal, vagy ok nélkül, de nagynak tartják az antikoaguláns kezelés melletti vérzés rizikóját. *Carlin* és

munkatársai mutattak rá néhány esetre, amikor a vérzéses rizikó meglehetősen nagy, de a magasabb rizikót jelentő tényező nem szerepel a dóziscsökkentés kritériumai között (54). Ilyen lehet pl. egy ismeretlen eredetű, közelmúltban zajlott gasztrointesztinális vérzés, súlyos thrombocytopenia, nagy rizikójú oesophagusvarix, vagy normotenzio mellett bekövetkezett állományvérzés utáni állapot számos cerebrális mikrovérzéssel a koponya MR-en. Ezekben az esetekben az ajánlások szerinti dóziscsökkentés kritériumai nem állnak fenn, mégis indokoltnak érezzük a dózisredukciót. Nem kellő ok a dóziscsökkentésre azonban az időskor, a gyakori elesések (55, 56), az enyhe, önmaguktól megszűnő vérzések (pl. orrvérzés), vagy olyan nagyobb vérzések, amelyek megszűntek, s a háttérükben lévő okot megfelelően kezelték (54).

Következtetések

A NOAC-ok adagolásával kapcsolatos tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy sok beteg szed csökkentett adagú NOAC-ot, s nem elhanyagolható azoknak a betegeknek a száma, akiknek az előírttól eltérő, alacsonyabb, vagy magasabb dózisú NOAC-ot írnak fel. Az alkalmazási előíratnak megfelelően csökkentett NOAC-dózis mellett a hatásossági és biztonságossági végpontok nem rosszabbak a warfarinhoz képest. Ezzel szemben az off-label aludozírozás esetén a nagy metaanalízisek eredményei szerint úgy csökken a gyógyszer hatásossága, hogy közben nem csökken a major vérzés rizikója és nő a halálozás, vagyis a dóziscsökkentés ellenére nem nő a biztonságosság. Az off-label túldozírozás esetén nem meglepő módon nő a major vérzések és a halálozás rizikója, ugyanakkor az elvárttal ellentétben nem csökken, vagy, mint azt a nagy metaanalízisek mutatták, paradox módon még nőhet is az S/SE rizikója. Néhány tanulmány kiemelte az apixaban off-label aludozírozásának veszélyeit, amely mellett különösen csökken a gyógyszer hatásossága. Fontos tehát felhívni az orvostársadalom figyelmét a NOAC-ok előírttól eltérő adagolásának a gyakoriságára, a dozírozással kapcsolatos potenciális veszélyekre, amelyek kellő odafigyeléssel, és az irányelvek betartásával elkerülhetők.

Nyilatkozat

A publikáció megjelenését a Boehringer Ingelheim teteti lehetővé. Az itt közölt információk a szerző nézeteit tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus

- warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
3. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
4. European Medicines Agency DSoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
5. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
8. Santos J, Antonio N, Rocha M, et al. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 533–547. <https://doi.org/10.1111/bcp.14127>
9. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* 2017; 33: 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.11.003>
10. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, et al. New oral anticoagulants-TURKEY (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol* 2017; 17: 353–361. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7472>
11. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Outcomes After Use of Standard and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2019; 50: 110–118. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023093>
12. Frol S, Sernec LP, Hudnik LK, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in the Secondary Stroke Prevention of Elderly Patients: Ljubljana Registry of Secondary Stroke Prevention. *Clin Drug Investig* 2020; 40: 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00967-7>
13. Górczyca I, Jelonek O, Uziebło-Życzkowska B, et al. Trends in the Prescription of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Results of the Polish Atrial Fibrillation (POL-AF) Registry. *J Clin Med* 2020; 9: 3565. <https://doi.org/10.3390/jcm9113565>
14. Gozzo L, Di Lenarda A, Mammarella F, et al. Starting dose and dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in a nationwide cohort of patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2021; 11: 20689. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99818-4>
15. 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. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>
16. Nguyen E, White CM, Patel MR, et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1277–1279. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1170672>
17. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510. <https://doi.org/10.1136/bmj.j510>
18. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* 2021; [heartjnl-2020-318753](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318753)
19. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2505>
20. Wang X, Fang L, Liu B, et al. Real-world comparisons of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 973–983. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09887-x>
21. Shen NN, Zhang C, Hang Y, et al. Real-World Prevalence of

- Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 581293. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09887-x>
22. Sugrue A, Sanborn D, Amin M, et al. Inappropriate Dosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2021; 144: 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.062>
23. Lee KN, Choi JI, Boo KY, et al. Effectiveness and Safety of Off-label Dosing of Non-vitamin K Antagonist Anticoagulant for Atrial Fibrillation in Asian Patients. *Sci Rep* 2020; 10: 1801. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58665-5>
24. Sato T, Aizawa Y, Fuse K, et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 3280–3288. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028>
25. Kotalczyk A, Guo Y, Wang Y, et al. Are low doses of non-vitamin K antagonists effective in Chinese patients with atrial fibrillation? A report from the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTeAF) registry. *Int J Stroke* 2021; <https://doi.org/10.1177/17474930211053140>
26. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBITAF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2597–2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
27. Basaran O, Dogan V, Beton O, et al. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4672. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004672>
28. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose-reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med* 2019; 132: 842–855. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025>
29. Gibson CM, Smith CB, Davis S, et al. Assessment of Apixaban Prescribing Patterns for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 54–59. <https://doi.org/10.1177/1060028017726795>
30. Briasoulis A, Gao Y, Inampudi C, et al. Characteristics and outcomes in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in off-label doses. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 42. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01340-4>
31. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061>
32. Marti E, Segado A, Pastor-Galan I, et al. Use of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Future Cardiol* 2018; 14: 3–8. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0020>
33. Shimokawa H, Yamashita T, Uchiyama S, et al. The EXPAND study: Efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 258: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.141>
34. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.058>
35. Weir MR, Berger JS, Ashton V, et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1891–1900. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1339674>
36. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 64–69. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy025>
37. Shimizu T, Momose Y, Ogawa R, et al. Impact of Pharmacists' audit on improving the quality of prescription of dabigatran etexilate methanesulfonate: a retrospective study. *J PharmHealth Care Sci* 2017; 3: 4. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0077-8>
38. Miyazaki M, Matsuo K, Uchiyama M, et al. Inappropriate direct oral anticoagulant dosing in atrial fibrillation patients is associated with prescriptions for outpatients rather than inpatients: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2020; 6: 2. <https://doi.org/10.1186/s40780-020-0157-z>
39. Wu X, Hu L, Liu J, et al. Off-Label Underdosing or Overdosing of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 724301. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.724301>
40. Zhang XL, Zhang XW, Wang TY, et al. Off-Label Under- and Overdosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021; 14: e007971. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007971>
41. Liu X, Huang M, Ye C, et al. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021; 44: 472–480. <https://doi.org/10.1002/clc.23586>
42. Cheng WH, Chao TF, Lin YJ, et al. Low-dose rivaroxaban and risks of adverse events in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019; 50: 2574–77. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025623>
43. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–2790. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600>
44. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, et al. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med*. 2016; 129: 1198–1204. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.041>
45. Shinoda N, Mori M, Tamura S, et al. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1546–1551. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.002>
46. Ioannou A, Tsappa I, Metaxa S, et al. Non-valvular atrial fibrillation: impact of apixaban on patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2017; 8: 121–131. <https://doi.org/10.2147/prom.s117549>
47. Kobayashi T, Sotomi Y, Hirata A, et al. Impact of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Reduced Dose in Combination With Antiplatelet Agents on Clinical Outcome-Propensity Score-Matching Analysis From the DIRECT Real-World Non-Valvular Atrial Fibrillation Registry. *Circ Rep* 2020; 2: 289–296. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0026>
48. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; 19: 3–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
49. Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke* 2003; 34: 2091–2096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087149.42294.8C>
50. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46: 2555–2561. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009947>
51. Rymer JA, Webb L, McCall D, et al. Differences in Preferences Between Clinicians and Patients for the Use and Dosing of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020697>
52. Carlin S, Bond A, Gross P, et al. Initiation of anticoagulation in atrial fibrillation by primary care physicians: Results of a telephone survey. *Thromb Res* 2021; 202: 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.004>
53. Sanghai S, Wong C, Wang Z, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014108. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014108>
54. Carlin S, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2680–2686. <https://doi.org/10.1111/jth.15536>
55. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018; 138: 37–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658>
56. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.034>