

# Koncept modifikacije doze oralnih antikoagulantnih lekova radi smanjenja rizika od hemoragijskih komplikacija – Kako odabrati pravu dozu?

Tatjana S. Potpara<sup>1,2</sup>, Gregory Y.H. Lip<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

<sup>3</sup>University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

Jedna od vodećih poteškoća tokom dugoročne terapije antagonistima vitamina K jeste velika varijabilnost intenziteta antikoagulantnog efekta ovih lekova koja zavisi od individualnih genetskih karakteristika bolesnika, ishrane, konzumacije alkohola i istovremene primene drugih lekova. Zbog toga su redovna kontrola INR-a (International Normalized Ratio) i podešavanje doze varfarina (ili drugih antagonista vitamina K) prema dobijenim vrednostima INR-a neophodni za postizanje zadovoljavajuće dugoročne tromboprotifikacije. Česte oscilacije vrednosti INR-a van terapijskog opsega 2.0–3.0 i posledično nizak TTR povećavaju rizik i od tromboembolijskih i od hemoragijskih komplikacija, a mnogi bolesnici zbog obaveznih redovnih kontrola i vađenja krvi vremenom odstaju od oralne antikoagulantne terapije<sup>1–4</sup>.

Potruga za novim oralnim antikoagulantima je upravo zbog toga i započela, sa ciljem da se formulišu lekovi koji bi bili jednako efikasni kao antagonisti vitamina K, ali po mogućstvu bezbedniji i jednostavniji za dugoročnu primenu (to jest, sa stabilnim, dozno-proporcionalnim antikoagulantnim efektom koji ne zavisi previše od načina ishrane i drugih lekova) i koji bi se primenjivali u fiksnoj dozi, bez potrebe za laboratorijskom kontrolom jačine njihovog antikoagulantnog dejstva<sup>5</sup>. Prema trenutno dostupnim podacima, čini se da su sa NOAK ovi ciljevi u velikoj meri postignuti<sup>6</sup>. Pre svega, sada su nam dostupni oralni antikoagulantni lekovi koji su daleko bezbedniji od antagonista vitamina K, pre svega u pogledu rizika od najteže, često i fatalne hemoragijske komplikacije antikoagulantne terapije – intracerebralne hemoragije. Efikasnost ovih lekova je manje-više slična kao efikasnost antagonista vitamina K, interakcije sa hranom nema, a broj klinički relevantnih interakcija sa drugim lekovima je daleko manji nego kod antagonista vitamina K<sup>5,7,8</sup>.

Međutim, što se tiče doziranja NOAK i eventualne laboratorijske kontrole krvi kod bolesnika koji uzimaju neki od ovih lekova, trenutno dostupni podaci nagoveštavaju da još uvek nismo pronašli „univerzalnu veličinu ode-la“ za sve bolesnike sa AF. Naime, sve randomizovane kliničke studije koje su ispitivale efikasnost i bezbednost inhibitora aktiviranog faktora X (ROCKET-AF – rivaroxaban, ARISTOTLE – apixaban i ENGAGE-AF – edoxaban) u poređenju sa varfarinom kod bolesnika sa AF u suštini su testirale i modifikaciju doze NOAK u zavisnosti od

određenih kliničkih karakteristika bolesnika, a principi modifikacije doze NOAK bili su definisani protokolom date studije [9–11]. Nasuprot tome, u RE-LY studiji koja je ispitivala efikasnost i bezbednost dve doze direktnog oralnog inhibitora trombina – dabigatrana kod bolesnika sa AF (150 mg i 110 mg dva puta dnevno), protokolom nije bila predviđena redukcija doze dabigatrana i bolesnici su nezavisno od kliničkih karakteristika randomizovani na jednu od dve ispitivane doze leka<sup>12</sup>.

U ovom preglednom članku navedeni su kriterijumi za redukciju doze ispitivanog NOAK u svakoj od ovih randomizovanih studija, a zatim su razmatrane moguće kliničke implikacije odgovarajućeg terapijskog režima NOAK, shodno postignutim rezultatima u odgovarajućoj randomizovanoj kliničkoj studiji.

## Rivaroxaban (ROCKET-AF)

U ROCKET-AF studiji bolesnici su randomizovani na rivaU ROCKET-AF studiji bolesnici su randomizovani na rivaroxaban 20 mg jednom dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0. Doza rivaroxabana je pri randomizaciji bila smanjena na 15 mg jednom dnevno samo kod bolesnika sa redukovanim bubrežnom funkcijom, odnosno kreatinin klirensom (CrCl) manjim od 50mL/min. (30–49mL/min.) [11]. Od ukupno 7111 bolesnika randomizovanih na rivaroxaban, 1474 bolesnika (20.7 %) je dobilo redukovanu dozu rivaroxabana od 15 mg jednom dnevno [13]. Svi efekti rivaroxabana bili su konzistentni nezavisno od doze leka, odnosno nije bilo statistički značajne interakcije između doze rivaroxabana (20 mg ili 15 mg jednom dnevno) i efikasnosti i bezbednosti u odnosu na varfarin.

Jednostavan princip selekcije bolesnika kod kojih je potrebna redukovana doza rivaroxabana i konzistentnost efekata obe doze leka u ROCKET-AF studiji daju dobru osnovu za pravilnu primenu rivaroxabana u kliničkoj praksi, prema protokolu koji se lako pamti i ne ostavlja previše prostora za grešku pri izboru doze leka.

## Apixaban (ARISTOTLE)

U ARISTOTLE studiji bolesnici sa AF su randomizovani na apixaban 5 mg dva puta dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0

do 3.0. Doza apixabana je pri randomizaciji redukovana na 2.5 mg dva puta dnevno kod bolesnika kod kojih su bila prisutna dva od sledeća tri kriterijuma: životno doba od  $\geq 80$  godina, telesna težina  $\leq 60$  kg ili serumski kreatinin  $\geq 1.5$  mg/dL (133  $\mu$ mol/L), odnosno kod ukupno 428 bolesnika (4.7 %) randomizovanih na apixaban<sup>10</sup>. Svi efekti apixabana bili su konzistentni nezavisno od doze leka, odnosno nije bilo statistički značajne interakcije između doze apixabana (5 mg ili 2.5 mg dva puta dnevno) i efikasnosti i bezbednosti u odnosu na varfarin<sup>14</sup>. Mada je princip po kome se vrši izbor doze apixabana za tromboprolifaksu u AF nešto zahtevniji za pamćenje u odnosu na pravilo u ROCKET-AF studiji, konzistentni efekti obe doze apixabana u ARISTOTLE studiji, sa značajno boljom efikasnošću i većom bezbednošću apixabana u odnosu na varfarin, uključujući i redukciju ukupnog mortaliteta kod bolesnika na apixabanu, pružaju dovoljno osnova za trud da se terapijski pristup testiran u ARISTOTLE studiji što tačnije prenese u svakodnevnu kliničku praksu.

### Edoxaban (ENGAGE-AF)

U ENGAGE-AF studiji bolesnici su randomizovani na edoxaban 60 mg jednom dnevno, edoxaban 30 mg jednom dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0. U obe grupe bolesnika randomizovanih na edoxaban, doza edoxabana je pri randomizaciji redukovana na polovinu početne vrednosti ukoliko je kod bolesnika bio prisutan jedan od sledećih kriterijuma: CrCl  $< 50$  mL/min. (30–49 mL/min.), telesna težina  $\leq 60$  kg ili konkomitantna primena verapamila, kinidina ili dronedarona<sup>11</sup>.

Za razliku od ROCKET-AF i ARISTOTLE studije, gde je redukcija doze leka bila moguća samo pri randomizaciji, kriterijumi za redukciju početne doze edoxabana u ENGAGE-AF studiji važili su tokom celog perioda praćenja i redukcija doze leka je bila moguća u bilo kom trenutku tokom celog perioda studije, pod uslovom da je ispunjen jedan od tri kriterijuma za redukciju doze edoxabana. Pored toga, naknadno je bilo moguće smanjenu dnevnu dozu povećati na početnu dozu leka ukoliko je razlog za redukciju prestao da važi (na primer, ukoliko je dronedaron isključen iz terapije).

Sve u svemu, bolesnici u ENGAGE-AF studiji mogli su dobijati jednu od tri doze edoxabana: 60mg jednom dnevno, 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno. Ukupno 5330 bolesnika (25.3 %) je dobilo redukovanu dozu edoxabana ili placebo. Posle randomizacije, redukcija doze je u daljem toku studije primenjena kod 1.7 % bolesnika, a povećanje doze kod 1.2 %, sa sličnom učestalošću u sve tri terapijske grupe u studiji<sup>11</sup>. Sve analize po završetku studije rađene su prema randomizacionim grupama, a ne prema stvarnoj dozi edoxabana/placeba koju je dati bolesnik dobijao tokom studije. Na taj način je u ENGAGE-AF studiji testiran princip „klizajućeg“ doziranja edoxabana, što je jedinstveni pristup doziranju NOAK u do sada objavljenim randomizovanim kliničkim studijama o tromboprolifaksi u AF.

Oba dozna režima edoxabana bila su neinferiorna u odnosu na varfarin u prevenciji bilo kojeg moždanog udara ili sistemskih tromboembolija, sa značajno manjom uče-

stalošću velikih hemoragijskih događaja i sa značajno manjim kardiovaskularnim mortalitetom u odnosu na varfarin<sup>11</sup>. Postojala je statistički značajna interakcija između redukcije doze edoxabana i učestalosti velikih krvarenja, na taj način što je efekat na smanjenje učestalosti velikih krvarenja sa edoxabanom u odnosu na varfarin bio statistički značajno veći kod bolesnika koji su pri randomizaciji podvrgnuti redukciji početne doze edoxabana u odnosu na bolesnike koji su dobili dozu edoxabana predviđenu randomizacijom.

Terapijski pristup doziranju NOAK testiran sa edoxabanom u ENGAGE-AF studiji, mada na prvi pogled komplikovan, zapravo omogućava dodatno prilagođavanje doze oralnog antikoagulansa kliničkim karakteristikama bolesnika i trenutnim kliničkim okolnostima, što može da ima vrlo povoljne efekte na prevenciju neželjenih ishoda (kako tromboembolijskih, tako i hemoragijskih). Sa druge strane, kliničaru je olakšano da u strahu od pojave hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije (koji ne mora uvek odgovarati realnom hemoragijskom riziku kod datog bolesnika) podlegne iskušenju da nepotrebno propiše manju dozu NOAK od optimalne izlažući na taj način bolesnika nepotrebnom riziku od tromboembolijskih događaja usled insuficijentne tromboprolifakse, a ne smanjujući značajno osnovni rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije, koji je uzgred budi rečeno kod većine bolesnika sa AF niži od tromboembolijskog rizika<sup>8,15–17</sup>. Neosnovanu primenu redukovanih doza NOAK svakako treba izbegavati u kliničkoj praksi.

### Dabigatran (RE-LY)

U RE-LY studiji bolesnici su randomizovani na dabigatran 150 mg dva puta dnevno, dabigatran 110 mg dva puta dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0 i nije bilo predviđeno smanjenje početne doze dabigatrana pri randomizaciji (a ni u daljem toku studije) bez obzira na individualne kliničke karakteristike bolesnika uključenih u studiju<sup>12</sup>. Na osnovu naknadnih subanaliza RE-LY studije preporučeno je da se kod starijih osoba ( $> 75$ –80 godina), kao i kod osoba sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCl 30–49 mL/min.) i povećanim hemoragijskim rizikom primenjuje isključivo dabigatran 110 mg dva puta dnevno<sup>18,19</sup>, a isto važi i za bolesnike sa AF koji istovremeno uzimaju verapamil (klinički značajna interakcija sa dabigatranom)<sup>19</sup>.

### Da li je to sve?

Na ovaj način posmatrano, donošenje odluke o dozi izabranog NOAK ne izgleda previše zahtevno za kliničara. Potrebno je poznavati sledeće parametre:

- demografske karakteristike bolesnika (godine starosti
  - za apixaban i dabigatran i telesnu težinu – za apixaban, dabigatran i edoxaban),
- konkomitantnu terapiju (na primer, verapamil, dronedaron, kinidin) od značaja za dejstvo NOAK (ovaj podatak je od značaja za izbor doze dabigatrana i edoxabana) i nivo kreatinina u serumu, kao i klirens kreatinina (od značaja za izbor doze sva četiri NOAK).

Svi pomenuti parametri su lako dostupni u dnevnoj kliničkoj praksi – potreban je samo razgovor sa bolesnikom

i rutinska biohemijska analiza krvi, a krajnja odluka se donosi na osnovu kompletne anamneze, pregleda i laboratorijskih analiza (koji treba da pruži i sve ostale podatke od značaja za odluku o započinjanju bilo koje oralne antikoagulantne terapije, kao što je na primer krvna slika, biohemijski pokazatelji funkcije jetre itd.).

Međutim, nedavno objavljeni podaci otvaraju jedan novi ugao gledanja na doziranje NOAK. Naime, prema unapred planiranom protokolu RE-LY studije, meren je nivo dabigatrana u plazmi učesnika studije, a potom je analizirana povezanost koncentracije dabigatrana u plazmi sa ishodima RE-LY studije (ishemijski moždani udar ili sistemske tromboembolije i velika krvarenja). Ukratko, koncentracija dabigatrana je izmerena kod 9183 učesnika RE-LY studije, a u ovoj podgrupi je do kraja studije zabeleženo 112 ishemijskih moždanih udara ili sistemskih tromboembolija (1.3 %) i 323 velika krvarenja (3.8 %). Očekivano, koncentracija dabigatrana u plazmi je bila dozno-zavisna, ali su se izmerene vrednosti više nego petostruko razlikovale od bolesnika do bolesnika, sa značajnim preklapanjima između doze od 150 mg i 110 mg dva puta dnevno kod oko 70 % bolesnika, što u kontekstu rezultata RE-LY studije indirektno ukazuje na širok terapijski opseg dabigatrana. Pored toga, individualna koncentracija dabigatrana u plazmi zavisila je od bubrežne funkcije, životnog doba, telesne težine i ženskog pola (multivarijantna analiza)<sup>20</sup>.

Terapijska koncentracija dabigatrana u plazmi bila je statistički značajno povezana sa svim ishodima RE-LY studije kako u pogledu efikasnosti tako i bezbednosti. Međutim, nije se mogla izdvojiti nijedna vrednost koncentracije dabigatrana u plazmi koja bi pružila optimalan odnos efikasnosti i bezbednosti svim bolesnicima. Naprotiv, kako su sami autori ove analize sugerisali u zaključku, mnogi bolesnici kod kojih je povećan rizik od ishemijskih i/ili hemoragijskih događaja (na primer, starije osobe ili bolesnici sa umereno redukovanom bubrežnom funkcijom) imali bi značajnu korist od individualne modifikacije doze dabigatrana radi optimalne ekspozicije leku. Nažalost, esej za određivanje koncentracije dabigatrana u plazmi nije dostupan u rutinskoj kliničkoj praksi, a malo je verovatno i da će biti u skorijoj budućnosti. U međuvremenu, ukoliko je dabigatran odabran za trombopofilksu u AF, kliničko odlučivanje o dozi dabigatrana treba da se bazira na kliničkim karakteristikama bolesnika i laboratorijskim pokazateljima funkcije bubrega, uz česte kontrole bubrežne funkcije kod starijih osoba i bolesnika sa umereno redukovanom bubrežnom funkcijom, uz nadu da smo visokorizičnim bolesnicima pružili optimalnu zaštitu i od tromboembolijskih i od hemoragijskih komplikacija.

Uz gred, pokazalo se i da je individualna ekspozicija aktivnom metabolitu dabigatrana značajno povezana sa genetskim karakteristikama datog bolesnika. Naime, kod skoro trećine učesnika RE-LY studije koji su podvrgnuti genetskoj analizi (ukupno 2944 bolesnika) postojao je genski polimorfizam povezan sa smanjenom ekspozicijom leku. Prema rezultatima ove subanalize, genetski determinisana smanjena ekspozicija dabigatranu bila je povezana sa smanjenim rizikom od hemoragijskih događaja bez smanjenja efikasnosti (to jest, dejstva na učestalost ishemijskog moždanog udara)<sup>21</sup>.

Međutim, ova subanaliza je imala više nego skromnu statističku snagu, daleko od dovoljne da omogući relevantno zaključivanje o uticaju genetski determinisanih razlika u ekspoziciji datoj dozi dabigatrana na kvalitet zaštite od ishemijskih tromboembolijskih komplikacija, to jest, na efikasnost dabigatrana kod datog bolesnika. Autori ove subanalize na kraju su sugerisali da bi rutinska genotipizacija bolesnika sa AF kod kojih je planirano lečenje dabigatranom značajno doprinela boljem izboru doze koja bi individualnom bolesniku pružila optimalni efekat u pogledu efikasnosti i bezbednosti dabigatrana.

## Nazad u kliničku stvarnost

Visoko personalizovana trombopofilaksa kod bolesnika sa AF nesumnjivo pruža najbolju moguću zaštitu od komplikacija same aritmije (ishemijski moždani udar i sistemske tromboembolije), kao i od komplikacija terapije (hemoragije povezane sa primenom oralnih antikoagulantnih lekova). Međutim, malo je verovatno da će merenje koncentracije NOAC u plazmi na početku i tokom lečenja i/ili genotipizacija pre početka terapije ikada postati široko rasprostranjen terapijski standard u rutinskoj svakodnevnoj kliničkoj praksi, čak i u visoko razvijenim zemljama. Mnogo je realnije uzdati se u kliničke i demografske karakteristike bolesnika i jednostavne, lako dostupne biohemijske parametre. Sve dok su ovi parametri dovoljni za adekvatan izbor optimalne doze NOAK u rutinskoj kliničkoj praksi, bez potrebe da se poseže za komplikovanim i skupim ispitivanjima kako bi se obezbedio optimalan efekat terapije, NOAK ostaju lekovi izbora za optimalnu prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF

## Literatura

1. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharmaceut Design* 2010; 16: 3455-71.
2. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet neurology* 2007; 6: 981-93.
3. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-107.
4. Wilke T, Groth A, Mueller S et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1053-65.
5. Husted S, De Caterina R, Andreotti F et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014; 111: 781-2.
6. Schulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014; 111: 575-82.
7. Huber K, Connolly SJ, Kher A et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Practice* 2013; 67: 516-26.
8. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-9.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.

10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 1139-51.
13. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *N Engl J Med* 2011; 32: 2387-94.
14. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2141-7.
15. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-77.
16. Gallego P, Roldan V, Marin F et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1189-98.
17. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997-1011.
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
20. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321-8.
21. Pare G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013; 127: 1404-12.

## Abstract

### ***The concept of dose modification for lowering the risk of bleeding with non-vitamin K oral anticoagulant drugs – How to choose the right dose?***

Tatjana S. Potpara<sup>1,2</sup>, Gregory Y.H. Lip<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, <sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

<sup>3</sup>University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

*Variable intensity of anticoagulant effect with oral vitamin K antagonists (VKA), which may be aggravated by diet, alcohol consumption and concomitant drug therapy necessitates regular laboratory monitoring of anticoagulant intensity and VKA dose adjustments. Frequent oscillations of the International Normalized Ratio (INR) values outside the therapeutic range and resultant low Time in therapeutic Range (TTR) increase the risk of both thromboembolic and bleeding events, and many patients eventually stop taking VKA after some time.*

*Those were the reasons that prompted the search for alternative oral anticoagulant drugs. It was never about efficacy, but a more convenient (and possibly safer) therapy has been searched for, which would allow for a fixed dosing without the need for routine laboratory monitoring of anticoagulant effect due to stable, dose-dependent anticoagulation. Now it seems that these aims have been achieved, at least partly. Since recently, we have oral anticoagulant drugs which are much safer than VKAs, particularly in terms of significantly reduced risk of the most serious, often fatal haemorrhagic complication of oral anticoagulant therapy – intracerebral haemorrhage. Efficacy of these ‘new’ drugs – non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) is more or less similar to the efficacy of VKAs, with no food interaction and fewer clinically relevant interactions with other drugs as compared to warfarin and other VKAs.*

*However, with respect to the dosing of NOACs and the need for blood analyses in patients taking a NOAC, available data suggest that we might not have not found the ‘one size fits all’ jacket yet. In essence, all randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of oral direct factor Xa inhibitors versus warfarin for stroke prevention in AF (ROCKET-AF – rivaroxaban, ARISTOTLE – apixaban and ENGAGE-AF – edoxaban) also tested the NOAC dose modifications in relation to certain clinical characteristics of the patient, and the principles of dose modifications were pre-defined by the study protocol. In contrast, the RE-LY study tested efficacy and safety of the two doses of oral direct thrombin inhibitor dabigatran (110 mg or 150mg twice daily) with no dose modification, irrespective of the patient characteristics.*

*In this commentary we discuss the principles of NOACs individual dose selection for stroke prevention in AF in the context of recently published data.*