

Atriyal Fibrilasyon ve İlişkili Risk Gruplarında Direkt Oral Antikoagülanların Kullanımı: Geleneksel Derleme

The Use of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Related Risk Groups: A Traditional Review

^{ID} Yunus Emre AYHAN^a, ^{ID} Duygu ÜNDER^a, ^{ID} Enes Emir İLERLER^a, ^{ID} İpek MİDİ^b, ^{ID} Mesut SANCAR^a

^aMarmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, İstanbul, Türkiye

^bMarmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda tromboembolik olay riskini azaltmak için oral antikoagülanların rolü çok önemlidir. Bu amaçla, yaygın olarak kullanılan antikoagülan ilaç bir K vitamini antagonist [vitamin K antagonist (VKA)] olan varfarindir. Fakat nonvalvüler AF'li hastalarda, diğer ilaçlarla minimum düzeyde etkileşime girmesi, gıda ile etkileşimlerinin olmaması ve antikoagülan aktivitelelerinin sık izlem gerektirmemesi gibi özellikleri, direkt oral antikoagülanları (DOAK) etkinliği ve güvenliği açısından ön plana çıkarmıştır. Son yıllarda klinik çalışmalardan ve gerçek yaşam kanıtlarından veriler elde edildikçe, DOAK'lerin kullanım endikasyonları artmakta ve birçok bağlamda güvenli ve etkili bir terapötik yaklaşım olarak VKA tedavisinin yerini almaktadır. Çalışmalardan elde edilen kapsamlı sonuçlara göre DOAK'ler VKA'ya kıyasla inme, sistemik emboli ve intrakraniyal kanama vakalarında önemli bir azalma sağlamıştır. DOAK'lerin VKA tedavisine göre bazı avantajları olmasına rağmen etkinlik ve güvenliği sağlamak için tedavide DOAK'ler ve VKA arasındaki tercih aşamasında dikkatli bir karar verme süreci gerekmektedir. AF'si olan ve aynı zamanda farklı komorbiditelere sahip riskli hastalarda DOAK'lerin kullanımıyla ilgili olarak net veriler bulunmamaktadır. Bu derlemede, AF'si olan, perkütan koroner girişim uygulanan, yaşlı, obez, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, siroz hastalığı, kırık riski ve kalp kapak hastalığı olan hastalarda DOAK'lerin kullanımına dair sistematik derleme ve metaanalizlerin sonuçları sunulmuştur. Sonuç olarak, AF'li hastalarda belirtilen komorbidite durumlarında DOAK'leri VKA'ya karşın ön plana çıkaran kanıtlar mevcut olsa da daha fazla çalışmaya ve güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

ABSTRACT The role of oral anticoagulants is significant in reducing the risk of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF). The anticoagulant drug commonly used for this purpose is warfarin, a vitamin K antagonist (VKA). However, in patients with nonvalvular AF, direct oral anticoagulants (DOAC) have come to the forefront regarding their efficacy and safety due to their minimal interaction with other drugs, no interactions with food, and the fact that their anticoagulant activities do not require frequent monitoring. In recent years, as data from clinical trials and real-life evidence become available, indications for the use of DOACs have increased and are replacing VKA therapy as a safe and effective therapeutic approach in many contexts. Comprehensive results from the studies showed that DOACs significantly reduced stroke, systemic embolism, and intracranial hemorrhage compared to VKA. Although DOACs have some advantages over VKA treatment, careful decision-making is required to choose between DOACs and VKAs in treatment to ensure efficacy and safety. There are no clear data on the use of DOACs in risky patients with AF and different comorbidities. In this review, systematic reviews and meta-analyses on DOACs in patients with AF undergoing percutaneous coronary intervention, elderly, obese, chronic renal failure, liver failure, cirrhosis, fracture risk, and valvular heart disease are presented. In conclusion, although there is evidence that favors DOACs over VKA in the comorbidities stated in patients with AF, it is stated that more studies and strong evidence are needed.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon; iskemik inme; antikoagülanlar; kanama

Keywords: Atrial fibrillation; ischemic stroke; anticoagulants; hemorrhage

Atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda başta iskemik olaylar olmak üzere, tromboembolik olaylar artma eğilimindedir. Epidemiyolojik veriler, AF'li

hastalarda inmelerin sıklıkla kardiyembolizmden kaynaklandığını göstermektedir.^{1,2} Tromboembolik olay riskini azaltmak için oral antikoagülanların rolü

Correspondence: Yunus Emre AYHAN
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, İstanbul, Türkiye
E-mail: eczyunusemreayhan@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 12 Aug 2022

Received in revised form: 07 Dec 2022

Accepted: 13 Dec 2022

Available online: 16 Dec 2022

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

çok önemlidir. Bu amaçla, yaygın olarak kullanılan antikoagülan ilaç bir K vitamini antagonisti [vitamin K antagonist (VKA)] olan varfarindir.^{3,4} Birkaç yıl öncesine kadar tromboembolik riski azaltmak için uygulanan tedavi seçenekleri, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile birlikte VKA idi. Son yapılan çalışmalarda ise nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda, direkt oral antikoagülanların (DOAK) etkinliği ve güvenliği ön plana çıkmıştır.^{5,6} Tromboembolik olayların önlenmesinde DOAK'lerin kullanımını ön plana çıkaran özellikleri, büyük ölçüde bu ilaç sınıfının diğer ilaçlarla minimum düzeyde etkileşime sahip olması, gıda ile etkileşimlerinin olmaması ve en önemlisi de antikoagülan aktivitelerinin sık izlem gerektirmemesidir. Ayrıca DOAK'lerin, yarılanma ömürleri iyi tanımlanmıştır, etkileri hızlıdır ve kesildikten sonra etkileri hızla sona ermektedir.^{7,8}

DOAK'lerin hem güvenliği hem de etkinliği, randomize bir klinik çalışmada pozitif olarak test edilmiş ve bu sonuçlar birkaç klinik gerçek yaşam verisiyle de doğrulanmıştır.⁹⁻¹¹ Bu nedenle son yıllarda DOAK'ler, AF hastalarında inmeyi önlemek için VKA'lara bir alternatif hâline gelmiş ve özellikle antikoagülanlara yeni başlayan hastalarda ilk seçenek olarak tercih edilmeye başlanmıştır.¹² Bununla birlikte DOAK'lerin, özellikle mitral stenozla ilişkili olduğunda, tromboemboli ve kanamayla ilgili olayları artırmaya yönelik olası eğilimleri nedeniyle valvüler AF'si olan hastalarda kullanımının bir şekilde kontrendike olduğu da unutulmamalıdır.¹³ Çalışmalardan elde edilen kapsamlı sonuçlar, AF'li hastalarda DOAK'lerin kullanımı VKA'larla kıyaslandığında, esas olarak hemorajik inmelerdeki azalmaya [göreceli risk (relative risk) "RR", 0,49] bağlı olarak inme ve sistemik emboli vakalarında (RR, 0,81) önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca DOAK'ler ile intrakraniyal kanamalar (İKK) daha az sıklıkta görülmektedir (RR, 0,48).¹⁴ Klinik çalışmalardan ve gerçek yaşam kanıtlarından daha fazla bulgu elde edildikçe, DOAK'lerin kullanımı giderek artmakta ve birçok bağlamda güvenli ve etkili bir terapötik yaklaşım olarak VKA tedavisinin yerini almaktadır.^{4,14-18}

AF'si olan ve aynı zamanda farklı komorbiditelere sahip riskli hastalarda DOAK kullanımının gü-

venlik ve etkinlik sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla konuyla ilişkili sistematik derleme ve metaanalizler incelenmiştir. "AF" ve "DOAC" anahtar kelimeleri ve kombinasyonlarıyla son 5 yılı kapsayan (Haziran 2016-Haziran 2021) ve dil sınırlaması olmadan PubMed (National Center for Biotechnology Information, Amerika Bileşik Devletleri) veritabanı üzerinden tarama yapıldığında çıkan sonuçlar arasından aynı konu başlıklarına sahip sistematik derleme ve metaanalizlerden en güncel olanları, erişkinler üzerinde yapılan, insan çalışmaları derlemeye dâhil edilmiştir. Toplam 38 makaleye ulaşılmış, 18 adet sistematik derleme ve metaanaliz bu derleme kapsamında değerlendirilmiştir. Bu tarama kapsamında olup, cerrahi işlemlerle ilgili çalışmalar derlemeye dâhil edilmemiştir. Bu derlemede, AF'si olan, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan, yaşlı, obez, kronik böbrek yetersizliği (KBY), karaciğer yetersizliği, siroz hastalığı, kırık riski ve valvüler kalp hastalığı (VKH) olan hastalarda DOAK'lerin kullanımına dair sistematik derleme ve metaanalizlerin sonuçları sunulmaya çalışılmıştır. Böylece AF'de yeni kullanılmaya başlanan bu ilaç grubuna ilişkin etkinlik ve güvenlik verilerinin sunulması amaçlanmıştır.

AF'Lİ YAŞLI HASTALARDA DOAK KULLANIMI

AF, yaşlı erişkinlerde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.¹⁹ AF'si olan yaşlı hastalar, tromboembolik olaylar ve oral antikoagülan ile ilişkili kanama komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır.^{20,21} NVAF'si olan >75 yaşındaki yaşlı hastalarda varfarin ile DOAK'lerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) 5 alt çalışmasının analize dâhil edildiği bir metaanalizde 28.135 hasta değerlendirilmiştir. Buna göre grup olarak DOAK'lerin inme veya sistemik embolizasyonu (İSE) azaltmada varfarine kıyasla üstün etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur [tehlike oranı (hazard ratio) "HR" 76, %95 güven aralığı (GA), 0,67-0,86, p<0,01]. Majör kanama oranları benzer iken, DOAK'ye randomize edilen hastalarda İKK anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (HR, 0,48, %95 GA, 0,34-0,67, p<0,01). Apiksaban, varfarine kıyasla sistemik embolizasyon, majör kanama ve İKK açısından 3 sonucu da önemli ölçüde azaltan tek DOAK olarak belirtilmiştir (sırasıyla %29, %36 ve %66).

Sonuç olarak DOAK'ler hem etkinlik hem de güvenlik açısından varfarinden üstün bulunmuştur. DOAK'ler bireysel olarak değerlendirildiğinde, İSE'nin önlenmesinde birbirine benzer etkinlik göstermiştir. Apiksaban majör kanama riski en düşük ilaç olarak belirlenmiştir. Apiksaban NVAF'si olan yaşlı hastalarda etkinlik ve güvenlik açısından en uygun seçenek olarak görünmektedir.²² Yaşlı hastalarda varfarin ile DOAK'lerin etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Etkinlik ve güvenlik açısından NVAF'li yaşlı hastalarda DOAK'lerin ve varfarinin kıyaslandığı bir sistematik derleme ve metaanalizde 4 RKÇ değerlendirilmiş ve yaşı ≥ 75 olan 24.709, yaşı < 75 olan 39.800 hasta incelemeye dâhil edilmiştir. DOAK'ler, çalışmalar arasında heterojenlik olmaksızın ($I^2=0\%$) VKA'ya kıyasla ≥ 75 yaşlı hastalarda İSE açısından %30 anlamlı bir risk azalması (RR, 0,70, %95 GA: 0,61-0,80) sağlamıştır. Genç erişkinlerde, DOAK'ler majör kanama oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca dabigatran, VKA ile karşılaştırıldığında genç erişkinlerde majör kanamalarda önemli bir risk azalması gösterirken, rivaroksaban, varfarin ile benzer bir risk göstermiştir. Sonuç olarak DOAK'lerin 75 yaş ve üzeri yaşlı popülasyonda en az VKA kadar etkili olduğu gösterilmiştir. DOAK'ler, yaşlı hastalarda majör kanama olaylarını artırmadan İSE riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Genç erişkinlerde, DOAK'lerin inme riskini azaltmada VKA kadar etkili olduğu, ancak majör kanama olaylarını azaltmada VKA'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir.²³

Yaşlı NVAF'si olan hastalarda güvenlik ve etkinlik açısından DOAK'ler, molekül bazında ele alındığında da apiksaban birçok açıdan avantajlara sahiptir.

PKG UYGULANAN AF'Lİ HASTALARDA DOAK KULLANIMI

PKG ile revaskülarizasyon, akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda standart bakım olarak kabul edilir.²⁴ İkili antiplatelet tedavi [dual anti platelet therapy (DAPT); aspirin + P2Y12 inhibitörü], AKS veya stabil koroner arter hastalığı için PKG sonrası majör advers kardiyovasküler olayları önler.^{24,25} AKS veya PKG geçiren ve AF'si olan hastaların mevcut yönetimi, ikili antitrombotik tedavi ile oral antikoagülasyon kombinasyonunun kanama komplikasyonlarını önemli derecede artırmasından dolayı zorludur.²⁶ Kanıtlar, NVAF'si olan hastalarda daha iyi güvenlik ve etkinliklerinden dolayı VKA'lar yerine DOAK'lerin kullanımını desteklemektedir.⁹ Daha yakın zamanlarda, RKÇ'ler (RE-DUAL PCI, ENTRUST-AF PCI ve diğerleri), PKG sonrası, AF'si olan hastalarda ideal bir antitrombotik strateji belirlemek için alternatif bir yaklaşımı (bir DOAK ve bir P2Y12 inhibitöründen oluşan ikili tedavi ile VKA ve DAPT içeren üçlü tedaviyi) karşılaştırmıştır.²⁷⁻³⁰ AF'si olan hastalarda PKG sonrası ikili (DOAK+P2Y12 inhibitörü) ve üçlü (VKA+DAPT) tedavinin kıyaslandığı bir metaanalizdeki 4 RKÇ'de (RE-DUAL PCI, ENTURST-AF PCI, AUGUSTUS, PIONEER AF-PCI) 7.953 hasta değerlendirilmiştir. Buna göre kesinliği yüksek kanıtlar, ikili tedavinin miyokard infarktüsünde tromboliz [thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)] kriterlerine göre majör kanama [risk farkı, 0,013 (%95 GA, 0,025-0,002)], TIMI majör ve minör kanama [risk farkı, 0,031 (%95 GA, 0,049-0,012)] açısından DOAK'leri daha düşük riskli bulmuştur. İkili ve üçlü tedavi arasında İKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [risk farkı, 0,004 (%95 GA, 0,009-0,000); orta kesinlikte kanıt].

TABLO 1: Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda DOAK ve VKA'nın etkinlik ve güvenlik karşılaştırması.

DOAK ile VKA kıyaslanması	Intrakraniyal kanama	Majör kanama	İnme ve sistemik emboli
Apiksaban (HR)	0,34	0,64	0,71
Dabigatran 110 mg (HR)	0,37	1,01	0,88
Dabigatran 150 mg	0,42	1,18	0,67
Rivaroksaban	0,80	1,11	0,80
Edoksaban 30 mg	0,31	0,47	1,12
Edoksaban 60 mg	0,40	0,83	0,83
Tüm DOAK'ler	0,47	0,92	0,77

DOAK: Direkt oral antikoagülan; VKA: Vitamin K antagonisti; HR: Tehlike oranı.

Sonuç olarak bu metaanaliz, PKG uygulanan AF'li hastalarda kanama riskini azaltmak için VKA tabanlı üçlü tedaviye kıyasla DOAK tabanlı ikili tedavinin kullanımını destekleyen yüksek kesinlikte kanıtlar göstermektedir. Aynı zamanda, üçlü tedaviye karşı ikili tedavinin kullanılmasının, ölüm riskleri ve iskemik sonuçlar üzerinde üstünlüğü kesin olmayan olumlu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Fakat bu kanıt düşük kesinliktedir ve GA'nın üst sınırları, iskemik sonuçlar açısından olası bir artan riske işaret etmektedir.³¹ Benzer amaçla yapılan bir sistematik derleme ve metaanalizdeki 5 RKÇ'de 8.654 hasta değerlendirilmiştir. Buna göre ikili tedavi, üçlü tedaviye kıyasla kanama komplikasyonlarını %40 oranında azaltmıştır ($p < 0,0001$). Majör advers kardiyovasküler olay oranında belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p=0,14$). İnme insidansı tedavi kolları arasında karşılaştırılabilir düzeyde olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,23$). Ayrıca 2 tedavi stratejisi arasında stent trombozu insidansında da anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,08$).³²

PKG uygulanan AF'li hastalarda DOAK içeren ikili tedaviye bağlı kanama riskinin daha düşük olduğu kanıtlanmıştır. Fakat iskemik açıdan ikili tedavinin üçlü tedaviye üstünlüğü kesin kanıtlarla ortaya konulamamıştır. Bu nedenle yüksek İSE riskli hastalarda ikili tedavinin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Yüksek kanama riski olan hastalarda, kanamanın önlenmesi açısından ikili tedavinin ön planda düşünülmesi gerekmektedir.

VKH OLAN AF'Lİ HASTALARDA DOAK KULLANIMI

VKH ile ilişkili AF, tek başına AF'den daha yüksek bir tromboembolik riske sahiptir.^{33,34} Normal sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında, AF inme riskini 5 kat artırırken, mitral stenoz ile birlikte olduğunda bu riski 20 kat artırmaktadır.⁵ DOAK'ler, tromboemboli ve kanama ile ilgili olayların riskini artırdıkları için özellikle mitral stenoz ile ilişkili olan valvüler AF'li hastalarda kontrendikedir.¹³ Birkaç RKÇ, DOAK'lerin tromboembolik olayların önlenmesinde varfarin kadar etkili olduğunu ve daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir;

ancak bu araştırmalar biyoprotez kapaklı hastaları içermemektedir. Biyoprotez kapaklar, VKH'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve özel bir kontrendikasyon bulunmamasıyla birlikte güncel verilerin olmaması nedeniyle VKA yerine DOAK'lerin kullanımı bu hastalarda sınırlandırılmıştır.¹ Son zamanlarda, AF ve biyoprotez kapak replasmanı veya onarımı olan hastalarda DOAK ve VKA arasındaki sonuçları karşılaştırmaya yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır.

Biyoprotez kalp kapağı veya kapak tamiri olan hastalarda DOAK'ler ile VKA kullanımını değerlendiren bir metaanalize toplam 8 çalışma dâhil edilmiştir. İki grup arasında tüm nedenlere bağlı inme (HR, 0,72, %95 GA: 0,39-1,34) ve iskemik inme (HR, 0,79, %95 GA: 0,49-1,29) riskinde anlamlı fark bulunamamıştır. Herhangi bir kanama riski (HR, 0,74, %95 GA: 0,64-0,87), majör kanama (HR, 0,60, %95 GA: 0,42-0,86) ve İKK (HR, 0,54, %95 GA: 0,36-0,81) açısından varfarine kıyasla DOAK alanlarda çok daha düşük oranlar belirtilmiştir. Varfarin alanlara kıyasla DOAK kullananlarda herhangi bir klinik tromboembolik olay riski önemli ölçüde azalmıştır (HR, 0,52, %95 GA: 0,39-0,70). Tüm nedenlere bağlı mortalite (HR, 0,88, %95 GA: 0,74-1,05), kardiyovasküler olaylar/miyokard infarktüsü (HR, 0,58, %95 GA: 0,33-1,04) ve yeniden hastaneye yatış oranları (HR, 0,85, %95 GA: 0,62-1,18) için anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir. Bulgular, biyoprotez kapak replasmanı veya onarımı olan AF'li hastalarda DOAK kullanımının kanama ve tromboembolik olay riskini azaltmada VKA'dan nispeten daha iyi olduğunu göstermektedir.³⁵ Metaanalizde DOAK lehine olumlu olan bulguların, analize RKÇ çalışmaları dâhil edilmeyip sadece gözlemsel çalışmalar dâhil edildiğinde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu yüzden, bulguları daha fazla doğrulamak için randomize tasarımı ve daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

DOAK'ler, Amerikan Kardiyoloji Birliği, Amerikan Kalp Birliği, Avrupa Kalp Ritmi Birliği AF kılavuzlarına göre romatizmal mitral stenoz, mekanik veya biyoprotez kalp kapağı ve mitral kapak onarımı hariç NVAF'li hastalarda inmenin önlenmesi için endikedir. Bununla birlikte diğer VKH tiplerine sahip AF hastalarında DOAK kullanımına ilişkin ve-

riler belirsizdir. VKH olan AF'li hastalarda DOAK kullanımını inceleyen bir sistematik derlemeye, 1 prospektif kontrollü çalışma, 4 alt analiz ve 1 özet dâhil edilmiştir. Buna göre dabigatran ve apiksabanın, hafif mitral darlığı olan NVAF hastalarının küçük bir alt grubunda etkili olduğu kanıtlanmıştır. "Post hoc" analizde varfarin ile karşılaştırıldığında rivaroksaban ile tedavi edilen diğer VKH tiplerine sahip NVAF hastalarında artan kanama riskinin yanı sıra dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanın güvenlik ve etkinlik profillerinin benzer olduğu görülmüştür. ARISTOTLE çalışmasına katılan biyoprotetik kapak hastalarında hiçbir güvenlik veya etkinlik endişesi tespit edilmemiştir. Sonuç olarak DOAK'lerle ilgili AF çalışmalarının alt analizleri, dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanın belirli VKH tipleri olan (aort stenozu, aort regürjitasyonu ve mitral regürjitasyonu) AF hastalarında güvenle kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Fakat gerçek karşılaştırmalı güvenlik ve etkinlik profillerini belirlemek için VKH'li NVAF hastalarında DOAK'leri birbiriyle ve varfarinle karşılaştıran prospektif RKÇ'lere ihtiyaç vardır. Biyoprotez kapakçıkları veya hafif mitral darlığı olan hastalara bu ajanları rutin olarak önermeden önce daha fazla kanıt gereklidir. Orta-şiddetli mitral stenoz veya mekanik kapağı olan hastalar tüm bu AF çalışmalarından hariç tutulduğundan, varfarin almaya devam etmelidirler.⁵

Bazı valvüleri veya VKH'li AF hastalarında DOAK'lerin etkinlik ve güvenliğine dair sistematik derleme ve metaanalizler gerçekleştirilmiş olsa da yeterli düzeyde kanıtlar sağlanamadığından bu grup AF'li hastalarda rehberlerin de önerdiği varfarinin kullanımına devam edilmesi gerekmektedir.

KBY OLAN AF'Lİ HASTALARDA DOAK KULLANIMI

KBY ve azalan renal fonksiyon, hastalarda hem iskemik inme hem de kanama riskini artırmaktadır. Bu da AF'li hastalarda oral antikoagülan kullanımına dair klinik karar verme sürecinde ikileme neden olmaktadır.³⁶ KBY olan AF hastalarında varfarin, inmeyi azaltmada kullanılmaktadır; ancak dar terapötik aralığı ve sık izlem gerektirmesi nedeniyle kullanım zorluğu oluşturmaktadır. Orta dereceli KBY olan AF'li hastaları içeren 5 RKÇ'nin yakın tarihli bir sis-

tematik incelemesi ve metaanalizinde, DOAK kullanımının İSE riskini ve majör kanama insidansını azalttığı gözlenmiştir.¹⁴ İleri evre (Evre 4-Evre 5) KBY'li hastalar dâhil olmak üzere 5 gözlemsel kohort çalışmadan 43.850 hastanın dâhil edildiği metaanalizde, apiksaban kullanımının varfarin ile karşılaştırıldığında daha düşük majör kanama riskine ve belirgin bir fark olmaksızın daha az tromboembolik olay riskine sahip olduğu gösterilmiştir.³⁷ Retrospektif kohort bir çalışmada, son dönem böbrek yetersizliğinde (SDBY) günde 2 kez 5 mg apiksaban kullanımı varfarin ile karşılaştırıldığında majör kanama, tromboembolik olay ve mortalite riskinde azalma gösterilmiştir. Ancak günde 2 kez 2,5 mg apiksaban kullanımı varfarin ile karşılaştırıldığında yalnızca daha az majör kanama olayı ile sonuçlanmıştır.³⁸ Evre 4 veya 5 KBY olan veya hemodiyaliz uygulanan AF'li hastalarda, rivaroksabanın varfarine kıyasla %32 (%95 GA: %1-53) daha az majör kanama ile ilişkili olduğu, inmeyi veya sistemik emboliyi önemli olarak azaltmadığı (HR, 0,55, %95 GA: 0,27-1,10) gösterilmiştir.³⁹

Sonuç olarak RKÇ ve gözlemsel çalışmalar, SDBY ve renal replasman tedavisi alan hastalarında apiksaban başta olmak üzere DOAK'lerin, VKA'dan daha iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Güçlü kanıtlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KARACİĞER HASTALIĞI OLAN AF'Lİ HASTALARDA DOAK'LERİN KULLANIMI

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ve karaciğer hastalıkları (siroz gibi), antikoagülan tedavisi alan hastalarda kanama için önemli bir risk faktörüdür.²¹ Bununla birlikte sirotik hastalardaki pro- ve antikoagülan yolaklarda hastalık kaynaklı değişimler, hastaları hem kanamaya hem de tromboza duyarlı hâle getirmektedir.⁴⁰ Karaciğer hastalığı olan bireyler AF ile ilgili birçok önemli çalışmadan dışlandığı için bu hastalar ile ilgili tecrübeler sınırlıdır.⁴¹ Konuyla ilgili kılavuzlarda bu hastaların optimal antikoagülasyon yönetimi ile ilgili bilgiler yer almamaktadır. DOAK tedavisi, varfarine kıyasla çeşitli avantajlarından dolayı günümüzde AF'si olan hastalarda güncel olarak

önerilen tedavi olmakla beraber, karaciğer hastalığı/sirozu bulunan hastalarda kullanımlarına dair veriler oldukça sınırlıdır.^{1,8} Bu konuyu ele alan ve toplamda 41.859 hastanın dâhil edildiği güncel bir sistematik derleme ve metaanalize göre varfarin ile karşılaştırıldığında, karaciğer hastalığı olan AF'li hastalarda DOAK'ler iskemik inme, majör kanama ve İKK'de anlamlı azalma gösterirken, gastrointestinal kanama açısından anlamlı bir etki göstermemiştir. Benzer sonuçlar, çeşitli alt gruplarda da görülmüştür (Tablo 2). Ayrıca DOAK'lerin bireysel alt grup analiz tahminleri, dabigatran ve apiksabanın bu hastalarda majör kanamada ($p<0,001$), İKK'de ($p<0,001$) ve gastrointestinal kanamada ($p<0,005$) daha güvenli olduğunu göstermiştir.⁴² Bu sonuçlara göre karaciğer sirozu olan hastaları içeren 5 retrospektif kohort çalışmanın dâhil edildiği (Child pugh skorları A ve B olan 220 hasta) bir sistematik incelemede ise VKA/DMAH'ye göre DOAK tedavisi alan AF'li hastalar arasında iskemik inme riski açısından bir fark görülmemiştir. Majör kanama DOAK'lerle ($n=172$) %4-15 arasındayken, VKA'lar ve DMAH ile ($n=67$) %7-28 arasında görülmüştür.⁴³

Tüm sonuçlar beraber değerlendirildiğinde, karaciğer hastalığı olan bireylerde DOAK'lerin etkinlik ve güvenlik parametreleri açısından varfarin tedavisine göre avantaj sağladığı; ancak siroz hastalarına özgü veri yetersizliği nedeniyle net bir karşılaştırma yapılamadığı ve bu hastalara yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

MORBİD OBEZ AF'Lİ HASTALARDA DOAK'LERİN KULLANIMI

Büyük çaplı randomize çalışmalara göre DOAK'lerin VKA'ya olan bazı üstünlükleri nedeniyle (hızlı etki başlangıcı, daha olumlu güvenlik profili, düzenli

takip gerektirmemesi ve daha az ilaç etkileşimi gibi) AF'si olan hastalarda kullanımları tavsiye edilmektedir.^{44,45} Ancak morbid obez hastalarda [beden kitle indeksi (BKİ) $>40 \text{ kg/m}^2$ veya $>120 \text{ kg}$] DOAK'lerin güvenliği ve etkinliği iyi tanımlanmamıştır ve sabit doz rejimlerinin bu hasta grubunda yetersiz antikoagülasyona yol açabileceğine dair endişeler vardır.⁴⁶ Bu nedenle morbid obez AF hastalarında, DOAK ajanlarının mevcut dozları ile yetersiz ilaç maruziyeti endişesinden dolayı kullanımı önerilmemiştir.⁴⁷ Ancak yapılan birçok çalışmada, kardiyovasküler hastalık/AF'si olan ve fazla kilolu/obez hastaların, daha zayıf hastalara kıyasla daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (obezite paradoksu).⁴⁸ DOAK'ler ile ilgili yapılan çalışmaların bir sistematik derlemesinde de obez hastaların normal kilodaki hastalara oranla İSE ve majör kanama riski daha düşük bulunmuştur.⁴⁹

Çeşitli BKİ kategorilerine göre AF hastalarında DOAK'ler ile varfarinin tedavi etkilerini karşılaştırmak ve antikoagüle edilen AF hastalarında obezite paradoksunun olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan bir metaanalizde (toplam 9 çalışma; 1 Faz III RKÇ, RKÇ'lerin 6 post hoc analizi ve 2 retrospektif kohort), normal kilo ile karşılaştırıldığında, düşük kilonun artmış İSE riski ile ilişkilendirildiği, fazla kilo veya obezitenin ise daha düşük İSE oranları ve tüm nedenlere bağlı daha az ölümlerle ilişkili bulunduğu görülmüştür (Tablo 3). Varfarin alan hastalarla karşılaştırıldığında, DOAK alan hastaların hepsi (düşük kilolu, normal kilolu veya fazla kilolu) düşük İSE riski ve majör kanama riskine sahipken, obez DOAK kullanıcılarında İSE ve majör kanama açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4). Bulgular neticesinde araştırmacılar bir obezite paradoksunun var olabileceği ve DOAK'lerin daha iyi bir güvenlik ve etkinlik profili sergileyebileceği sonucuna varmışlardır.⁵⁰

TABLO 2: Karaciğer hastalığı olan AF'li hastalarda DOAK'ler ile ilişkili HR.

	İskemik inme	Majör kanama	Intrakraniyal kanama	Gİ kanama
Genel, HR (%95 GA)	0,68 (0,54-0,86) $p=0,001$	0,74 (0,59-0,92) $p=0,017$	0,52 (0,44-0,61) $p<0,001$	0,89 (0,71-1,13) $p=0,345$
Karaciğer sirozu, HR (%95 GA)	-	0,51 (0,35-0,73) $p<0,001$	0,55 (0,32-0,95) $p=0,032$	0,56 (0,38-0,82) $p=0,003$
Aktif karaciğer hastalığı, HR (%95 GA)	-	0,60 (0,44-0,81) $p=0,001$	0,39 (0,23-0,65) $p<0,001$	-
Asyalı hastalar, HR (%95 GA)	-	0,70 (0,48-1,01) $p=0,055$	0,49 (0,40-0,59) $p<0,001$	-

AF: Atriyal fibrilasyon; DOAK: Direkt oral antikoagülan; HR: Tehlike oranı; Gİ: Gastrointestinal; GA: Güven aralığı.

TABLO 3: Normal ağırlık ile farklı ağırlıklara sahip hastalarda RR'nin karşılaştırılması.

Kilo durumu (BKİ)	İskemik inme ve sistemik emboli	Tüm nedenlere bağlı ölüm
Düşük (<18,5), RR (%95 GA)	1,98 (1,19-3,28)	-
Fazla (25 - <30), RR (%95 GA)	0,81 (0,71-0,91)	0,73 (0,64-0,83)
Obez (≥30), RR (%95 GA)	0,69 (0,61-0,78)	0,72 (0,66-0,79)

RR: Göreceli risk; BKİ: Beden kitle indeksi; GA: Güven aralığı.

TABLO 4: Farklı kilolarda varfarine kıyasla DOAK kullanımı ile ilişkili RR dağılımı.

Kilo durumu (BKİ)	Karşılaştırma	
	İskemik inme ve sistemik emboli	Majör kanama
Düşük (<18,5), RR (%95 GA)	0,61 (0,46-0,80)	0,67 (0,55-0,81)
Normal (18,5 - <25), RR (%95 GA)	0,72 (0,58-0,91)	0,72 (0,58-0,90)
Fazla (25 - <30), RR (%95 GA)	0,87 (0,76-0,99)	0,83 (0,71-0,96)
Obez (≥30), RR (%95 GA)	0,87 (0,73-1,04)	0,90 (0,81-1,01)

DOAK: Direkt oral antikoagülan; RR: Göreceli risk; BKİ: Beden kitle indeksi; GA: Güven aralığı.

AF olan morbid obez hastalarda VKA'ya kıyasla DOAK etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek ve DOAK'lerin obez olan ve olmayan hastalarda güvenlik ve etkinliğini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilen bir metaanalizin sonuçlarına göre: varfarin alan morbid obez AF'li hastalarla karşılaştırıldığında, DOAK alan hastaların İSE riskinde anlamlı bir fark bulunmazken (RR, 0,85, %95 GA: 0,56-1,29; çok düşük kesinlikte kanıt); majör kanama riski DOAK gruplarında daha düşük bulunmuştur (0,62 RR, %95 GA: 0,48-0,80; düşük kesinlikte kanıt). Obez olmayan hastalara kıyasla DOAK kullanan AF'si olan obez hastalarda İSE riski daha düşükken (RR, 0,77, %95 GA: 0,70-0,84; düşük kesinlikte kanıt), majör kanama riski açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (RR, 1,02, %95 GA: 0,94-1,09; düşük kesinlik kanıt). Primer analiz, morbid obez hastalarda kullanılan DOAK ve VKA arasında İSE riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, duyarlılık analizi, düşük kesinlikte kanıtlarla DOAK'lerin AF hastalarında VKA ile karşılaştırıldığında İSE riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (RR, 0,86, %95 GA: 0,77-0,96). Bu sonuçlara bakarak araştırmacılar, morbid obez hastalarda VKA yerine DOAK kullanma kararlarının birincil analizin kanıt düzeyinin düşük olmasını göz önüne alarak dikkatli bir şekilde verilmesi gerektiği, DOAK tedavisinin AF'li morbid obez hastalarda daha düşük bir majör kanama riski sunabileceği ve DOAK'lerin

obez ve obez olmayan hastalarda benzer bir güvenlik ve etkinlikte olabileceği sonucuna varmıştır.⁵¹

Sonuçlara göre obez hastaların seçilen ajandan bağımsız olarak antikoagülasyon tedavisinden yarar gördüğünü (normal veya düşük kilolu hastalara göre obezite paradoksu) ve DOAK ajanlarının obez hastalarda benzer şekilde varfarin tedavisinden daha olumlu bir profil sergilediğini gösterse de (hem güvenlik hem de etkinlik parametrelerinde), var olan kanıtların düşük kalitede olduğu ve dolayısıyla bu hasta gruplarına özgü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

AF HASTALARINDA DOAK'LER İLE VARFARİN TEDAVİSİNİN KIRIK RİSKİ AÇISINDAN KIYASLANMASI

Yağda çözünen bir vitamin olan ve koagülasyonda önemli bir role sahip olan K vitamininin, yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kemik kırığını önlediği gösterilmiştir.^{52,53} Varfarin tedavisinin ise vitamin K epoksit redüktazı inhibe ederek ve redükte K vitamini düzeylerini azaltarak, γ -glutamil karboksilaz enzimini suprese ettiği gösterilmiştir.⁵⁴ Bu enzimin ayrıca osteokalsin dâhil bazı proteinleri karboksilleyerek kemik dokusunun mineralizasyonunu düzenlediği gösterilmiştir.⁵⁵ Ancak varfarinin kemik metabolizması üzerindeki etkisine dair kanıtlar tutarsızlık göstermektedir. Bazı çalışmalar, varfa-

rinin kemik hacminde ve gücünde azalmaya yol açtığını bildirirken, diğerleri kemik üzerinde belirgin bir etki bildirmemiştir.⁵⁶ DOAK ajanlarının ise kemik kırığı üzerindeki etkileri henüz tanımlanmamıştır. Yapılan bir metaanalizin sonuçlarına göre DOAK'lerin, varfarine nispeten daha düşük bir kırık riski ile ilişkili oldukları görülmüştür.⁵⁷ Ancak bu sonuç, DOAK'lerin varfarine kıyasla kırık riski açısından söz konusu farklılığı göstermeyen gerçek yaşam verileri ile çelişmektedir.⁵⁸

Varfarin ve DOAK ajanları arasındaki kırık ilişkisini/farklılığını inceleyen güncel bir metaanalizde (10 çalışma; 1 RKC alt grup analizi ve 9 gözlemsel çalışma), antikoagulan alan AF hastalarında, DOAK kullanıcılarının, cinsiyetten bağımsız olarak kırık riski, [erkekler (RR, 0,79; %95 GA: 0,67-0,92) ve kadınlar (RR, 0,71; %95 GA: 0,57-0,89)], VKA kullanıcılarına göre (RR, 0,80; %95 GA: 0,70-0,91) daha düşük bulunmuştur. Benzer sonuçlar, osteoporotik kırık (RR, 0,63; %95 GA: 0,47-0,84) ve kalça/pelvik kırığı (RR, 0,88; %95 GA: 0,79-0,97) risklerinde de bulunmuştur. DOAK ajanları arasında da söz konusu ilişkiye bakılan analizde, apiksaban (RR, 0,75; %95 GA: 0,60-0,92) ve rivaroksaban kullanımıyla (RR, 0,73; %95 GA: 0,61-0,88), (ancak dabigatran ve edoksaban değil), varfarine kıyasla daha düşük kırık riski bulunmuştur.⁵⁹ Güncel metaanaliz kanıtları bize DOAK kullanımının genel kırık olaylarının insidansında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir; fakat

daha fazla prospektif çalışmaların bu bulguları doğrulaması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; İpek Midi; **Tasarım:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; İpek Midi; **Denetleme/Danışmanlık:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; İpek Midi; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; **Analiz ve/veya Yorum:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; **Kaynak Taraması:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; **Makalenin Yazımı:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; **Eleştirel İnceleme:** Yunus Emre Ayhan, Duygu Ünder; Enes Emir İlerler; Mesut Sancar; İpek Midi.

KAYNAKLAR

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):599. [PubMed]
2. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):502-10. [Crossref] [PubMed]
3. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC. Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):617. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67. [Crossref] [PubMed]
5. Owens RE, Kabra R, Oliphant CS. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):407-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, Giannakoulas G, Pipilis A, Tsvigoulis G, et al. Direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: practical considerations on the choice of agent and dosing. *Cardiology.* 2018;140(2):126-32. [Crossref] [PubMed]
7. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017559. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018;154(5):1121-201. [Crossref] [PubMed]
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. [Crossref] [PubMed]
10. Russo V, Bianchi V, Cavallaro C, Vecchione F, De Vivo S, Santangelo L, et al. Efficacy and safety of dabigatran in a "real-life" population at high thromboembolic and hemorrhagic risk: data from MonaldiCare registry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3961-7. [PubMed]

11. Russo V, Attena E, Mazzone C, Melillo E, Rago A, Galasso G, et al. Real-life performance of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation: a multi-center propensity score-matched cohort study. *Clin Ther.* 2019;41(8):1598-604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ.* 2002;325(7371):1022-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002776. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011373. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Reers S, Karanatsios G, Borowski M, Kellner M, Reppel M, Waltenberger J. Frequency of atrial thrombus formation in patients with atrial fibrillation under treatment with non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2018;23(1):49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Bertaglia E, Anselmino M, Zorzi A, Russo V, Toso E, Peruzza F, et al. NOACs and atrial fibrillation: incidence and predictors of left atrial thrombus in the real world. *Int J Cardiol.* 2017;249:179-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, Charløt MG, Olsen AM, Bretler DM, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1886-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1370-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *Am J Cardiol.* 2019;123(12):2051-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;81:209-214. Erratum in: *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;83:338. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(37):3096. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):157-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1335-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI steering committee and investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Khan SU, Osman M, Khan MU, Khan MS, Zhao D, Mamas MA, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):474-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. De Rosa S, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Dual anti-thrombotic treatment with direct anticoagulants improves clinical outcomes in patients with Atrial Fibrillation with ACS or undergoing PCI. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235511. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(10):530-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. De Caterina R, Camm AJ. What is "valvular" atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur. Heart J.* 2014;35(47):3328-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Tang LL, Liang SW, Shi HL, Ye JJ. Comparison of outcomes of direct-acting oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in patients with bioprosthetic heart valves or valve repair: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(15):5006-17. [[PubMed](#)]
36. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2204-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(6):627-34. Erratum in: *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(7):879. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavnani N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the united states. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29. Erratum in: *Circulation.* 2018;138(15):e425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132(9):1078-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53(2):362-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2017;66(6):1313-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

42. Huang ZC, Li CQ, Liu XY, Cao ZC, Jia HY, Dong Y, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(6):1205-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Büller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res.* 2018;170:102-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. [[PubMed](#)]
45. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017;359:j5058. Erratum in: *BMJ.* 2017;359:j5631. Erratum in: *BMJ.* 2018;361:k2295. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2019;53(2):165-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1308-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? a systematic review and meta-analysis of non-vitamin k antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke.* 2017;48(4):857-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(1):51-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Thangjui S, Kewcharoen J, Yodsuan R, Trongtorsak A, Thyagaturu H, Shrestha B, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(4):325-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kuribayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(3):219-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256-61. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):875-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Suttie JW. Warfarin and the biology of the vitamin K dependent proteins. In: Wessler S, Becker CG, Nemerson Y, eds. *The New Dimensions of Warfarin Prophylaxis.* 1st ed. New York: Springer Science & Business Media; 1987. p.3-16.
55. Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, et al. Osteoblast-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display enhanced bone formation with aberrant mineralization. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1245-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Haffa A, Krueger D, Bruner J, Engelke J, Gundberg C, Akhter M, et al. Diet- or warfarin-induced vitamin K insufficiency elevates circulating undercarboxylated osteocalcin without altering skeletal status in growing female rats. *J Bone Miner Res.* 2000;15(5):872-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Gu ZC, Zhou LY, Shen L, Zhang C, Pu J, Lin HW, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin at risk of fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2018;9:348. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Chamberlain AM, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):238. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Wu X, Hu L, Liu J, Gu Q. Association of direct oral anticoagulants vs. Vitamin K antagonists with fractures in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:713187. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]