

# 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













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 előíratban 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](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. Gorczyca 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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>